

Universidad Técnica Federico Santa María

Departamento de Electrónica

Doctorado en Ingeniería Electrónica

VALIDACIÓN DE MODELOS NEUROCOMPUTACIONALES
DEL CONTROL MOTOR DE LA VOZ HUMANA USANDO
ELECTROENCEFALOGRAFÍA Y ALGORITMOS BIOINSPIRADOS

Tesis Doctoral presentada

a la Universidad Técnico Federico Santa María por

Jhosmary Cuadros Castro

Como requisito parcial para optar al título de

Doctora en Ingeniería Electrónica

Realizado con la tutoría del Profesor

Matías Zañartu

Agosto 2023



AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR MONOGRAFÍA ACADÉMICA

1.- Identificación del Autor

Nombre del Autor(a):	Jhosmary Cuadros Castro	
Carrera:	Doctorado en Ingeniería Electrónica	RUT: 25.685.411-2
Teléfono/Celular:	930624381	E-mail: jhosmary.cuadros@sansano.usm.cl
Dirección:	..Amalia Paz 436, Cerro Placeres	

2.- Identificación de la Publicación

Título de la Publicación:	Validación de Modelos Neurocomputacionales del control motor de la voz humana usando Electroencefalografía y algoritmos bioinspirados	
Campus/Sede:	Casa Central Valparaíso	Departamento/Área: Electrónica
Carrera:	Doctorado en Ingeniería Electrónica	Profesor Guía: Dr. Matías Zañartu
Palabras Clave (separar por comas):	retroalimentación auditiva, DIVA, LaDIVA, formantes	
Uso interno Biblioteca		
Código de barra:	Fecha de Ingreso a RI:	

3.- Autorización a Publicar

En conformidad a las Leyes 17.336 sobre "Propiedad Intelectual" y 20.435 que modifica la anterior, en mi calidad de Autor de la obra antes identificada, informo a la Dirección de Información y Documentación Bibliográfica Institucional (DIDBI) mi decisión acerca de publicar en formato digital mi **Monografía Académica (Tesis/Trabajo de Título/Memoria)**:

Autorizo a que se publique en (favor marcar con X una de las categorías):	
<input checked="" type="checkbox"/>	A. Internet abierta www.repositorio.usm.cl y otros repositorios a que la USM se adscriba
<input type="checkbox"/>	B. Solamente disponible para consulta en sala (<i>opción por defecto</i>)
<input type="checkbox"/>	C. Documento con embargo de publicar hasta(mes/año).

4.- Unidad Académica avala la publicación

El Profesor Guía que suscribe en representación del Departamento/Carrera, en virtud de la calidad técnica y originalidad del documento, determina (marcar con X una opción)X.. Si No, respaldar, la publicación abierta en Internet, o el embargo solicitado, dadas las siguientes razones:

.....

.....

Fecha: 30/08/2023	Nombre: Matías Zañartu	Nombre: Yerko Ireland <small>Uso interno</small>
	Fecha: 30/08/2023	Fecha: 03/04/24
Firma:	Firma:	Firma: yig
Firma del Autor y Fecha	Profesor Guía	Catalogador Monografía

Universidad Técnica Federico Santa María

Departamento de Electrónica

Doctorado en Ingeniería Electrónica

VALIDACIÓN DE MODELOS NEUROCOMPUTACIONALES
DEL CONTROL MOTOR DE LA VOZ HUMANA USANDO
ELECTROENCEFALOGRAFÍA Y ALGORITMOS BIOINSPIRADOS

Esta Tesis de Doctorado ha sido aprobada en nombre del departamento de Electrónica por el siguiente jurado examinador:

Dra. María José Escobar (Universidad Técnica Federico Santa María, Chile)

Miembro Principal

Dr. Pavel Prado (Universidad San Sebastián, Chile)

Miembro Principal

Dr. Gabriel Alzamendi (Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina)

Miembro Principal

Dr. Matías Zañartu (Universidad Técnica Federico Santa María, Chile)

Miembro Principal-Tutor

Fecha: Agosto 2023

Agradecimientos

En estas líneas, quisiera agradecer especialmente a las personas y a aquellas instituciones involucrados en esta investigación. También quiero extender mi agradecimiento a todas las personas que de alguna u otra manera me brindaron su apoyo durante la realización de este trabajo.

A mis tutores, Matías Zañartu, Pavel Prado, Eduardo Martínez y María Cristina Riff por su paciencia, sabiduría, orientación y consejos en el momento justo.

A los miembros del jurado María José, Gabriel Alzamendi, y mis tutores, por aceptar ser parte del comité con tanta premura, aún cuando sus agendas siempre están copadas.

A mis compañeros del VPLab, del AC3E y a los participantes por su apoyo.

A Gabriel Alzamendi, Hasini Weerathunge, Juan Pablo (JP), Rodrigo, Lucia, Christian, Grace, Mónica y José por su compañía y apoyo.

Agradezco a la Universidad Técnico Federico Santa María, a través de la comisión de becas y el Departamento de Electrónica, por la confianza así como la colaboración brindada.

A la Universidad Nacional Experimental del Táchira, en especial al Decano de Investigación Luis Villanueva, a la prof. Blanca Guillén por su paciencia, consideración y apoyo.

A mi familia, quienes pusieron siempre mis necesidades por encima de las suyas.

Al Centro Basal AC3E (ANID FB0008) y a los proyectos FONDECYT 1191369 y 1230828 por permitirme usar sus instalaciones y equipamiento y por el financiamiento complementario otorgado.

A mis ángeles de 2 y 4 patitas.

Resumen

El modelo neurocomputacional *Directions into Velocities of Articulators* (DIVA) fue desarrollado para abordar diversos aspectos de la producción y adquisición del habla normal y con trastornos. Los sustratos neurales de DIVA fueron establecidos mediante resonancia magnética funcional (fMRI), lo que proporcionó una validación fisiológica del modelo. Este estudio presenta EEG_DIVA, una extensión de DIVA que utiliza electroencefalografía (EEG) para aprovechar la alta resolución temporal y la amplia disponibilidad del EEG en comparación con fMRI. Para el desarrollo de EEG_DIVA, se derivaron señales similares al EEG a partir de las ecuaciones originales que describen la actividad de los diferentes mapas de DIVA. Se generó un EEG sintético asociado con la emisión de sílabas cuando se simuló un feedback auditivo sin perturbaciones y perturbaciones del feedback auditivo (perturbaciones del primer formante). Los mapas de activación cortical derivados del EEG sintético se asemejaron estrechamente a los del modelo DIVA original. Para validar EEG_DIVA, se adquirió el EEG de individuos con voces típicas ($N = 30$) durante un paradigma de feedback auditivo alterado. Los mapas de actividad cerebral empírica resultantes se superpusieron significativamente con los predichos por EEG_DIVA. El enfoque de validación también se empleó para el modelo LaDIVA el cual incluye información de la componente laríngea. También se validó preliminarmente el toolbox desarrollado que integra en una interfaz amigable un método de solución inversa llamado *Bayesian Model Averaging*. Estos avances sientan las bases para un marco completo de neuroinformática que puede guiar intervenciones personalizadas para tratar trastornos del habla y la voz. En conjunto con otras extensiones recientes del modelo, EEG_DIVA y EEG_LaDIVA sientan las bases para construir un marco neurocomputacional completo para abordar los

trastornos vocales y del habla, lo que puede guiar intervenciones personalizadas basadas en modelos.

Palabras Claves: *retroalimentación auditiva, compensación vocal, primer formante, frecuencia fundamental, modelo DIVA, modelo LaDIVA.*

Abstract

The neurocomputational model Directions into Velocities of Articulators (DIVA) was developed to account for various aspects of normal and disordered speech production and acquisition. The neural substrates of DIVA were established through functional magnetic resonance imaging (fMRI), providing physiological validation of the model. This study introduces DIVA_EEG an extension of DIVA that utilizes electroencephalography (EEG) to leverage the high temporal resolution and broad availability of EEG over fMRI. For the development of DIVA_EEG, EEG-like signals were derived from original equations describing the activity of the different DIVA maps. Synthetic EEG associated with the utterance of syllables was generated when both unperturbed and perturbed auditory feedback (first formant perturbations) were simulated. The cortical activation maps derived from synthetic EEG closely resembled those of the original DIVA model. To validate DIVA_EEG, the EEG of individuals with typical voices ($N = 30$) was acquired during an altered auditory feedback paradigm. The resulting empirical brain activity maps significantly overlapped with those predicted by DIVA_EEG. The validation approach was also employed for the LaDIVA model, which includes information about the laryngeal component. Additionally, the developed toolbox, which integrates a user-friendly inverse solution method called Bayesian Model Averaging, was preliminarily validated. These advancements lay the groundwork for a comprehensive neuroinformatics framework that can guide personalized interventions to treat speech and voice disorders. Along with other recent model extensions, EEG_DIVA and EEG_LaDIVA set the foundation for constructing a complete neurocomputational framework to address vocal and speech disorders, providing guidance for personalized model-driven interventions.

Keywords: auditory feedback, vocal compensation, first formant, fundamental frequency, DIVA model, LaDIVA model.

Índice general

1. Introducción	2
1.1. Motivación	2
1.2. Objetivos	4
1.2.1. Objetivo general	4
1.2.2. Objetivos específicos	4
1.3. Hipótesis	4
1.3.1. Contribución original	5
1.3.2. Publicaciones relacionadas con el tópico de la tesis	6
1.3.3. Organización del documento	7
2. Marco conceptual y estado del arte	9
2.1. Producción del habla	9
2.2. Control motor de la voz y modelos neurocomputacionales de la voz	11
2.3. Modelo DIVA	18
2.4. Modelo LaDIVA	20
2.4.1. <i>Auditory feedback controller</i>	22
2.4.2. <i>Somatosensory feedback controller</i>	22
2.4.3. <i>Feedforward controller</i>	23
2.4.4. <i>Forward mapping</i>	24
2.4.5. <i>Inverse Mapping</i>	24
2.5. Actividad eléctrica cortical y EEG	25

2.6.	El problema directo en EEG	30
2.6.1.	Representación de la cabeza	30
2.6.2.	Modelos realistas de la cabeza	31
2.6.3.	Modelos esferoidales de la cabeza	31
2.6.4.	La matriz del campo vectorial (<i>Lead Field</i>)	32
2.7.	El problema inverso en EEG: De los dipolos a las soluciones distri- buidas	33
2.8.	Algoritmo de búsqueda: <i>Backtracking</i>	39
3.	Validación experimental de la actividad cortical del modelo DIVA usando EEG	40
3.1.	Materiales y métodos	40
3.1.1.	Simulaciones del modelo DIVA	41
3.1.2.	Fase experimental	48
3.2.	Resultados	55
3.2.1.	Simulaciones del modelo DIVA	55
3.2.2.	Datos de comportamiento y fisiológicos	59
3.2.3.	Coincidencia entre simulaciones del DIVA y EEG real	62
3.3.	Discusión	64
3.4.	Conclusión	64
4.	Validación experimental preliminar de la actividad cortical del modelo LaDIVA usando EEG	66
4.1.	Materiales y métodos	66
4.1.1.	Simulaciones del modelo LaDIVA	67
4.1.2.	Fase experimental	68
4.2.	Resultados	74

4.2.1.	Simulaciones del modelo LaDIVA	74
4.2.2.	Datos de comportamiento y fisiológicos	78
4.2.3.	Coincidencia entre simulaciones de LaDIVA y EEG real	80
4.2.4.	Coincidencia entre simulaciones de DIVA y LaDIVA	82
4.3.	Discusión	86
4.4.	Conclusión	86
5.	Valoración preliminar de las mejoras implementadas con el método BMA	88
5.1.	Materiales y métodos	90
5.2.	Resultados	91
5.2.1.	Simulaciones	91
5.2.2.	<i>Backtracking</i> en el BMA	95
5.3.	Discusión	97
5.4.	Conclusión	97
6.	Discusión	99
6.1.	Validación experimental de la actividad cortical del modelo DIVA usando EEG	101
6.1.1.	EEG_DIVA	102
6.1.2.	Compensación Vocal	103
6.1.3.	ERP provocado por perturbaciones	104
6.1.4.	Localización de fuentes de EEG	105
6.1.5.	Comparación de mapas	106
6.2.	Validación preliminar experimental de la actividad cortical del modelo LaDIVA usando EEG	108

6.3. Valoración preliminar de las mejoras implementadas con el método BMA	112
7. Conclusiones y perspectivas	114
7.1. Conclusiones	114
7.2. Trabajo futuro	117
Apéndices	120
Referencias	142

Índice de figuras

2.1. Arquitectura del aparato fonador	10
2.2. Esquema del modelo DIVA	19
2.3. Arquitectura del modelo LaDIVA	21
2.4. Áreas específicas de la corteza cerebral	26
2.5. Esquema de algoritmo Backtraking	39
3.1. Esquema general de la metodología propuesta	41
3.2. Parámetros de configuración para la condición “no perturbado” .	42
3.3. Curso temporal de la actividad de los mapas corticales DIVA en la condición “no perturbado”	43
3.4. Semillas corticales modeladas como Gaussianas espaciales con máxi- mo de amplitud en un nodo del componente “articulatory” del mo- delo DIVA	44
3.5. Semillas corticales modeladas como Gaussianas espaciales con máxi- mo de amplitud en un nodo del componente “articulatory” del mo- delo DIVA	45
3.6. Fuentes estimadas de los datos de EEG simulados a partir de la activaciones obtenidas con el modelo DIVA, visualización en la he- rramienta <i>Neuronic</i>	47

3.7. Fuentes estimadas de los datos de EEG simulados a partir de la activaciones obtenidas con el modelo DIVA, visualización en <i>LORETA-KEY</i>	47
3.8. Configuración empleada para aplicar perturbaciones de formantes	50
3.9. Palabra monosilábica /mes/ bajo el paradigma ‘disminución’, pasando de la vocal /e/ hacia la vocal /i/	51
3.10. Detección del inicio y final de la vocal /e/ en una de las palabras monosilábicas /mes/	52
3.11. Simulaciones de la actividad cortical cerebral asociada con los diferentes mapas del DIVA durante la vocalización del fonema /e/ con retroalimentación auditiva “no perturbado”	56
3.12. Simulaciones de la actividad cortical cerebral asociada a los diferentes mapas DIVA provocados por perturbaciones en la retroalimentación auditiva (cambios F1) durante la vocalización del fonema /e/	58
3.13. Parámetros acústicos y electrofisiológicos que describen la monitorización de la propia vocalización	60
3.14. Parámetros electrofisiológicos que describen la monitorización de la propia vocalización	61
4.1. Parámetros de configuración para la condición “no perturbado” .	68
4.2. Configuración empleada para aplicar perturbaciones de f_o	71
4.3. Simulaciones de la actividad cortical cerebral asociada con los diferentes mapas del LaDIVA durante la vocalización del fonema /a/ con retroalimentación auditiva “no perturbado”	76

4.4.	Simulaciones de la actividad cortical cerebral asociada a los diferentes mapas LaDIVA provocados por perturbaciones en la retroalimentación auditiva (cambios f_o) durante la vocalización del fonema /a/	77
4.5.	Compensación vocal	79
4.6.	Parámetros electrofisiológicos que describen la monitorización de la propia vocalización	81
4.7.	Fuentes corticales del complejo N1-P2 provocado en respuesta a las perturbaciones de f_o en la retroalimentación auditiva de las propias vocalizaciones, que son predichos por el modelo LaDIVA	82
4.8.	Fuentes corticales del complejo N1-P2 provocado en respuesta a las perturbaciones de f_o en la retroalimentación auditiva de las propias vocalizaciones, que son predichos por el modelo DIVA	83
5.1.	Esquema general de la metodología propuesta	90
5.2.	Ventana principal de la Interfaz_EEG_IP_BMA	92
5.3.	Dos fuentes activas simultáneamente: una puntual y una gaussiana	93
5.4.	Dos fuentes activas simultáneamente: dos puntuales	94
5.5.	Simulación 1	96
5.6.	Simulación 2	96
1.	Trazas de EEG sintético (EEG_DIVA), montaje y activaciones de mapas	137
2.	Ejemplo de compensaciones en la misma dirección del cambio hacia abajo de F1	138
3.	Índices del tamaño del Efecto según Cohen	138

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

La comunicación oral efectiva, escuchar y hablar con la familia, los amigos, y los compañeros de trabajo es una de las actividades más básicas y apreciadas de la vida diaria, [1], [2]. La producción del habla involucra actividades coordinadas de subsistemas como el articulatorio, fonológico, resonador y respiratorio. Desde hace cuatro décadas aproximadamente, la producción del habla se ha considerado como un tema científico, el cual ha sido estudiado desde diferentes perspectivas que abarcan desde aspectos biomecánicos, neurológicos, mecanismos de control motor, trastornos, aprendizaje, entre otros [3], [4].

La estrategia para investigar las actividades de los subsistemas que participan en la producción del habla así como los trastornos de la voz incluye el uso de modelos neurocomputacionales del habla y estudios conductuales basados en la retroalimentación auditiva. En este campo, se han propuesto varios modelos para explicar la producción del habla [5], DIVA (*Directions Into Velocities of Articulators*), TD (*Task Dynamics*), SFC (*State Feedback Control*), ACT (*ACTion-based model of speech production, speech perception, and speech acquisition*), GEPPETO (*Gestures Shaped by the Physics and by a Perceptual Oriented Targets Optimization*), FACTS (*Feedback Aware Control of Tasks in Speech*) [6], [2]. Entre estos modelos, el más promisorio es el DIVA [7], [3], sin embargo, su validación se ha

realizado solo con imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) [3], [8], [9]. DIVA se ha ampliado para incorporar el control motor laríngeo basado en la fisiología en el modelo LaDIVA (*Laryngeal Directions Into Velocities of Articulators*) [10].

En este estudio, se busca verificar de manera primordial si las activaciones cerebrales intrínsecas del modelo DIVA coinciden con los mapas de actividad cerebral obtenidos a través del electroencefalograma (EEG) de sujetos de control. Utilizar el EEG para verificar el modelo DIVA en el campo de la producción del habla presenta ventajas, ya que el EEG proporciona una medida directa de la actividad eléctrica del cerebro y permite representar la dinámica oscilatoria cerebral con alta resolución temporal. Además, el EEG es una tecnología portátil y de bajo costo, lo que lo hace ampliamente accesible para su uso en investigaciones [11], [12]. Dado que hay muchos estudios de EEG que evalúan comportamientos vocales y del habla en entornos acústicos perturbados, extender el modelo DIVA a EEG puede contribuir a comprender los mecanismos neuronales clave de la integración sensoriomotora para el control motor del habla.

Además se realiza una validación preliminar del modelo LaDIVA [10] siguiendo el enfoque de validación de DIVA con EEG y por último, a partir de algunos EEG sintéticos obtenidos con EEG_DIVA, se explora de manera preliminar un método de solución inversa alternativo al método sLORETA [13] (que se emplea para realizar la validación de DIVA y LaDIVA con EEG). Este método se denomina *Bayesian Model Averaging* (BMA)[14], la exploración en estos primeros pasos se enfoca en el rendimiento computacional del mismo.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

El objetivo general de la presente tesis es **Validar modelos neurocomputacionales del control de voz usando señales EEG y algoritmos bioinspirados**, con el propósito de estudiar la producción de voz normal.

1.2.2. Objetivos específicos

1. Objetivo específico 1 (OE1): estudiar la relación del modelo DIVA con las activaciones eléctricas que se reflejan en señales EEG para la caracterización electrofisiológica de la producción de la voz.
2. Objetivo específico 2 (OE2): estudiar la relación del modelo LaDIVA con EEG para la caracterización electrofisiológica de la producción de la voz considerando el enfoque de validación del modelo DIVA con EEG.
3. Objetivo específico 3 (OE3): explorar el método BMA empleando data sintética (obtenida en OE1) mediante un enfoque basado en algoritmos bio-inspirados.

1.3. Hipótesis

1. Hipótesis 1 (H1), relacionada con OE1: el estudio detallado de las propiedades dinámicas y espaciales de las activaciones del modelo DIVA (Directions Into Velocities of Articulators) permitirá desarrollar un modelo generativo de EEG sintéticos. Este modelo generativo podrá ser comparado con EEG

reales, con la expectativa de que las activaciones cerebrales intrínsecas de DIVA se alineen con los mapas de actividad cerebral estimados a partir del EEG real.

2. Hipótesis 2 (H2), relacionada con OE2: el modelo LaDIVA, al generar señales de EEG sintéticos basadas en las activaciones del modelo y considerando la influencia de la laringe, exhibirá una similitud estadísticamente significativa con las señales de EEG reales recopiladas durante la producción de la voz en sujetos de control.
3. Hipótesis 3 (H3), relacionada con OE1 y OE2: la distribución espacial de la actividad cerebral obtenida mediante EEG usando DIVA y LaDIVA presentan similitudes en la ubicación y patrones generales de activación cortical.
4. Hipótesis 4 (H4) relacionada con OE3: el método de BMA, cuando se combina con algoritmos de búsqueda avanzados, ofrecerá mejoras significativas en términos de rendimiento en comparación con el BMA clásico.

1.3.1. Contribución original

Las principales contribuciones de esta tesis son:

1. Un método para la construcción de EEG sintéticos a partir de modelos neurocomputaciones de voz (DIVA, LaDIVA) y su validación con datos reales de EEG.
2. Diseño de la fase experimental de tres paradigmas de compensación de la retroalimentación auditiva (considerando el primer formante (F1) y la frecuencia fundamental (f_o)) para hablantes nativos de español. Este experi-

mento es de gran apoyo para el proyecto UVCDCL001, cambios en la voz de personas con deterioro cognitivo leve en pruebas de feedback auditivo alterado, hacia una detección temprana.

3. La introducción exploratoria de una técnica de búsqueda sobre el método BMA, con el objetivo de mejorar su eficacia y diseño de una interfaz gráfica e integración del BMA en un toolbox para ejecutar desde MATLAB[®].
4. Una de las contribuciones adicionales es la puesta en marcha del toolbox de MATLAB[®] para EEGLAB *Artifact Subspace Reconstruction (ASR)*, [15]¹, en el software privativo de análisis de señales EEG, BrainVision Analyzer en su versión 2.2.1.

1.3.2. Publicaciones relacionadas con el tópico de la tesis

1. Cuadros, J., Z-Rivera, L., Castro, C., Whitaker, G., Otero, M., Weinstein, A., Martínez, E., Prado, P., Zañartu, M., (2023) “DIVA meets EEG: Model Validation using FormantShift Reflex”, *Applied Sciences* 13, no. 13: 7512. <https://doi.org/10.3390/app13137512>, [16].
2. Prado, P., Mejía, J., Sainz, A., Birba, A., Moguilner, S., Herzog, R., Otero, M., Cuadros, J., Zepeda, L., Franco, D., Parra, M., Ibáñez., A., (2023) “Harmonized multimetric and multicentric assessment of EEG source space connectivity for dementia characterization”, *Alzheimers Dement (Amst)*, no. 15(3):e12455. <https://doi.org/10.1002/dad2.12455>, [17].
3. Castro, C., Z-Rivera, L., Prado, P., Cuadros, J., Cortés, J., Weinstein, A.,

¹algoritmo para eliminar artefactos musculares de la señal EEG

Espinoza, V., Zañartu, M., (2023) “Acoustic and Neurophysiological Aspects of Lombard Effect Lombard”, bioRxiv 2022.09.30.510383; [18].

1.3.3. Organización del documento

El presente documento consta de 6 capítulos. El actual capítulo es el capítulo 1, en el cual se presenta la justificación por el cual se abordó el tema de tesis, también se presenta los objetivos, hipótesis, contribuciones y publicaciones que se generaron en el marco de esta investigación.

El capítulo 2 muestra el estado del arte y una contextualización clínica del problema planteado, para ello se describen de forma concisa las bases teóricas necesarias para los tópicos desarrollados en los posteriores capítulos. Se describe brevemente la producción del habla, control motor de la voz y modelos neuro-computacionales de la voz, se proporciona una breve reseña de los modelos de voz DIVA y LaDIVA. Posteriormente se describe brevemente la anatomía y fisiología del cerebro, seguido por el electroencefalograma y se realiza una introducción al problema directo e indirecto en EEG. Finalmente, se menciona el Algoritmo de búsqueda: *Backtracking*.

El capítulo 3 está dedicado principalmente al desarrollo del OE1, la validación del modelo DIVA con EEG. Se comienza este capítulo con la metodología propuesta en este trabajo, simulaciones del modelo DIVA, generación de datos sintéticos EEG a partir de la salida del modelo, se describe la fase experimental, y finalmente se presenta el esquema de validación de los resultados, se hace un análisis de los resultados fisiológicos y anatómicos considerando los paradigmas cualitativo y cuantitativo.

En el capítulo 4 se desarrolla una validación preliminar del modelo LaDIVA

(OE2). Se comienza este capítulo con las simulaciones del modelo LaDIVA, generación de datos sintéticos EEG a partir de la salida del modelo, se describe la fase experimental, se presentan los resultados, se hace un análisis de los resultados anatómicos considerando los paradigmas cualitativo y cuantitativo. Adicionalmente, en este capítulo se hace un análisis de las regiones y voxels que coinciden en la distribución espacial de la actividad cerebral obtenida mediante EEG usando DIVA y LaDIVA, considerando un paradigma cualitativo.

En el capítulo 5 se presentan los resultados preliminares obtenidos en los primeros pasos de las mejoras implementadas al método de solución inversa BMA (OE3). El capítulo comienza mostrando la interfaz diseñada para realizar la integración con el método BMA y crear así el toolbox para MATLAB[®]. Posteriormente se muestra una breve valoración del algoritmo de búsqueda *Backtracking*[19] para mejorar la eficacia del método BMA.

Al final de cada uno de los capítulos anteriores se presenta una breve discusión y conclusiones. Finalmente, en el capítulo 6, se presentan una discusión y algunas conclusiones generales a modo de resumen del trabajo de tesis y por último se presentan posibles extensiones del trabajo a futuro considerando los resultados obtenidos.

Capítulo 2

Marco conceptual y estado del arte

En este capítulo se presenta una contextualización teórica necesaria para el desarrollo de esta tesis. Puesto que el tema de tesis requiere cierta familiaridad con la voz humana y aspectos asociados al control motor de la voz, se cubre inicialmente estos tópicos. Posteriormente, se incluye una breve descripción de los modelos neurocomputacionales DIVA y LaDIVA. Finalmente, se describen los aspectos más relevantes la anatomía y fisiología del cerebro, del EEG así como de los métodos de solución inversa.

2.1. Producción del habla

La fonación es el proceso fisiológico por el cual se produce la voz. La voz es una onda acústica que puede viajar a través de un medio, como el aire [20]. Esta codificación se realiza por un proceso complejo que implica una actividad coordinada de estructuras que componen el aparato fonador, de al menos una docena de músculos, además de una cuidadosa retroalimentación auditiva y somatosensorial [8], [21]. De acuerdo a la literatura, los organos del aparato fonador incluyen: cavidades subglóticas, ubicados debajo de la glotis, abarcan pulmones, bronquios y tráquea; la laringe y las cavidades supraglóticas, que incluyen las cavidades

faríngea, oral y la cavidad nasal (ver Figura 2.1).

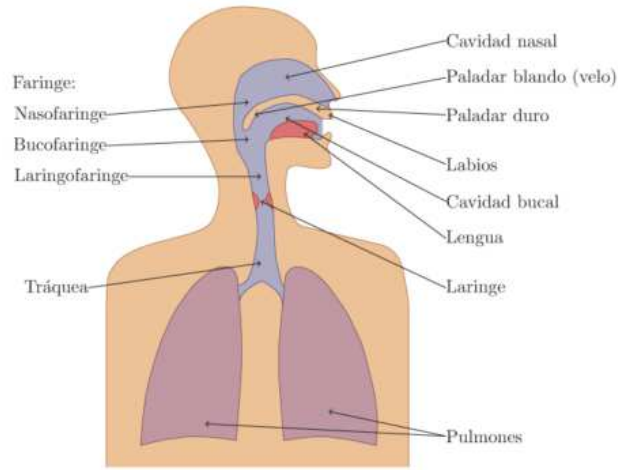


Figura 2.1: *Arquitectura del aparato fonador* [22].

Cuando alguien habla, cambia constantemente la forma y la longitud del aparato fonador, especialmente en el tracto vocal, para producir diferentes sonidos. Las estructuras que lo componen, como el paladar blando, la lengua, los labios y la mandíbula, se mueven continuamente, de manera controlada y coordinada. Estas estructuras que se mueven se conocen como articuladores. Los pliegues vocales, también conocidos como cuerdas vocales verdaderas, son los órganos de la laringe más importantes para la fonación [23], [22].

La fase de glotis cerrada implica flujo de aire nulo y el contacto de las cuerdas vocales. La fase de glotis abierta ocurre cuando las cuerdas vocales se separan y el aire fluye. Varios factores afectan la frecuencia fundamental f_o . Estos incluyen la presión del aire en los pulmones y la tráquea (al aumentar la presión del aire aumenta f_o), la masa de cada cuerda vocal (al aumentar la masa, disminuye f_o porque aumenta la inercia) y el nivel de contracción de los músculos vocales (al aumentar la contracción aumenta f_o) [23].

Cuando está excitado, el tracto vocal tiene cuatro o cinco frecuencias principales. La forma y configuración del tracto vocal se puede ver en las frecuencias de resonancia que se pueden detectar en el espectro de una vocal. Las frecuencias de los picos se denominan formantes (F). Es posible obtener todos los aspectos acústicos relevantes del tracto vocal en un instante [23], [22].

La evaluación y diagnóstico del aparato vocal se puede realizar con registros de vocales sostenidas o habla continua.

2.2. Control motor de la voz y modelos neuro-computacionales de la voz

La producción del habla involucra actividades coordinadas de subsistemas como el articulatorio, fonológico, resonador y respiratorio. Un aspecto clave es la integración sensoriomotora para el control de la producción del habla, que ha demostrado ser fundamental para la adquisición del habla [3] y que se ve afectada en los trastornos del habla y la voz, incluida la hiperfunción vocal [24], [25] tartamudeo y otras disfluencias [26], [27] así como en enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson) [28],[29].

Los estudios sobre integración sensoriomotora han utilizado tradicionalmente el paradigma de retroalimentación auditiva alterada [3], es decir, compensaciones vocales provocadas por perturbaciones en la intensidad, frecuencia y temporalidad de la retroalimentación auditiva de la propia voz.

Las perturbaciones auditivas se han estudiado a través de dos enfoques: (1) algunos ensayos se perturban aleatoriamente, generando una respuesta compensatoria reflexiva por parte del participante, y (2) la perturbación es gradual, induciendo la

adaptación a la respuesta de perturbación. Ambos métodos consisten en grabar la voz del participante a través de un micrófono, alterar artificialmente los formantes del habla o la frecuencia fundamental y reproducir la vocalización alterada al participante casi en tiempo real a través de auriculares [6].

Varios modelos formales de control motor del habla se han desarrollado y presentado en la literatura sobre producción del habla. Después de décadas de observación, es evidente que los mecanismos de control motor del habla son complejos, de hecho, el control motor del habla es una de las actividades sensoriomotoras más complejas que realizan los humanos, puesto que para mover las diversas estructuras articulatorias de la lengua, los labios, la mandíbula, el velo y la laringe en una amplia gama de configuraciones, se requiere una coordinación y sincronización precisas de los músculos entrelazados, redundantes y con propiedades mecánicas complejas. Los procesos de nivel superior que controlan la planificación motora también influyen en la organización semántica, sintáctica, prosódica y fonológica. [2].

En un nivel fundamental, cualquier modelo de control de la producción del habla debe incluir la capacidad de generar comandos motores basados en un plan motor. Los comandos motores mencionados activan un modelo de tracto vocal, lo que puede generar una señal acústica. Como resultado, los modelos matemáticos formales pueden ofrecer una descripción detallada y precisa.

La investigación sobre la producción y adquisición del habla ha propuesto varios modelos de control motor del habla [5], DIVA (*Directions Into Velocities of Articulators*), TD (*Task Dynamics*), SFC (*State Feedback Control*), ACT (*ACTion-based model of speech production, speech perception, and speech acquisition*), GEPPETO (*Gestures Shaped by the Physics and by a Perceptual Oriented*

	DIVA	TD	SFC	FACTS	ACT	GEPPETO
Vía de retroalimentación	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Camino de retroalimentación	No	No	No	No	Si	Si
Predicción interna/Estimación de estado	Si	No	Si	Si	No	No
Referencia principal	[30]	[31]	[21]	[32]	[33]	[34]

Tabla 2.1: *Resumen de qué aspectos del modelado de control motor están presentes en cada modelo [2].*

Targets Optimization) y FACTS (*Feedback Aware Control of Tasks in Speech*) [6], [2]. Entre estos modelos, el más promisorio es el DIVA [7], [3].

Los elementos de control relevantes para cualquier modelo de control fonomotor incluyen (a) la naturaleza del mecanismo de control previsto *feedforward*, (b) la naturaleza e importancia de las señales de retroalimentación *feedback*, (c) el modelado de sistemas sensoriales potencialmente imperfectos y/o el procesamiento perceptivo de la retroalimentación, (d) los efectos de la retroalimentación y el retraso en la trayectoria de la retroalimentación, (e) el papel potencial de los modelos directos en la predicción del estado *forward*, (f) la posible integración de la retroalimentación y la predicción del estado en la estimación del estado, (g) implementación de transformaciones entre el espacio, el espacio de movimiento y el espacio sensorial, y (h) el diseño del controlador para generar y emitir comandos motor [2].

Los modelos varían en la forma en que se utilizan estos componentes (por ejemplo, algunos carecen de elementos de control de retroalimentación o de avance) y en la forma en que estos mecanismos se implementan. La Tabla 2.1 contiene un resumen de estas diferencias [2].

El modelo *Directions into Velocities of Articulators (DIVA)* se ha desarrollado utilizando conceptos de teoría de control e información anatomofisiológica de la red cerebral. Este modelo representa un marco neurocomputacional unificado

que da cuenta de diferentes aspectos de la producción del habla, incluidos los comportamientos compensatorios debido a las perturbaciones de la retroalimentación sensorial [7], [30]. Siguiendo la codificación predictiva [3], el modelo DIVA utiliza información de retroalimentación sensorial para rastrear y corregir desviaciones transitorias de la vocalización deseada. Esto se logra generando señales de error que modifican los programas motores del habla previamente aprendidos y reconfigurando el conjunto de comandos motores asociados con la activación de la musculatura articularia y laríngea. Por lo tanto, el modelo DIVA ha sentado las bases para una gran cantidad de investigaciones sobre el papel de la retroalimentación auditiva en la producción y adquisición del habla tanto en la población normoyente como en la hipoacúsica [35], [36], [37], [38], [39], [40]. Además, se ha convertido en una valiosa herramienta para evaluar la etiología de la tartamudez, la apraxia y otras patologías del habla [3], [41].

El modelo DIVA desde su publicación en 1994 por Guenther [42], ha servido de base en diversos estudios con el objetivo de desarrollar otros modelos, extenderlo y/o incorporando componentes, tal es el caso de: Callan et. al [43], en el cual demuestran que el *feedback auditivo* auto-producido es suficiente para entrenar un mapeo entre el espacio objetivo auditivo y el espacio del articulador, bajo condiciones en las cuales las estructuras de producción del habla experimentan una considerable reestructuración del desarrollo, para ello, alteran las dimensiones del tracto vocal del DIVA. En [44] se publica un modelo neurocomputacional para la producción (desarrollado con base en el DIVA) y percepción del habla. Zhan et. al [45], en el cual los investigadores proponen un nuevo modelo del cerebelo (aplicable al modelo DIVA) empleando *Recurrent Slide And Latch (RSL)*. En [46] estudiaron la integración de los mecanismos de control de *feedforward* y *feedback*

en DIVA considerando el retardo natural en la transmisión de señales neuronales, como por ejemplo, el retardo que se presenta ante la distorsión en el *feedback* auditivo. En [47] desarrollaron un algoritmo para optimizar el tiempo de la fase de entrenamiento del modelo DIVA, para ello realizan un proceso de clasificación en el proceso de adquisición y producción de voz.

En el año 2010, Bohland et. al [48] desarrollaron una extensión del modelo DIVA llamado GODIVA (gradient order DIVA), para el análisis de la secuenciación del habla, el modelo representa el enlace entre procesamiento de teoría de la información y el substrato neuronal que subyace en la implementación de cada proceso.

En el año 2011, se propone un modelo neuronal que se basa en el aprendizaje de categorías por sonido, sus autores afirman que su desarrollo puede ser visto como un componente extendido del modelo DIVA [49]. En ese mismo año se realizaron estudios respecto al efecto que tiene las variaciones de la frecuencia del habla sobre los sonidos que se emiten, para ellos los investigadores modifican los valores de celdas del DIVA con base al cambio de ecuaciones *ODV (Orosensory Direction Vector)* y *AVV (Articulator Velocity Vector)* [50]. En [27] se realiza una extensión del modelo GODIVA conectando la corteza motora primaria con el ganglio basal.

En [51] desarrollan un nuevo método de entrenamiento y aprendizaje mediante *Predictive Neural Network (PNN)* y *Hidden Markov Model* orientado al modelo DIVA. Ese mismo año se publicó una investigación [52] que muestra el desarrollo de una red neuronal (con base en el DIVA) para analizar los acentos en palabras en inglés como por ejemplo representar sílabas acentuadas, ello lo logran mediante la incorporación al modelo de un componente para el ajuste de la frecuencia fundamental.

Zhang et. al [53], [54] ajustan el modelo DIVA para el idioma Chino (DIVA fue entrenado con palabras en inglés) para ello realizan cambios en los parámetros de configuración así como también logran incorporar un módulo de percepción del habla a los ya existentes módulos de control, acústico y tracto vocal. En [55] realizan un estudio inicial de coordinación de músculos (más que la parte neuronal) de las cuerdas vocales en la arquitectura de control del DIVA con el objetivo de obtener biomarcadores.

Recientemente, DIVA se ha ampliado para incorporar el control motor laríngeo basado en la fisiología, como en el modelo de LaDIVA (*A neurocomputational model providing laryngeal motor control for speech acquisition and production*) [10] o se ha simplificado para evaluar la contribución relativa de los mecanismos de control de retroalimentación y avance a la adaptación sensoriomotora [56]. Además, DIVA se ha traducido a códigos de fuente abierta, lo que facilita su integración con herramientas de aprendizaje automático disponibles gratuitamente [57].

Las bases teóricas del modelo DIVA están respaldadas por trabajos empíricos que demuestran una mayor actividad de las cortezas prefrontal, rolándica y temporal superior en respuesta a perturbaciones de retroalimentación auditiva que se ha observado utilizando diferentes modalidades funcionales [58], [59], [60], [61], [62], [63]. No obstante, la validación entre las predicciones del modelo DIVA y la actividad cerebral adquirida experimentalmente se ha probado exclusivamente utilizando imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) [3], [8], [9]. Queda por ver si se observa una coincidencia similar cuando se evalúa la actividad cerebral a través del electroencefalograma (EEG). Puede ser ventajoso para el campo de la producción del habla verificar el modelo DIVA con EEG, ya que esta modalidad de neuroimagen es una medida directa de la actividad eléctrica del cerebro

y permite la representación de la dinámica oscilatoria de todo el cerebro con alta resolución temporal [11], [12]. Además, EEG es una tecnología portátil y de bajo costo, con una disponibilidad relativamente amplia. Teniendo en cuenta la gran cantidad de estudios de EEG que evalúan los comportamientos vocales y del habla en entornos acústicos perturbados [64], [65], [66], una extensión del modelo DIVA a EEG puede contribuir para comprender los mecanismos neuronales claves de integración sensoriomotora para el control motor del habla.

Una de las características del EEG es su multidimensionalidad, debido a esto, así como a la naturaleza del problema inverso y a las ventajas que presentan los algoritmos bio-inspirados [67] en la resolución de problemas altamente complejos, existen trabajos realizados en el área, donde se evidencian resultados favorables [68], [69], [70], [71], [72], [73]. Desde el enfoque de la creación de métodos basados en algoritmos bio-inspirados [74], [75] en la solución del problema inverso para la localización de fuentes del EEG, se encuentra en un trabajo publicado en *Inverse Problems in Science and Engineering* 2018, titulado *Recent trends and advances in solving the inverse problem for EEG source localization* [76], donde se señala que [...], *The regularization parameter (and other hyper-parameters) used in the aforementioned techniques must be optimized to their global best values. This can be done in future by investigating the meta-heuristic algorithms, evolutionary algorithms, or gradient-based.* En [77] se presenta una revisión actualizada de nuevos algoritmos para clasificar señales EEG, donde se evidencian los aportes de distintas disciplinas, entre ellas los algoritmos bio-inspirados, como algoritmos genéticos [78], [79], [80], *tabú search*, colonia de hormigas, *simulated annealing*, metaheurísticas [81], entre otros [82], [83]. En el trabajo [84], titulado *Customizing constraint incorporation in DC-resistivity inverse problems: a comparison among three global*

optimization methods, se muestra la versatilidad del uso de algoritmos de optimización como *Simulated Annealing*, algoritmos genéticos [78], [79], [80], entre otros [85], [86].

En este contexto, en el presente trabajo se realiza una exploración preliminar del método BMA (*Bayesian Model Averaging*) [14] con un algoritmo de búsqueda eficiente con el objetivo de mejorar su eficacia.

2.3. Modelo DIVA

DIVA es un modelo neurocomputacional para simular la producción y adquisición del habla y está inicialmente diseñado para el idioma inglés. Cada módulo en el modelo DIVA corresponde a una región cortical cerebral activada durante la producción de voz. El modelo DIVA consiste en una red neural adaptativa que permite simular el movimiento de los articuladores del tracto vocal para generar voz (labios, lengua, laringe, paladar y mandíbula). Además contiene un mecanismo de control de *feedback* y *feedforward* [3]. En la Figura 2.5 se muestra la estructura del modelo.

En la Figura 2.5, cada caja representa un componente neural y corresponde a un conjunto de nodos corticales que forman un mapa cortical que representa un tipo de información. Cada uno de los nodos está centrado en una ubicación particular en el marco de coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). La dinámica o evolución temporal de la actividad en cada nodo es representada por funciones computacionales denotadas como $L(t)$, donde t representa el tiempo dentro de la simulación, y cuyas características se explican en la Tabla 1 de la sección de Apéndices.

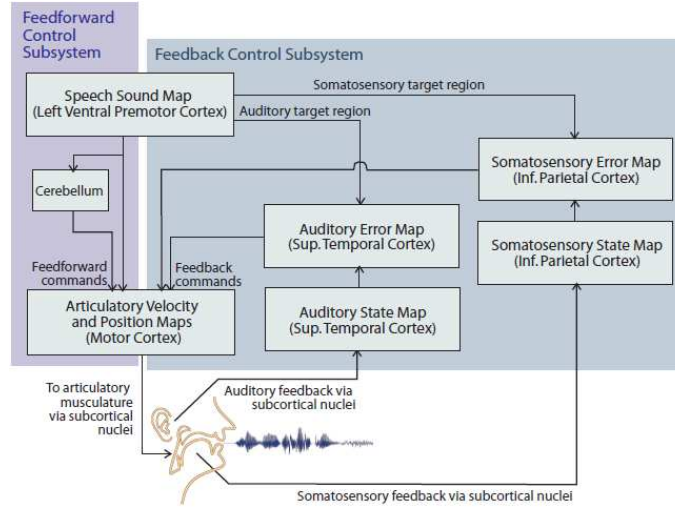


Figura 2.2: Esquema del modelo DIVA [3].

En el modelo, la producción de un fonema, sílaba o palabra se inicia con la activación en el mapa *Speech Sound*. Cada fonema, sílaba o palabra está vinculado a tres componentes de información en función del tiempo: articulatorio, auditivo y somatosensorial y sirven como referencia a los controladores: motor (*Feedforward Controller*), auditivo (*Auditory Feedback controller*) y somatosensorial (*somatosensory feedback controllers*). Los mapas *Auditory State* y *Somatosensory State* proporcionan información auditiva y sensorial acerca de cómo se está produciendo el fonema o sílaba, cuando se detecta una discrepancia entre la producción del habla deseada y la real, se activan los mapas *Auditory Error* y *Somatosensory Error* para corregir la perturbación, apoyado en los mecanismos de control *feedforward* y *feedback*. Este modelo ha sido validado por estudios que utilizan técnicas de neuroimagen fMRI y PET [3], [8], [9].

La dinámica central de modelo viene dada por la ecuación 2.1, [3].

$$\dot{M} = \alpha_{FF}G[M_T - M] + \alpha_A Z_{AM}[A - A_T] + \alpha_S Z_{SM}[S - S_T] \quad (2.1)$$

Donde \dot{M} es un vector de comandos motores para los articuladores, α_{FF} es el factor de ganancia de retroalimentación (*feedforward*), G representa la velocidad de habla, M_T representa el programa motor o *target motor*, M es el estado del motor actual (*motor state*), α_A es la ganancia de la retroalimentación auditiva (*auditory feedback*), Z_{AM} es una matriz de pesos sinápticos que representa la pseudoinversa de la matriz jacobiana que relaciona los espacios auditivo y motor, A es el vector del estado auditivo actual *auditory state*, A_T es el vector que representa el *auditory target* para el sonido actual, α_S es el factor de ganancia de retroalimentación somatosensorial, Z_{SM} es una matriz de pesos sinápticos que representa la pseudoinversa de la matriz jacobiana que relaciona los espacios somatosensorial y motor, S es el vector del estado somatosensorial actual *somatosensory state*, S_T es el vector que representa el *somatosensory target* para el sonido actual [3]. En la sección 2.4 del modelo LaDIVA se muestran las ecuaciones comunes para ambos modelos, esto con el objetivo de no repetir ecuaciones.

2.4. Modelo LaDIVA

El modelo LaDIVA [10] es un modelo neurocomputacional para la producción de voz que tiene una componente del control motor laríngeo. Este modelo se basa en dos modelos: el modelo DIVA (*Directions Into Velocities of Articulators*) [3], que proporciona el componente de control motor neural laríngeo y el modelo BCM (*Body - Cover Model*) en su versión extendida [87] que proporciona el componente biomécanico de la laringe. En la Figura 2.3 se muestra una versión simplificada de la arquitectura LaDIVA con módulos de DIVA sombreados en gris claro y módulos adaptados del BCM extendido sombreado en gris oscuro.

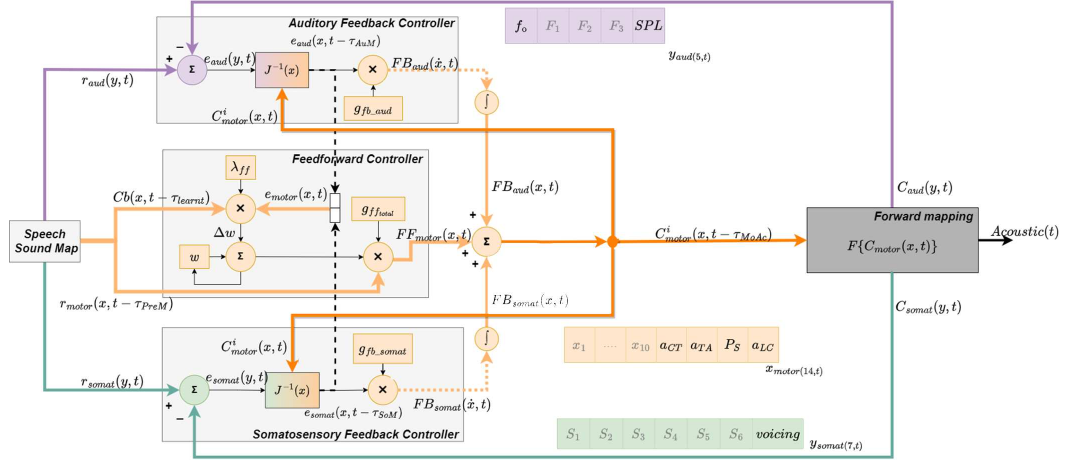


Figura 2.3: Arquitectura del modelo LaDIVA [10]. Los módulos en gris claro son una adaptación del modelo DIVA y el módulo en gris oscuro representa la laringe, modelada matemáticamente a través del modelo BCM en su versión extendida [87]. Las variables del espacio de movilidad se denotan por x , y las variables del espacio de tareas se denotan por y . Las vías indicadas en el espacio de tareas auditivas son de color púrpura. Las vías indicadas en el espacio de tareas somatosensoriales son verdes. Las rutas indicadas por el espacio de movilidad motorizada son de color naranja.

Como se comentó anteriormente, la activación del *Speech Sound*, carga información almacenada en memoria de tres componentes: articulatorio, auditivo y somatosensorial, que sirven como referencia a los controladores motor, auditivo y somatosensorial. Desde el punto de vista motor, el *Feedforward Controller* realiza una comparación entre la información de control motor que tiene almacenada para ese sonido y la información de control motor actual de lo que se está produciendo ($C^i_{motor}(x, t)$) y se genera una señal de control motor denominada $FF_{motor}(x, t)$. Los controladores auditivo (*Auditory Feedback controller*, $FB_{aud}(x, t)$) y somatosensorial (*Somatosensory Feedback controller*, $FB_{som}(x, t)$) reflejan diferencias presentes entre la señal de salida sensorial y la señal sensorial de entrada, esta diferencia se lleva del dominio de tarea al dominio de movilidad por medio del mapeo inverso utilizando Jacobiano inverso $J^{-1}(x)$. Toda esta información se utiliza para

generar la señal de control motor subsiguiente ($C_{motor}^{i+1}(x, t)$) y las salidas auditivas y somatosensoriales subsiguientes, usando una transformación directa ($F\sim$) [10]. A continuación se muestra las ecuaciones involucradas en cada controlador.

2.4.1. *Auditory feedback controller*

$$e_{aud}(y, t) = r_{aud}(y, t) - C_{aud}(y, t) \quad (2.2)$$

donde $e_{aud}(y, t)$ es la señal de error auditivo, $r_{aud}(y, t)$ es la señal de referencia auditiva, $C_{aud}(y, t)$ es la salida auditiva en un instante de tiempo.

$$e_{aud}(x, t - \tau_{AuM}) = J(x)^{-1} \cdot e_{aud}(y, t - \tau_{AuM}) \quad (2.3)$$

$$FB_{aud}(\dot{x}, t) = g_{fb_{aud}} \cdot e_{aud}(x, t - \tau_{AuM}) \quad (2.4)$$

donde $FB_{aud}(\dot{x}, t)$ corresponde al *feedback* auditivo, $g_{fb_{aud}}$ es un factor de ganancia, $0 < g_{fb_{aud}} < 1$.

2.4.2. *Somatosensory feedback controller*

$$e_{somat}(y, t) = r_{somat}(y, t) - C_{somat}(y, t) \quad (2.5)$$

donde $e_{somat}(y, t)$ es la señal de error somatosensorial, $r_{somat}(y, t)$ es la señal de referencia somatosensorial, $C_{somat}(y, t)$ es la salida somatosensorial en un instante de tiempo.

$$e_{somat}(x, t - \tau_{SoM}) = J(x)^{-1} \cdot e_{somat}(y, t - \tau_{SoM}) \quad (2.6)$$

$$FB_{somat}(\dot{x}, t) = g_{fb_{somat}} \cdot e_{somat}(x, t - \tau_{SoM}) \quad (2.7)$$

donde $FB_{somat}(\dot{x}, t)$ corresponde al *feedback* somatosensorial, $g_{fb_{somat}}$ es un factor

de ganancia, $0 < g_{fb_{somat}} < 1$.

2.4.3. *Feedforward controller*

$$e_{motor}(x, t) = e_{aud}(x, t) + e_{somat}(x, t) \quad (2.8)$$

donde $e_{motor}(x, t)$ es la señal de error motor que se obtiene a partir del error auditivo $e_{aud}(x, t)$ y el error somatosensorial $e_{somat}(x, t)$.

$$\Delta w_{motor}(x) = \lambda_{ff} \cdot e_{motor}(x, t) \cdot Cb(x, t - \tau_{learn}) \quad (2.9)$$

donde λ_{ff} corresponde a la razón de aprendizaje motor *Feedforward learning rate*, $0 < \lambda_{ff} < 1$.

$$w_{motor}(x) = w_{motor}(x) + \Delta w_{motor}(x) \quad (2.10)$$

donde $w_{motor}(x)$ es un parámetro de pesos correctivo que se calcula a partir de los controladores $e_{aud}(x, t)$ y $e_{somat}(x, t)$.

$$FF_{motor}(x, t) = g_{ff_{total}} \cdot r_{motor}(t - \tau_{PreM}) \cdot w_{motor}(x) \quad (2.11)$$

$FF_{motor}(x)$ corresponde a la salida del *Feedforward controller*, $g_{ff_{total}}$ es la ganancia total del *feedforward*, $r_{motor}(t - \tau_{PreM})$ es la señal de referencia.

$$C_{motor}^{i+1}(x, t) = FF_{motor}(x, t) + g_{fb_{total}} \cdot \int (FB_{aud}(\dot{x}, t) + FB_{somat}(\dot{x}, t)) dt \quad (2.12)$$

donde la salida de control motor del instante siguiente viene dada por $C_{motor}^{i+1}(x, t)$, $g_{fb_{total}}$ es la ganancia total de feedback, $FB_{aud}(\dot{x}, t)$ es la salida del *Auditory Feedback controller* y $FB_{somat}(\dot{x}, t)$ es la salida del *Somatosensory Feedback controller*

[10].

2.4.4. *Forward mapping*

Predice las consecuencias auditivas $C_{aud}(y, t)$, de las activaciones de los músculos laríngeos CT (activación de músculo Cricotiroideo) y TA (activación de músculo Tiroaritenideo) y la acumulación de la presión subglótica P_s debido a la función respiratoria [10].

$$C_{aud}(y, t) = F\{C_{motor}^i(x, t - \tau_{MoAc} - \tau_{AcAu})\} \quad (2.13)$$

$$Artic(x, t) = F_{MoAr}\{C_{motor}^i(x, t - \tau_{MoAc})\} \quad (2.14)$$

$$Acoustic(x, t) = Synthesizer\{Artic(x, t)\} + Pert(t) \quad (2.15)$$

$$C_{aud}(y, t) = F_{AcAu}\{Acoustic(\tau_{AcAu})\} \quad (2.16)$$

donde τ_{MoAc} representa el tiempo que se demora el comando motor en tener sus efectos sobre los mecanismos articulatorios. τ_{AcAu} representa el tiempo que se demora una señal acústica transducida por la cóclea en llegar a las áreas corticales auditivas, salida Acustica $Acoustic(x, t)$ que se obtiene a partir del sintetizador acustico del modelo DIVA [10].

2.4.5. *Inverse Mapping*

$$C_{motor}^i(x + \Delta x, t - \tau_{learned}) = C_{motor}^i(x, t - \tau_{learned}) + \xi \cdot I(x) \quad (2.17)$$

$$e_{aud}\left(\frac{y}{\Delta x}\right) = F\{C_{motor}^i(x + \Delta x, t - \tau_{learned})\} - C_{aud}(y, t) \quad (2.18)$$

$$J(y) = e_{aud} \left(\frac{y}{\Delta x} \right) \cdot e_{aud} \left(\frac{y}{\Delta x} \right)^T \quad (2.19)$$

$$J(x)^{-1} = \xi \cdot I(x) \cdot e_{aud(y)} \cdot [J(y) + \gamma \cdot \xi^2 \cdot I(y)]^+ \quad (2.20)$$

donde ξ representa el tamaño del jacobiano, γ es el factor de regularización del jacobiano, Δx cambio del tamaño de paso jacobiano en el espacio de movilidad, $\left(\frac{y}{\Delta x} \right)$ tamaño de la tasa de cambio del dominio de movilidad, $J(y)$ matriz Jacobiana, $J(x)^{-1}$ es el Jacobiano inverso, el operador $[]^+$ corresponde a la pseudo inversa Moore-Penrose, $e_{aud(y,t)}$ señal de error auditivo en el espacio auditivo, $e_{aud(x,t)}$ señal de error auditivo en el espacio de movilidad. $\tau_{learned}$ representa el retraso dentro de la corteza motora entre la señal de posición motor actual y el jacobiano del mapa inverso.

2.5. Actividad eléctrica cortical y EEG

El cerebro es la parte más grande del encéfalo y contiene las funciones conscientes del sistema nervioso. Tiene dos partes llamadas hemisferios: el hemisferio derecho alberga los mecanismos intuitivos, los sueños, el sexto sentido, entre otras cosas, y el hemisferio izquierdo controla el razonamiento lógico, matemático y estadístico, entre otras cosas. Estos hemisferios se comunican entre sí a través de una estructura llamada cuerpo calloso. Cada hemisferio, a su vez, se divide en cuatro lóbulos separados por medio de cisuras y surcos, que son hendiduras profundas que marcan en forma gruesa las diferentes regiones del cerebro [88], [89].

Aunque el cerebro sigue siendo un misterio, diferentes áreas de la corteza cerebral dedicadas a procesar las señales sensoriales, motoras y asociativas específicas, han sido identificadas como se muestra en la Figura 2.4.

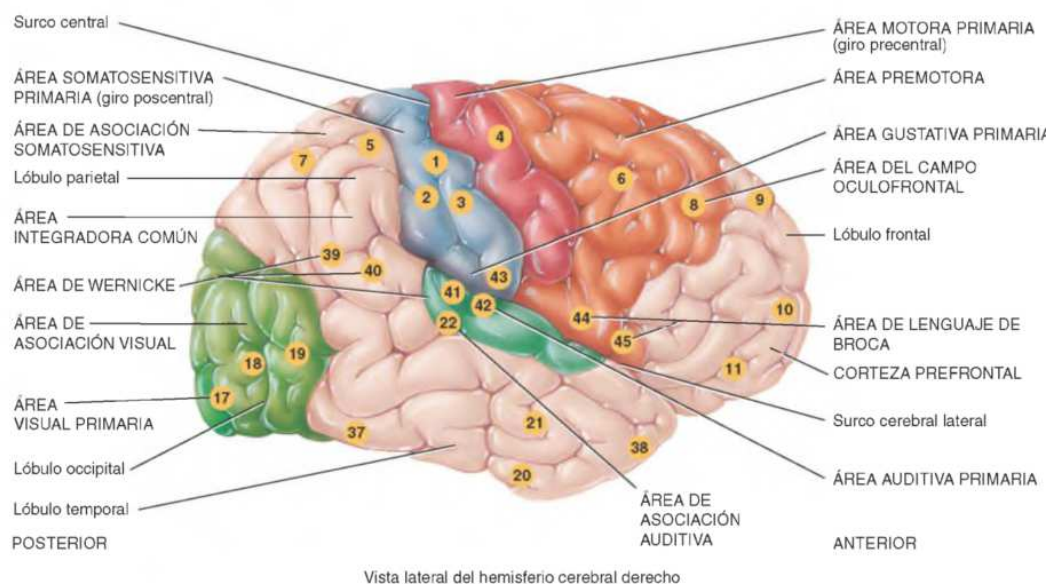


Figura 2.4: *Áreas específicas de la corteza cerebral [88].*

A continuación se presenta una breve descripción de estas regiones y su función.

Las **áreas motoras** se encargan de iniciar los movimientos. Entre las áreas motoras más importantes se puede mencionar: el área motora primaria (área 4), está ubicada en el lóbulo frontal en el giro precentral, controla las contracciones voluntarias de los músculos; el área del lenguaje de Broca, está localizada en la corteza prefrontal y en una región del área premotora, se encarga de todo lo concerniente para la formación de palabras, controlando la laringe, faringe y boca [89], [88].

Las **áreas de asociación** se correlacionan con funciones de integración complejas y abarcan regiones extensas de los lóbulos occipital, parietal y temporal, y en el lóbulo frontal por delante de las áreas motoras. Entre las áreas de asociación podemos mencionar: el área de asociación somatosensitiva (áreas 5 y 7) ubicada en la parte posterior, almacena experiencias sensoriales que permite identificar posteriormente objetos; el área de asociación visual (áreas 18 y 19) ubicada en el

lóbulo occipital, relaciona el pasado y presente de experiencias visuales; el área de reconocimiento facial (áreas 20, 21 y 37) ubicada en el lóbulo temporal inferior, almacena información de los rostros; el área de asociación auditiva que abarca el área 22, se ubica en la corteza temporal, permite reconocer los sonidos; la corteza orbitofrontal (área 11) ubicada en el lateral del lóbulo frontal, permite identificar olores; el área de Wernicke (área 22, 39 y 40) ubicada en regiones extensas de los lóbulos temporal y parietal, es importante para la comprensión del lenguaje; el área de integración común (áreas 5, 7, 39 y 40), integra interpretaciones sensoriales de las áreas somatosensitiva, visual y auditiva, que permite la formación de pensamientos; la corteza prefrontal (área de asociación frontal) abarca un área extensa del lóbulo frontal y forma parte de ella las áreas 9, 10, 11, y 12 (ubicado en la superficie medial), una de sus funciones es la personalidad; el área premotora (área 6) se encuentra detrás del área motora, se relaciona con la actividad motora aprendida; el área del campo ocular frontal (área 8), ubicada en la corteza frontal se encarga de controlar movimientos voluntarios de seguimiento del ojo [89], [88].

Las **áreas sensitivas** están vinculados con la percepción y entre las más importantes podemos mencionar: el área somatosensitiva primaria (áreas 1, 2 y 3), están ubicadas en cada hemisferio cerebral en el giro poscentral del lóbulo parietal, contiene un mapa del todo el cuerpo; el área visual primaria (área 17) recibe información visual y se localiza en el lóbulo occipital; el área auditiva primaria (área 43), ubicada en el lóbulo temporal, recibe información del sonido; el área gustativa primaria (área 43), ubicada en la corteza parietal, recibe información del gusto; el área olfativa primaria (área 28), ubicada en el lóbulo temporal, está relacionada con la percepción olfativa [88].

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica gene-

rada por el cerebro, por medio de electrodos de registro que son adheridos a la superficie de la cabeza. El conjunto de fenómenos que registramos no proviene de todo el cerebro, sino únicamente de la corteza cerebral, porque obtenemos una respuesta integrada a la actividad de las estructuras corticosubcorticales, que se refleja en las capas más superficiales de la corteza cerebral y es provocada por cambios en la conductividad de las membranas neuronales [90]. La descarga de una sola neurona o una sola fibra nerviosa en el cerebro no se puede registrar desde la superficie de la cabeza. De hecho, miles o incluso millones de neuronas o fibras deben dispararse sincrónicamente; sólo entonces se suman y registran los potenciales de las neuronas o fibras en todo el cráneo. Por lo tanto, la intensidad de las ondas cerebrales registradas en el cuero cabelludo depende principalmente de la cantidad de neuronas y fibras que se activan sincrónicamente entre sí, y no del nivel general de actividad eléctrica en el cerebro [89].

El EEG es una herramienta útil en la clínica y la investigación para evaluar los trastornos del neurodesarrollo y del comportamiento, el estado de conciencia, así como en las aplicaciones de neuroretroalimentación, las interfaces cerebro-computadora, entre otras [91], [92], [93], [94]. La principal ventaja del EEG radica en su enfoque no invasivo para medir la actividad eléctrica producida colectivamente por grandes grupos de neuronas en el cerebro durante el procesamiento de la información, con una resolución del orden de milisegundos. Debido al carácter macroscópico de esta actividad y la variedad de posibles configuraciones neuronales responsables de una topología de cuero cabelludo EEG particular, es imposible determinar unívocamente los generadores cerebrales del EEG [95]. Existen algoritmos físico matemáticos que intentan encontrar una solución razonable al denominado problema inverso del EEG; en otras palabras, dada una distribución

de potencial eléctrico medida con electrodos sobre el cuero cabelludo, deducir la localización de los generadores intracerebrales que produjeron estas mediciones. Los métodos desarrollados se pueden dividir en dos grandes grupos: las técnicas de localización de dipolos y los modelos de soluciones distribuidas [94], [96], [97].

Considerando que las mediciones (potenciales en el cuero cabelludo) solo son posibles en un conjunto finito de sensores y las características (geométricas y electromagnéticas) del volumen conductor (cabeza) en un conjunto discreto de puntos, esta relación se puede escribir como la ecuación 2.21, [96], [97].

$$\Phi = KJ \tag{2.21}$$

donde K , es la matriz que expresa la relación lineal entre los potenciales eléctricos en el cuero cabelludo (Φ) y la densidad de corriente primaria promedio (J) en los puntos intracerebrales.

Dos problemas matemáticos se asocian a esta ecuación:

1. El problema directo [95], [98], [99], [84]. Consiste en que conocidas las características del medio y las corrientes J , determinar las mediciones que se obtendrían en los sensores Φ . Este problema implica el cálculo de la matriz del campo vectorial K utilizando las ecuaciones de Maxwell y la información sobre la forma geométrica y la conductividad eléctrica de los tejidos de la cabeza (cerebro, líquido cefalorraquídeo, cráneo, cuero cabelludo). Una vez conocida K , sólo se multiplica por J para obtener las mediciones.
2. El problema inverso [94], [84], [68]. Conocida la matriz del campo vectorial K y las mediciones Φ , consiste en determinar las corrientes J que produjeron dichas mediciones. La importancia de encontrar la solución a este tipo de

problemas se basa en que las soluciones del problema inverso del EEG pueden ser empleadas para identificar regiones anatómicas que se activan ante la aplicación de un determinado estímulo, por lo que es una herramienta de gran apoyo para entender el funcionamiento del cerebro mediante el estudio de la relación que existe entre regiones y procesos del cerebro. Por ejemplo, en patologías como la Epilepsia, se puede estimar la localización de las fuentes que producen las descargas eléctricas con el objetivo de estudiar opciones como procedimiento quirúrgicos y/o estudiar la propagación de las descargas entre regiones del cerebro.

2.6. El problema directo en EEG

El problema directo del EEG consiste en calcular los potenciales eléctricos (mediciones en los sensores/electrodos) sobre el cuero cabelludo que son producidos por una configuración dada de fuentes de corriente intracerebrales, dado que se conocen las características del medio conductor, su forma geométrica, la permeabilidad, la posición de los electrodos sobre el cuero cabelludo, así como alguna restricción de frontera sobre la superficie exterior (para tener unicidad en la solución del problema). El problema directo, está íntimamente ligado al cálculo de la matriz del campo vectorial (K), [93], [98], [99], [84], [100].

2.6.1. Representación de la cabeza

De acuerdo a la literatura los modelos más utilizados para representar la cabeza como volumen conductor son: a) modelos realistas de la cabeza y b) modelos de esferas concéntricas homogéneas e isotrópicas.

2.6.2. Modelos realistas de la cabeza

Estos modelos intentan generar una representación más precisa de la cabeza, por lo que consumen altos recursos de cálculo para encontrar la solución, ello como consecuencia de que se basan en el procesamiento de las imágenes anatómicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de la cabeza. Los modelos realistas más empleados son [101], [99], [95]: i) Métodos de elementos de frontera, modelan solamente las superficies que separan los compartimentos, ii) métodos proyectivos, emplean descriptores de Fourier para la representación de superficies, iii) método de diferencia finita, modela en detalle el volumen sin dividir el espacio en elementos de volumen, iv) método de elementos finitos, modela en detalle todos los compartimentos con sus cambios de geometría y conductividades.

2.6.3. Modelos esferoidales de la cabeza

El modelo esférico es muy empleado para representar la cabeza, sin embargo, no permite representar todas las estructuras de la cabeza como las regiones temporales. Entre los modelos esferoidales de la cabeza se pueden mencionar [101], [99], [95]: i) modelo de esfera simple, la cabeza se representa mediante una esfera de conductividad homogénea (en el exterior se asume un valor de conductividad cero), ii) Modelos esféricos de múltiples capas, considera diferentes esferas concéntricas para representar diferentes compartimentos, los cuales tienen diferentes conductividades eléctricas y cada uno representa un tejido diferente (cerebro, cráneo, piel, etc).

2.6.4. La matriz del campo vectorial (*Lead Field*)

Hay n posible fuentes de corriente en el cerebro y el registro de EEG se realiza por medio de un arreglo de m electrodos distribuidos sobre el cuero cabelludo, [96], [97], [99], [100]. Utilizando la relación lineal entre fuentes y potenciales, el potencial registrado en el electrodo i -ésimo es: $qk_{i,3j-2}$ si el dipolo q está orientado en la dirección x ; $qk_{i,3j-1}$ si está orientado en la dirección y , $qk_{i,3j}$ si está orientado en la dirección z .

Si hay un dipolo con momento dipolar $q_j = (q_{j1}, q_{j2}, q_{j3})^T$, entonces éste produce en el electrodo i -ésimo un potencial $\phi_i = q_{j1}k_{i,3j-2} + q_{j2}k_{i,3j-1} + q_{j3}k_{i,3j} = k_{i,j}^T q_j$, donde el vector $k_{i,j} = (k_{i,3j-2}, k_{i,3j-1}, k_{i,3j})^T$ es llamado *lead vector*¹. Por lo tanto, si para $i = 1, \dots, m$ y $j = 1, \dots, n$ se conoce el *lead vector* correspondiente al electrodo i -ésimo y a la posición j -ésima, entonces para un conjunto de dipolos de corriente q_j distribuidos en las n posiciones, el potencial registrado en cada electrodo se calcula mediante la siguiente ecuación [100]:

$$\Phi = \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \vdots \\ \phi_n \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} k_{1,1}^T & \cdots & k_{1,n}^T \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{m,1}^T & \cdots & k_{m,n}^T \end{bmatrix} \begin{pmatrix} q_1 \\ \vdots \\ q_n \end{pmatrix} = KJ \quad (2.22)$$

La matriz K se llama matriz del *lead field*, es de tamaño $m \times 3n$ y sus elementos dependen de las posiciones de los electrodos, la ubicación de los dipolos y de las propiedades geométricas y físicas de la cabeza [96], [97], [99], [100].

De acuerdo a la literatura [92], [91], [14], [96], [97], [99], los principales ge-

¹El potencial ϕ_n medido en un punto es la combinación lineal de la actividad de cada una de las fuentes activas pesado por la proyección a ese electrodo, dado por las componentes de la fila m de la matriz K .

neradores de los potenciales medidos sobre el cuero cabelludo son generados por ensambles de neuronas piramidales, generando dipolos de forma perpendicular respecto a la superficie cortical. Así, $J = (j_1 q_1, \dots, j_n q_n)^T$, donde q_l es el vector unitario perpendicular a la frontera de la materia gris en el punto r_l y j_l es la intensidad de la l -ésima fuente. Por lo tanto,

$$\begin{aligned} \Phi &= \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \vdots \\ \phi_n \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} k_{1,1}^T & \cdots & k_{1,n}^T \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{m,1}^T & \cdots & k_{m,n}^T \end{bmatrix} \begin{pmatrix} j_1 q_1 \\ \vdots \\ j_n q_n \end{pmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} k_{1,1}^T q_1 & \cdots & k_{1,n}^T q_n \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{m,1}^T q_1 & \cdots & k_{m,n}^T q_n \end{bmatrix} \begin{pmatrix} j_1 \\ \vdots \\ j_n \end{pmatrix} = KJ \end{aligned}$$

donde J es de tamaño n .

2.7. El problema inverso en EEG: De los dipolos a las soluciones distribuidas

El problema inverso del EEG consiste en estimar las fuentes de actividad eléctrica dentro del cerebro, a partir de las mediciones de los potenciales eléctricos recolectadas en las posiciones de los electrodos en diferentes instantes de tiempo [101], [14], [84], [68].

El problema inverso del EEG trata de explicar los potenciales registrados ajustando los parámetros del modelo para obtener una configuración de fuentes que

reproducen los potenciales. El problema consiste en que dado un conjunto de mediciones, existen infinitas distribuciones de corrientes (infinitas configuraciones de fuentes) que son capaz de reproducir los mismos potenciales y pequeños cambios en los datos pueden generar cambios importantes en la solución, por lo que el problema inverso de EEG se considera como un problema mal planteado [102], [103], en otras palabras, el sistema es compatible indeterminado, la cantidad de datos no es suficiente para determinar de forma única la distribución de la corriente dentro de la cabeza [68].

La literatura menciona que la forma de obtener una única solución es seleccionar entre todas las infinitas distribuciones de corriente disponibles, la que más concuerde con cierta información a priori del problema, además de considerar un esquema de regularización que haga que la solución sea menos sensible a perturbaciones en los datos [97], [101], [68].

El problema inverso se enfrenta a desafíos debido a que existen múltiples configuraciones de fuentes de corriente en el cerebro que pueden generar los mismos potenciales medidos por los electrodos en un instante dado [94], [93]. Además, las soluciones del problema pueden variar significativamente debido a perturbaciones en los datos, lo que hace necesario incorporar conocimiento previo para restringir el espacio de soluciones y obtener una solución única y estable. Resolver el problema inverso se vuelve aún más complicado debido a que el número de mediciones es mucho menor en comparación con la cantidad de variables que se deben estimar, incluso para una representación macroscópica de la densidad de corriente cerebral primaria [96], [97]. Incluso en casos donde el número de mediciones es mayor que el número de parámetros, la localización precisa de las fuentes puede ser incierta debido al ruido presente en los datos debido a instrumentos de medición y

otras fuentes biológicas activas durante el registro. A pesar de estas dificultades, las soluciones del problema inverso son de gran interés debido a sus aplicaciones clínicas. La solución obtenida depende en gran medida del conocimiento a priori y los modelos utilizados para abordar estos desafíos [99], [68], [100], [69], [102].

Debido a lo mencionado previamente, continuamente se están reportando nuevos métodos de solución del problema inverso de EEG que utilizan de diferentes formas el conocimiento a priori (para restringir el espacio de búsqueda de soluciones) y poder recuperar cierto tipo de distribuciones de fuentes, pero aún los enfoques más recientes presentan errores de localización y por ello se continúa trabajando en este problema, puesto que no existe un criterio de verdad experimental. A continuación se describen grupos de soluciones que se han obtenido con diferentes enfoques de informaciones a priori:

1. Modelos dipolares obtenidos por la restricción del número de fuentes activas [95]. Estos modelos hipotetizan que los datos se han generado por pocas fuentes denominadas dipolos². La estimación de los parámetros se realiza mediante un proceso de optimización, y entre sus desventajas se puede mencionar que se puede quedar atrapado en mínimos locales y depende de los valores iniciales de los parámetros. Estas dificultades se incrementan con el aumento del número de fuentes. Para mejorar estos inconvenientes, se han propuesto diversas estrategias, como por ejemplo :

- Brain electric source analysis (BESA) [99], [68], [95]. Permite fijar la

²Cada dipolo está determinado por seis parámetros (tres coordenadas espaciales y tres componentes de momento dipolar), cuando la posición de los dipolos forma parte de los parámetros libres del modelo, se tiene que resolver un problema no lineal, pero cuando se fijan las posiciones de los dipolos de modo que las incógnitas sólo son las intensidades y orientaciones de los dipolos, el problema es lineal

posición de los dipolos y ajustar la actividad temporal óptima para cada una de las fuentes dipolares hasta lograr una semejanza notable con las mediciones.

- Múltiple signal Classification algorithm (MUSIC) [101], [99], [68], [95]. Explora todo el espacio de solución para determinar el número y la posición de las fuentes. Este método se ha utilizado para localizar fuentes (así como fuentes correlacionadas) en el dominio de tiempo y en el dominio de la frecuencia. Supone que el número de fuentes es menor que el número de electrodos.

2. Modelos distribuidos basados en restricciones matemáticas [95]. Consideran que todas y cada una de las regiones del cerebro son dipolos que pueden activarse en cualquier momento, con diferentes magnitudes. Por tanto, este enfoque propone la estimación simultánea de las magnitudes de los dipolos de corriente en todos los puntos dentro del cerebro considerados como generadores de la actividad eléctrica. A continuación se mencionan algunos de los métodos matemáticos utilizados para obtener una solución única, siguiendo el enfoque de las soluciones distribuidas: i) el método de estimación de norma mínima (MNE)[101], [68] es un enfoque que busca encontrar la solución inversa del EEG que mejor se adapte a los datos del sensor minimizando la amplitud total de la actividad cerebral, ii) Mínima norma ponderada [101], [68], [95], la característica de la mínima norma de producir soluciones próximas a los sensores puede ser alterada mediante la incorporación de pesos espaciales que aseguran una distribución de la actividad en todo el volumen del cerebro, iii) Mínima norma del laplaciano ponderado (LORE-

TA/sLORETA/eLORETA) [97], [101], [68], [95], la idea matemática detrás del operador laplaciano es que puntos cercanos en el cerebro deben activarse de manera similar. Sin embargo, algunos autores argumentan que, debido a la distancia entre los puntos del cerebro utilizados en esta implementación, la escala de suavidad del programa LORETA es muy diferente de la escala neural real.

3. Modelos distribuidos basados en restricciones biofísicas [101], [68]. Entre este tipo de modelos se puede mencionar: i) soluciones basadas en el método de Bayes [101], [95], mediante el uso de la fórmula de Bayes se relacionan las funciones de probabilidad de las corrientes y de los datos, con el objetivo de seleccionar una distribución de corriente altamente probable, dadas las mediciones obtenidas, incorporando así información en la solución del problema inverso, ii) método BMA (*Bayesian Model Averaging*) [84], [14], [104], se basa en el enfoque Bayesiano, la idea en este método es calcular la solución inversa para cada uno de los modelos (división de la regiones del cerebro como distintos modelos, y la combinación entre ellos también representan modelos) por separado, y se calcula la evidencia (es una medida probabilística de cuán apropiado es el modelo para explicar el dato) a cada uno, aquellos que tengan la evidencia alta van a subsistir en el promedio, y por tanto, la solución final es una combinación de los modelos de mayor evidencia. Como son muchos modelos se emplean algoritmos como el Occam Windows (OW) y Markov Chain Monte Carlo (MC) [96]. En otras palabras, la promediación Bayesiana se basa en hacer una solución LORETA pero en distintas áreas del cerebro por separado y medir cuáles son mejores para poder tener al final una solución que es LORETA pero restringida, por lo

que, dentro del modelo voy a obtener una solución suave, y puede llegar a estimar (no siempre) las fuentes profundas, iii) promedios autorregresivos locales (LAURA) [101], [68], [95], las corrientes primarias macroscópicas en el cerebro son principalmente óhmicas e irrotacionales, lo que representa una limitación en la solución matemática del problema inverso. Sin embargo, esta limitación puede superarse mediante la estimación de promedios locales que imiten los patrones espaciales de las fuentes irrotacionales. En el método LAURA, se utilizan estos promedios locales, basados en la teoría biofísica, que varían con el inverso de la distancia al cuadrado para estimar potenciales intracraneales (campo escalar) y con el inverso del cubo de las distancias para distribuciones de corrientes (campo vectorial). Esta estrategia permite obtener una solución inversa que se ajusta de manera más precisa a la naturaleza de los campos electromagnéticos presentes en los tejidos vivos del cerebro, iv) EPIFOCUS [101], [68], [95], se basa en la hipótesis de que los datos han sido generados por una fuente simple dominante concentrada, pero no dipolar, en alguna región del cerebro. Aunque esta hipótesis es restrictiva, es razonable en muchos casos de epilepsias o cuando los datos han sido preprocesados con técnicas no estacionarias de aislamiento de fuentes. A pesar de asumir un modelo distribuido lineal, este método utiliza una estrategia que transforma el espacio de las corrientes para lograr una alta capacidad de localización en los proyectores espaciales. Las principales características de este método son su alta precisión en la localización de fuentes concentradas, su implementación simple y rápida para modelos realistas basados en la resonancia magnética de los sujetos, y la capacidad de calcular en línea los mapas de corriente a partir de los datos de EEG mediante una

multiplicación de matrices por vectores.

2.8. Algoritmo de búsqueda: *Backtracking*

Como se comentó anteriormente, para la solución del problema inverso del EEG siempre se está en la búsqueda de optimizar dicha solución. En este sentido, una de las debilidades que presente el método de BMA es el costo computacional y por ende del tiempo que emplea para dar una solución. El backtracking es un algoritmo recursivo relacionado con la búsqueda combinatoria, donde se generan secuencias completas un paso a la vez, para llegar al objetivo deseado. A continuación se muestra un pseudocódigo simplificado del algoritmo:

```
Backtracking (A[], k){  
  Si Es_Solucion(A[], k)  
    Entonces Procesar_Solucion(A[], k)  
  Sino  
    Por cada Encontrar_Sucesores(A[], k) hacer  
      Backtracking(A[], k+1)  
  Si terminar=true  
    Entonces return  
}
```

Figura 2.5: *Esquema de algoritmo Backtracking [105]*

Capítulo 3

Validación experimental de la actividad cortical del modelo DIVA usando EEG

Este capítulo está asociado al objetivo específico OE1 y a la hipótesis H1 de la tesis, por lo tanto, describe el método principal propuesto en esta investigación para la validación del modelo DIVA empleando EEG. Inicialmente se describe las simulaciones con el modelo DIVA, creación de EEG sintéticos y estimación de fuentes. Posteriormente se describe la fase experimental con la cual se realiza la valoración de los resultados obtenidos con las simulaciones del DIVA. Los resultados se presentan de manera cualitativa y cuantitativa. En este capítulo también se menciona la fase de conversión de coordenadas entre el software Neuronic del centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO)¹ y el software LORETA-KEY. Los resultados del presente capítulo se encuentran publicados en [16].

3.1. Materiales y métodos

En la Figura 5.1 se muestra el diagrama de bloques general de la metodología empleada en el presente trabajo, la cual está conformada por dos fases. La primera fase son las simulaciones con el modelo DIVA en la cual se generan semillas a partir de las salidas del modelo computacional DIVA; la segunda fase es la experimental, donde se generan datos reales (con sujetos de control) que se comparan con los

¹<https://www.cneuro.cu/>

resultados obtenidos en la primera fase.

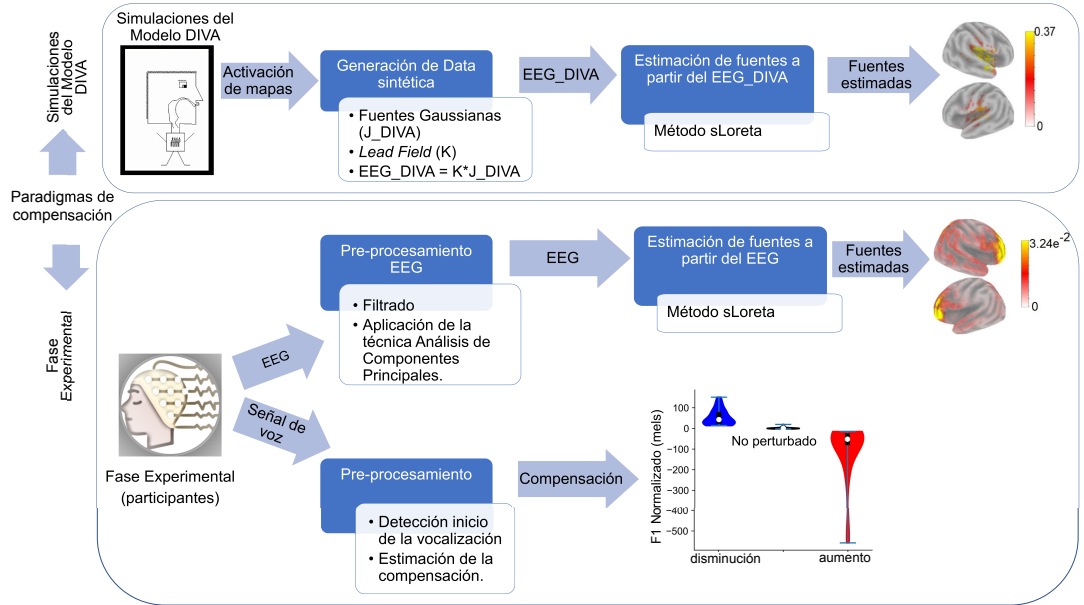


Figura 3.1: Esquema general de la metodología propuesta.

3.1.1. Simulaciones del modelo DIVA

Se realizaron simulaciones considerando tres paradigmas de compensación de la retroalimentación auditiva. El primer paradigma es el “no perturbado”: no se perturba la señal retroalimentada; el segundo paradigma es “aumento”: se realiza una perturbación consistente en el aumento de la frecuencia del primer formante (F1); y el tercer paradigma es “disminución”: se realiza una perturbación consistente en la disminución de F1. Estas simulaciones se realizaron mediante la última versión del código estable disponible del modelo DIVA para el entorno de trabajo MATLAB[®], la cual es Oct 22, 2017. Para obtener dichas simulaciones se definieron los siguientes parámetros de entrada: 1) selección del fonema a reproducir vocalmente con el modelo, 2) tamaño (Hz), inicio (ms) y duración (ms) de

la perturbación auditiva, 3) duración total de la simulación.

Para la presente investigación y considerando lo reportado en la literatura, se seleccionó el fonema /e/ (definido en el modelo DIVA) puesto que esta vocal se puede transformar para parecerse al fonema /æ/ (aumentando la frecuencia F1) o al fonema /i/ (disminuyendo la frecuencia F1). El tamaño de la perturbación (cambio de F1 en Hz) fue de 350 Hz, la duración de cada una de las tres simulaciones fue de 550ms, con una frecuencia de muestreo de 200 Hz y la perturbación se aplica desde el inicio de la simulación hasta el final de la misma. En la Figura 3.2 se muestra el valor de los parámetros de entrada para la condición “no perturbado”, allí se puede observar que los parámetros de configuración para la perturbación auditiva son iguales a 0 puesto que no hay presencia de perturbación auditiva.

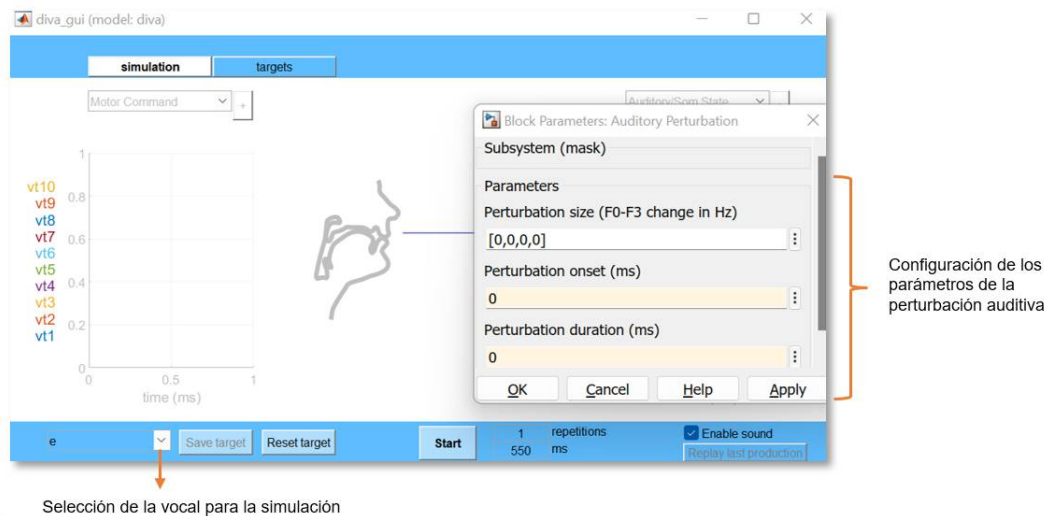


Figura 3.2: *Parámetros de configuración para la condición “no perturbado”.*

A partir de los parámetros de configuración (o de entrada), se aplica el modelo DIVA que ofrece las series temporales de diferentes componentes del sistema de producción vocal, y finalmente una señal que simula las activaciones en varios

nodos corticales, interpretadas como la actividad eléctrica macroscópica de masas neuronales localizadas en dichos nodos en la corteza cerebral.

La activación de los mapas corticales del modelo DIVA durante la vocalización del fonema /e/ con retroalimentación auditiva “no perturbado” se ilustra en la Figura 3.3. Cada representación es el promedio de series temporales de los nodos que pertenecen a cada mapa cortical.

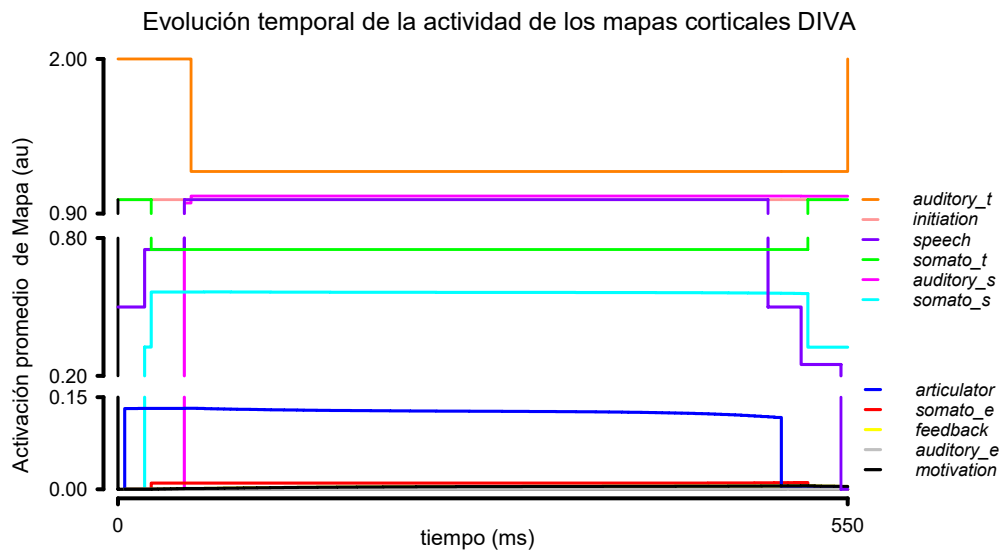


Figura 3.3: *Curso temporal de la actividad de los mapas corticales DIVA en la condición “no perturbado”.*

3.1.1.1. Construcción de semillas

3.1.1.1.1 *Semillas* de fuentes generadoras cerebrales J_{DIVA}

Para el presente estudio, las señales neuronales en cada nodo cortical (ver ítem anterior) se construyen como una activación espacial con forma Gaussiana, y constituyen las fuentes generadoras (semillas). A cada una de estas Gaussianas se le

asigna una amplitud igual al valor de la activación obtenida por el modelo DIVA para ese nodo cortical y se modela con un ancho espacial (desviación estándar) circular con radio de 2 mm. Estas fuentes permiten obtener el mapa de activaciones neuronales (densidad de corriente primaria macroscópica) en cada uno de los n vértices en la corteza cerebral (fuentes generadoras). Estas se representan en la matriz J_{DIVA} , de $n \times t$, donde cada columna corresponde a la serie temporal de la magnitud en cada fuente generadora. En la Figura 3.4 se muestran dos fuentes Gaussianas en 2 instantes de tiempo con diferente amplitud, creadas para un nodo del mapa cortical “articulatory” en la condición “no perturbado”.

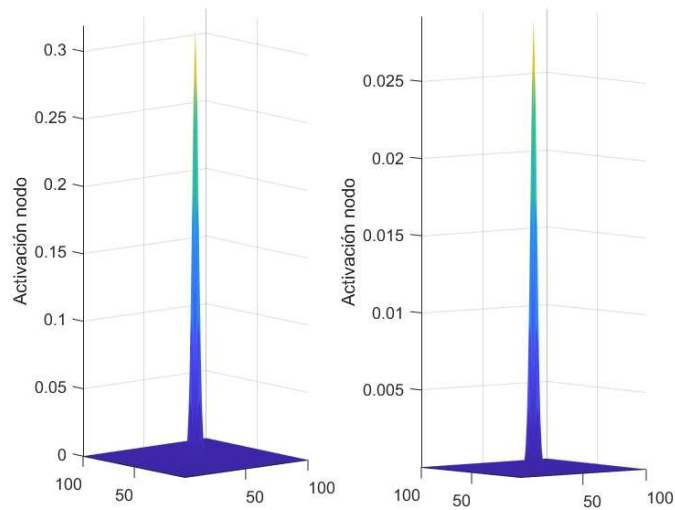


Figura 3.4: *Semillas corticales modeladas como Gaussianas espaciales con máximo de amplitud en un nodo del componente “articulatory” del modelo DIVA.*

En la Figura 3.5 se muestra en diferentes vistas, la fuente de la izquierda de la Figura 3.4 en superficie cortical a través del visualizador *Neuronic 3D Viewer* de *Neuronic*, herramienta computacional del Centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO).

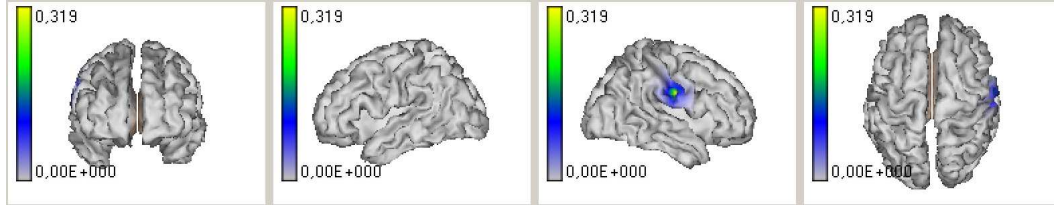


Figura 3.5: *Semillas corticales modeladas como Gaussianas espaciales con máximo de amplitud en un nodo del componente “articulatory” del modelo DIVA.*

Esta selección de colores se realizó con el objetivo de poder hacer similitud entre la Figura 3.4 y su visualización en la superficie cortical.

3.1.1.1.2 Mediciones electrofisiológicas simuladas: EEG_{DIVA}

A partir de las fuentes J_{DIVA} se puede obtener el potencial eléctrico que se mediría a nivel de cuero cabelludo con el uso de un modelo directo del EEG que es bien conocido y establecido en la literatura (ecuación 3.1).

$$EEG_{DIVA} = K J_{DIVA} \quad (3.1)$$

Donde EEG_{DIVA} es de tamaño $(N_{sen} \times N_t)$, $K(N_{sen} \times N_c)$, $J_{DIVA}(N_c \times N_t)$, N_{sen} : número de sensores EEG, N_c : generadores en la superficie cortical, N_t : tiempo.

En este modelo, la matriz K se conoce como *Lead Field* y se calcula previamente a partir de utilizar para el volumen conductor (la cabeza) un modelo de tres esferas concéntricas, homogéneas e isotrópicas [99] y una configuración 10-20 con 64 electrodos (N_{sen}). Para el espacio de fuentes cerebrales se utilizó un cerebro plantilla estándar, donde se utilizan 6004 generadores en la superficie cortical (N_c). Para estas definiciones de los modelos geométricos y el cálculo del *Lead*

Field, se empleó el software *Neuronic Source Localizer*, este software forma parte de la herramienta *Neuronic* del Centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO).

Las fuentes puntuales para la generación de EEG_DIVA se ubicaron en localizaciones cerebrales que coinciden con los diferentes nodos del modelo DIVA original 1. La Tabla 2 de la sección de Apéndices, muestra las coordenadas cerebrales para los centroides de las semillas. Las trazas del EEG sintético se muestran en la Figura 1 en la sección de Apéndices.

3.1.1.2. Estimación de fuentes a partir de EEG_{DIVA}

Para obtener fuentes, que sean un mejor patrón de comparación con las fuentes estimadas en el análisis de localización de fuentes de los datos reales, se estimaron las fuentes del EEG_{DIVA} simulado, como mapas de densidad de corriente primaria en la corteza cerebral con el uso del método sLORETA [13]. Esto se realizó a partir del EEG_{DIVA} simulado sin ruido (no se sumó ruido porque no se conoce a priori cuál es ese ruido). En la Figura 3.6 se puede observar que se obtienen fuentes que no son idénticas a las fuentes “puras” J_{DIVA} creadas con el modelo DIVA sino que por los problemas intrínsecos del método de solución inversa, se obtienen fuentes estimadas mayores, más extendidas en la corteza cerebral, aunque con los máximos en zonas muy cercanas a donde están las fuentes reales utilizadas, como J_{DIVA} (Figura 3.5).

3.1.1.3. Visualización en LORETA-KEY

A fin de comparar los resultados de las simulaciones del modelo DIVA con la fase experimental, es importante que las visualizaciones se realicen con el mismo software. En la primera fase se emplea la herramienta *Neuronic*, mientras que para

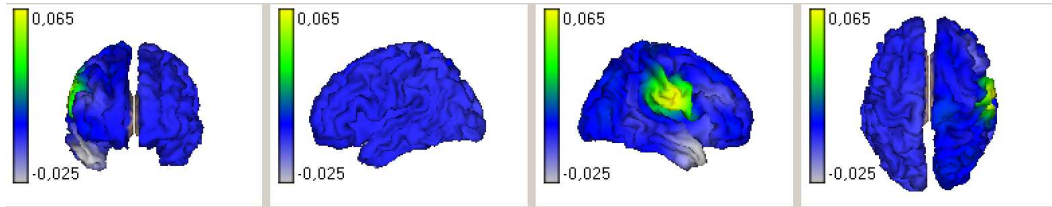


Figura 3.6: Fuentes estimadas de los datos de EEG simulados a partir de la activaciones obtenidas con el modelo DIVA, visualización en la herramienta *Neuronic*.

la fase experimental se emplea el software *LORETA-KEY*. En atención a esta situación, se desarrollo un script en MATLAB[®] que permite llevar los resultados de la primera fase al sistema de referencia MNI del software *LORETA-KEY*. En la Figura 3.7 se muestran los resultados de la Figura 3.6 en el *LORETA-KEY*. Es importante mencionar que hasta la presente sección, la barra de colores

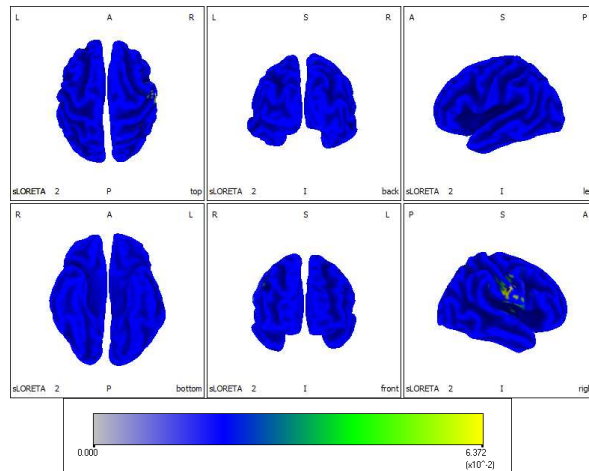


Figura 3.7: Fuentes estimadas de los datos de EEG simulados a partir de la activaciones obtenidas con el modelo DIVA, visualización en *LORETA-KEY*.

seleccionada sólo es ilustrativa, como se verá en los resultados se emplea una mejor selección de colores de acuerdo a lo reportado en la literatura.

3.1.2. Fase experimental

3.1.2.1. Participantes

Treinta personas con voz típica se inscribieron en este estudio (edad media 24 ± 3.8 años). Este tamaño de muestra es mayor que la muestra mínima necesaria para realizar pruebas F (ANOVA de medidas repetidas) sensibles a tamaños de efecto grandes con una potencia estadística de 0.8. Además, la muestra es lo suficientemente grande como para realizar pruebas t de dos colas, capaces de detectar tamaños de efecto grandes con un poder estadístico de 0.8. Los participantes fueron reclutados si (1) eran diestros, (2) no tenían antecedentes de trastornos psicológicos, neurológicos o del habla y el lenguaje, (3) no tenían entrenamiento previo en canto y (4) tenían audición binaural normal (umbral de audición ≤ 20 dB HL en todas las frecuencias de octava entre 250 y 8000 Hz). Antes de la sesión experimental, los participantes firmaron un formulario de consentimiento por escrito, el cual fue aprobado por el Comité de ética e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso, Chile (código de evaluación 52015), en cumplimiento de los lineamientos nacionales para la investigación con seres humanos y la Declaración de Helsinki.

3.1.2.2. Configuración experimental

La fase experimental se realizó considerando tres paradigmas de compensación de la retroalimentación auditiva como el utilizado en [8]: “no perturbado”, “aumento” y “disminución” de F1.

Los participantes estaban sentados en una silla cómoda dentro de una cabina atenuadora de sonido de doble pared que cumplía con el estándar ANSI S3.1-1999.

Se colocó un micrófono (B&K 4961) aproximadamente a 10 cm de la boca de los participantes, con un ángulo de 45 grados en la dirección axial. La señal acústica se calibró a unidades físicas de dB SPL (dB re 20 μPa) utilizando un calibrador Larson Davis (modelo CAL200, Depew, NY, EE. UU.).

La señal de voz se muestreó a 48 KHz utilizando una tarjeta de sonido *MOTU Microbook IIc* y el software *CueMix FX*. Las voces de los participantes se reprodujeron a través de auriculares cerrados de estudio AKG K240, con una latencia total de 18 ms. Esta latencia es inferior a la que se perciben los retrasos de realimentación (50 ms) [106]. El nivel de la voz del participante determinó la amplitud de la reproducción del habla.

Se instruyó a los participantes para que leyeran una serie de textos presentados en un pantalla (letra blanca sobre fondo negro) colocada a 70 cm de distancia y ajustada en los ejes verticales al nivel de los ojos de los participantes, en un tono y volumen de conversación cómodos. La serie de textos comprendía repeticiones de las palabras monosilábicas en español: /mes/, /pep/ y /ten/. Las palabras se presentaron durante 2.5 s, a una velocidad de presentación de 0.25 Hz (una palabra cada 4 s para evitar que los participantes desarrollaran un ritmo constante y el carácter automático de su producción). Se presentaron un total de 648 estímulos, distribuidos en 6 bloques de 108 estímulos. En cada bloque, los estímulos se distribuyeron en un orden aleatorio. Se pidió a los participantes que mantuvieran la vocalización de la vocal hasta el final de la presentación de cada palabra. No se proporcionaron instrucciones adicionales. Se llevó a cabo una sesión de entrenamiento de 10 estímulos antes del inicio del experimento para garantizar que los participantes estuvieran familiarizados con la configuración experimental, con la sincronización del estímulo y cómodos con el mantenimiento de las vocalizaciones.

3.1.2.3. Perturbación en la retroalimentación auditiva

Para aplicar las perturbaciones auditivas, usamos Audapter [41],[107] un software disponible públicamente para cambiar formantes casi en tiempo real. Tanto la presentación del estímulo como la recopilación de datos se controlaron mediante un script personalizado de MATLAB[®] (Mathworks, 2022) (ver Figura 3.8). El F1

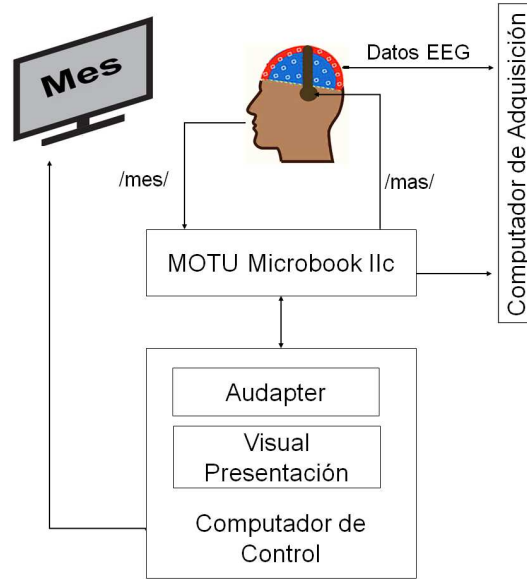


Figura 3.8: Configuración empleada para aplicar perturbaciones de formantes. Los participantes vocalizaron palabras monosilábicas que contenían la vocal /e/ mientras que su retroalimentación auditiva se perturbó hacia la vocal específica del participante /a/ (p. ej., los participantes produjeron /mes/ pero escucharon una palabra que sonaba como /mas/). [108]

de la retroalimentación auditiva aumentó 30 puntos porcentuales en relación con la señal de voz producida en $\frac{1}{6}$ de los estímulos (aumento de la frecuencia de F1: 108 estímulos), disminuyó 30 puntos porcentuales en $\frac{1}{6}$ de los estímulos (disminución de la frecuencia de F1: 108 estímulos), y sin cambios en los $\frac{2}{3}$ restantes de los estímulos (432). Después de la transformación, la pronunciación del fonema /e/ se acercó a la pronunciación del fonema /a/ en las palabras /mas/, /pap/

y /tan/ (paradigma de “aumento” en F1), o la pronunciación del fonema /i/ en las palabras /mis/, /pip/ y /tin/ (paradigma de “disminución” en F1, ver Figura 3.9).

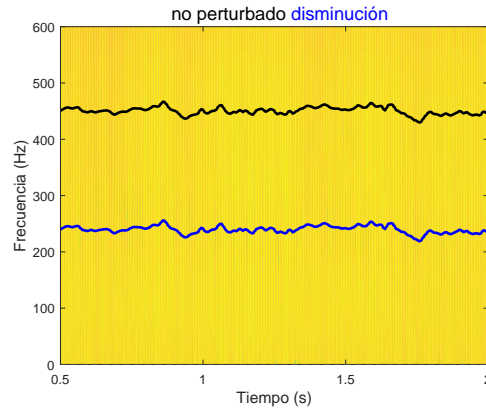


Figura 3.9: Palabra monosilábica /mes/ bajo el paradigma ‘disminución’, pasando de la vocal /e/ hacia la vocal /i/.

3.1.2.4. Procesamiento de la señal acústica

Una vez registrada la señal de voz, se empleó el software disponible en [109] para la detección automática del inicio y final de las vocales (ver Figura 3.10), así como la identificación del formante F1. Posteriormente, se evaluó la compensación en una ventana entre 120 y 500 ms después del inicio de la vocal. Se seleccionó este período de tiempo porque refleja el comienzo de la parte de retroalimentación (respuesta reflexiva) de la respuesta de sonido [29], [110], [8], [111]. Estudios previos han demostrado que las respuestas correctivas comienzan entre 100 y 200 milisegundos (generalmente 150 ms) después del inicio de las perturbaciones y aumentan al menos durante los siguientes 400 ms [112], [113], [114].

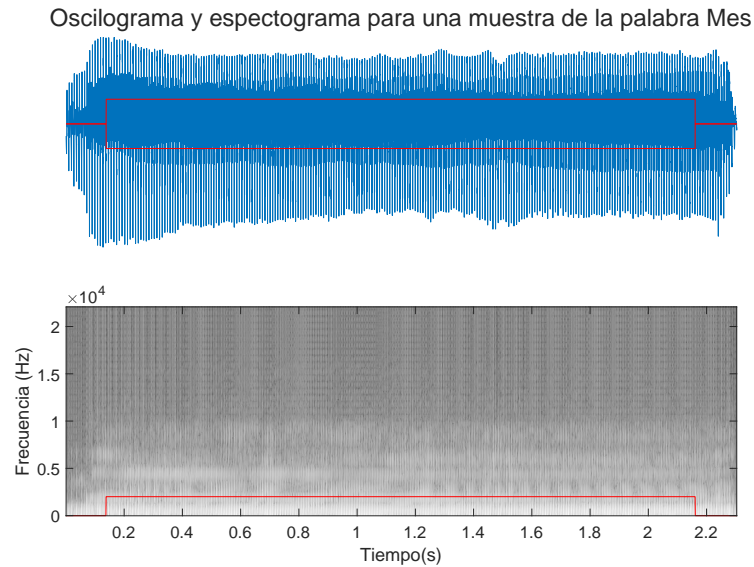


Figura 3.10: *Detección del inicio y final de la vocal /e/ en una de las palabras monosilábicas /mes/.*

3.1.2.5. Adquisición y análisis de la señal EEG

El EEG se registró utilizando el sistema *ActiveTwo BioSemi* (BioSemi, Ámsterdam, Países Bajos) con el software de adquisición ActiView (BioSemi) con 64 electrodos en el cuero cabelludo (sistema 10-20). Se colocaron electrodos externos en lugares periorbitales para registrar parpadeos y movimientos oculares. Los filtros analógicos se establecieron en 0.03 y 100 Hz. Durante la conversión analógico/digital, las señales se muestrearon a 4096 Hz, con 24 bits de resolución. La señal de EEG registrada se procesó mediante procedimientos estándares implementados en Brain Vision Analyzer 2.0[®] (Brain Products GmbH, Munich, Alemania). Las grabaciones se volvieron a referenciar al promedio de todos los canales y se filtraron con paso de banda entre 0.1 y 40 Hz utilizando un filtro Butterworth de cambio de fase cero de orden 8. Los datos se muestrearon a 512 Hz. Se utilizó el análisis de componentes independientes (ICA) para corregir los artefactos del

EEG inducidos por el parpadeo y los movimientos oculares (siguiendo [115]). Los datos se segmentaron desde -200 a 500 ms alrededor del inicio de la vocalización. Se utilizaron criterios semiautomáticos implementados en Brain Vision Analyzer para rechazar épocas ruidosas. Los ERP se obtuvieron promediando las épocas corregidas de referencia. Los picos N1 y P2 se identificaron utilizando procedimientos semiautomáticos. Se agruparon los electrodos en las ubicaciones occipital, parietal y en la línea media (Iz, O1, O2, Oz, P10, P7, P8, P9, PO7, PO8) y las amplitudes N1 y P2 se calcularon como el voltaje promedio en una ventana de dos puntos, alrededor de la amplitud máxima correspondiente. La amplitud del complejo N1-P2 se obtuvo y se comparó entre los tres paradigmas (retroalimentación no perturbada, aumento y disminución de F1) usando un ANOVA de medidas repetidas ($p \leq 0.05$).

3.1.2.6. Localización de fuentes

Los generadores cerebrales del complejo N1-P2 se estimaron utilizando el análisis de tomografía electromagnética de baja resolución estandarizado (sLORETA). Para esto, el diseño de 10-20 electrodos se registró en las coordenadas MNI152 del cuero cabelludo. Se eligió una relación señal-ruido de 1 para el método de regularización utilizado para calcular la matriz de transformación EEG (operador directo para el problema de solución inversa). Los mapas de densidad de corriente estandarizados se obtuvieron usando un modelo de cabeza de tres esferas concéntricas, en un espacio fuente predefinido de 6242 vóxeles (tamaño de vóxel de $5 \times 5 \times 5$ mm) de un cerebro de referencia (MNI 305, Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute) [116], [117]. Se implementó una segmentación cerebral de 82 compartimentos anatómicos (áreas corticales) utilizando el atlas de etiquetado anatómico

automatizado (AAL90) [118].

Los mapas de activaciones corticales (densidad de corriente estandarizada) se estimaron para cada distribución de voltaje del cuero cabelludo en las ventanas de tiempo entre -5 ms con respecto a la amplitud máxima de N1 y $+5$ ms con respecto a la amplitud máxima de P2. Se promediaron los mapas de activaciones corticales obtenidos para las diferentes distribuciones del cuero cabelludo. La actividad cortical del cerebro de las diferentes condiciones se comparó por pares (retroalimentación no perturbada frente a formante desplazado hacia arriba, retroalimentación no perturbada frente a formante desplazado hacia abajo y formante desplazado hacia arriba frente a formante desplazado hacia abajo) utilizando la prueba t de dos colas ($\alpha = 0.05$). Los resultados se corrigieron para comparaciones múltiples utilizando pruebas de permutación no paramétricas (5000 aleatorizaciones).

3.1.2.7. Coincidencia entre mapas de activación cortical relacionados con DIVA (simulados) y ERP (reales)

Se obtuvieron representaciones binarizadas de los mapas de activación cortical tanto para el EEG sintético generado por el modelo DIVA como para el complejo N1-P2 del ERP (EEG real) obtenido en las diferentes condiciones. Los mapas binarizados se superpusieron. La coincidencia entre los mapas corticales teóricos (predichos por el modelo) y reales (obtenidos de los datos experimentales) se calculó en función del número de vóxeles pertenecientes a una región AAL particular que estaban activos durante la vocalización.

3.2. Resultados

3.2.1. Simulaciones del modelo DIVA

La activación de los mapas corticales del modelo DIVA durante la vocalización del fonema /e/ con retroalimentación auditiva “no perturbado” se ilustra en la Figura 3.11. La duración de la vocalización fue de 550 ms.

Los mapas DIVA diferían en la latencia (tiempos relativos al inicio de la vocalización en los que se activó un mapa DIVA). Los primeros mapas corticales que se activaron ($t = 0$ ms, inicio de la vocalización) fueron: *motivation*, *initiation*, *speech*, *somatosensory target* (somato_t), y *auditory target* (auditory_t) (Figura 3.11 A). Mientras que la actividad del mapa *motivation* se reduce a 0 inmediatamente después del inicio de la vocalización, la actividad del mapa *initiation* permaneció constante (valor de 1) a lo largo de la vocalización.

El mapa *articulator* se activó 10 ms después del inicio de la vocalización. A esto le siguió la activación del mapa *somatosensory state* (somato_s, 25 ms), el *somatosensory error* (somato_e, 30 ms), el mapa *feedback* (35 ms) y el *auditory state* (auditory_s, 55 ms después del inicio de la vocalización). Como no se alteró la retroalimentación auditiva, no se activó el mapa *auditory error*.

Como se comentó en la sección 3.1.1.1, a partir de las activaciones corticales se genera el EEG sintético, lo que resultó en gráficos topológicos de EEG que caracterizaron las diferentes fases (etapas) de la dinámica cortical (Figura 3.11 B). Los mapas de densidad de corriente en la corteza cerebral se estimaron a partir de las distribuciones de voltaje del cuero cabelludo usando sLORETA (Figura 3.11 B). Las fuentes de EEG estimadas con el método de solución inversa se parecen

mucho a la distribución cerebral de los mapas DIVA (semillas corticales utilizadas para la generación de EEG).

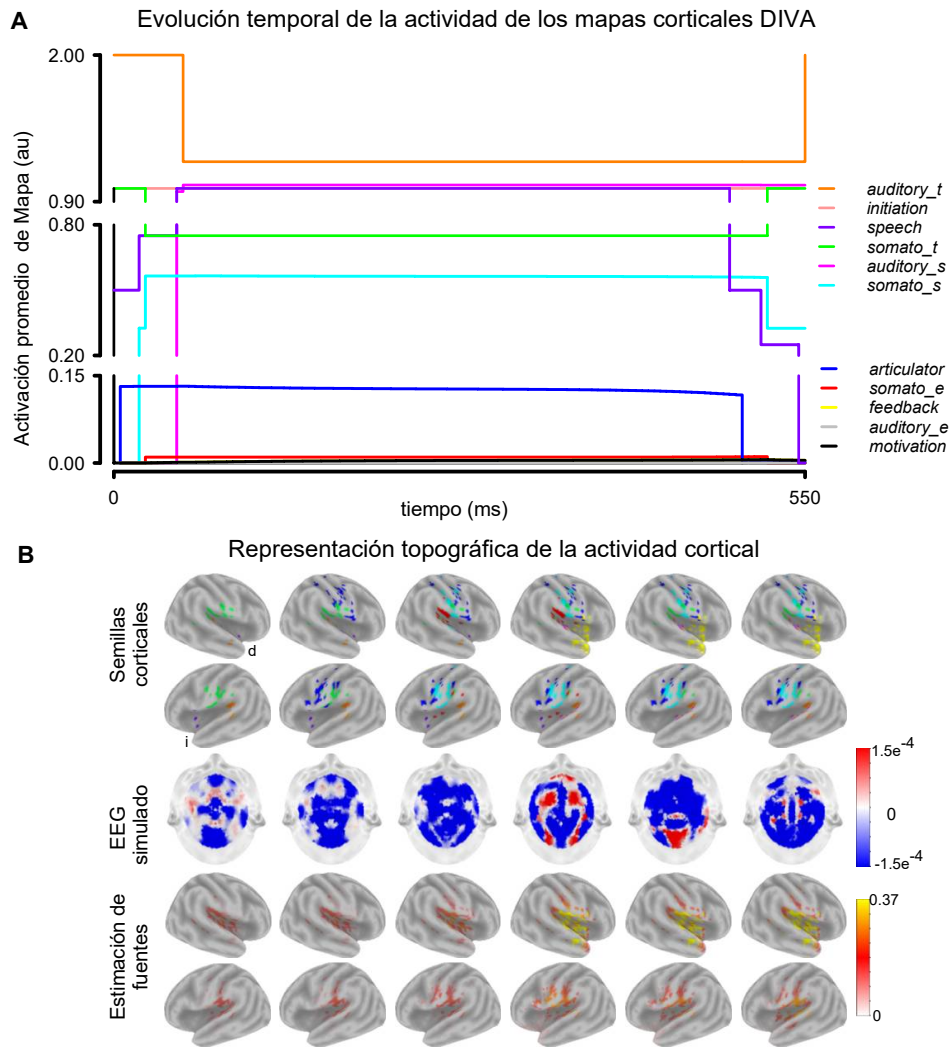


Figura 3.11: Simulaciones de la actividad cortical cerebral asociada con los diferentes mapas del DIVA durante la vocalización del fonema /e/ con retroalimentación auditiva “no perturbado”. (A) Evolución temporal de la actividad de los mapas corticales del DIVA. (B) Representaciones topográficas de la actividad cortical para el tiempo $t = 0, 10, 25, 250, 510, 550$ ms en relación con el inicio de la vocalización. panel superior: fuentes corticales. panel central: EEG simulado. panel inferior: representación del espacio fuente del EEG sintético.

Las perturbaciones de la retroalimentación auditiva (tanto en aumento como

en disminución de F1) cambiaron significativamente el curso temporal de la actividad de los mapas del modelo DIVA (Figura 3.12 A). Mientras que los cambios de actividad de los mapas *auditory state* siguieron claramente la dirección de las perturbaciones, los mapas *somatosensory state* cambiaron mínimamente. Se obtuvieron aumentos evidentes en la actividad del mapa de *feedback* en presencia de perturbación de retroalimentación auditiva. La perturbación de retroalimentación desencadenó la activación tanto del mapa *auditory error* como del mapa *somatosensory error*, que normalmente se suprimen en condición “no perturbado”.

Debido a la perturbación de la retroalimentación auditiva, se observaron diferencias tanto en las distribuciones de EEG en el cuero cabelludo como en la actividad de los generadores de EEG estimada con sLORETA (Figura 3.12 B). Los cambios en F1 resultaron en una mayor activación bilateral de las áreas corticales frontal, temporal y parietal (Figura 3.12 C, paneles izquierdo y central), incluidas las partes orbital, opercular y triangular de la circunvolución frontal inferior, las circunvoluciones frontales media y superior, el opérculo de Rolandic, la circunvolución de Heschl, el polo temporal, así como las circunvoluciones temporales media y superior (ver Tabla 3 en la sección de Apéndices). Los cambios hacia abajo y hacia arriba en F1, aunque de igual magnitud, dieron como resultado diferentes mapas de espacio-fuente de EEG (Figura 3.12 C, panel derecho). Esta asimetría se reflejó como un aumento en la actividad cortical provocada por perturbaciones de retroalimentación desplazadas hacia abajo en comparación con la inducida por perturbaciones desplazadas hacia arriba. Las diferencias en la actividad se observaron principalmente de forma bilateral en las áreas cerebrales frontal y parietal, incluidas las cortezas somatosensorial y motora primarias (Tabla 3, en la sección de Apéndices).

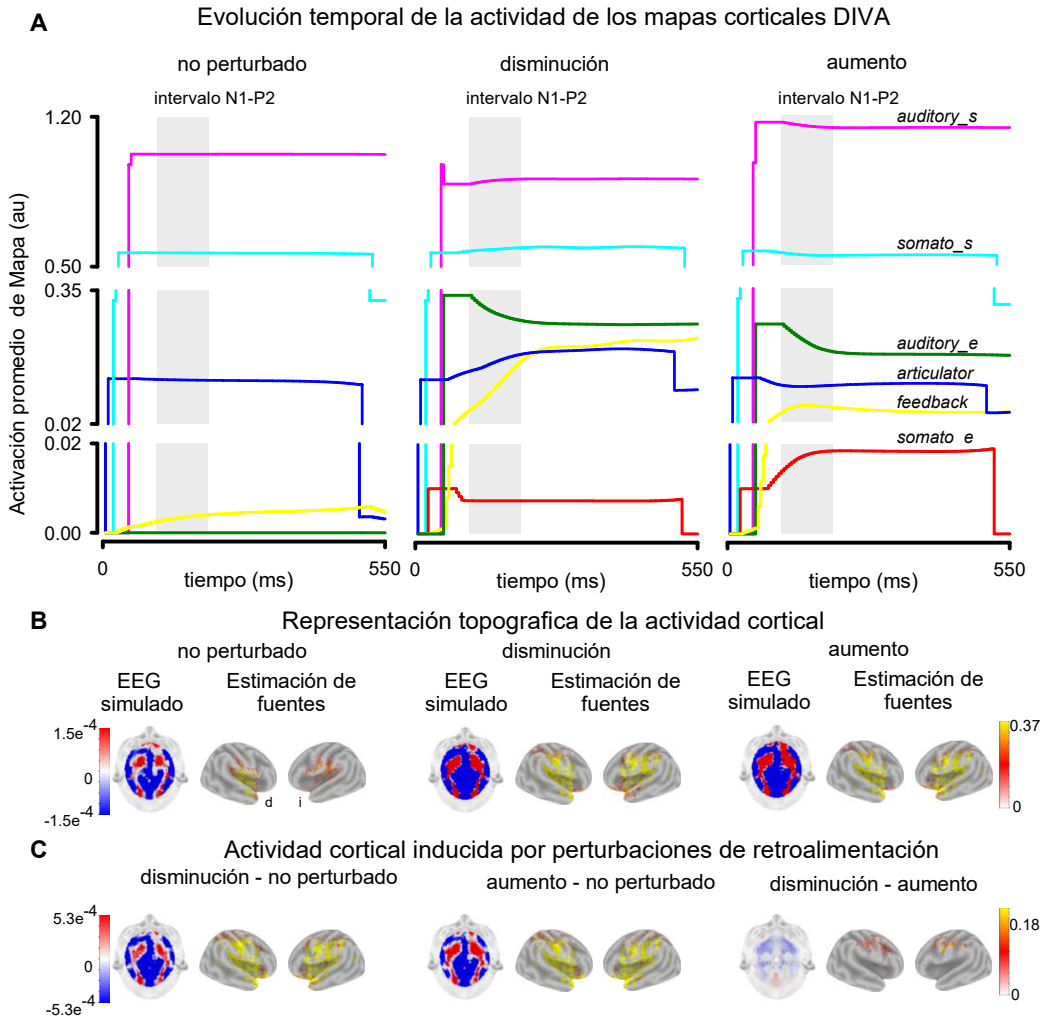


Figura 3.12: Simulaciones de la actividad cortical cerebral asociada a los diferentes mapas DIVA provocados por perturbaciones en la retroalimentación auditiva (cambios $F1$) durante la vocalización del fonema /e/. (A) Curso temporal de la actividad de los mapas corticales DIVA cuya actividad varió en respuesta a las perturbaciones de retroalimentación. Se presentan actividades en condiciones “no perturbado”, “aumento” y “disminución” de $F1$. El área sombreada representa el intervalo N1-P2 del ERP. (B) Topografía del cuero cabelludo y representación del espacio fuente del EEG sintético estimado en el intervalo de tiempo que corresponde a la generación del complejo N1-P2. (C) EEG sintético (intervalo N1-P2) contrastado entre condiciones.

3.2.2. Datos de comportamiento y fisiológicos

Durante el experimento de cambio de formante, F1 varió entre las condiciones ($F = 23.052$, $p < 0.001$), ya que los participantes compensaron las perturbaciones de la retroalimentación auditiva (Figura 3.13 A, panel inferior). Las desviaciones de F1 contrarrestaron los cambios de formantes perturbacionales, de modo que las compensaciones de F1 estaban en la dirección opuesta a las perturbaciones (Figura 3.13 A, panel medio). La F1 de ambos tipos de compensaciones difiere significativamente de la de las vocalizaciones provocadas durante la retroalimentación “no perturbado” (prueba post hoc de Holm, $p < 0.05$). La perturbación F1 indujo cambios en la actividad cortical asociados con el monitoreo de la retroalimentación sensorial de las propias voces, lo que se reflejó en los cambios en las amplitudes N1-P2 del ERP obtenidos en todas las condiciones ($F = 29.047$, $p < 0.001$), y los cambios en la topología del cuero cabelludo ERP (Figura 3.13 B). La amplitud de N1-P2 provocada en respuesta a las perturbaciones ascendentes y descendentes fue mayor que la obtenida cuando la retroalimentación auditiva no se vio perturbada (prueba post hoc de Holm, $p < 0.001$). La amplitud de N1-P2 no difirió cuando F1 se perturbó en “aumento” y “disminución” (prueba post hoc de Holm, $p = 0.36$).

La fuente cortical del ERP asociada con el monitoreo de la propia voz se estimó en grandes porciones de los lóbulos frontal, temporal y parietal (Figura 3.14 A). Vale la pena señalar que la actividad de los generadores N1-P2 varió significativamente en respuesta a las perturbaciones F1 (prueba t, 5000 aleatorizaciones) (Figura 3.14 B). Las perturbaciones F1 reducidas indujeron la activación lateralizada derecha de áreas que incluyen las partes opercular, triangular y orbital

A. Señal acústica y compensación vocal B. Actividad cerebral generada en perturbaciones auditivas

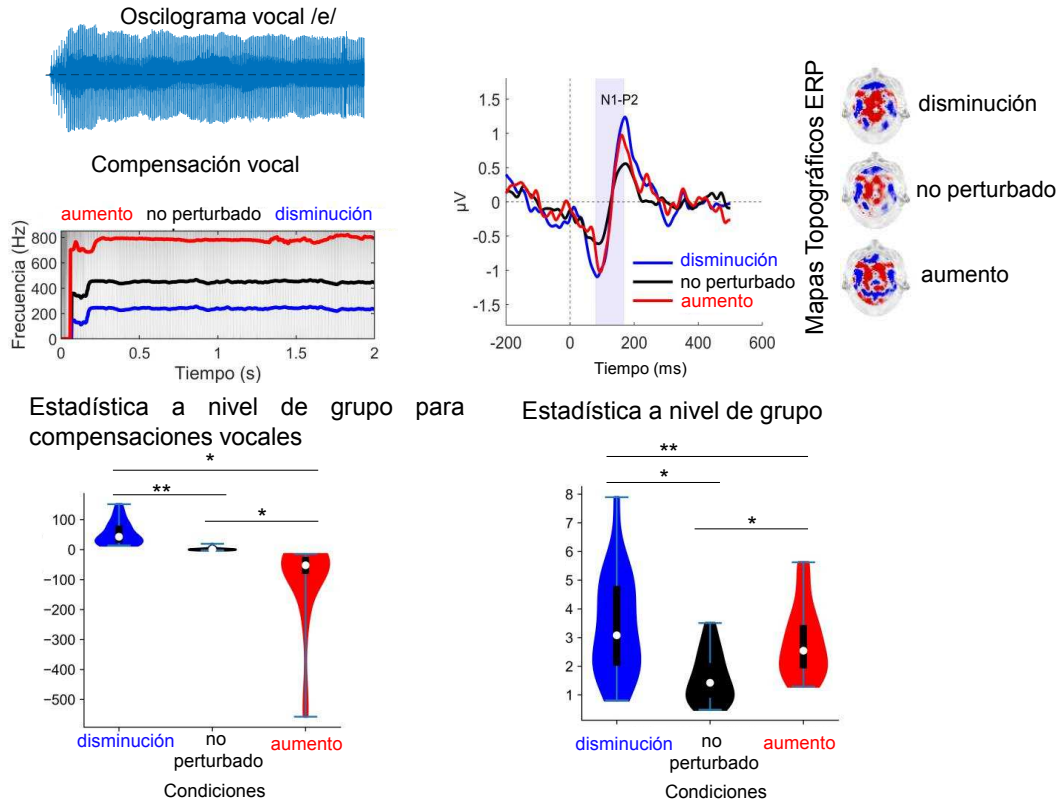
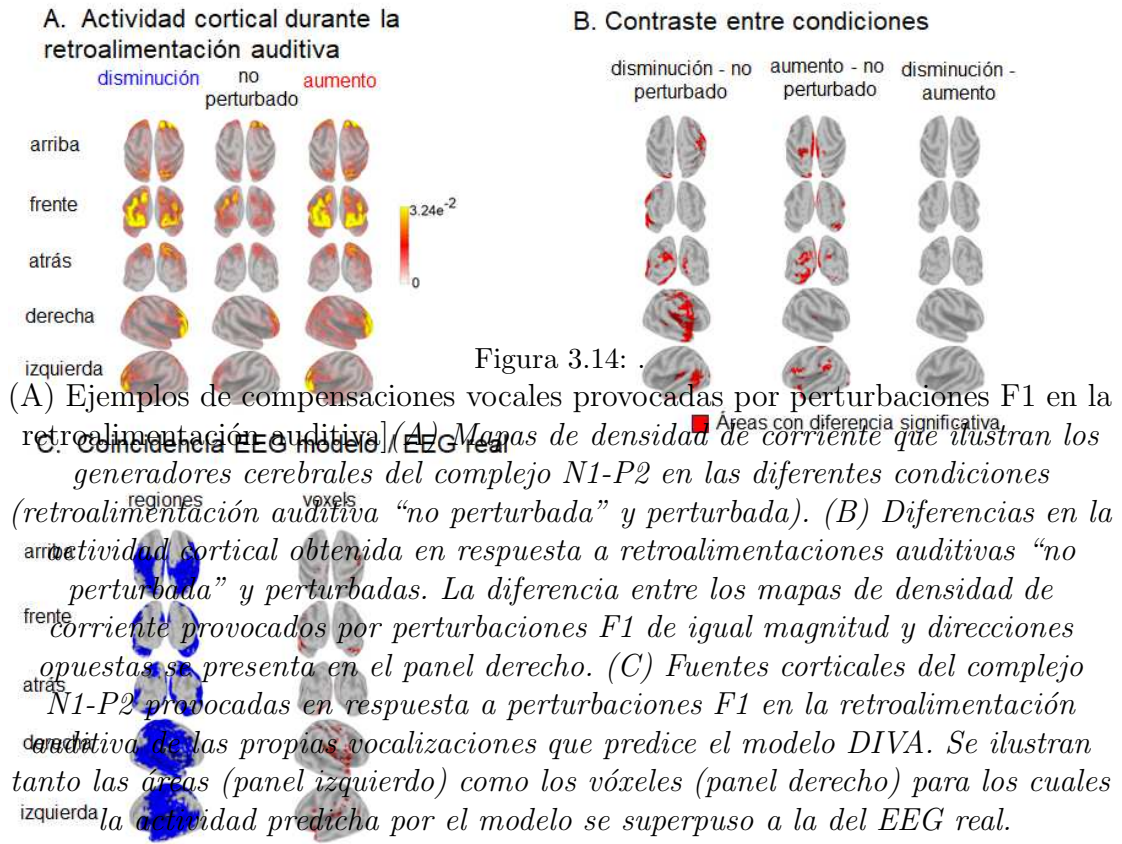


Figura 3.13: Parámetros acústicos y electrofisiológicos que describen la monitorización de la propia vocalización. (A) Ejemplos de compensaciones vocales provocadas por perturbaciones F1 en la retroalimentación auditiva. En el panel izquierdo se ilustra un oscilograma representativo del fonema /mes/. Asimismo, la dirección de la perturbación se indica en la parte superior de cada gráfico. Los valores medios de F1 de las vocalizaciones producidas en condiciones acústicas no perturbadas y los de las compensaciones vocales a la retroalimentación auditiva perturbada se presentan en el panel inferior, junto con las distribuciones de muestras correspondientes. (B) Potencial relacionado con eventos (ERP) obtenido al monitorear activamente la retroalimentación auditiva de las propias vocalizaciones. En el panel izquierdo, se presenta el gran promedio del ERP provocado por la retroalimentación auditiva tanto “no perturbado” como con cambio de F1. El área sombreada indica el complejo N1-P2. La topografía del cuero cabelludo del complejo N1-P2 se ilustra en el panel derecho. La media de N1-P2 provocada por la retroalimentación auditiva “no perturbada” y perturbada se presenta en el panel inferior, junto con la distribución de muestra correspondiente. Diferencias estadísticamente significativas entre grupos: * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$.

de la circunvolución frontal inferior, la circunvolución de Heschl (corteza auditiva primaria), el polo temporal, las circunvoluciones temporales media e inferior, el opérculo rolandico (incluidas las cortezas somatosensorial y motora primarias), la circunvolución lingual (Figura 3.14 B, panel izquierdo) y varias regiones corticales de asociación sensorial (consulte la Tabla 4, en la sección de Apéndices). Las perturbaciones de F1 desplazadas hacia arriba dieron como resultado una activación cortical más difusa (Figura 3.14 B, panel central). Sin embargo, las activaciones corticales provocadas por los cambios ascendentes y descendentes en F1 no fueron estadísticamente significativas (prueba t, 5000 aleatorizaciones) (Figura 3.14 B, panel derecho). Los resultados de las comparaciones no corregidas se presentan en la Figura 3, Apéndice A.



3.2.3. Coincidencia entre simulaciones del DIVA y EEG real

Como las perturbaciones F1 desplazadas hacia arriba y hacia abajo no dieron como resultado activaciones corticales estadísticamente diferentes, los mapas de densidad de corriente provocados por ambos tipos de perturbaciones de retroalimentación auditiva se fusionaron en una sola representación. Esto se llevó a cabo por separado para activaciones derivadas de simulaciones DIVA (Figura 3.12 C) y EEG real (Figura 3.14 B), respectivamente. Ambas representaciones de activaciones corticales se binarizaron y contrastaron para evaluar si la actividad cortical derivada de las simulaciones de DIVA predijo el espacio de origen EEG del ERP provocado por perturbaciones de retroalimentación auditiva.

Se obtuvo una coincidencia entre las activaciones corticales predichas y reales. Esto se reflejó a nivel de las regiones del cerebro (panel izquierdo de la Figura 3.14 C). Las regiones superpuestas incluyeron la parte opercular de la circunvolución frontal inferior derecha, el opérculo de Rolando (bilateralmente), el polo temporal (bilateralmente), la circunvolución de Heschl (bilateralmente), la circunvolución temporal superior (bilateralmente), la circunvolución temporal media izquierda, la circunvolución supramarginal (bilateralmente), la circunvolución parietal superior (bilateralmente), así como áreas límbicas como el hipocampo (bilateralmente) y la ínsula (bilateralmente) (Tabla 3.1). También se obtuvo superposición a nivel de vóxel (Figura 3.14 C, panel derecho) en las áreas representativas frontal, parietal temporal y límbica mencionadas anteriormente (Tabla 5, en la sección de Apéndices).

Lóbulo cerebral	Región AAL	Hemisferio
Frontal	Precentral	(bilateral)
	Frontal_Inf_Oper	(derecho)
	Rolandic_Oper	(bilateral)
Limbic	Insula	(bilateral)
	Cingulum_Mid	(bilateral)
	Cingulum_Post	(derecho)
	Hipocampo	(izquierdo)
	Parahipocampal	(bilateral)
Temporal	Heschl	(bilateral)
	Temporal_Sup	(bilateral)
	Temporal_Pole_Sup	(bilateral)
	Temporal_Mid	(bilateral)
	Temporal_Pole_Mid	(izquierdo)
Parietal	Postcentral	(bilateral)
	Parietal_Sup	(bilateral)
	Parietal_Inf	(derecho)
	SupraMarginal	(bilateral)
	Paracentral	(derecho)
Occipital	Lingual	(bilateral)
	Fusiforme	(bilateral)

Tabla 3.1: Áreas para las que las predicciones del modelo DIVA coinciden con el EEG adquirido experimentalmente.

3.3. Discusión

En este estudio, se presenta una extensión del modelo DIVA a EEG, denominada EEG_DIVA. La actividad neuronal de los mapas DIVA asociados con la producción vocal y el monitoreo de la propia voz, se alimentaron de modelos generativos de EEG. Se simuló la topología del cuero cabelludo del EEG obtenido en respuesta a perturbaciones de retroalimentación auditiva (Figura 3.11 y 3.12). Se estimaron las fuentes cerebrales del EEG sintético y se compararon con las del ERP (EEG real) obtenidas al realizar el paradigma de retroalimentación auditiva alterada en participantes sanos (Figura 3.13 y 3.14). A nivel de región, se obtuvo un 91.5 % de superposición entre la actividad cortical predicha por el modelo para el control de la producción del habla y la estimada a partir del EEG adquirido experimentalmente. La superposición entre las representaciones reales y predichas de la actividad cerebral fue del 57.6 % a nivel de vóxel. Cabe destacar que todas las regiones de semillas utilizadas para el modelo generativo de EEG se representaron en los mapas de actividad cerebral estimados a partir de EEG real. Ver la sección del capítulo Discusión para mayor detalle.

3.4. Conclusión

La extensión de DIVA para incluir una nueva modalidad de neuroimagen (EEG) ampliará el uso de esta herramienta neurocomputacional para evaluar diferentes aspectos del control motor del habla, incluida la integración sensoriomotora y la codificación predictiva. EEG_DIVA se validó utilizando estadísticas a nivel de grupo del comportamiento y el EEG adquirido de voluntarios con voces típicas.

Se necesita más investigación para determinar si los parámetros de configuración de EEG_DIVA pueden predecir comportamientos vocales compensatorios y activación cerebral a nivel individual. Del mismo modo, una mayor extensión de EEG_DIVA puede considerar esquemas de activación muscular neurofisiológica para controlar los modelos de cuerdas vocales [119], lo que fomentará el control de las cuerdas vocales ya implementado en LaDIVA [10] para evaluar comportamientos vocales reflexivos y adaptativos a nivel laríngeo. Este último puede incorporar la parametrización de la adaptación sensorial provocada por la estimulación continua y repetitiva [120], [121]. Estos desarrollos son los cimientos para construir un marco neurocomputacional completo e integral para abordar los trastornos vocales y del habla, que puede guiar las intervenciones personalizadas basadas en modelos.

Capítulo 4

Validación experimental preliminar de la actividad cortical del modelo LaDIVA usando EEG

Este capítulo tiene como objetivo mostrar los resultados de la primera validación preliminar del modelo LaDIVA [10] con EEG, tomando en cuenta la validación del modelo DIVA, lo que tiene relación con el objetivo específico OE2 y con la hipótesis H2 de la presente tesis, para ello, se sigue la metodología de validación del DIVA con EEG (explicado en la sección anterior) para la caracterización electrofisiológica de la producción de la voz. Los resultados se presentan de manera cualitativa y cuantitativa. Finalmente, se presenta una sección de contraste entre los resultados obtenidos en la validación de DIVA con EEG y los obtenidos en el presente capítulo, lo cual tiene relación con la hipótesis 3.

4.1. Materiales y métodos

La metodología empleada en el presente trabajo está conformada por dos fases. La primera fase es la simulación con el modelo LaDIVA en la cual se generan *phantoms* numéricos a partir de las salidas del modelo computacional LaDIVA; la segunda fase es la experimental, donde se generan datos reales (con 6 sujetos de control) que se comparan con los resultados obtenidos en la primera fase. En este capítulo se describen sólo las simulaciones que se realizaron con el modelo

LaDIVA, puesto que la construcción de *Phantoms* numéricos, la estimación de fuentes y la estrategia de visualización en LORETA-KEY son iguales a lo que se empleó para el modelo DIVA, ver secciones 3.1.1.1, 3.1.1.2 y 3.1.1.3 para mayor detalle.

4.1.1. Simulaciones del modelo LaDIVA

Se realizaron simulaciones considerando un enfoque de compensación de la retroalimentación auditiva reflexivo. El primer paradigma es el “no perturbado”: no se perturba la señal retroalimentada; el segundo paradigma es “aumento”: se realiza una perturbación consistente en el aumento de 100 cents de la frecuencia fundamental (f_o); y el tercer paradigma es “disminución”: se realiza una perturbación consistente en la disminución de 100 cents de f_o . Estas simulaciones se realizaron mediante la primera versión del código disponible del modelo LaDIVA [10] para el entorno de trabajo Matlab[®], la cual es Noviembre, 2021. Para obtener dichas simulaciones se definieron los siguientes parámetros de entrada: 1) selección del fonema a reproducir vocalmente con el modelo, 2) tamaño (Hz), inicio (ms) y duración (ms) de la perturbación auditiva, 3) duración total de la simulación.

Para la presente investigación y considerando lo reportado en la literatura, se seleccionó el fonema /a/ (definido en el modelo LaDIVA). El tamaño de la perturbación (cambio de f_o en cents) fue de 100, la duración de cada una de las tres simulaciones fue de 1100ms, con una frecuencia de muestreo de 200 Hz y la perturbación se aplica desde el inicio de la simulación hasta el final de la misma. En la Figura 4.1 se muestra el valor de los parámetros de entrada para la condición “no perturbado”, allí se puede observar que los parámetros de configuración para la perturbación auditiva son iguales a 0 puesto que no hay presencia de perturbación

auditiva.

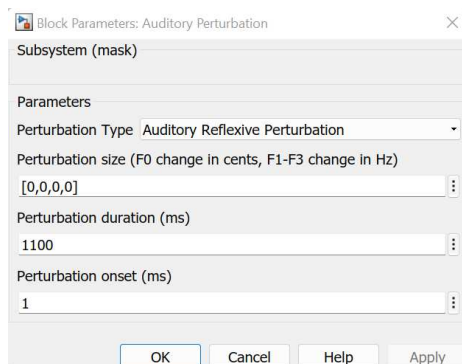


Figura 4.1: *Parámetros de configuración para la condición “no perturbado”.*

Al igual que en el modelo DIVA, a partir de los parámetros de configuración (o de entrada), se aplica el modelo LaDIVA que ofrece las series temporales de diferentes componentes del sistema de producción vocal, y finalmente una señal que simula las activaciones en varios nodos corticales, interpretadas como la actividad eléctrica macroscópica de masas neuronales localizadas en dichos nodos en la corteza cerebral.

4.1.2. Fase experimental

4.1.2.1. Participantes

Seis personas con voz típica se inscribieron en este estudio (edad media $20 \pm 2,5$ años). Los participantes fueron reclutados si (1) eran diestros, (2) no tenían antecedentes de trastornos psicológicos, neurológicos o del habla y el lenguaje, (3) no tenían entrenamiento previo en canto y (4) tenían audición binaural normal (umbral de audición ≤ 20 dB HL en todas las frecuencias de octava entre 250 y 8000 Hz). Antes de la sesión experimental, los participantes firmaron un formulario de consentimiento por escrito, el cual fue aprobado por el Comité de ética e

Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso, Chile (código de evaluación 52015), en cumplimiento de los lineamientos nacionales para la investigación con seres humanos y la Declaración de Helsinki.

4.1.2.2. Configuración experimental

Los participantes estaban sentados en una silla cómoda dentro de una cabina atenuadora de sonido de doble pared que cumplía con el estándar ANSI S3.1-1999. Se colocó un micrófono (B&K 4961) aproximadamente a 10 cm de la boca de los participantes, con un ángulo de 45 grados en la dirección axial. La señal acústica se calibró a unidades físicas de dB SPL (dB re 20 μPa) utilizando un calibrador Larson Davis (modelo CAL200, Depew, NY, EE. UU.). La señal de voz se muestreó a 52 KHz. Las voces de los participantes se reprodujeron a través de auriculares cerrados de estudio AKG K240, con una latencia total de 15 ms. Esta latencia es inferior a la que se perciben los retrasos de realimentación (50 ms) [106]. El nivel de la voz del participante determinó la amplitud de la reproducción del habla.

Se instruyó a los participantes para que leyeran la vocal /a/ presentada en una pantalla (letra blanca sobre fondo negro) colocada a 70 cm de distancia y ajustada en los ejes verticales al nivel de los ojos de los participantes, en un tono y volumen de conversación cómodos. La vocal se presentó durante 2.5 s, a una velocidad de presentación de 0.25 Hz (cada 4 s para evitar que los participantes desarrollaran un ritmo constante y el carácter automático de su producción). Se presentaron un total de 720 estímulos, distribuidos en 3 bloques de 240 estímulos. En cada bloque, los estímulos se distribuyeron en un orden aleatorio. Se pidió a los participantes que mantuvieran la vocalización de la vocal hasta el final de la

presentación en pantalla. No se proporcionaron instrucciones adicionales.

Se llevó a cabo una sesión de entrenamiento de 5 estímulos antes del inicio del experimento para garantizar que los participantes estuvieran familiarizados con la configuración experimental, con la sincronización del estímulo y cómodos con el mantenimiento de la vocalización. Una vez registrada la señal de voz, se evaluó la compensación en una ventana entre 120 y 500 ms después del inicio de la vocal. Se seleccionó este período de tiempo porque refleja el comienzo de la parte de retroalimentación (respuesta reflexiva) de la respuesta de sonido [29], [110], [8], [111]. Estudios previos han demostrado que las respuestas correctivas comienzan entre 100 y 200 milisegundos (generalmente 150 ms) después del inicio de las perturbaciones y aumentan al menos durante los siguientes 400 ms [112], [113], [114].

4.1.2.3. Perturbación en la retroalimentación auditiva

Para aplicar las perturbaciones auditivas, usamos Eventide Eclipse, es un hardware preciso de cambio de tono que puede explorar la voz y el control del motor vocal en tiempo real [122]. El Eventide Eclipse fue programado para aceptar comandos MIDI exclusivos del sistema (SysEx), los cuales fueron escritos en MATLAB[®]. MIDI-OX recibía los comandos SysEx de MATLAB[®] y los enviaba para controlar el Eventide Eclipse. Tanto la presentación del estímulo como la recopilación de datos se controlaron mediante un script personalizado de MATLAB[®] (Mathworks, 2022) (ver Figura 4.2).

El f_o de la retroalimentación auditiva aumentó 100 cents en relación con la señal de voz producida en $\frac{1}{6}$ de los estímulos (aumento de la frecuencia de f_o : 120 estímulos), disminuyó 100 cents en $\frac{1}{6}$ de los estímulos (disminución de la frecuencia

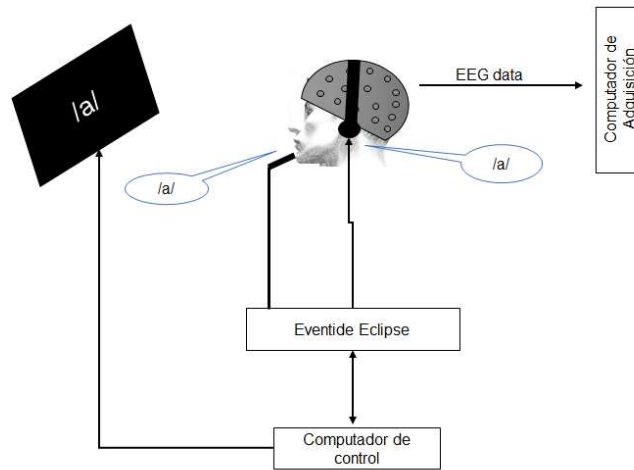


Figura 4.2: Configuración empleada para aplicar perturbaciones de f_o . Los participantes vocalizaron la vocal /a/ mientras que su retroalimentación auditiva se perturbó hacia agudo o grave.

de f_o : 120 estímulos), y sin cambios en los $\frac{2}{3}$ restantes de los estímulos (480). La perturbación trae como consecuencia que el participante escuche agudo (100 cents arriba de f_o) o grave (-100 cents por debajo de f_o).

4.1.2.4. Procesamiento de la señal acústica

Se evaluó la compensación en una ventana entre 120 y 500 ms después del inicio de la vocal. Se seleccionó este período de tiempo porque refleja el comienzo de la parte de retroalimentación (respuesta reflexiva) de la respuesta de sonido [29], [110], [8], [111]. Estudios previos han demostrado que las respuestas correctivas comienzan entre 100 y 200 milisegundos (generalmente 150 ms) después del inicio de las perturbaciones y aumentan al menos durante los siguientes 400 ms [112], [113], [114].

4.1.2.5. Adquisición y análisis de la señal EEG

El EEG se registró utilizando el sistema *ActiveTwo BioSemi* (BioSemi, ámsterdam, Países Bajos) con el software de adquisición ActiView (BioSemi) con 64 electrodos en el cuero cabelludo (sistema 10-20). Se colocaron electrodos externos en lugares periorbitales para registrar parpadeos y movimientos oculares. Los filtros analógicos se establecieron en 0.03 y 100 Hz. Durante la conversión analógico/digital, las señales se muestrearon a 4096 Hz, con 24 bits de resolución. La señal de EEG registrada se procesó mediante procedimientos estándares implementados en Brain Vision Analyzer 2.0 (Brain Products GmbH, Munich, Alemania). Las grabaciones se volvieron a referenciar al promedio de todos los canales y se filtraron con paso de banda entre 0.1 y 40 Hz utilizando un filtro Butterworth de cambio de fase cero de orden 8. Los datos se muestrearon a 512 Hz. Se utilizó el análisis de componentes independientes (ICA) para corregir los artefactos del EEG inducidos por el parpadeo y los movimientos oculares (siguiendo [115]). Los datos se segmentaron desde -200 a 500 ms alrededor del inicio de la vocalización. Se utilizaron criterios semiautomáticos implementados en Brain Vision Analyzer para rechazar épocas ruidosas. Los ERP se obtuvieron promediando las épocas corregidas de referencia. Los picos N1 y P2 se identificaron utilizando procedimientos semiautomáticos. Se agruparon los electrodos en las ubicaciones central, centroparietal, frontal y en la línea media (C1, C2, CP1, CP2, CPz, Cz, F1, F2, Fz) y las amplitudes N1 y P2 se calcularon como el voltaje promedio en una ventana de dos puntos, alrededor de la amplitud máxima correspondiente. La amplitud del complejo N1-P2 se obtuvo y se comparó entre los tres paradigmas (retroalimentación no perturbada, aumento y disminución de f_o) usando un ANOVA de

medidas repetidas ($p \leq 0.05$).

4.1.2.6. Localización de fuentes

Los generadores cerebrales del complejo N1-P2 se estimaron utilizando el análisis de tomografía electromagnética de baja resolución estandarizado (sLORETA). Para esto, el diseño de 10-20 electrodos se registró en las coordenadas MNI152 del cuero cabelludo. Se eligió una relación señal-ruido de 1 para el método de regularización utilizado para calcular la matriz de transformación EEG (operador directo para el problema de solución inversa). Los mapas de densidad de corriente estandarizados se obtuvieron usando un modelo de cabeza de tres esferas concéntricas, en un espacio fuente predefinido de 6242 vóxeles (tamaño de vóxel de $5 \times 5 \times 5$ mm) de un cerebro de referencia (MNI 305, Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute) [116], [117]. Se implementó una segmentación cerebral de 82 compartimentos anatómicos (áreas corticales) utilizando el atlas de etiquetado anatómico automatizado (AAL90) [118]. Los mapas de activaciones corticales (densidad de corriente estandarizada) se estimaron para cada distribución de voltaje del cuero cabelludo en las ventanas de tiempo entre -5 ms con respecto a la amplitud máxima de N1 y $+5$ ms con respecto a la amplitud máxima de P2. Se promediaron los mapas de activaciones corticales obtenidos para las diferentes distribuciones del cuero cabelludo. La actividad cortical del cerebro de las diferentes condiciones se comparó por pares (retroalimentación no perturbada frente a f_o desplazado hacia arriba, retroalimentación no perturbada frente a f_o desplazado hacia abajo y f_o desplazado hacia arriba frente a f_o desplazado hacia abajo) utilizando la prueba t de dos colas ($\alpha = 0.05$). Los resultados se corrigieron para comparaciones múltiples utilizando pruebas de permutación no paramétricas (5000 aleatorizaciones).

4.1.2.7. Coincidencia entre mapas de activación cortical relacionados con LaDIVA (simulados) y ERP (reales)

Se obtuvieron representaciones binarizadas de los mapas de activación cortical tanto para el EEG sintético generado por el modelo LaDIVA como para el complejo N1-P2 del ERP (EEG real) obtenido en las diferentes condiciones. Los mapas binarizados se superpusieron. La coincidencia entre los mapas corticales teóricos (predichos por el modelo) y reales (obtenidos de los datos experimentales) se calculó en función del número de vóxeles pertenecientes a una región AAL particular que estaban activos durante la vocalización.

4.2. Resultados

4.2.1. Simulaciones del modelo LaDIVA

La activación de los mapas corticales del modelo LaDIVA durante la vocalización del fonema /a/ con retroalimentación auditiva “no perturbado” se ilustra en la Figura 4.3. La duración de la vocalización fue de 1100 ms. Los mapas LaDIVA diferían en la latencia (tiempos relativos al inicio de la vocalización en los que se activó un mapa LaDIVA). Los primeros mapas corticales que se activaron ($t = 0$ ms, inicio de la vocalización) fueron: *motivation*, *initiation*, *speech*, *somatosensory target* (somato_t), y *auditory target* (auditory_t) y *auditory error* (auditory_e) (Figura 4.3 A). Mientras que la actividad del mapa *motivation* se reduce a 0 inmediatamente después del inicio de la vocalización, la actividad del mapa *initiation* permaneció constante (valor de 1) a lo largo de la vocalización.

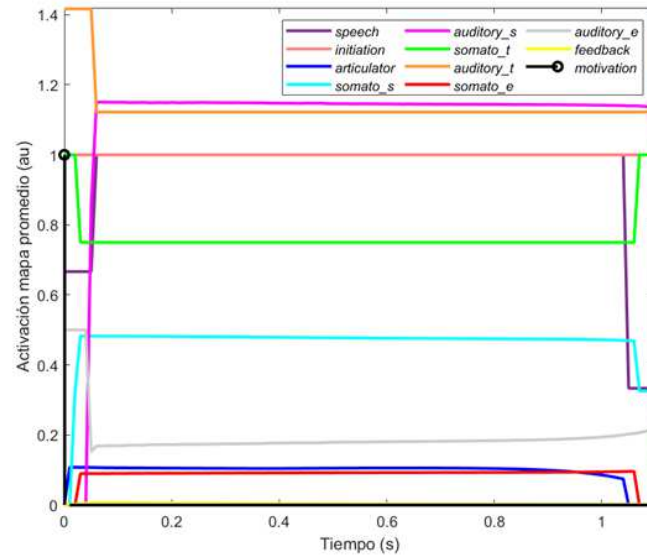
Los mapas *articulator* y *feedback* se activaron 10 ms después del inicio de la vo-

calización. A esto le siguió la activación del mapa *somatosensory state* (somato_s, 25 ms), el *somatosensory error* (somato_e, 30 ms), y el *auditory state* (auditory_s, 55 ms después del inicio de la vocalización). Es importante mencionar que aunque no se realice perturbación en la retroalimentación auditiva, el modelo LaDIVA parte de un error base, por esto se activa el mapa *auditory error*.

Como se comentó en la sección 3.1.1.1, las activaciones corticales alimentan el modelo generativo de EEG, lo que resultó en gráficos topológicos de EEG que caracterizaron las diferentes fases (etapas) de la dinámica cortical (Figura 4.3 B). Los mapas de densidad de corriente en la corteza cerebral se estimaron a partir de las distribuciones de voltaje del cuero cabelludo usando sLORETA (Figura 4.3 B). Las fuentes de EEG estimadas con el método de solución inversa se parecen mucho a la distribución cerebral de los mapas LaDIVA (semillas corticales utilizadas para la generación de EEG). Las perturbaciones de la retroalimentación auditiva (tanto en aumento como en disminución de f_o) cambiaron el curso temporal de la actividad de los mapas del modelo LaDIVA (Figura 4.4 A). Mientras que los cambios de actividad de los mapas *auditory state* siguieron claramente la dirección de las perturbaciones, los mapas *somatosensory state*, *articulator* y *somatosensory error* cambiaron mínimamente. Se obtuvieron cambios en la actividad del mapa de *feedback* en presencia de perturbación de retroalimentación auditiva.

Debido a la perturbación de la retroalimentación auditiva, se observaron diferencias tanto en las distribuciones de EEG en el cuero cabelludo como en la actividad de los generadores de EEG estimada con sLORETA (Figura 4.4 B). Los cambios en f_o resultaron en una mayor activación bilateral de las áreas corticales temporal (Figura 4.4 C, paneles izquierdo y central), el opérculo de Rolandic, la circunvolución de Heschl, así como las circunvoluciones temporales media y

A Curso temporal de la actividad de los mapas corticales LaDIVA



B Representación topográfica de la actividad cortical

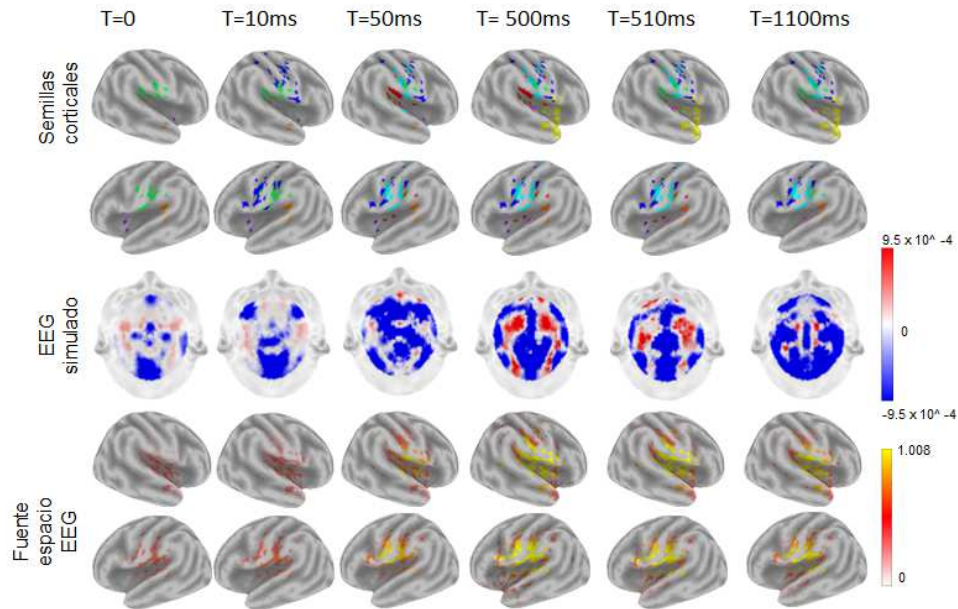
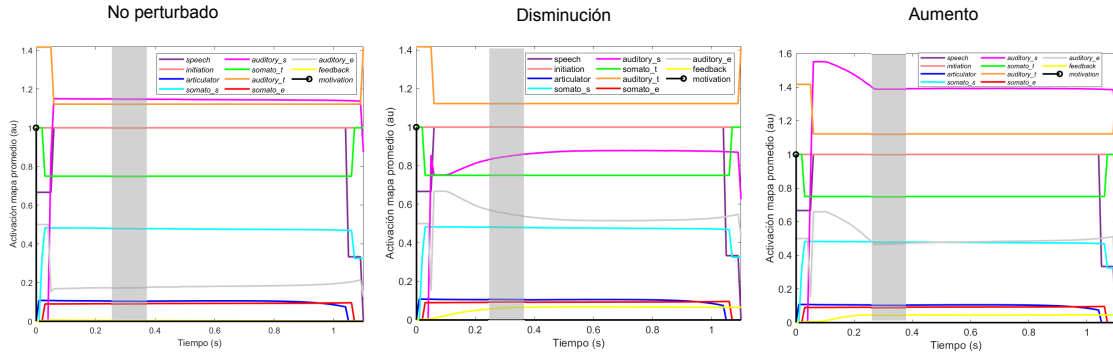
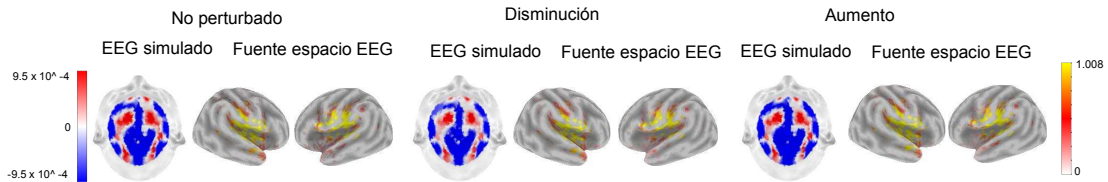


Figura 4.3: Simulaciones de la actividad cortical cerebral asociada con los diferentes mapas del LaDIVA durante la vocalización del fonema /a/ con retroalimentación auditiva “no perturbado”. (A) Evolución temporal de la actividad de los mapas corticales del LaDIVA. (B) Representaciones topográficas de la actividad cortical para el tiempo $t = 0, 10, 50, 500, 510, 1100$ ms en relación con el inicio de la vocalización. panel superior: fuentes corticales. panel central: EEG simulado. panel inferior: representación del espacio fuente del EEG sintético.

A Curso temporal de la actividad de los mapas corticales LaDIVA



B Representación topográfica de la actividad cortical



C Actividad cortical inducida por perturbación en retroalimentación auditiva

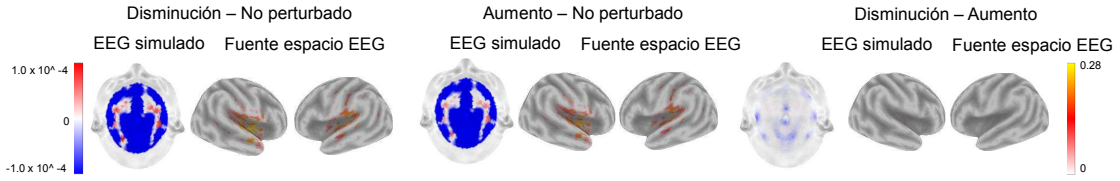


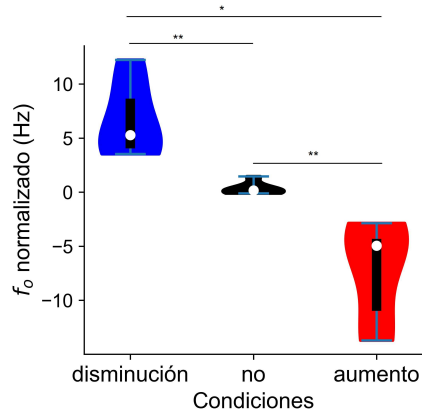
Figura 4.4: Simulaciones de la actividad cortical cerebral asociada a los diferentes mapas LaDIVA provocados por perturbaciones en la retroalimentación auditiva (cambios f_o) durante la vocalización del fonema /a/. (A) Curso temporal de la actividad de los mapas corticales LaDIVA cuya actividad varió en respuesta a las perturbaciones de retroalimentación. Se presentan actividades en condiciones “no perturbado”, “aumento” y “disminución” de f_o . El área sombreada representa el intervalo N1-P2 del ERP. (B) Topografía del cuero cabelludo y representación del espacio fuente del EEG sintético estimado en el intervalo de tiempo que corresponde a la generación del complejo N1-P2. (C) EEG sintético (intervalo N1-P2) contrastado entre condiciones.

superior (ver Tabla 6 en la sección de Apéndices). Los cambios hacia abajo y hacia arriba en f_o , aunque de igual magnitud, dieron como resultado diferentes mapas de espacio- fuente de EEG (Figura 4.4 C, panel derecho). Esta asimetría se reflejó como un aumento en la actividad cortical provocada por perturbaciones de retroalimentación desplazadas hacia abajo en comparación con la inducida por perturbaciones desplazadas hacia arriba. Las diferencias en la actividad se observaron principalmente de forma bilateral en las áreas cerebrales temporales.

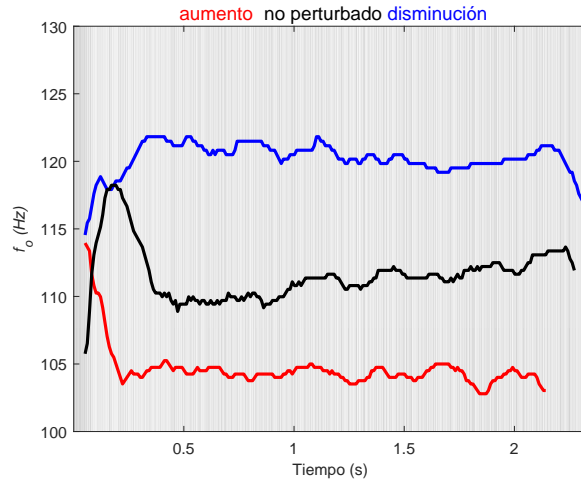
4.2.2. Datos de comportamiento y fisiológicos

Durante el experimento de desplazamiento de la frecuencia fundamental, f_o varió entre las condiciones ($F = 16.742$, $p < 0.001$), ya que los participantes compensaron las perturbaciones en la retroalimentación auditiva (Figura 4.5, panel inferior). Las desviaciones en f_o contrarrestaron los desplazamientos perturbacionales de la frecuencia fundamental, de modo que las compensaciones de f_o fueron en dirección opuesta a las perturbaciones (Figura 4.5, panel superior). La f_o de ambos tipos de compensaciones difiere significativamente de la de las vocalizaciones provocadas durante la retroalimentación “no perturbado” (prueba post hoc de Holm, $p < 0.05$). En detalle, se realizó un test post hoc utilizando la corrección de Holm para analizar las diferencias significativas entre el desplazamiento hacia abajo y el desplazamiento hacia arriba ($p < 0.001$), sin perturbación y el desplazamiento hacia arriba ($p < 0.05$), desplazamiento hacia abajo y sin perturbación ($p < 0.05$) en las respuestas conductuales durante la producción vocal.

La perturbación en f_o no indujo cambios en la actividad cortical asociados con el monitoreo de la retroalimentación sensorial de las propias voces, lo que se reflejó en las amplitudes N1-P2 del ERP obtenidos en todas las condiciones ($F =$



(a) Estadística a nivel de grupo para compensación vocal



(b) Compensación vocal

Figura 4.5: *Compensación vocal.* (a) En el panel inferior, se presentan los valores medios de f_0 de las vocalizaciones producidas en condiciones acústicas no perturbadas y los de las compensaciones vocales ante la retroalimentación auditiva perturbada, junto con las correspondientes distribuciones de muestra. (b) Ejemplos de compensaciones vocales provocadas por perturbaciones en el retroalimentación auditiva de la frecuencia fundamental (f_0) se ilustra en el panel superior. Diferencias estadísticamente significativas entre grupos: $*p < 0.001$, $**p < 0.05$.

3.090, $p = 0.090$), y en la topología del cuero cabelludo ERP (Figura 4.6 A). La amplitud de N1-P2 provocada en respuesta a las perturbaciones ascendentes y descendentes fue mayor que la obtenida cuando la retroalimentación auditiva no se vio perturbada (prueba post hoc de Holm, $p < 0.05$). La amplitud de N1-P2 no difirió cuando f_o se perturbó en “aumento” y “disminución” (prueba post hoc de Holm, $p = 1.0$) y cuando f_o se perturbó en “disminución” y “no perturbado” (prueba post hoc de Holm, $p = 0.371$), pero si cuando f_o se perturbó en “aumento” respecto a “no perturbado” (prueba post hoc de Holm, $p = 0.026$).

La fuente cortical del ERP asociada con el monitoreo de la propia voz se estimó en grandes porciones de los lóbulos frontal, temporal y parietal (Figura 4.6 B). Vale la pena señalar que la actividad de los generadores N1-P2 no varió significativamente en respuesta a las perturbaciones en f_o (prueba t, 5000 aleatorizaciones) (Figura 4.6 C). La perturbación de f_o desplazada hacia arriba dio como resultado una activación cortical difusa (Figura 4.6 C, panel central), consulte la Tabla 7, en la sección de Apéndices. Sin embargo, las activaciones corticales provocadas por los cambios ascendentes y descendentes en f_o no fueron estadísticamente significativas (prueba t, 5000 aleatorizaciones) (Figura 4.6 C, panel derecho), al igual que en la disminución de f_o (Figura 4.6 C, panel izquierdo).

4.2.3. Coincidencia entre simulaciones de LaDIVA y EEG real

Al igual que en la sección 3.1.2.7, los mapas de densidad de corriente provocados por ambos tipos de perturbaciones de retroalimentación auditiva se fusionaron y se binarizaron las representaciones de activaciones corticales tanto para las si-

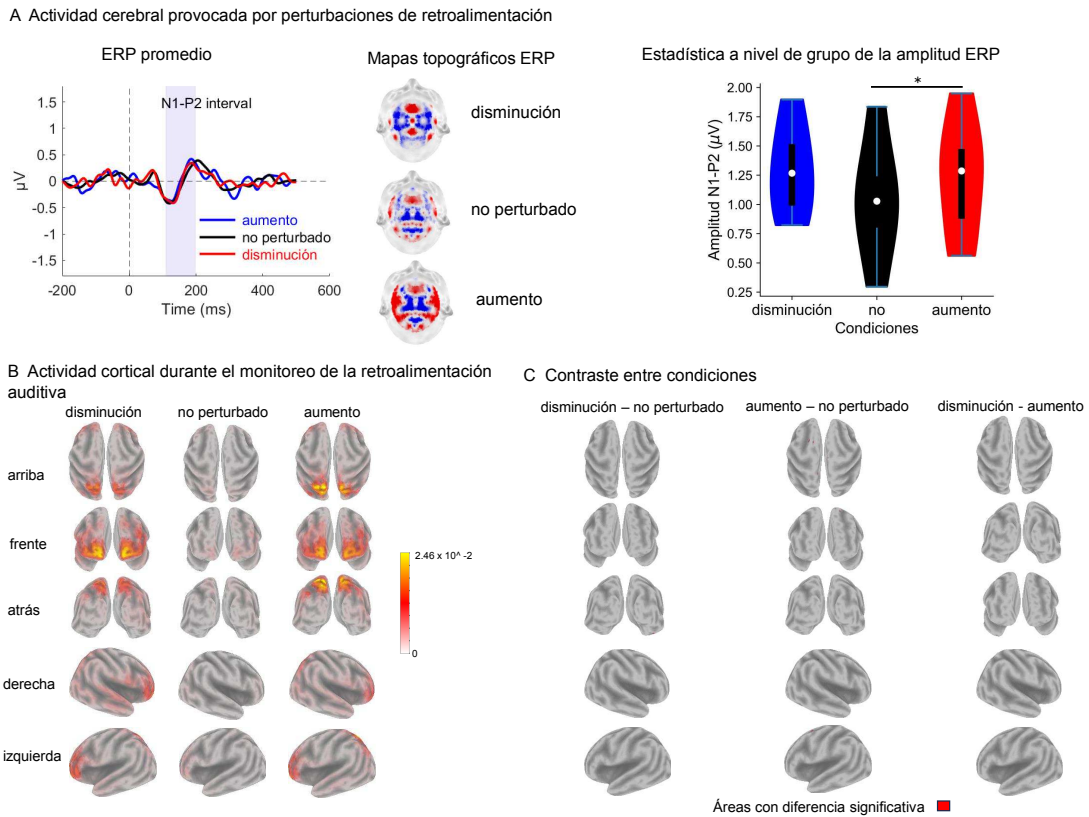


Figura 4.6: *Parámetros electrofisiológicos que describen la monitorización de la propia vocalización. (A) Potencial relacionado con eventos (ERP) obtenido al monitorear activamente la retroalimentación auditiva de las propias vocalizaciones. En el panel izquierdo, se presenta el gran promedio del ERP provocado por la retroalimentación auditiva tanto “no perturbado” como con cambio de f_0 . El área sombreada indica el complejo N1-P2. La topografía del cuero cabelludo del complejo N1-P2 se ilustra en el panel medio. La media de N1-P2 provocada por la retroalimentación auditiva “no perturbada” y perturbada se presenta en el panel derecho, junto con la distribución de muestra correspondiente. (B) Mapas de densidad de corriente que ilustran los generadores cerebrales del complejo N1-P2 en las diferentes condiciones (retroalimentación auditiva “no perturbada” y perturbada). (C) Diferencias en la actividad cortical obtenida en respuesta a retroalimentaciones auditivas “no perturbada” y perturbadas. La diferencia entre los mapas de densidad de corriente provocados por perturbaciones en f_0 de igual magnitud y direcciones opuestas se presenta en el panel derecho. Diferencias estadísticamente significativas entre grupos: $*p < 0.05$.*

mulaciones de LaDIVA como para el EEG real. Para este caso, no se obtuvo coincidencias entre las activaciones corticales predichas y reales como se observa en la (Figura 4.7), esto no implica que la estimación del modelo EEG_LaDIVA no es correcta, sino que se puede obtener una mejor comparación al considerar un mayor número de sujetos de prueba en la parte experimental, por ello, en la siguiente sección se contrarrestan los resultados de LaDIVA con los obtenidos con el modelo DIVA que permiten tener una mejor comprensión de lo comentado. Ver la sección del capítulo Discusión para mayor detalle.

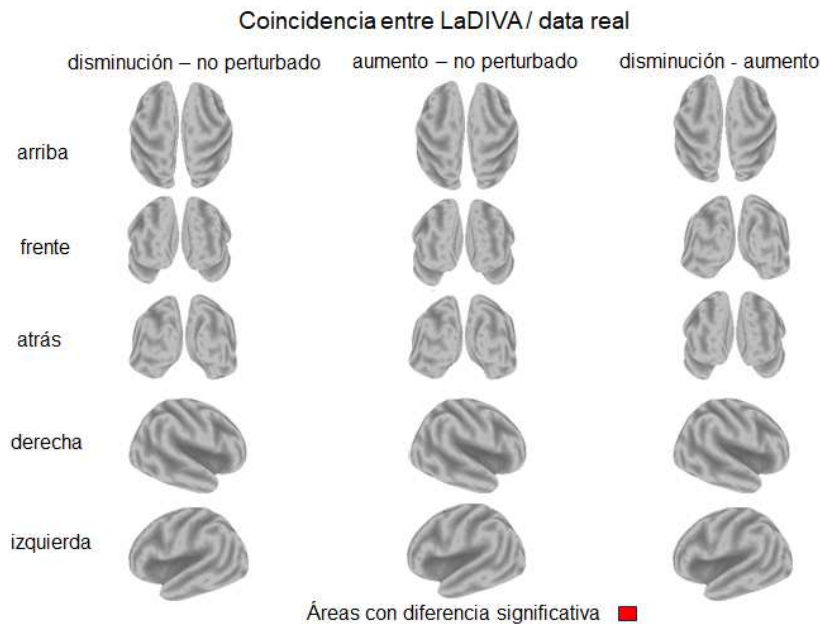


Figura 4.7: Fuentes corticales del complejo N1-P2 provocado en respuesta a las perturbaciones de f_o en la retroalimentación auditiva de las propias vocalizaciones, que son predichos por el modelo LaDIVA.

4.2.4. Coincidencia entre simulaciones de DIVA y LaDIVA

Se obtuvo una coincidencia entre las activaciones corticales predichas por el modelo LaDIVA y el modelo DIVA. Esto se reflejó a nivel de las áreas cerebrales

(Figura 4.8). Las regiones superpuestas incluyeron la parte opercular de la circunvolución frontal inferior derecha, el opérculo de Rolando (bilateralmente), el polo temporal (bilateralmente), el giro de Heschl (bilateralmente), el giro temporal superior (bilateralmente), el giro temporal medio (bilateralmente), el giro supramarginal (bilateralmente), el giro parietal inferior izquierdo, así como áreas límbicas como el hipocampo (bilateralmente) y la ínsula (bilateralmente) (Tabla 4.1 y Tabla 4.2). También se obtuvo superposición a nivel del voxel (Figura 6E) en áreas frontales, temporales, parietales y límbicas mencionadas anteriormente.

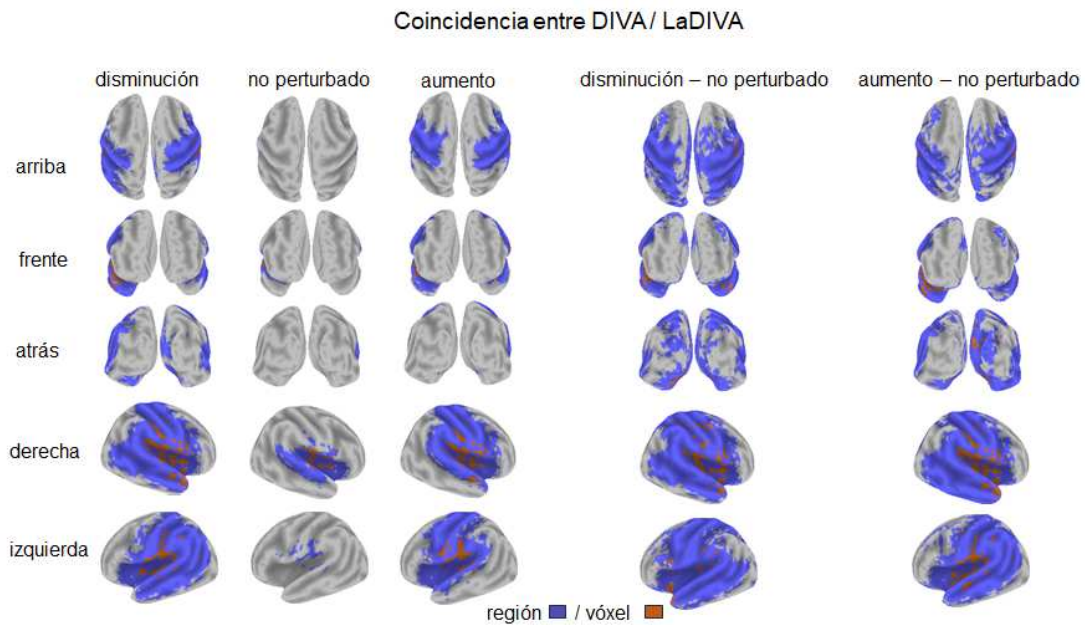


Figura 4.8: Fuentes corticales del complejo $N1-P2$ provocado en respuesta a las perturbaciones de f_o en la retroalimentación auditiva de las propias vocalizaciones, que son predichos por el modelo *DIVA*. Se ilustran tanto las áreas como los voxels en los cuales la actividad predicha por el modelo *LaDIVA* se superpuso con la estimación por el modelo *DIVA*.

Disminución	No perturbado	Aumento
	Áreas	
Temporal_Pole_Mid_R	Temporal_Sup_R	Temporal_Sup_R
Temporal_Pole_Sup_R	Insula_R	Temporal_Pole_Sup_R
Temporal_Mid_R	Heschl_R	Insula_R
Insula_R	Rolandic_Oper_R	Heschl_R
Fusiform_L		Rolandic_Oper_R
Hippocampus_R		Temporal_Sup_L
Temporal_Sup_R		Heschl_L
ParaHippocampal_R		Rolandic_Oper_L
Temporal_Sup_L		Insula_L
Insula_L		Frontal_Inf_Oper_R
Heschl_L		Postcentral_L
Heschl_R		SupraMarginal_L
Rolandic_Oper_R		Precentral_L
Rolandic_Oper_L		Postcentral_R
Frontal_Inf_Oper_R		Precentral_R
Postcentral_L		SupraMarginal_R
SupraMarginal_L		
Temporal_Mid_L		
Precentral_R		
Postcentral_R		
SupraMarginal_R		
Angular_L		
Parietal_Inf_L		

Tabla 4.1: Áreas para las que las predicciones del modelo DIVA coinciden con el modelo LaDIVA para las diferentes condiciones.

Disminución - No perturbado	Áreas	Aumento - No perturbado
Temporal_Mid_L		Temporal_Pole_Sup_R
Hippocampus_L		Fusiform_L
Temporal_Sup_L		Hippocampus_R
ParaHippocampal_L		Amygdala_R
Hippocampus_R		Insula_R
Temporal_Sup_R		Temporal_Mid_L
Insula_L		Hippocampus_L
ParaHippocampal_R		Temporal_Sup_L
Heschl_L		ParaHippocampal_L
Heschl_R		Temporal_Sup_R
Rolandic_Oper_R		Insula_L
Rolandic_Oper_L		Lingual_R
Frontal_Inf_Oper_R		Heschl_L
Postcentral_L		Heschl_R
SupraMarginal_L		Rolandic_Oper_R
Precentral_R		Rolandic_Oper_L
Postcentral_R		Frontal_Inf_Oper_R
Precuneus_R		Postcentral_L
Cingulum_Post_R		SupraMarginal_L
SupraMarginal_R		Precuneus_R
Angular_L		Precentral_R
Parietal_Inf_L		Postcentral_R
Cingulum_Mid_R		Cingulum_Post_R
Cuneus_R		SupraMarginal_R
		Angular_L
		Parietal_Inf_L
		Cingulum_Mid_R
		Cuneus_R
		Occipital_Sup_R

Tabla 4.2: Áreas para las que las predicciones del modelo DIVA coinciden con el modelo LaDIVA en el contraste de condiciones.

4.3. Discusión

En este estudio, se presenta una extensión del modelo LaDIVA a EEG, denominada EEG_LaDIVA. La actividad neuronal de los mapas LaDIVA asociados con la producción vocal y el monitoreo de la propia voz, se alimentaron de modelos generativos de EEG. Se simuló la topología del cuero cabelludo del EEG obtenido en respuesta a perturbaciones de retroalimentación auditiva (Figura 4.3 y 4.4). Se estimaron las fuentes cerebrales del EEG sintético y se compararon con las del ERP (EEG real) obtenidas al realizar el paradigma de retroalimentación auditiva alterada en participantes sanos (Figura 4.6 y 4.7). El número de sujetos de control que participaron en la fase experimental es pequeña en comparación a los que participaron en la fase experimental de la validación de EEG con DIVA, por lo que no se obtuvieron áreas en común en la superposición entre la actividad cortical predicha por el modelo LaDIVA_EEG y la estimada a partir del EEG adquirido experimentalmente, sin embargo, se obtuvieron áreas en común en la superposición entre la actividad cortical predicha por el modelo DIVA_EEG y LaDIVA_EEG como a nivel de vóxel (ver figura 4.8). Cabe destacar que todas las regiones de semillas utilizadas para el modelo generativo de EEG se representaron en los mapas de actividad cerebral estimados a partir de EEG real. Ver la sección del capítulo Discusión para mayor detalle.

4.4. Conclusión

La extensión de LaDIVA para incluir una nueva modalidad de neuroimagen (EEG) puede ampliar el uso de esta herramienta neurocomputacional para evaluar

diferentes aspectos del control motor del habla, incluida la integración sensorio-motora y la codificación predictiva. Se necesita más investigación considerando un número mayor de sujetos de control, para determinar si los parámetros de configuración de EEG-LaDIVA pueden mostrar diferencias significativas entre la estimación realizada por el modelo y el EEG real, así como para predecir comportamientos vocales compensatorios y activación cerebral a nivel individual para evaluar comportamientos vocales reflexivos a nivel laríngeo.

Capítulo 5

Valoración preliminar de las mejoras implementadas con el método BMA

De acuerdo a lo mencionado en la sección 2.7, los enfoques más destacados para estimar soluciones distribuidas del problema inverso del EEG se dividen en dos categorías: los Modelos Bayesianos y los Modelos de Regularización. En los capítulos 3 (OE1, H1) y 4 (OE2, H2 y H3) se empleó el método de regularización sLORETA, pero en este capítulo que aborda el objetivo específico 3 y la hipótesis 4, se emplea de manera exploratoria el método de solución inversa BMA [14] que se incluye en la categoría de modelos bayesianos.

Entre las razones para seleccionar este método para este objetivo, se puede mencionar lo siguiente: i) de acuerdo al novedoso estudio reportado este año [17], en el cual se presenta el desarrollo de un enfoque armonizado y multimétrico de la conectividad en espacio de fuentes para abordar las heterogeneidades en estudios multicéntricos de caracterización de demencias, se sugiere emplear el método BMA debido a su capacidad para considerar la incertidumbre de otros métodos utilizados en la solución inversa del análisis de fuentes, así como su mayor habilidad para generar representaciones topográficas. No obstante, es importante tener en cuenta que este método puede ser más costoso, debido a la necesidad de tiempo y recursos computacionales para procesar cada archivo, además de requerir un amplio espacio de almacenamiento. En contraste, los métodos sLoreta y MNE se

consideran menos efectivos que BMA, pero son más adecuados para abordar las limitaciones de tiempo y espacio en el caso de señales en estado de reposo. ii) el software *Neuronic Source Localizer*, que forma parte de la herramienta *Neuronic* del Centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO) y que se empleó en los anteriores capítulos, es el único en el mercado que posee la implementación del BMA. iii) LORETA, si bien es capaz de localizar fuentes de manera espacialmente concentrada, presenta ciertas limitaciones al recuperar fuentes profundas y puede generar fuentes espurias que no están en concordancia con la verdadera densidad de corriente primaria (DCP). Ante estos hallazgos, se busca desarrollar una solución inversa que conserve las ventajas de localización de LORETA, pero que a su vez mejore el fenómeno de esparcimiento y la aparición de fuentes espurias, especialmente en el caso de fuentes profundas [14].

Aunque la implementación del BMA se encuentra en el software *Neuronic*, la última versión ejecutable únicamente funciona para el sistema operativo Windows XP[®] SP2 y ello mediante la solución previa de varios errores de ejecución, lo que es una debilidad presente, por ello para su uso es necesario dos cosas: i) una migración a una versión estable con interfaz gráfica amigable y bajo un entorno de trabajo como MATLAB[®], ii) mejorar su eficiencia. En este capítulo se muestran los resultados de algunas simulaciones preliminares conducentes a mostrar, cualitativamente, la evaluación de estas mejoras, se enfoca de manera parcial en: el rendimiento del BMA y en la evaluación cualitativa en la detección de algunas fuentes sintéticas como las creadas en el capítulo 3.

5.1. Materiales y métodos

En la Figura 5.1 se muestra una sección del diagrama de bloques general de la metodología empleada en el capítulo 3. El módulo en color naranja representa el BMA. Es importante resaltar que la entrada al BMA consiste en un EEG, en nuestro caso son ejemplos de EEG sintéticos generados a partir de DIVA y la finalidad aquí es observar preliminarmente el rendimiento del BMA, no evaluar el EEG_DIVA.



Figura 5.1: *Esquema general de la metodología propuesta.*

El enfoque de Modelos Bayesianos utiliza la Inferencia Bayesiana para obtener soluciones distribuidas relacionadas con el Potencial de Corriente Dipolar (DCP) del EEG. Esto implica construir una distribución de probabilidad posterior a partir de mediciones y distribuciones de probabilidad a priori sobre los parámetros desconocidos. Así, es posible determinar la magnitud del DCP (j) a partir de mediciones de voltaje (v) en el cuero cabelludo como se muestra en la ecuación 5.1.

$$p(j|v) \propto p(v|j)p(j) \quad (5.1)$$

El BMA [14], se basa en restricciones anatómicas ($M_k, k = 0, \dots, N$) considerando la dependencia entre v y j , así, si se asume que v viene de uno de los $N + 1$ modelos M_0, \dots, M_N , entonces la probabilidad posterior de M_k se estima mediante

la ecuación 5.2

$$p(M_k|v) = \frac{\alpha_k B_{k0}}{\sum_{r=0}^N \alpha_r B_{r0}} \quad (5.2)$$

donde $k = 0, \dots, N$, $\alpha_k = p(M_k)/p(M_0)$, $B_{k0} = p(v|M_k)/p(v|M_0)$

Respecto al *Backtracking* en el BMA, la metodología empleada aquí se asemeja a un recorrido de un árbol de forma conceptual, en donde siempre tendremos un nodo origen que puede o no tener hijos, las ramas son los niveles del árbol. En nuestro caso tenemos 116 estructuras anatómicas que dividimos inicialmente en lado derecho e izquierdo, se hace el recorrido del árbol y la implementación del BMA.

5.2. Resultados

5.2.1. Simulaciones

En esta sección se presentan los resultados que se obtuvieron mediante la implementación e integración del método BMA en un toolbox de MATLAB[®] con interfaz gráfica amigable, de forma que pueda ser utilizado fácilmente por usuarios para el análisis de fuentes de datos en experimentos reales. En la Figura 5.2 se observa la interfaz gráfica, en ella se puede observar del lado izquierdo de forma enumerada cada uno de los datos que deben ser proporcionados por parte del usuario: 1. Data, 2. Matriz de Lead Field, 3. Modelo Anatómico, 4. Selección del algoritmo: MC, OW, así los parámetros de configuración para cada uno de los algoritmos, 6. directorio de salida. Del lado derecho se muestra información de interés de los datos que el usuario va cargando a la interfaz, información de: la data, de la matriz de *lead field*, del modelo anatómico así como el botón mediante

el cual se inicia la ejecución del cálculo de la solución inversa.

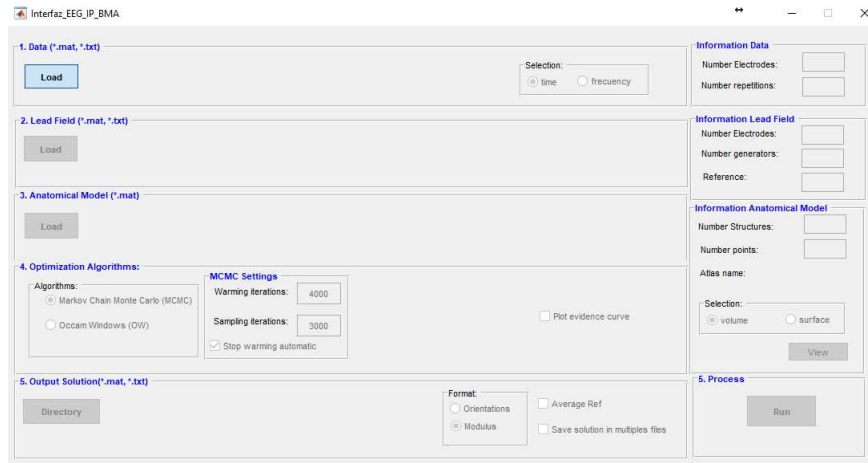


Figura 5.2: *Ventana principal de la Interfaz_EEG_IP_BMA*

A continuación se muestran algunos resultados obtenidos con a) la implementación del BMA en Neuronic Source Localizer (S. Loc) y b) Interfaz_EEG_IP_BMA toolbox desarrollado, estos resultados son para los algoritmos de búsqueda Occam Windows (OW) y Markov Chain Monte Carlo (MC). Los resultados se analizan de forma **cualitativa**. Es importante mencionar que, OW y MS se basan en el uso de métodos de muestreo aleatorio de modelos por lo que las soluciones no son totalmente idénticas pero sí son parecidas desde el punto de vista cualitativo.

La Figura 5.3 muestra las soluciones obtenidas para el Neuronic Source Localizer y de la interfaz usando tanto OW como MC para la simulación de dos fuentes: una fuente puntual (b) y una fuente Gaussiana (g). En las subfiguras c)-f) se observa que los métodos OW(d) y MC(f) implementados arrojan el mismo resultado que el generado por el Neuronic Source Localizer (c, e), sin embargo, para este caso, que es una fuente puntual ubicada en la zona frontal, se puede observar que el resultado que se obtiene mediante el método OW se visualiza más cercano a la posición de la fuente real en comparación como lo genera el método

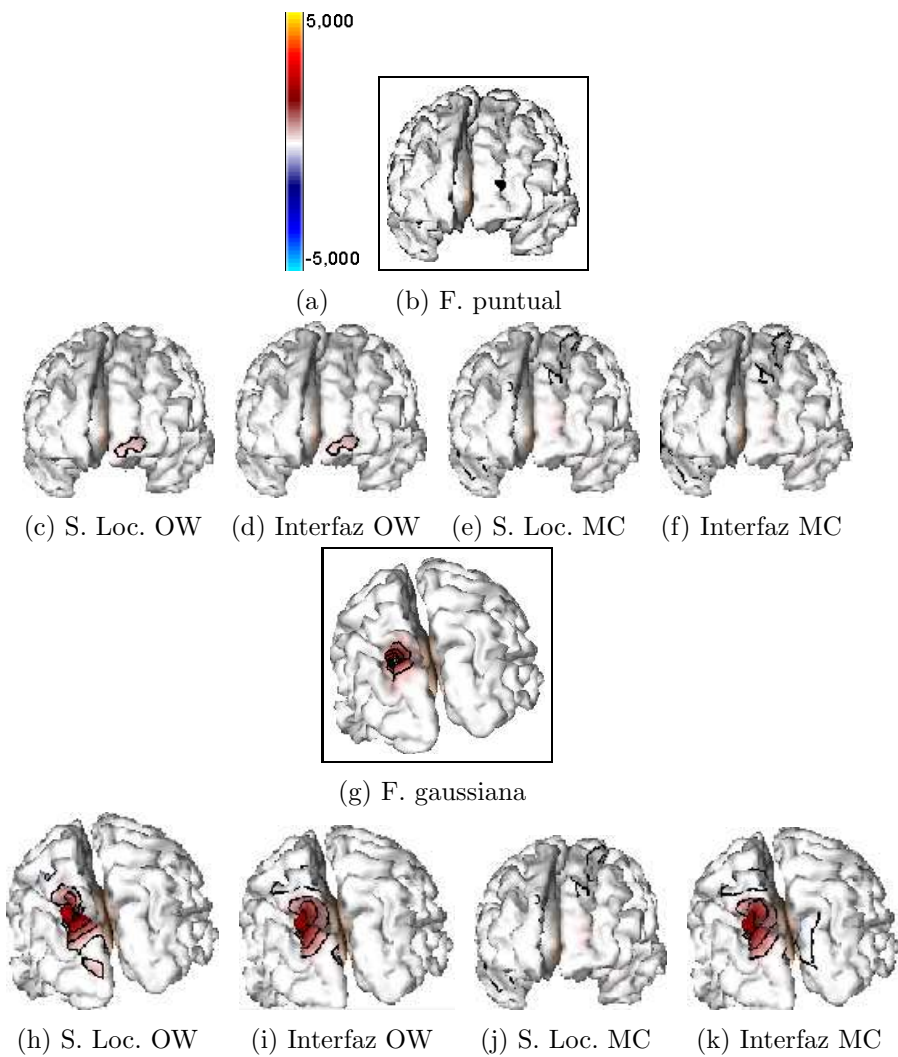


Figura 5.3: *Dos fuentes activas simultáneamente: una puntual (b) y una gaussiana (g) c-f detección de la fuente puntual, h-k detección de la fuente gaussiana. S. Loc. (Neuronic Source Localizer), Interfaz (software desarrollado), OW (ventana de Occam Window), MC (monte Carlo).*

MC, el cual la ubica en la zona prefrontal tanto por el Neuronic Source Localizer como por el software desarrollado. En el caso de la fuente gaussiana g) se observa que ambas implementaciones estiman similarmente la solución real, puesto que la zona con mayor activación de acuerdo a la barra de intensidad a) se aproxima a la ubicación real que es la zona occipital superior izquierda.

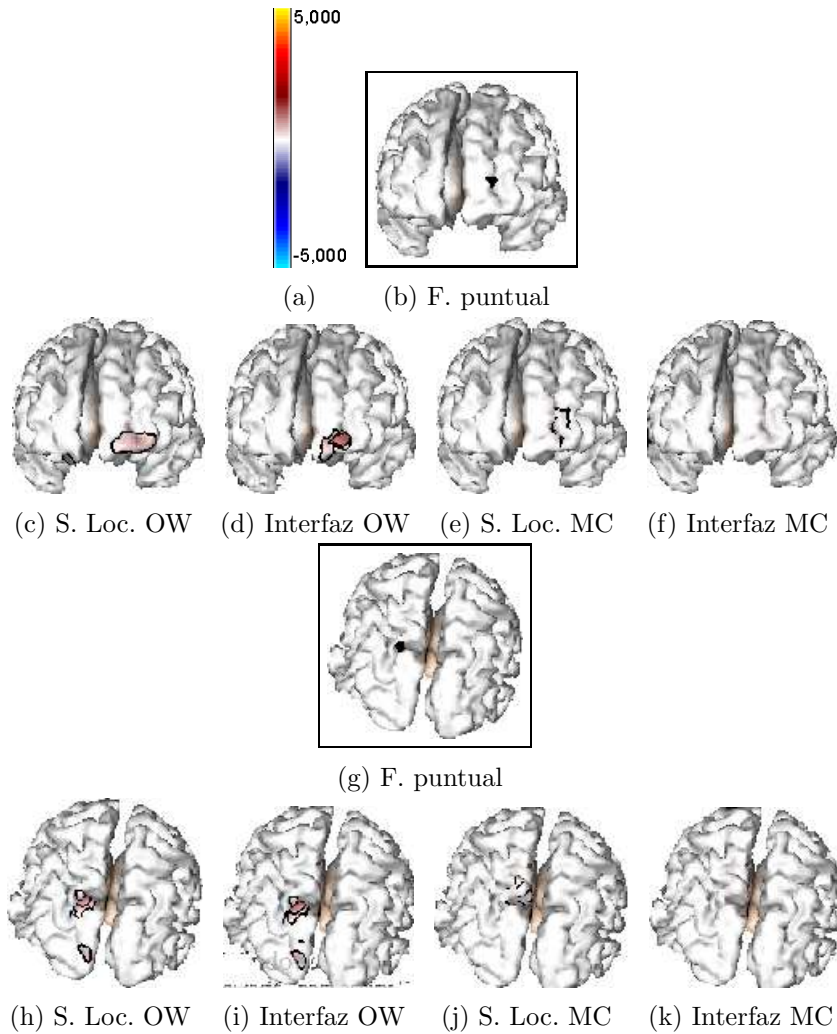


Figura 5.4: *Dos fuentes activas simultáneamente: dos puntuales (b) y (g). S. Loc. (Neuronic Source Localizer), Interfaz (software desarrollado), OW (ventana de Occam Window), MC (monte Carlo).*

La Figura 5.4 muestra las soluciones obtenidas para el Neuronic Source Lo-

calizer y de la interfaz usando tanto OW como MC para la simulación de dos fuentes puntuales. El método OW implementado (d) muestra la región de activación alrededor de la fuente de la zona frontal (b), mientras que MC no detectó la fuente. Para el caso de la fuente ubicada en la zona occipital (g), el método OW implementado (i) muestra un comportamiento muy similar al Neuronic Source Localizer (h), el cual además de realizar la detección también muestra una zona de falso positivo. El método MC tanto en el Neuronic Source Localizer (j) como el implementado (k) no logra detectar correctamente la fuente.

5.2.2. *Backtracking* en el BMA

En esta sección se presentan los primeros avances en la mejora del BMA mediante la técnica de búsqueda *Backtracking*. A continuación se muestran los resultados obtenidos para fuentes gaussianas sembradas en la zona frontal superior izquierda (Figura 5.5) y precentral izquierda (Figura 5.6). En el panel original se encuentra la fuente, el panel árbol muestra la solución inversa que se obtiene con la mejora de BMA con el *Backtracking*, mientras que los paneles OW y MC muestran la solución inversa que se obtiene con BMA del software Neuronic con los 2 algoritmos de búsqueda.

En los resultados que se muestran en la Figura 5.5, se puede observar que el resultado que se obtiene con árbol es similar al que se obtiene con el método OW y con la fuente original. Aunque MC detecta la fuente, abarca una mayor zona que la original. Respecto de la eficacia el método árbol, el tiempo de ejecución fue de 15min en comparación a los métodos de OW y MC, que fueron respectivamente 45min, 1 hora respectivamente.

La Figura 5.6 ilustra que el método árbol realiza una mejor detección en com-

Frontal_Sup_Izquierdo

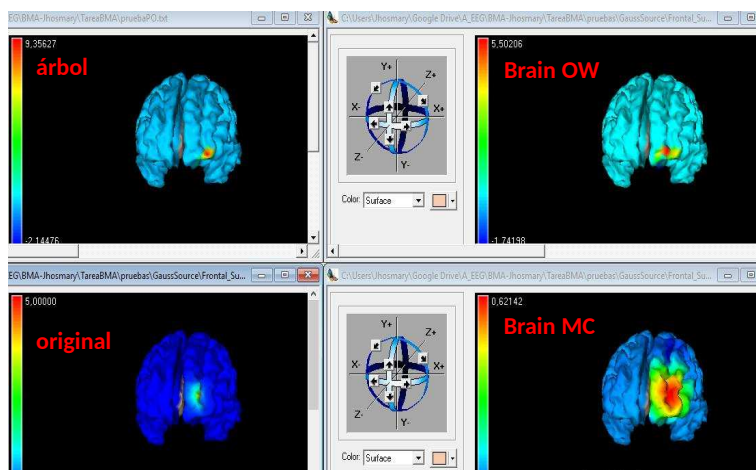


Figura 5.5: Simulación 1, OW (ventana de Occam Window), MC (monte Carlo)

Precentral_Izquierdo

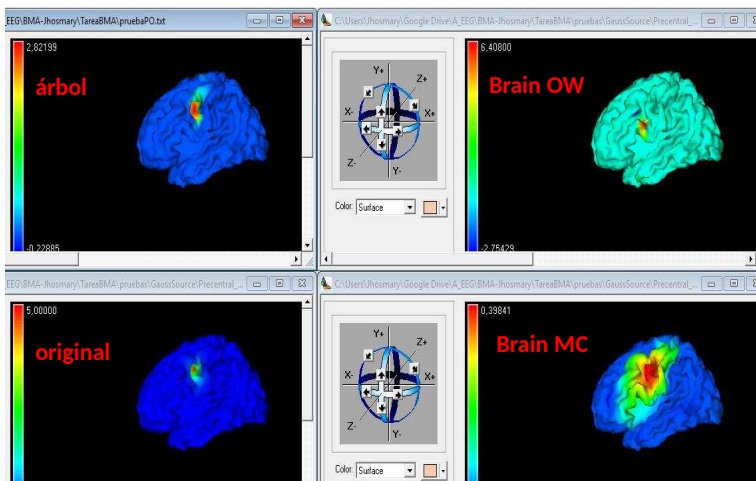


Figura 5.6: Simulación 2, OW (ventana de Occam Window), MC (monte Carlo)

paración OW, MC por su parte detecta mayor zona que la original. El tiempo de ejecución fue muy similar a la simulación anterior.

5.3. Discusión

El método OW mostró resultados más precisos y cercanos a la ubicación real de la fuente puntual frontal en comparación con el método MC (Monte Carlo). Para la fuente Gaussiana, ambos métodos OW y MC estimaron de manera similar la solución real, lo que indica que ambos métodos pueden ser útiles para este tipo de fuentes. En el caso de la fuente puntual ubicada en la zona occipital, el método OW nuevamente se aproximó más a la ubicación real que el método MC. El método del árbol mostró resultados similares al método OW y a la fuente original, lo que sugiere que puede ser una alternativa eficiente con tiempos de ejecución más cortos. En general, el método OW parece ser más efectivo para detectar fuentes cerebrales en comparación con el método MC. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los resultados pueden depender del tipo de fuente y su ubicación. La elección del método adecuado dependerá de las necesidades específicas del estudio y la precisión requerida en la localización de las fuentes cerebrales.

5.4. Conclusión

El problema inverso es complejo y hay muchos métodos. Uno de los más promisorios es el BMA, pero tiene como desventaja la complejidad de su uso y el costo computacional. Por eso se implementó un toolbox para hacer más fácil su utilización mediante una interfaz amigable. Los resultados mostraron que el toolbox

implementó correctamente el método y se obtuvieron las soluciones esperadas. Este método puede ser usado también en la localización de fuentes a partir de datos de MEG, ya que todo lo explicado en este trabajo sobre el problema inverso del EEG, encuentra equivalencia cuando se registran datos de MEG y se calcula el correspondiente *Lead Field* magnético.

Actualmente se están realizando mejoras en la implementación mediante el uso de algoritmos bio-inspirados que permitan realizar una mejor detección en la localización de cierto tipo de fuentes como es el caso de la zona Cingulado Ant Izquierdo.

Capítulo 6

Discusión

Esta tesis en línea general presentó un enfoque de validación con EEG para modelos neurocomputacionales, tales como el modelo computacional DIVA[3], el cual es el modelo neurocomputacional de producción del habla más promisorio, ello como consecuencia de su modelación matemática considerando las siguientes señales de referencia: motor, auditiva y somatosensorial [3], [7]. El enfoque de validación también se empleó para el modelo LaDIVA el cual incluye información de la componente laríngea [10].

Validar el modelo Directions Into Velocities of Articulators (DIVA) utilizando electroencefalografía (EEG) en lugar de resonancia magnética funcional (fMRI) ofrece varias ventajas significativas: i) Resolución temporal excepcional: el EEG proporciona una resolución temporal excepcional en el orden de milisegundos, lo que permite capturar patrones de actividad cerebral en tiempo real. Esto es crucial para comprender la secuencia temporal precisa de la actividad neuronal durante la producción del habla, lo que es esencial para modelar con precisión el control motor del habla. ii) Dinámica en tiempo real: el EEG es capaz de capturar cambios rápidos en la actividad cerebral que ocurren durante la producción del habla, lo que brinda información detallada sobre la dinámica en tiempo real de los procesos neurales involucrados en la generación del habla. iii) Aplicación en trastornos del

habla: la validación con EEG puede revelar cómo los patrones de activación cerebral difieren entre hablantes normales y aquellos con trastornos del habla. Esto tiene implicaciones importantes para el diagnóstico y tratamiento de dichos trastornos, ya que permite una comprensión más profunda de las diferencias neurales subyacentes. iv) Mejora en modelado neurocomputacional: la validación con EEG enriquece la validez y aplicabilidad de modelos neurocomputacionales como DIVA al capturar de manera más precisa la dinámica temporal de la actividad cerebral, lo que mejora su capacidad para simular y comprender la producción del habla.

En resumen, la validación de DIVA y LaDIVA con EEG ofrece ventajas clave en términos de resolución temporal, dinámica en tiempo real y comprensión de la interacción sensorimotora, lo que enriquece la comprensión del control motor del habla y su aplicación en diversos campos, incluyendo la terapia del habla y la investigación de trastornos del habla. De igual manera esto aplica para el modelo LaDIVA, puesto que esta validación enriquece la comprensión de cómo el cerebelo y otros sistemas neurales contribuyen a la producción vocal y tiene implicaciones en el campo de la terapia del habla y la investigación de trastornos de comunicación. Partiendo de esto, se abordaron tres temas interrelacionados, siendo un eje central la detección de las fuentes de actividad cerebral partiendo de EEG simulados [3].

Un paso fundamental para realizar ambos enfoques es la detección de fuentes a partir del EEG. Para ello, existen varios métodos como el sLORETA, BMA, entre otros. El BMA aunque es capaz de realizar la detección de fuentes puntuales en comparación con sLORETA, suele ser, en algunos casos costoso desde el punto de vista computacional, para ello los algoritmos bionspirados partiendo de las técnicas de búsqueda como *Backtracking*, pueden ser un gran apoyo para cubrir esta

debilidad del BMA. El presente capítulo tiene como finalidad presentar algunas discusiones puntuales para cada capítulo, resaltando los aspectos más importantes.

6.1. Validación experimental de la actividad cortical del modelo DIVA usando EEG

El capítulo 3, está relacionado con el primer objetivo específico y a su vez con la siguiente hipótesis: el estudio detallado de las propiedades dinámicas y espaciales de las activaciones del modelo DIVA (*Directions Into Velocities of Articulators*) permitirá desarrollar un modelo generativo de EEG sintéticos. Este modelo generativo podrá ser comparado con EEG reales, con la expectativa de que las activaciones cerebrales intrínsecas de DIVA se alineen con los mapas de actividad cerebral estimados a partir del EEG real. La metodología consistió de una fase de simulaciones con el DIVA y una fase experimental con 30 sujetos de control. Ambas fases se realizaron bajo un enfoque de compensación auditiva reflexiva desde el punto de vista de cambio en el primer formante. Los resultados nos muestran que a nivel de región, se obtuvo un 91,5% de superposición entre la actividad cortical predicha por el modelo para el control de la producción del habla y la estimada a partir del EEG adquirido experimentalmente. La superposición entre las representaciones reales y predichas de la actividad cerebral fue del 57,6% a nivel de vóxel. La hipótesis H1 queda confirmada con los resultados obtenidos en el capítulo 3, a continuación se da más detalle.

6.1.1. EEG_DIVA

Otras modificaciones del modelo DIVA han precedido al desarrollo de EEG_DIVA. Por ejemplo, DIVA se ha ampliado para incorporar el control motor laríngeo basado en la fisiología [10] o se ha simplificado para evaluar la contribución relativa de los mecanismos de control de retroalimentación y avance a la adaptación sensoriomotora [56]. Además, DIVA se ha traducido a códigos de fuente abierta, lo que facilita su integración con herramientas de aprendizaje automático disponibles gratuitamente [57]. El entorno DIVA, que también comprende el orden de gradiente DIVA (GODIVA) para el análisis de la secuenciación del habla [48], ahora se enriquece con una nueva modalidad de neuroimagen (EEG). Se deben considerar varios aspectos al interpretar el EEG sintético que resultó de las activaciones de los diferentes mapas DIVA. En primer lugar, EEG_DIVA comprende antecedentes anatómicos ya que las ubicaciones de las semillas para la generación de EEG son las mismas que para los nodos en el modelo DIVA original [3], que a su vez se obtuvieron de los protocolos de perturbaciones de retroalimentación fMRI [8], [7]. Cabe destacar que, dado que la actividad cerebral reflejada en el EEG se restringe principalmente a la corteza cerebral [8], [9], EEG_DIVA no incluye regiones subcorticales que ya se consideran en DIVA. En segundo lugar, la actividad cerebral de las semillas EEG_DIVA se simula como funciones gaussianas que se extienden 2 mm desde el centroide. Por lo tanto, las semillas en el modelo pueden considerarse como fuente puntual para la generación de EEG, ya que el tamaño de la semilla es menor que el tamaño de vóxel del modelo de cabeza utilizado en este estudio para resolver el problema inverso de EEG [13]. En tercer lugar, el principal resultado del estudio es presentar la primera versión de EEG_DIVA. Las topologías del

cuero cabelludo y la fuente cortical del EEG sintético obtenido con EEG_DIVA (Figuras 3.11 y 3.12) dependen en gran medida del modelo de cabeza y de las consideraciones teóricas seleccionadas para construir el modelo de EEG generativo y resolver el problema inverso de EEG. Puede resultar un refinamiento adicional de EEG_DIVA al incluir modelos de cabeza individuales [123], [124], generar mapas de actividad cerebral que combinen el EEG obtenido de EEG_DIVA y la señal BOLD estimada con DIVA [3], y probar la replicabilidad de los resultados como una función del modelo generativo EEG [125] y el método de estimación de fuente [126].

6.1.2. Compensación Vocal

A diferencia de las simulaciones DIVA, donde las perturbaciones de retroalimentación se generan modificando la F1 de una vocal cerrada (la vocal inglesa /e/), las compensaciones conductuales de los participantes se evaluaron modificando una vocal abierta (la vocal española /e/). Sin embargo, tanto en la perturbación simulada como en la real, los cambios ascendentes en F1 transformaron la vocal objetivo en una vocal abierta (/ae/ y /a/ para inglés y español, respectivamente). Asimismo, los cambios descendentes en F1 transformaron la vocal objetivo en una vocal cerrada (/I/ y /i/ para inglés y español, respectivamente). Las compensaciones vocales provocadas por estas perturbaciones de retroalimentación, que típicamente se oponen al cambio F1 (Figura 3.13 A), replican estudios previos en los que se evaluaron los comportamientos compensatorios de los hablantes del idioma nativo (por ejemplo, español [127], inglés [113], [110], [114], [30] y mandarín [128]). Cabe destacar que, si bien los comportamientos compensatorios generalmente se oponen a las perturbaciones de F1, ocasionalmente ocurrieron compensaciones en

la misma dirección del cambio de F1 (Figura 3, Apéndices). Esto coincide con estudios previos y apoya la idea de que, aunque las compensaciones son principalmente un reflejo, su magnitud está modulada por varios factores que incluyen la atención [129], la previsibilidad de la perturbación [1], [130] y el entrenamiento vocal de los participantes [64], [65]. Además, la F1 durante las compensaciones (Figura 3.13 A), estuvo más cerca de la F1 de la retroalimentación auditiva no perturbada que de la perturbada, un resultado que se informó anteriormente [131], [132]. Teniendo en cuenta la interacción entre diferentes mapas corticales DIVA, esto se ha explicado por un efecto que contrarresta la activación del controlador de retroalimentación somatosensorial sobre la activación del controlador de retroalimentación auditiva [133].

6.1.3. ERP provocado por perturbaciones

El aumento de la amplitud del complejo N1-P2 del ERP provocado por las perturbaciones de la retroalimentación auditiva (Figura 3.13) puede considerarse el sello electrofisiológico de los procesos de integración sensoriomotora que subyacen a la producción del habla [134], [135], [136]. El componente N1 se ha asociado con la activación de las cortezas auditivas primaria y secundaria [137], [138], [139] y refleja el procesamiento auditivo de las propiedades básicas de los estímulos acústicos. Además, se ha sugerido que P2 representa la actividad coordinada de los generadores neuronales ubicados en las regiones sensoriales, motoras y corticales frontales, que podrían incluir áreas motoras auditivas y relacionadas con el habla involucradas en la integración sensorio-motora [137], [140], [141]. Los cambios en el ERP provocados por las perturbaciones de la retroalimentación auditiva pueden explicarse parcialmente por los modelos de codificación predictiva,

que postulan que el procesamiento de la información sensorial se facilita cuando la entrada sensorial es predecible [142], [21], [143]. Esta idea se propuso inicialmente para explicar la disminución de las amplitudes de N1 durante el habla activa en comparación con la obtenida durante la escucha pasiva de la propia voz [62], [137], [144]. Se suponía que esta atenuación reflejaba procesos de filtrado en los que la información redundante en la retroalimentación sensorial es cancelada por códigos neuronales generados en áreas corticales relacionadas con el motor [145]. La hipótesis de la previsibilidad se ha refinado posteriormente utilizando protocolos de perturbaciones de retroalimentación [62], [137], [146]. La evidencia muestra que, cuanto mayores son las diferencias entre la retroalimentación auditiva esperada y la recibida, mayor es la amplitud del ERP [62], [137], [146]. Es probable que esto esté mediado por mecanismos de aprendizaje y refuerzo en los que las perturbaciones predichas se separan de la referencia auditiva, de modo que se reduce la disparidad entre la retroalimentación auditiva en curso y la retroalimentación predicha [1], [65], [137], [139], [147].

6.1.4. Localización de fuentes de EEG

Se han utilizado varios enfoques metodológicos para evaluar los correlatos neuronales de la producción y el control vocal. Incluyen, por ejemplo, el análisis de potenciales de campo locales con electrodos corticales [137] y el uso de estimulación magnética transcraneal [139], [148]. Si bien estos procedimientos permiten investigar el papel de las regiones cerebrales anatómicamente restringidas, el análisis de toda la actividad cerebral se ve facilitado por métodos para resolver el problema inverso en el EEG [149], [150]. Este último enfoque se utilizó en este estudio para estimar los generadores neuronales del ERP provocado por el habla autoproducida

(Figura 3.14 A). Las perturbaciones de retroalimentación dieron como resultado una mayor actividad de las regiones frontal, temporal y que se han asociado tradicionalmente con la producción del habla y el control motor del habla (Tabla 4, en la sección de Apéndices). Este grupo de regiones incluye la circunvolución precentral, el área motora suplementaria y el opérculo de Rolando (lóbulo frontal), la ínsula (lóbulo límbico), la circunvolución de Heschl, así como las circunvoluciones temporales inferior y superior (lóbulo temporal) y el giro poscentral (lóbulo parietal) [140]. Además, también se obtuvieron diferencias en la actividad en el lóbulo occipital y otras áreas límbicas. La validación adicional de este resultado requiere replicación. Sin embargo, la evidencia sugiere que los campos receptivos espectrotemporales impulsados por el habla que son sensibles al tono se ubican en el área calcarina, una región cortical occipital que muestra fuertes conexiones funcionales con áreas auditivas tempranas [151]. Asimismo, el cíngulo medial y posterior se han propuesto como centros de la red de producción de sílabas y habla, respectivamente [152]. Estas redes también comprenden el hipocampo, la amígdala y la ínsula (áreas límbicas), así como el cuneus, la circunvolución lingual y las circunvoluciones occipitales inferior, media y superior (áreas occipitales) [152].

6.1.5. Comparación de mapas

Los mapas de activaciones corticales en EEG_DIVA, en lugar de representarse como el conjunto de nodos obtenidos de DIVA, se construyeron implementando un modelo generativo de EEG para simular topologías de cuero cabelludo de EEG, a partir de las cuales se estimaron mapas de densidad de corriente en el cerebro. Esto permitió una comparación justa entre los mapas de actividad cerebral

basados en modelos y los estimados a partir de EEG adquiridos experimentalmente. Se obtuvo una coincidencia adecuada entre los mapas corticales predichos y los generados por EEG, a nivel de regiones corticales y vóxeles (Figura 3.14 C). Las diferencias entre estas representaciones corticales se deben al uso de fuentes puntuales para generar el EEG sintético, lo que resultó en topologías de cuero cabelludo ligeramente diferentes. Por lo tanto, se considerará ajustar el tamaño y la forma de las áreas del cerebro utilizadas como semilla para la generación de EEG para futuros desarrollos de EEG_DIVA. Cabe destacar que todas las regiones corticales seleccionadas como semillas en EEG_DIVA estaban presentes en los mapas de activación cortical estimados a partir de EEG real (Tabla 2 en la sección de Apéndices). El hecho de que los mapas de activación cerebral estimados a partir de EEG tanto sintético como experimental se extiendan más allá de las regiones semilla de EEG_DIVA se basa principalmente en los siguientes aspectos. En primer lugar, la resolución espacial de los métodos de estimación de fuentes de EEG es inferior a la de la fMRI. En el caso de LORETA, la actividad cortical se representa en una cuadrícula de 6239 vóxeles de $5 \times 5 \times 5$ mm [13]. En segundo lugar, una de las suposiciones hechas para resolver el problema inverso de EEG utilizando LORETA es que la actividad eléctrica de los vóxeles vecinos tiene una similitud máxima [153], lo que conduce a activaciones corticales suaves. En tercer lugar, se han utilizado diferentes enfoques estadísticos para estimar los mapas de activación cortical relacionados con el habla a partir de fMRI [3], [8], [140] y EEG [148]. Finalmente, fMRI y EEG reflejan la actividad hemodinámica y eléctrica del cerebro, respectivamente. En otras palabras, estas modalidades de neuroimagen son de naturaleza significativamente diferente y tienen dinámicas significativamente diferentes. Por lo tanto, se esperan resultados complementarios

pero diferentes al comparar EEG y fMRI. Un conjunto menos restringido de regiones corticales resultó del paradigma de perturbación de retroalimentación de EEG (Tabla 5, en la sección de Apéndices) en comparación con su paradigma de fMRI análogo [3], [8], [140]. Esto indica que la producción del habla, en lugar de depender de un conjunto discreto y reducido de áreas cerebrales, está controlada por una red ampliamente distribuida, en la que la información se intercambia entre los nodos primarios (semillas en EEG_DIVA), y entre estos, y áreas occipital, frontal y límbico.

6.2. Validación preliminar experimental de la actividad cortical del modelo LaDIVA usando EEG

El modelo DIVA se diferencia del modelo LaDIVA principalmente porque este último considera los músculos intrínsecos de la laringe: Cricoaritenideo (CT), tiroaritenideo (TA), cricoaritenideo lateral (LCA) y cricoaritenideo posterior (PCA), éstos dos últimos los considera constantes. Los músculos cricoaritenideo (CT) y tiroaritenideo (TA) tienen un papel fundamental en regular la frecuencia fundamental (f_o) en la producción vocal. El CT interviene en el control de la tensión de las cuerdas vocales, influyendo directamente en la f_o de la voz. Por su parte, el TA también contribuye al manejo de la f_o al influir en la longitud y la tensión de las cuerdas vocales durante el proceso vocal. Ambos músculos colaboran en conjunto para permitir una variación y ajuste preciso de la f_o , lo cual es esencial para lograr una entonación y expresión vocal adecuadas [154, 155].

Considerando que la metodología empleada en el capítulo 4 (al cual pertenece esta sección) se basa en la metodología del capítulo 3, cuya discusión se realizó previamente, en esta sección se dará una discusión general de los resultados obtenidos con el objetivo de no repetir las secciones anteriores. El capítulo 4, está relacionado con el segundo objetivo específico y a su vez con las siguiente hipótesis H2: el modelo LaDIVA, al generar señales de EEG sintéticos basadas en las activaciones del modelo y considerando la influencia de la laringe, exhibirá una similitud estadísticamente significativa con las señales de EEG reales recopiladas durante la producción de la voz en sujetos de control y H3: la distribución espacial de la actividad cerebral obtenida mediante EEG usando DIVA y LaDIVA presentan similitudes en la ubicación y patrones generales de activación cortical. La metodología consistió de una fase de simulaciones con LaDIVA y una fase experimental con 6 sujetos de control. Ambas fases se realizaron bajo un enfoque de compensación auditiva reflexiva desde el punto de vista de cambio en f_o . Si bien los comportamientos compensatorios generalmente se oponen a las perturbaciones de f_o (Figura 4.5), no se observa cambios significativos en el ERP provocados por las perturbaciones de la retroalimentación auditiva (Figura 4.6). Proponemos tres interpretaciones para explicar estas aparentes discrepancias. Primero el número de sujetos de control que participaron fue menor que el empleado en la validación de DIVA con EEG[16], así como en [156], [157], [148]. Segundo, el tamaño de la alteración del tono podría ser otro factor importante que afecta el tipo de respuestas como se evidencia en [132], donde no se percibieron cambios en ERP para un cambio de 100 cents en f_o , y a su vez la amplitud de los ERP que se obtienen en el presente estudio son de amplitud pequeña 4.6 como en [4]. Tercero, la variabilidad en la percepción de la frecuencia fundamental f_o entre diferentes

hablantes es amplia, y se ha sugerido que esto puede influir en la forma en que los hablantes responden a perturbaciones en la f_o . Los hablantes con una mayor capacidad para discriminar diferencias en la f_o son más propensos a notar errores en su producción del habla [158].

En base a lo expuesto anteriormente y a los resultados obtenidos en el capítulo 4, la hipótesis 2 es parcialmente confirmada, por lo que se debe considerar un mayor número de sujetos de control (igualmente a los que se consideraron en DIVA, 30 sujetos de control), posteriormente, con este mayor número de sujetos, calcular de nuevo el porcentaje de coincidencia de regiones y vóxeles entre la predicción del modelo LaDIVA y el resultado experimental, para obtener unos resultados más concluyentes de manera cuantitativa, tal como se realizó con la primera hipótesis. Esto último permitirá también tener resultados cuantitativos (% de coincidencia de regiones y vóxeles entre DIVA_EEG y LaDIVA_EEG) más concluyentes respecto a la tercera hipótesis.

La mayoría de los estudios de perturbación auditiva implican manipulaciones de la frecuencia fundamental (experimentos de perturbación de tono) o una o más frecuencias de formante (experimentos de perturbación de formante). Las perturbaciones en la señal acústica pueden ser tanto inesperadas (ocurriendo solo en un pequeño porcentaje de ensayos de producción elegidos al azar) como sostenidas (aplicadas en muchos ensayos consecutivos). En un hablante maduro, pocos o ningunos errores auditivos ocurrirán bajo condiciones normales de retroalimentación auditiva, por lo que el subsistema de control de retroalimentación auditiva no afectará significativamente las órdenes motoras generales a los articuladores. En contraste, una perturbación inesperada en la frecuencia fundamental o las frecuencias de formante del hablante generará una señal de error auditivo que se transforma

en una orden motora correctiva por el controlador de retroalimentación auditiva. Las perturbaciones auditivas inesperadas resaltan así el funcionamiento del controlador de retroalimentación auditiva. Si la perturbación auditiva es sostenida, las órdenes generadas por el controlador de alimentación directa se modificarán para compensar la perturbación y, por lo tanto, disminuir la señal de error auditivo. Este proceso de modificación, a menudo llamado adaptación sensoriomotora, está guiado por la salida del controlador de retroalimentación auditiva. El control de retroalimentación auditiva tanto del tono como de las frecuencias de formantes involucra mapas bilaterales de error auditivo en la circunvolución temporal superior posterior [3]. De acuerdo a [3], los aspectos neurobiológicos involucrados en pitch son básicamente los mismos que para el control articulatorio, es decir, comandos de feedforward desde la corteza premotora izquierda, señal de iniciación desde el SMA, señales de error de retroalimentación auditiva desde la circunvolución temporal superior posterior, señales de error somatosensorial desde la corteza parietal inferior y mapa de control de retroalimentación en la corteza premotora derecha, sugiriendo que las mismas regiones corticales motoras y cerebelosas responsables de ejecutar los aspectos segmentales de la señal del habla también son responsables de la ejecución de aspectos prosódicos, al menos al considerar estas regiones a nivel macroscópico [159].

Respecto a la comparación de LaDIVA_EEG a nivel de modelo se obtienen las activaciones de regiones similares en DIVA_EEG (Figura 4.8, tablas 4.1 y 4.2), a nivel conductual se obtiene respuesta como se explicó previamente. Las perturbaciones de retroalimentación dieron como resultado una mayor actividad de las regiones frontal, temporal y que se han asociado tradicionalmente con la discriminación de tono vocal [160], [161]. Los primeros resultados obtenidos con

las simulaciones obtenidos con LaDIVA nos dan una idea de que el enfoque de validación propuesto para DIVA puede emplearse para LaDIVA.

6.3. Valoración preliminar de las mejoras implementadas con el método BMA

El objetivo aquí fue explorar y analizar las fuentes electrofisiológicas simuladas a partir de registros de EEG utilizando el método de solución inversa BMA, empleando un enfoque basado en algoritmos bioinspirados para abordar el problema inverso del EEG. El estudio se centró en el análisis cualitativo de los resultados obtenidos, identificando patrones y limitaciones que puedan surgir al aplicar los algoritmos bioinspirados en la solución del problema inverso del EEG. El objetivo es enriquecer la comprensión de cómo estas técnicas pueden contribuir al campo de la neurociencia y la interpretación de los datos de EEG para el estudio de la actividad cerebral. La creación del toolbox BMA para MATLAB[®] permite que no sólo esté disponible en el software de Neuronic, el cual sólo es compatible con Windows XP[®] SP2. Esta primera mejora sirve de base para estudiar cómo mejorar su eficacia, esto se revisa brevemente en el capítulo 5. Al ser un problema de optimización, se puede desarrollar un enfoque innovador al combinar los principios de *Backtracking* con algoritmos bioinspirados, confirmando la hipótesis 4, sin embargo, se debe realizar un mayor número de pruebas, así como estimar medidas de calidad para evaluar soluciones inversas, las que se emplean normalmente son: error de localización, blurring y visibilidad [162]. Este framework piloto será el primer en su tipo, podrá proporcionar información sobre los trastornos del habla para tener un mejor entendimiento de las bases neuronales de los desordenes de

voz, que pueda usarse para discriminar la fuente del problema (laringeal o neural), con la esperanza de proporcionar un método de detección eficaz para las enfermedades de la voz “no invasivo” antes de la confirmación endoscópica con el fin de llevar a cabo las medidas rehabilitadoras necesarias por parte de los médicos. Por ejemplo, se pueden crear varios experimentos que permitan realizar varias simulaciones del modelo con el fin de observar la correlación entre los parámetros de configuración del modelo propuesto y la actividad cerebral observada con un trastorno de comunicación particular. Estos datos permiten obtener información sobre qué funcionalidad está dañada que a su vez puede guiar el desarrollo de tratamientos terapéuticos optimizados para superar la deficiencia [7].

Capítulo 7

Conclusiones y perspectivas

7.1. Conclusiones

Actualmente DIVA es el modelo neurocomputacional de producción del habla más promisorio, ello como consecuencia de su modelación matemática considerando las siguientes señales de referencia: motor, auditiva y somatosensorial [3], [7]. Sus fundamentos neuronales y validación se realizaron en base a experimentos empleando la técnica de neuroimagen fMRI [3], no con estudios EEG. Sin embargo, a pesar de las altas resoluciones de la fMRI, las actividades medidas representan el promedio de la activación de numerosas neuronas. Además, cuando una región cerebral se activa eléctricamente, la respuesta hemodinámica demora varios segundos en alcanzar su pico y el flujo sanguíneo permanece elevado por un tiempo después de que la actividad eléctrica disminuye. Por lo tanto, la respuesta hemodinámica es más lenta que la actividad eléctrica, lo que limita la resolución temporal de la fMRI en comparación con técnicas que miden directamente la actividad eléctrica (EEG) o el campo magnético inducido por ella (MEG) en las células de la corteza cerebral. Mientras que la fMRI tiene una resolución temporal en segundos (en técnicas estándar) o en décimas de segundo (en técnicas diseñadas para eventos), el EEG tiene una resolución temporal en milisegundos.

Como primer t3pico se abord3, la creaci3n de un enfoque de validaci3n del DIVA con EEG, para ello se realizaron simulaciones con el modelo DIVA y se realiz3 una fase experimental. La extensi3n de DIVA para incluir una nueva modalidad de neuroimagen (EEG) ampliar3 el uso de esta herramienta neurocomputacional para evaluar diferentes aspectos del control motor del habla, incluida la integraci3n sensoriomotora y la codificaci3n predictiva. Se estudi3 si las activaciones cerebrales intr3nsecas de DIVA coinciden con los mapas de actividad cerebral estimados a partir de EEG. Para lograr este objetivo, se obtuvieron las din3micas de los diferentes mapas DIVA (es decir, conjuntos de nodos cerebrales que colectivamente representan un tipo particular de informaci3n) [3] en tres condiciones simuladas: (1) retroalimentaci3n auditiva no perturbada; (2) retroalimentaci3n auditiva con primer formante desplazado hacia arriba (F1); y (3) retroalimentaci3n auditiva con F1 reducido. Las activaciones del mapa DIVA correspondientes a cada condici3n fueron la entrada de un modelo de EEG generativo, que permiti3 la construcci3n de distribuciones de cuero cabelludo de EEG. Esta extensi3n del modelo DIVA se denomin3 EEG_DIVA. Usando modelos para resolver el problema inverso en EEG, se estimaron los generadores corticales cerebrales del EEG simulado. Estos mapas de activaci3n cerebral se utilizaron como plantilla en la fase experimental del estudio, en la que se obtuvieron los potenciales relacionados con eventos (ERP) provocados por cada una de las condiciones. Los generadores corticales de los ERP se estimaron utilizando m3todos de localizaci3n de fuentes y los mapas emp3ricos de activaciones corticales se compararon con las plantillas te3ricas de EEG. EEG_DIVA se valid3 utilizando estad3sticas a nivel de grupo del comportamiento y el EEG adquirido de voluntarios con voces t3picas. Se utiliz3 la tomograf3a electromagn3tica cerebral de baja resoluci3n estandarizada (sLORE-

TA) para calcular la distribución cortical de la densidad de corriente. El algoritmo sLORETA genera una solución lineal única al problema inverso de la localización de la fuente cerebral, basada en una suma ponderada lineal de los potenciales eléctricos del cuero cabelludo [13].

Como segundo tópico se realiza una validación preliminar del modelo LaDIVA[10] considerando la frecuencia fundamental (f_o), siguiendo el enfoque de validación de DIVA con EEG. La extensión de LaDIVA para incluir una nueva modalidad de neuroimagen (EEG) puede ampliar el uso de esta herramienta neurocomputacional para evaluar diferentes aspectos del control motor del habla, incluida la integración sensoriomotora y la codificación predictiva. Se necesita más investigación considerando un número mayor de sujetos de control, para determinar si los parámetros de configuración de EEG_LaDIVA pueden predecir comportamientos vocales compensatorios y activación cerebral a nivel individual para evaluar comportamientos vocales reflexivos y adaptativos a nivel laríngeo.

El problema inverso es complejo y hay muchos métodos. Uno de los más promisorios es el BMA (tercer tópico), pero tiene como desventaja la complejidad de su uso y el costo computacional. Por eso se implementó un toolbox para hacer más fácil su utilización mediante una interfaz amigable. Los resultados mostraron que el toolbox implementó correctamente el método y se obtuvieron las soluciones esperadas. Este método puede ser usado también en la localización de fuentes a partir de datos de MEG, ya que todo lo explicado en este trabajo sobre el problema inverso del EEG, encuentra equivalencia cuando se registran datos de MEG y se calcula el correspondiente *Lead Field* magnético.

Estos desarrollos proporcionan la base para construir un marco de neuroinformática completo e integral para el tratamiento de los trastornos del habla y

la voz que puede servir como guía para intervenciones personalizadas basadas en modelos.

7.2. Trabajo futuro

Se necesita más investigación para determinar si los parámetros de configuración de EEG_DIVA y EEG_LaDIVA pueden predecir comportamientos vocales compensatorios y activación cerebral a nivel individual. Del mismo modo, una mayor extensión de EEG_DIVA puede considerar esquemas de activación muscular neurofisiológica para controlar los modelos de cuerdas vocales [119], lo que fomentará el control de las cuerdas vocales ya implementado en LaDIVA [10] para evaluar comportamientos vocales reflexivos y adaptativos a nivel laríngeo. Este último puede incorporar la parametrización de la adaptación sensorial provocada por la estimulación continua y repetitiva [120], [121].

La conectividad cerebral es una herramienta muy importante para el estudio y detección de enfermedades neurodegenerativas [163], así como para el estudio de la voz [164], [165], [166], el objetivo es entender la comunicación en las redes cerebrales [167, 168], se propone como trabajo futuro estudiar la conectividad (cualitativamente y cuantitativamente) en los registros EEG del primer y segundo objetivo, ello con la finalidad de observar: 1) si existe una coherencia en el orden de activaciones de zonas cerebrales, 2) si las perturbaciones en la conectividad funcional en las zonas del habla se corresponden con estudios previos que demuestran por ejemplo presencia de nódulos en las cuerdas vocales, 3) coherencia, Granger causality, Phase lag index [167], [169].

Se propone también procesar los registros EEG sintéticos obtenidos con dife-

rentes métodos de solución inversa (MN, SLoreta y BMA), esto permitirá observar el efecto de cada uno de ellos en la localización de fuentes cerebrales. La determinación del método que exhibe el mejor desempeño, se basará en el cálculo de las medidas de calidad para evaluar soluciones inversas, las que se emplean normalmente son [162]: error de localización, *blurring* y visibilidad.

Debido a la alta complejidad computacional del Modelo Bayesiano Promediado (BMA), se busca optimizar su utilización mediante la implementación de algoritmos bioinspirados. Estos algoritmos se basan en principios tomados de la naturaleza y la biología para resolver problemas complejos de manera eficiente. Al aplicar algoritmos bioinspirados al BMA, se busca aprovechar la capacidad de estos algoritmos para encontrar soluciones aproximadas en un tiempo razonable. De esta manera, se logra reducir el tiempo de cálculo necesario para la inferencia y optimización del BMA, lo que permite hacer un uso más práctico y eficiente de este modelo en aplicaciones del mundo real.

En estudios previos [170, 171], se ha comprobado que las respuestas de las personas a alteraciones en el feedback auditivo en tiempo real, tanto en la frecuencia fundamental como en las frecuencias de formante, muestran una amplia variación. Una posible razón para esta variabilidad podría ser las diferencias individuales en la importancia relativa que se da al feedback auditivo y al feedback somatosensorial. El estudio presentado en [170, 171] se enfocó en esta variabilidad al comparar las respuestas de las personas en dos condiciones de alteración: una variación en la frecuencia fundamental (+200 cents) y una en la frecuencia de formante (F1 +200 Hz, F2 -250 Hz). Aunque no se encontró una correlación significativa entre ambas condiciones de alteración, se observó una modesta correlación entre las respuestas en la frecuencia fundamental y en la frecuencia de formante dentro de la condi-

ción de alteración de la frecuencia fundamental. Considerando estos resultados, se propone realizar perturbaciones de formantes y de la frecuencia fundamental simultáneamente.

En el modelo DIVA/LaDIVA, en circunstancias normales, se asume que tanto la ganancia de feedback y la de feedforward son iguales a 1. Sin embargo, ciertos trastornos motores pueden estar asociados con un desequilibrio inapropiado entre el control feedforward y el feedback. Por ejemplo, el tartamudeo puede ser inducido en el modelo utilizando un valor inadecuadamente bajo de ganancia de feedforward (véase [172]). Por ello, se plantea investigar la variación de éstos parámetros así como las ganancias auditivas, motora y somatosensorial en presencia de trastornos de voz.

Apéndices

A. Simulaciones y datos reales

Este apéndice está relacionado con la investigación en el Capítulo 3. Las variables que no tienen definición aquí ya han sido definidas previamente en el Capítulo 3. Se da a conocer las funciones para la construcción de los EEG sintéticos así como resultados complementarios.

Funciones computaciones $L(t)$

Cada una de las funciones $L(t)$ relaciona los nodos con variables de la simulación, los cuales al combinarse caracterizan la dinámica central de modelo como se muestra en la siguiente ecuación 1, [3].

$$\dot{M} = \alpha_{FF}G[M_T - M] + \alpha_A Z_{AM}[A - A_T] + \alpha_S Z_{SM}[S - S_T] \quad (1)$$

Donde \dot{M} es un vector de comandos motores para los articuladores, α_{FF} es el factor de ganancia de retroalimentación (*feedforward*), G representa la velocidad de habla, M_T representa el programa motor o *target motor*, M es el estado de motor actual (*motor state*), α_A es la ganancia de la retroalimentación auditiva (*auditory feedback*), Z_{AM} es una matriz de pesos sinápticos que representa la pseudoinversa de la matriz jacobiana que relaciona los espacios auditivo y motor, A es el vector del estado auditivo actual *auditory state*, A_T es el vector que representa el *auditory target* para el actual sonido, α_S es el factor de ganancia de retroalimentación somatosensorial, Z_{SM} es una matriz de pesos sinápticos que representa la pseudoinversa de la matriz jacobiana que relaciona los espacios somatosensorial y motor, S es el vector del estado somatosensorial actual *somatosensory state*, S_T

es el vector que representa el *somatosensory target* para el actual sonido [3].

Es importante mencionar que los autores del DIVA no reportan los nodos involucrados, ni las coordenadas o las funciones $L(t)$ para el cerebelum.

	MNI Left			MNI Right			
<i>Model component</i>	X	Y	Z	X	Y	Z	<i>Computational Load</i>
<i>Motivation map</i>	-8	13	36	6	15	37	$L(t) = 1$
<i>Initiation map</i>	-3	-1	59	4	2	60	$L(t) = G(t)$
<i>Speech sound map</i>	-57	-1	40				$L(t) = G(t)$
<i>Speech sound map</i>	-55	9	0				$L(t) = G(t)$
<i>Speech sound map</i>	-37	19	8				$L(t) = G(t)$
<i>Speech sound map</i>	-34	13	4	39	12	0	$L(t) = G(t)$
<i>Feedback control map - auditory</i>				46	23	6	$L(t) = \dot{M}_A(t) $
<i>Feedback control map - somatosensory</i>				41	18	-2	$L(t) = \dot{M}_S(t) $

<i>Feedback control map - somatosensory</i>				53	23	6	$L(t) = \dot{M}_S(t) $
<i>Feedback control map - somatosensory</i>				50	8	13	$L(t) = \dot{M}_S(t) $
<i>Articulator map - jaw</i>	-51	-9	33	49	-10	33	$L(t) = \dot{M}_{Jaw}(t) $
<i>Articulator map - jaw</i>	-59	-4	17	59	-3	9	$L(t) = \dot{M}_{Jaw}(t) $
<i>Articulator map - larynx</i>	-48	-12	38	53	-3	50	$L(t) = \dot{M}_{Larynx}(t) $
<i>Articulator map - larynx</i>	-58	-4	23	63	0	21	$L(t) = \dot{M}_{Larynx}(t) $
<i>Articulator map - lip</i>	-40	-17	38	58	-2	41	$L(t) = \dot{M}_{Lip}(t) $
<i>Articulator map - respiratory</i>	-21	-28	55	21	-28	55	$L(t) = \dot{M}_{Resp}(t) $
<i>Articulator map - respiratory</i>	-50	-1	50	43	-13	38	$L(t) = \dot{M}_{Resp}(t) $
<i>Articulator map - tongue</i>	-56	-5	31	58	-3	29	$L(t) = \dot{M}_{Tongue}(t) $
<i>Articulator map - tongue</i>	-61	2	13	60	2	6	$L(t) = \dot{M}_{Tongue}(t) $

<i>Somatosensory</i>	-51	11	29	50	-15	43	$L(t) = \dot{S}_{Jaw}(t) $
<i>state map -</i>							
<i>jaw</i>							
<i>Somatosensory</i>	-53	-12	11	53	-13	12	$L(t) = \dot{S}_{Jaw}(t) $
<i>state map -</i>							
<i>jaw</i>							
<i>Somatosensory</i>	-47	-17	35	49	-15	39	$L(t) = \dot{S}_{Larynx}(t) $
<i>state map -</i>							
<i>larynx</i>							
<i>Somatosensory</i>	-66	-11	35	67	-11	12	$L(t) = \dot{S}_{Larynx}(t) $
<i>state map -</i>							
<i>larynx</i>							
<i>Somatosensory</i>	-62	-16	34	52	-10	28	$L(t) = \dot{S}_{Lip}(t) $
<i>state map -</i>							
<i>lip</i>							
<i>Somatosensory</i>	-65	-12	28	66	-16	18	$L(t) = \dot{S}_{Lip}(t) $
<i>state map -</i>							
<i>lip</i>							
<i>Somatosensory</i>	-22	-30	56	19	-30	56	$L(t) = \dot{S}_{Resp}(t) $
<i>state map -</i>							
<i>respiratory</i>							
<i>Somatosensory</i>	-59	-9	21	61	-6	25	$L(t) = \dot{S}_{Tongue}(t) $
<i>state map -</i>							
<i>tongue</i>							
<i>Somatosensory</i>	-65	-16	21	66	-16	24	$L(t) = \dot{S}_T(t) $
<i>target map</i>							

<i>Somatosensory</i>	-59	-19	30	60	-35	20	$L(t) = \dot{S}_T(t) $
<i>target map</i>							
<i>Somatosensory</i>	-65	-16	21	66	-16	24	$L(t) = S(t) - S_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Somatosensory</i>	-54	-25	33	57	-22	34	$L(t) = S(t) - S_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Somatosensory</i>				58	-31	34	$L(t) = S(t) - S_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Somatosensory</i>				64	-41	28	$L(t) = S(t) - S_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Somatosensory</i>	-60	-36	31	60	-35	20	$L(t) = S(t) - S_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Somatosensory</i>	-61	-24	23	60	-25	25	$L(t) = S(t) - S_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Somatosensory</i>	-39	-9	-8	41	-10	-7	$L(t) = S(t) - S_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Somatosensory</i>	-43	-11	2	40	-7	9	$L(t) = S(t) - S_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Auditory state</i>	-65	-22	-2	64	-22	-4	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>map</i>							
<i>Auditory state</i>	-68	-30	7	58	-34	1	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>map</i>							
<i>Auditory state</i>	-51	-37	15	52	-28	10	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>map</i>							
<i>Auditory state</i>	-61	-12	5	65	-15	6	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>map</i>							

<i>Auditory state</i>	-55	1	-3	62	2	-3	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>map</i>							
<i>Auditory state</i>	-57	-42	4	49	-33	-5	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>map</i>							
<i>Auditory state</i>	-45	-30	6	40	-23	3	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>map</i>							
<i>Auditory state</i>	-37	-25	3	61	-28	10	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>map</i>							
<i>Auditory tar-</i>	-68	-31	7	69	-30	2	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>get map</i>							
<i>Auditory tar-</i>	-66	-38	15	60	-39	6	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>get map</i>							
<i>Auditory tar-</i>	-56	-26	6	56	-21	-5	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>get map</i>							
<i>Auditory tar-</i>	-46	-39	19	54	-30	12	$L(t) = \dot{A}(t) $
<i>get map</i>							
<i>Auditory</i>	-66	-38	15	69	-30	2	$L(t) = A(t) - A_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Auditory</i>	-56	-26	6	60	-39	6	$L(t) = A(t) - A_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Auditory</i>	-46	-39	19	56	-21	-5	$L(t) = A(t) - A_T(t) $
<i>error map</i>							
<i>Auditory</i>	-68	-31	7	54	-30	12	$L(t) = A(t) - A_T(t) $
<i>error map</i>							

Tabla 1: Coordenadas estereotácticas y funciones de carga computacional para los nodos corticales en las simulaciones de actividad cerebral del modelo DIVA. MNI, Coordenadas estereotácticas del Instituto Neurológico de Montreal. [3].

**Resultados complementarios obtenidos con la perturbación
del primer formante (F1)**

	MNI Right						MNI Left					
	DIVA			LORETA			DIVA			LORETA		
<i>Model component</i>	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z	X	Y	Z
<i>Motivation map</i>	6	15	37	13	13	58	-8	13	36	-12	9	62
<i>Initiation map</i>	4	2	60	6	1	59	-3	-1	59	-8	-4	63
<i>Speech sound map</i>							-57	-1	40	-56	-2	41
<i>Speech sound map</i>							-55	9	0	-41	5	0
<i>Speech sound map</i>							-37	13	4	-36	3	3
<i>Speech sound map</i>	39	12	0	41	6	0	-34	-13	4	-36	3	3
<i>Feedback control map - auditory</i>	46	23	6	45	13	6						
<i>Feedback control map - somatosensory</i>	41	18	-2	39	18	-10						

<i>Feedback control map - somatosensory</i>	53	23	6	50	14	6						
<i>Feedback control map - somatosensory</i>	50	8	13	52	7	6						
<i>Articulator map jaw</i>	49	-10	33	53	-10	30	-51	-9	33	-51	-9	39
<i>Articulator map - jaw</i>	59	-3	9	62	-2	12	-59	-4	17	-56	-5	19
<i>Articulator map - larynx</i>	53	-3	50	55	-2	56	-48	-12	38	-47	-14	38
<i>Articulator map - larynx</i>	63	0	21	62	0	16	-58	-4	23	-61	-5	23
<i>Articulator map - lip</i>	58	-2	41	61	-2	45	-40	-17	38	-43	-16	39
<i>Articulator map - lip</i>	63	2	14	62	2	13	-62	4	23	-62	1	22
<i>Articulator map - respiratory</i>	21	-28	55	27	-28	56	-21	-28	55	-28	-30	59
<i>Articulator map - respiratory</i>	43	-13	38	46	-14	40	-50	-1	50	-50	-4	50
<i>Articulator map - tongue</i>	58	-3	29	59	-1	32	-56	-5	31	-56	-7	25

<i>Articulator</i>	60	2	6	63	3	17	-61	2	13	-55	2	12
<i>map - tongue</i>												
<i>Somatosensory</i>	50	-15	43	51	-17	38	-51	-11	29	-53	-15	28
<i>state map -</i>												
<i>jaw</i>												
<i>Somatosensory</i>	53	-13	12	53	-16	11	-53	-12	11	-51	-14	11
<i>state map -</i>												
<i>jaw</i>												
<i>Somatosensory</i>	49	-15	39	49	-20	40	-47	-17	35	-47	-18	36
<i>state map -</i>												
<i>larynx</i>												
<i>Somatosensory</i>	67	-11	12	61	-10	13	-66	-11	35	-62	-10	34
<i>state map -</i>												
<i>larynx</i>												
<i>Somatosensory</i>	52	-10	28	51	-14	26	-62	-16	34	-62	-14	33
<i>state map -</i>												
<i>lip</i>												
<i>Somatosensory</i>	66	-16	18	58	-15	22	-65	-12	28	-62	-11	27
<i>state map -</i>												
<i>lip</i>												
<i>Somatosensory</i>	19	-30	56	25	-30	61	-22	-30	56	-26	-32	61
<i>state map -</i>												
<i>respiratory</i>												
<i>Somatosensory</i>	61	-6	25	62	-6	23	-59	-9	21	-59	-10	19
<i>state map -</i>												
<i>tongue</i>												

<i>Somatosensory</i>	66	-16	24	61	-12	24	-65	-16	21	-57	-15	22
<i>target map</i>												
<i>Somatosensory</i>	60	-35	20	49	-32	20	-59	-19	30	-59	-22	30
<i>target map</i>												
<i>Somatosensory</i>	66	-16	24	59	-15	27	-65	-16	21	-59	-15	17
<i>error map</i>												
<i>Somatosensory</i>	57	-22	34	57	-22	38	-54	-25	33	-53	-25	33
<i>error map</i>												
<i>Somatosensory</i>	58	-31	34	56	-31	39						
<i>error map</i>												
<i>Somatosensory</i>	64	-41	28	55	-30	27						
<i>error map</i>												
<i>Somatosensory</i>	60	-35	20	52	-30	23	-60	-36	31	-57	-27	31
<i>error map</i>												
<i>Somatosensory</i>	60	-25	25	56	-25	27	-61	-24	23	-53	-24	22
<i>error map</i>												
<i>Somatosensory</i>	41	-10	-7	41	-8	-6	-39	-9	-8	-39	-9	-7
<i>error map</i>												
<i>Somatosensory</i>	40	-7	9	40	-14	18	-43	-11	2	-42	-12	14
<i>error map</i>												
<i>Auditory state</i>	64	-22	-4	43	-22	-5	-65	-22	-2	-51	-18	-3
<i>map</i>												
<i>Auditory state</i>	58	-34	1	42	-34	7	-68	-30	7	-53	-27	11
<i>map</i>												
<i>Auditory state</i>	52	-28	10	52	-21	12	-51	-37	15	-47	-37	20
<i>map</i>												

<i>Auditory state</i>	65	-15	6	59	-14	13	-61	-12	5	-58	-13	12
<i>map</i>												
<i>Auditory state</i>	62	2	-3	57	1	-6	-55	1	-3	-57	3	-3
<i>map</i>												
<i>Auditory state</i>	49	-33	-5	38	-30	-2	-57	-42	4	-34	-41	3
<i>map</i>												
<i>Auditory state</i>	40	-23	3	42	-26	10	-45	-30	6	-48	-29	12
<i>map</i>												
<i>Auditory state</i>	61	-28	10	56	-18	11	-37	-25	3	-35	-24	9
<i>map</i>												
<i>Auditory tar-</i>	69	-30	2	56	-13	2	-68	-31	7	-53	-27	11
<i>get map</i>												
<i>Auditory tar-</i>	60	-39	6	42	-34	7	-66	-38	15	-53	-28	15
<i>get map</i>												
<i>Auditory tar-</i>	56	-21	-5	54	-5	-4	-56	-26	6	-53	-27	11
<i>get map</i>												
<i>Auditory tar-</i>	54	-30	12	42	-30	11	-46	-39	19	-42	-40	19
<i>get map</i>												
<i>Auditory</i>	69	-30	2	56	13	2	-66	-38	15	-53	-28	15
<i>error map</i>												
<i>Auditory</i>	60	-39	6	42	-34	7	-56	-26	6	-53	-27	11
<i>error map</i>												
<i>Auditory</i>	56	-21	-5	54	-5	-4	-46	-39	19	-42	-40	19
<i>error map</i>												
<i>Auditory</i>	54	-30	12	42	-30	11	-68	-31	7	-53	-27	11
<i>error map</i>												

Tabla 2: Regiones corticales seleccionadas como semillas en EEG_DIVA.

Disminución		Aumento		Disminución - Aumento	
área	# voxel	área	# voxel	área	# voxel
Precentral_R	36	Precentral_R	32	Precentral_R	37
Frontal_Sup_R	18	Frontal_Sup_R	12	Frontal_Sup_R	1
Frontal_Sup_Orb_R	4	Frontal_Sup_Orb_R	7	Frontal_Mid_R	10
Frontal_Mid_R	7	Frontal_Mid_R	6	Frontal_Inf_Oper_R	19
Frontal_Mid_Orb_R	4	Frontal_Mid_Orb_R	4	Frontal_Inf_Tri_R	6
Frontal_Inf_Oper_R	13	Frontal_Inf_Oper_R	11	Insula_R	11
Frontal_Inf_Tri_R	1	Frontal_Inf_Tri_R	1	Postcentral_R	27
Frontal_Inf_Orb_R	34	Rolandic_Oper_R	24	Parietal_Inf_R	2
Rolandic_Oper_R	24	Frontal_Inf_Orb_R	35	SupraMarginal_R	5
Supp_Motor_Area_R	16	Supp_Motor_Area_R	10	Precentralv_L	23
Frontal_Med_Orb_R	2	Olfactory_R	2	Frontal_Mid_L	3
Rectus_R	11	Frontal_Med_Orb_R	2	Parietal_Inf_L	7
Insula_R	53	Rectus_R	19	Postcentral_L	20
Cingulum_Ant_R	1	Insula_R	52	SupraMarginalL	3
Cingulum_Mid_R	6	Cingulum_Ant_R	2		
Cingulum_Post_R	5	Cingulum_Mid_R	3		
Hippocampus_R	8	Cingulum_Post_R	4		
ParaHippocampal_R	6	Hippocampus_R	10		
Amygdala_R	1	ParaHippocampal_R	19		
Cuneus_R	1	Amygdala_R	2		
Occipital_Sup_R	2	Cuneus_R	1		
Fusiform_R	2	Lingual_R	3		
Postcentral_R	78	Occipital_Sup_R	3		
Parietal_Sup_R	16	Fusiform_R	7		
Parietal_Inf_R	20	Postcentral_R	76		
SupraMarginal_R	26	Parietal_Sup_R	17		
Angular_R	3	Parietal_Inf_R	19		
Precuneus_R	27	SupraMarginal_R	25		

ParacentralLobule_R	2	Angular_R	3
Heschl_R	10	Precuneus_R	31
Temporal_Sup_R	31	ParacentralLobule_R	1
TemporalPole_Sup_R	29	Heschl_R	10
Temporal_Mid_R	1	Temporal_Sup_R	31
TemporalPole_Mid_R	14	TemporalPole_Sup_R	30
Temporal_Inf_R	3	Temporal_Mid_R	2
Precentral_L	27	TemporalPole_Mid_R	18
Frontal_Sup_Orb_L	13	Temporal_Inf_R	3
Frontal_Mid_L	3	Precentral_L	26
Frontal_Mid_Orb_L	5	Frontal_Sup_Orb_L	17
Frontal_Inf_Oper_L	12	Frontal_Mid_L	20
Frontal_Inf_Tri_L	1	Frontal_Mid_Orb_L	5
Frontal_Inf_Orb_L	28	Frontal_Inf_Oper_L	12
Rolandic_Oper_L	18	Frontal_Inf_Tri_L	1
Frontal_Med_Orb_L	1	Frontal_Inf_Orb_L	29
Rectus_L	5	Rolandic_Oper_L	19
Insula_L	35	Olfactory_L	3
Cingulum_Ant_L	1	Frontal_Med_Orb_L	2
Hippocampus_L	7	Rectus_L	9
ParaHippocampal_L	7	Insula_L	35
Lingual_L	2	Cingulum_Ant_L	1
Fusiform_L	9	Cingulum_Mid_L	19
Postcentral_L	44	Cingulum_Post_L	6
Parietal_Sup_L	10	Hippocampus_L	13
Parietal_Inf_L	42	ParaHippocampal_L	15
SupraMarginal_L	14	Calcarine_L	2
Angular_L	4	Cuneus_L	2
Heschl_L	7	Lingual_L	9
Temporal_Sup_L	33	Occipital_Sup_L	1
TemporalPole_Sup_L	19	Occipital_Mid_L	2
Temporal_Mid_L	8	Fusiform_L	17
TemporalPole_Mid_L	20	Postcentral_L	56

Parietal_Sup_L	31
Parietal_Inf_L	38
SupraMarginal_L	13
Angular_L	5
Precuneus_L	40
Heschl_L	7
Temporal_Sup_L	33
Temporal_Pole_Sup_L	20
Temporal_Mid_L	8
Temporal_Pole_Mid_L	24
Temporal_Inf_L	4

Tabla 3: Número de voxels activos en áreas *Automated Anatomical Labeling 90* (AAL90) por la actividad cortical inducida por la retroalimentación auditiva no perturbada y los paradigmas reflexivos (perturbados hacia arriba y perturbados hacia abajo) en la simulación del modelo DIVA. L:left, R:right.

Disminución - No perturbado		Aumento - No perturbado	
área	# voxel	área	# voxel
Precentral_R	46	Supp_Motor_Area_R	8
Frontal_Mid_R	5	Insula_R	1
Frontal_Inf_Oper_R	12	Cingulum_Mid_R	52
Rolandic_Oper_R	39	Cingulum_Post_R	2
Supp_Motor_Area_R	1	ParaHippocampal_R	1
Insula_R	36	Cuneus_R	13
Cingulum_Mid_R	2	Lingual_R	22
Calcarine_R	13	Occipital_Sup_R	7
Cuneus_R	11	Fusiform_R	14
Lingual_R	14	Precuneus_R	1
Postcentral_R	30	Paracentral_Lobule_R	10
Parietal_Sup_R	1	Heschl_R	2
SupraMarginal_R	5	Precentral_L	7
Precuneus_R	2	Frontal_Sup_L	1
Heschl_R	15	Frontal_Inf_Oper_L	2
Temporal_Sup_R	36	Frontal_Inf_Tri_L	9
Temporal_Pole_Sup_R	18	Frontal_Mid_L	2
Temporal_Mid_R	13	Frontal_Inf_Orb_L	1

Temporal_Pole_Mid_R	3	Calcarine_L	15
Temporal_Inf_R	3	Cingulum_Ant_L	6
Rolandic_Oper_L	8	Cingulum_Mid_L	98
Insula_L	1	Cingulum_Post_L	1
Cingulum_Ant_L	1	Cuneus_L	24
Cingulum_Mid_L	21	Rolandic_Oper_L	4
Hippocampus_L	4	Supp_Motor_Area_L	7
ParaHippocampal_L	10	Insula_L	16
Calcarine_L	13	ParaHippocampal_L	7
Cuneus_L	26	Lingual_L	48
Lingual_L	16	Occipital_Sup_L	24
Occipital_Sup_L	23	Occipital_Mid_L	10
Occipital_Mid_L	3	Occipital_Inf_L	7
Fusiform_L	26	Fusiform_L	43
SupraMarginal_L	1	Postcentral_L	13
Angular_L	2	Parietal_Sup_L	1
Heschl_L	6	SupraMarginal_L	28
Temporal_Sup_L	7	Precuneus_L	1
Temporal_Mid_L	36	Paracentral_Lobule_L	18
Temporal_Lnf_L	24	Temporal_Inf_L	6
Temporal_Pole_Mid_L	7		
Temporal_Pole_Sup_L	19		

Tabla 4: Número de voxels activos en áreas AAL90 por la actividad cortical (Contrastes) inducida por la retroalimentación auditiva no perturbada y los paradigmas reflexivos (perturbados hacia abajo y perturbados hacia arriba) en la configuración experimental en la simulación del modelo DIVA. L:left, R:right

Disminución - No perturbado			
área	# voxel	área	# voxel
Precentral_R	12	Precentral_L	3
Frontal_Inf_Oper_R	7	Rolandic_Oper_L	6
Rolandic_Oper_R	21	Insula_L	10
Insula_R	20	Cingulum_Mid_L	13
Cingulum_Mid_R	1	Hippocampus_L	4
Cingulum_Post_R	1	ParaHippocampal_L	4
ParaHippocampal_R	1	Fusiform_L	10

Lingual_R	3	Postcentral_L	1
Fusiform_R	1	Parietal_Sup_L	1
Postcentral_R	11	Heschl_L	1
Parietal_Sup_R	1	SupraMarginal_L	7
Parietal_Inf_R	1	Temporal_Mid_L	2
SupraMarginal_R	3	Temporal_Pole_Mid_L	4
Paracentral_Lobule_R	1	Temporal_Pole_Sup_L	8
Heschl_R	10	Temporal_Sup_L	5
Temporal_Sup_R	15		
Temporal_Pole_Sup_R	10		
Temporal_Mid_R	1		

Tabla 5: Número de voxels activos en áreas AAL90 por la actividad cortical al comparar el modelo EEG_DIVA con los datos reales de la configuración experimental. L:left, R:right

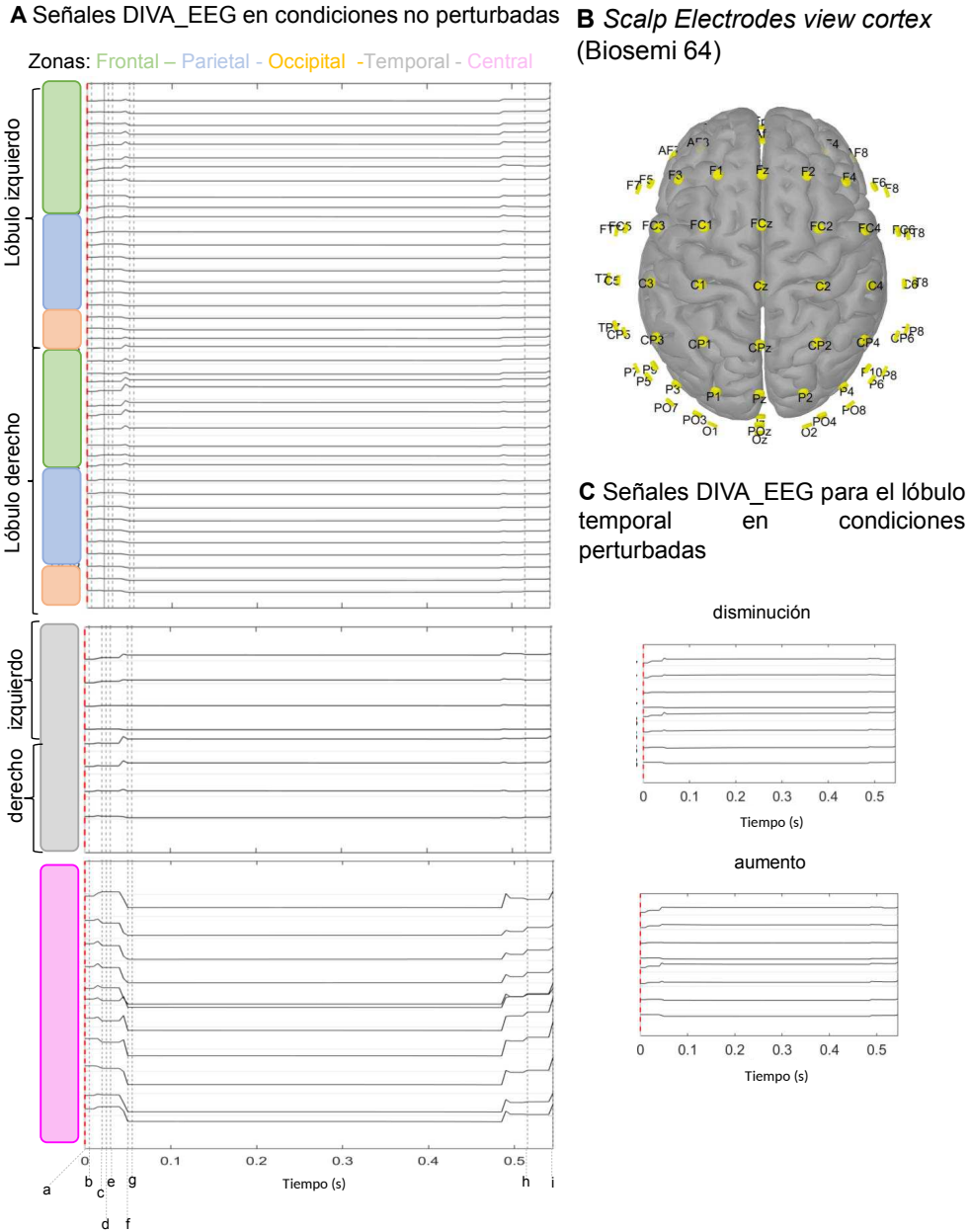


Figura 1: Trazas de EEG sintético (EEG_DIVA), montaje y activaciones de mapas. A. EEG_DIVA para cada una de las áreas cerebrales, cada una de las letras (en las líneas verticales punteadas) representa el tiempo de activación, desactivación de los siguientes mapas: (a, tiempo=0s) *initiation*, *motivation*, *speech*, *somato_t*, *auditory_t*, (b, tiempo=0.005s) *articulator*, (c, tiempo=0.02s) *somato_s*, (d, tiempo=0.025s) *somato_e*, (e, tiempo=0.03s) *feedback*, (f, tiempo=0.05s) *auditory_s*, (g, tiempo=0.055s) *auditory_t*, (h, tiempo=0.51s) *somato_e*, *somato_t*, (i, tiempo=0.05s) *initiation*, *speech*, *auditory_t*, *arti*, *auditory_s*, *somato_s*, *feedback*. B. Montaje de electrodos utilizado en este estudio. C Trazas de EEG sintético (EEG_DIVA) en el lóbulo temporal para disminución y aumento.

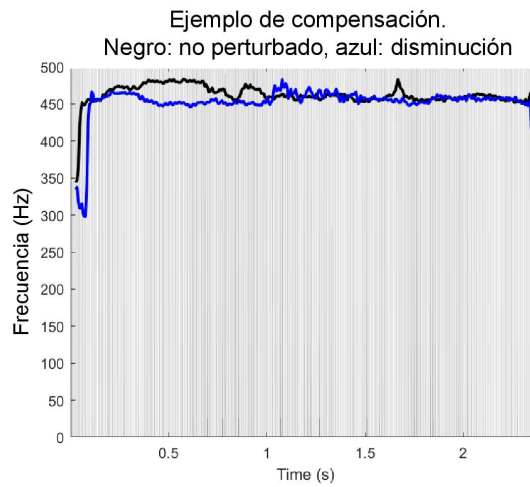


Figura 2: *Ejemplo de compensaciones en la misma dirección del cambio hacia abajo de F1. La línea negra representa el estado no perturbado y la línea azul representa el cambio hacia abajo.*

Small = 1.020			Medium = 2.550			Large = 4.079		
<i>Down-undisturbed</i>	<i>Up-undisturbed</i>	<i>Down-up</i>	<i>Down-undisturbed</i>	<i>Up-undisturbed</i>	<i>Down-up</i>	<i>Down-undisturbed</i>	<i>Up-undisturbed</i>	<i>Down-up</i>

Figura 3: *Índices del tamaño del Efecto según Cohen.*

B. Resultados complementarios obtenidos con la perturbación de la frecuencia fundamental

Este apéndice está relacionado con la investigación en el Capítulo 4. Las variables que no tienen definición aquí ya han sido definidas previamente en el Capítulo 4. Se da a conocer resultados complementarios durante el paradigma de retroalimentación auditiva para f_o

Disminución - No perturbado		Aumento - No perturbado	
área	# voxel	área	# voxel
Precentral_R	2	Temporal_Inf_R	1
Frontal_Inf_Oper_R	7	Cingulum_Mid_R	16
Rolandic_Oper_R	24	Cingulum_Post_R	8
Insula_R	32	Cuneus_R	1
Cingulum_Mid_R	17	Lingual_R	7
Calcarine_R	4	Occipital_Sup_R	1
Cuneus_R	1	Fusiform_R	4
Lingual_R	8	Precuneus_R	38
Postcentral_R	10	ParaHippocampal_R	7
SupraMarginal_R	8	Temporal_Inf_R	1
Precuneus_R	39	Temporal_Mid_R	2
Heschl_R	9	Temporal_Pole_Mid_R	1
Temporal_Sup_R	31	Temporal_Pole_Sup_R	18
Temporal_Pole_Sup_R	20	Hippocampus_R	5
Temporal_Mid_R	2	Amygdala_R	1
Temporal_Pole_Mid_R	2	Insula_R	28
Temporal_Inf_R	1	Temporal_Sup_R	31
Fusiform_R	4	Calcarine_R	4
ParaHippocampal_R	8	Heschl_R	9
Hippocampus_R	5	Rolandic_Oper_R	24

Amígdala_R	1	Frontal_Inf_Oper_R	7
Cingulum_Post_R	8	Precentral_R	2
Occipital_Sup_R	1	Postcentral_R	8
Paracentral_R	2	Paracentral_R	2
Rolandic_Oper_L	12	SupraMarginal_R	8
Insula_L	8	Temporal_Mid_L	4
Hippocampus_L	3	Hippocampus_L	3
ParaHippocampal_L	1	Insula_L	8
Fusiform_L	4	Fusiform_L	4
SupraMarginal_L	7	Postcentral_L	8
Angular_L	3	Temporal_Sup_L	23
Heschl_L	7	SupraMarginal_L	7
Temporal_Sup_L	24	ParaHippocampal_L	1
Temporal_Mid_L	4	Heschl_L	7
Postcentral_L	8	Vermis_4_5	1
Parietal_Inf_L	4	Rolandic_Oper_L	12
Vermis_4_5	1	Angular_L	3
		Parietal_Inf_L	4

Tabla 6: Números de voxels activos en áreas *Automated Anatomical Labeling 90* (AAL90) por actividad cortical inducida por retroalimentación auditiva no perturbada y paradigmas reflexivos (perturbación hacia abajo y perturbación hacia arriba) en la simulación del modelo EEG_LaDIVA. L:left, R:right

Disminución - No perturbado		Aumento - No perturbado		Disminución - Aumento	
área	# voxel	área	# voxel	área	# voxel
		Postcentral_R	1		
		Cingulum_Mid_L	1		
		Precuneus_L	1		
		Supp_Motor_Area_R	3		
		Supp_Motor_Area_L	1		

Tabla 7: Números de voxels activos en áreas AAL90 según la actividad cortical (Contrastes) inducida por retroalimentación auditiva no perturbada y paradigmas reflexivos (perturbación hacia abajo y perturbación hacia arriba) en la configuración experimental de la simulación del modelo DIVA. L:left, R:right

Bibliografía

- [1] N. E. Scheerer and J. A. Jones, “The predictability of frequency-altered auditory feedback changes the weighting of feedback and feedforward input for speech motor control,” vol. 40, no. 12, pp. 3793–3806. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.12734>
- [2] B. Parrell, A. C. Lammert, G. Ciccarelli, and T. F. Quatieri, “Current models of speech motor control: A control-theoretic overview of architectures and properties,” vol. 145, no. 3, pp. 1456–1481. [Online]. Available: <http://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.5092807>
- [3] F. H. Guenther, *Neural Control of Speech*. The MIT Press.
- [4] N. E. Scheerer and J. A. Jones, “The role of auditory feedback at vocalization onset and mid-utterance,” vol. 9, p. 2019. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2018.02019/full>
- [5] M. K. Franken, D. J. Acheson, J. M. McQueen, P. Hagoort, and F. Eisner, “Consistency influences altered auditory feedback processing,” vol. 72, no. 10, pp. 2371–2379. [Online]. Available: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747021819838939>
- [6] “Speech production and perception: Learning and memory.” [Online]. Available: <https://www.peterlang.com/view/title/64900>
- [7] E. Kearney and F. H. Guenther, “Articulating: the neural mechanisms of speech production,” vol. 34, no. 9, pp. 1214–1229. [Online]. Available: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23273798.2019.1589541>
- [8] J. A. Tourville, K. J. Reilly, and F. H. Guenther, “Neural mechanisms underlying auditory feedback control of speech,” vol. 39, no. 3, pp. 1429–1443. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381190700883X>

- [9] E. Golfinopoulos, J. A. Tourville, J. W. Bohland, S. S. Ghosh, A. Nieto-Castanon, and F. H. Guenther, “fMRI investigation of unexpected somatosensory feedback perturbation during speech,” vol. 55, no. 3, pp. 1324–1338. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811910016666>
- [10] H. R. Weerathunge, G. A. Alzamendi, G. J. Cler, F. H. Guenther, C. E. Stepp, and M. Zañartu, “LaDIVA: A neurocomputational model providing laryngeal motor control for speech acquisition and production,” vol. 18, no. 6, p. e1010159. [Online]. Available: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1010159>
- [11] A. Goriely, E. Kuhl, and C. Bick, “Neuronal oscillations on evolving networks: Dynamics, damage, degradation, decline, dementia, and death,” vol. 125, no. 12, p. 128102. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.125.128102>
- [12] P. Rossini, R. Di Iorio, F. Vecchio, M. Anfossi, C. Babiloni, M. Bozzali, A. Bruni, S. Cappa, J. Escudero, F. Fraga, P. Giannakopoulos, B. Guntekin, G. Logroscino, C. Marra, F. Miraglia, F. Panza, F. Tecchio, A. Pascual-Leone, and B. Dubois, “Early diagnosis of alzheimers disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. report from the IFCN-sponsored panel of experts,” vol. 131, no. 6, pp. 1287–1310. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245720300870>
- [13] R. D. Pascual-Marqui, “Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details,” vol. 24 Suppl D, pp. 5–12.
- [14] N. J. Trujillo-Barreto, E. Aubert-Vázquez, and P. A. Valdés-Sosa, “Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging,” vol. 21, no. 4, pp. 1300–1319. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903007286>
- [15] C.-Y. Chang, S.-H. Hsu, L. Pion-Tonachini, and T.-P. Jung, “Evaluation of artifact subspace reconstruction for automatic EEG artifact removal,” in *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE, pp. 1242–1245. [Online]. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8512547/>
- [16] J. Cuadros, L. Z-Rivera, C. Castro, G. Whitaker, M. Otero, A. Weinstein, E. Martínez-Montes, P. Prado, and M. Zañartu, “DIVA meets EEG: Model

- validation using formant-shift reflex,” vol. 13, no. 13, p. 7512. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/13/7512>
- [17] P. Prado, J. A. Mejía, A. SainzBallesteros, A. Birba, S. Moguilner, R. Herzog, M. Otero, J. Cuadros, L. ZRivera, D. F. O’Byrne, M. Parra, and A. Ibáñez, “Harmonized multi-metric and multi-centric assessment of EEG source space connectivity for dementia characterization,” vol. 15, no. 3, p. e12455. [Online]. Available: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dad2.12455>
- [18] C. Castro, L. Z. Rivera, P. Prado, J. Cuadros, J. P. Cortés, A. Weinstein, V. Espinoza, and M. Zañartu, “Acoustic and neurophysiological aspects of Lombard effect.”
- [19] J. Edmonds, *How to Think About Algorithms*, 1st ed. [Online]. Available: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9780511808241/type/book>
- [20] R. J. Baken, *Clinical measurement of speech and voice*. College-Hill Press.
- [21] J. F. Houde and S. S. Nagarajan, “Speech production as state feedback control,” vol. 5. [Online]. Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2011.00082/abstract>
- [22] G. A. Alzamendi, “Modelado estocástico de la fonación y señales biomédicas relacionadas:” [Online]. Available: <http://hdl.handle.net/11185/844>
- [23] I. R. Titze, *Principles of voice production*, 2nd ed. National Center for Voice and Speech.
- [24] A. S. Aaron, D. Abur, K. P. Volk, J. P. Noordzij, L. F. Tracy, and C. E. Stepp, “The relationship between pitch discrimination and fundamental frequency variation: Effects of singing status and vocal hyperfunction,” p. S0892199723000103. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0892199723000103>
- [25] D. Abur, A. Subaciute, M. Kapsner-Smith, R. K. Segina, L. F. Tracy, J. P. Noordzij, and C. E. Stepp, “Impaired auditory discrimination and auditory-motor integration in hyperfunctional voice disorders,” vol. 11, no. 1, p. 13123. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92250-8>
- [26] L. Max, F. H. Guenther, V. L. Gracco, S. S. Ghosh, and M. E. Wallace, “Unstable or insufficiently activated internal models and feedback-biased motor control as sources of

- dysfluency: A theoretical model of stuttering,” vol. 31, pp. 105–122. [Online]. Available: <http://pubs.asha.org/doi/10.1044/cicsd.31.S.105>
- [27] O. Civier, D. Bullock, L. Max, and F. H. Guenther, “Computational modeling of stuttering caused by impairments in a basal ganglia thalamo-cortical circuit involved in syllable selection and initiation,” vol. 126, no. 3, pp. 263–278. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093934X13001144>
- [28] J. M. Vojtech and C. E. Stepp, “Effects of age and parkinson’s disease on the relationship between vocal fold abductory kinematics and relative fundamental frequency,” p. S0892199722000704. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0892199722000704>
- [29] D. Abur, A. Subaciute, A. Daliri, R. A. Lester-Smith, A. A. Lupiani, D. Cilento, N. M. Enos, H. R. Weerathunge, M. C. Tardif, and C. E. Stepp, “Feedback and feedforward auditory-motor processes for voice and articulation in parkinson’s disease,” vol. 64, no. 12, pp. 4682–4694. [Online]. Available: http://pubs.asha.org/doi/10.1044/2021_JSLHR-21-00153
- [30] J. A. Tourville and F. H. Guenther, “The DIVA model: A neural theory of speech acquisition and production,” vol. 26, no. 7, pp. 952–981. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01690960903498424>
- [31] E. L. Saltzman and K. G. Munhall, “A dynamical approach to gestural patterning in speech production,” vol. 1, no. 4, pp. 333–382. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/s15326969eco0104.2>
- [32] V. Ramanarayanan, B. Parrell, L. Goldstein, S. Nagarajan, and J. Houde, “A new model of speech motor control based on task dynamics and state feedback,” in *Interspeech 2016*. ISCA, pp. 3564–3568.
- [33] B. J. Kröger, J. Kannampuzha, and C. NeuschaeferRube, “Towards a neurocomputational model of speech production and perception,” vol. 51, no. 9, pp. 793–809. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167639308001301>

- [34] P. Perrier, L. Ma, and Y. Payan, “Modeling the production of VCV sequences via the inversion of a biomechanical model of the tongue,” publisher: arXiv. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/physics/0610170>
- [35] H. Lane, M. Denny, F. H. Guenther, H. M. Hanson, N. Marrone, M. L. Matthies, J. S. Perkell, E. Stockmann, M. Tiede, J. Vick, and M. Zandipour, “On the structure of phoneme categories in listeners with cochlear implants,” vol. 50, no. 1, pp. 2–14.
- [36] E. Kearney, A. Nieto-Castañón, R. Falsini, A. Daliri, E. S. Heller Murray, D. J. Smith, and F. H. Guenther, “Quantitatively characterizing reflexive responses to pitch perturbations,” vol. 16, p. 929687. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2022.929687/full>
- [37] C. Castro, P. Prado, V. M. Espinoza, A. Testart, D. Marfull, R. Manriquez, C. E. Stepp, D. D. Mehta, R. E. Hillman, and M. Zañartu, “Lombard effect in individuals with nonphonotraumatic vocal hyperfunction: Impact on acoustic, aerodynamic, and vocal fold vibratory parameters,” vol. 65, no. 8, pp. 2881–2895. [Online]. Available: http://pubs.asha.org/doi/10.1044/2022_JSLHR-21-00508
- [38] J. S. Perkell, M. Denny, H. Lane, F. Guenther, M. L. Matthies, M. Tiede, J. Vick, M. Zandipour, and E. Burton, “Effects of masking noise on vowel and sibilant contrasts in normal-hearing speakers and postlingually deafened cochlear implant users,” vol. 121, no. 1, pp. 505–518. [Online]. Available: <https://pubs.aip.org/asa/jasa/article/121/1/505-518/631408>
- [39] S. A. Frankford, E. S. Heller Murray, M. Masapollo, S. Cai, J. A. Tourville, A. Nieto-Castañón, and F. H. Guenther, “The neural circuitry underlying the rhythm effect in stuttering,” vol. 64, no. 6, pp. 2325–2346. [Online]. Available: http://pubs.asha.org/doi/10.1044/2021_JSLHR-20-00328
- [40] J. S. Perkell, F. H. Guenther, H. Lane, M. L. Matthies, P. Perrier, J. Vick, R. Wilhelms-Tricarico, and M. Zandipour, “A theory of speech motor control and supporting data from speakers with normal hearing and with profound hearing loss,” vol. 28, no. 3, pp. 233–272. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095447000901165>

- [41] A. Tourville, Jason, S. Cai, and H. Guenther, Frank, “Exploring auditory-motor interactions in normal and disordered speech,” vol. 133, no. 5, pp. 3564 – 3564. [Online]. Available: <https://open.bu.edu/handle/2144/39278>
- [42] F. H. Guenther, “A neural network model of speech acquisition and motor equivalent speech production,” vol. 72, no. 1, pp. 43–53. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/BF00206237>
- [43] D. E. Callan, R. D. Kent, F. H. Guenther, and H. K. Vorperian, “An auditory-feedback-based neural network model of speech production that is robust to developmental changes in the size and shape of the articulatory system,” vol. 43, no. 3, pp. 721–736. [Online]. Available: <http://pubs.asha.org/doi/10.1044/jslhr.4303.721>
- [44] B. J. Kröger, J. Kannampuzha, and C. NeuschaeferRube, “Towards a neurocomputational model of speech production and perception,” vol. 51, no. 9, pp. 793–809. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167639308001301>
- [45] Zhang Shao-bai, Ruan Xiao-gang, and Cheng Xiefeng, “A new constructing method of cerebellum model applying to DIVA model,” in *2009 Chinese Control and Decision Conference*. IEEE, pp. 954–959. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5192809/>
- [46] S. Zhang and L. Gao, “Application of feedforward and feedback control strategy in the speech acquisition and production model,” in *Advances in Automation and Robotics, Vol. 2*, G. Lee, Ed. Springer Berlin Heidelberg, vol. 123, pp. 489–494, series Title: Lecture Notes in Electrical Engineering.
- [47] S. Zhang and X. Zhang, “An improved phonetic learning algorithm based on the DIVA model,” in *Advances in Automation and Robotics, Vol. 2*, G. Lee, Ed. Springer Berlin Heidelberg, vol. 123, pp. 495–500, series Title: Lecture Notes in Electrical Engineering. [Online]. Available: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-25646-2_64
- [48] J. W. Bohland, D. Bullock, and F. H. Guenther, “Neural representations and mechanisms for the performance of simple speech sequences,” vol. 22, no. 7, pp. 1504–1529. [Online]. Available: <https://direct.mit.edu/jocn/article/22/7/1504/4915/Neural-Representations-and-Mechanisms-for-the>

- [49] S. Zhang and L. Wang, “The study of a sound category neural model on perceptual magnet effect,” in *Informatics in Control, Automation and Robotics*, D. Yang, Ed. Springer Berlin Heidelberg, vol. 133, pp. 639–645, series Title: Lecture Notes in Electrical Engineering.
- [50] S. Zhang and Y. Liu, “Research on speaking rate effects to the production of speech sounds,” in *Informatics in Control, Automation and Robotics*, D. Yang, Ed. Springer Berlin Heidelberg, vol. 133, pp. 647–651, series Title: Lecture Notes in Electrical Engineering.
- [51] Z. Shaobai and H. Chenhong, “The study of speech training and learning method based on DIVA model,” in *2015 34th Chinese Control Conference (CCC)*. IEEE, pp. 3890–3895. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7260240/>
- [52] Z. Shaobai, J. Yanchun, and H. Liwen, “Research on the mechanism for phonating stressed english syllables based on DIVA model,” vol. 152, pp. 11–18. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231214015653>
- [53] S.-B. Zhang and X.-B. Xu, “Improvement and discussion on pronunciation method of DIVA model based on auditory perception space,” in *2016 Third International Conference on Digital Information Processing, Data Mining, and Wireless Communications (DIPDMWC)*. IEEE, pp. 1–7. [Online]. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7529354/>
- [54] S. Zhang, T. Zhang, and Z. Ningning, “A DIVA-based method for the phonation of the chinese diphthongs,” in *2017 29th Chinese Control And Decision Conference (CCDC)*. IEEE, pp. 4722–4729. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7979331/>
- [55] G. Ciccarelli, T. F. Quatieri, and S. S. Ghosh, “Neurophysiological vocal source modeling for biomarkers of disease,” in *Interspeech 2016*. ISCA, pp. 1200–1204.
- [56] E. Kearney, A. Nieto-Castañón, H. R. Weerathunge, R. Falsini, A. Daliri, D. Abur, K. J. Ballard, S.-E. Chang, S.-C. Chao, E. S. Heller Murray, T. L. Scott, and F. H. Guenther, “A simple 3-parameter model for examining adaptation in speech and voice production,” vol. 10, p. 2995. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2019.02995/full>

- [57] S. P. Kinahan, J. M. Liss, and V. Berisha, “TorchDIVA: An extensible computational model of speech production built on an open-source machine learning library,” vol. 18, no. 2, p. e0281306. [Online]. Available: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0281306>
- [58] J. M. Zarate, “Neural substrates governing audiovocal integration for vocal pitch regulation in singing,” vol. 1060, no. 1, pp. 404–408. [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1360.058>
- [59] A. Toyomura, S. Koyama, T. Miyamaoto, A. Terao, T. Omori, H. Murohashi, and S. Kuriki, “Neural correlates of auditory feedback control in human,” vol. 146, no. 2, pp. 499–503. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452207001662>
- [60] H. Takaso, F. Eisner, R. J. Wise, and S. K. Scott, “The effect of delayed auditory feedback on activity in the temporal lobe while speaking: a positron emission tomography study,” vol. 53, no. 2, pp. 226–236.
- [61] C. H. Fu, G. N. Vythelingum, M. J. Brammer, S. C. Williams, E. Amaro, C. M. Andrew, L. Yáñez, N. E. Van Haren, K. Matsumoto, and P. K. McGuire, “An fMRI study of verbal self-monitoring: Neural correlates of auditory verbal feedback,” vol. 16, no. 7, pp. 969–977. [Online]. Available: <http://academic.oup.com/cercor/article/16/7/969/425640/An-fMRI-Study-of-Verbal-Selfmonitoring-Neural>
- [62] T. H. Heinks-Maldonado, S. S. Nagarajan, and J. F. Houde, “Magnetoencephalographic evidence for a precise forward model in speech production,” vol. 17, no. 13, pp. 1375–1379. [Online]. Available: <https://journals.lww.com/00001756-200609180-00002>
- [63] C. A. Niziolek, S. S. Nagarajan, and J. F. Houde, “What does motor efference copy represent? evidence from speech production,” vol. 33, no. 41, pp. 16110–16116. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.2137-13.2013>
- [64] S. Patel, K. Hebert, O. Korzyukov, and C. R. Larson, “Effects of sensorimotor voice training on event-related potentials to pitch-shifted auditory feedback,” vol. 18, no. 1, p. e0269326. [Online]. Available: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0269326>

- [65] Z. Chen, X. Chen, P. Liu, D. Huang, and H. Liu, "Effect of temporal predictability on the neural processing of self-triggered auditory stimulation during vocalization," vol. 13, no. 1, p. 55. [Online]. Available: <https://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2202-13-55>
- [66] O. Korzyukov, L. Karvelis, R. Behroozmand, and C. R. Larson, "ERP correlates of auditory processing during automatic correction of unexpected perturbations in voice auditory feedback," vol. 83, no. 1, pp. 71–78. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167876011003060>
- [67] S. D. Binitha and S. S. Sathya, "A survey of bio inspired optimization algorithms," 2012.
- [68] R. Grech, T. Cassar, J. Muscat, K. P. Camilleri, S. G. Fabri, M. Zervakis, P. Xanthopoulos, V. Sakkalis, and B. Vanrumste, "Review on solving the inverse problem in EEG source analysis," vol. 5, no. 1, p. 25. [Online]. Available: <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-0003-5-25>
- [69] S. Nara and P. Sheoran, "Advancements in EEG source localisation methods," vol. 10, no. 1, p. 30. [Online]. Available: <http://www.inderscience.com/link.php?id=90077>
- [70] P. Da Pelo, M. De Tommaso, A. Monaco, S. Stramaglia, R. Bellotti, and S. Tangaro, "Trial latencies estimation of event-related potentials in EEG by means of genetic algorithms," vol. 15, no. 2, p. 026016. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2552/aa9b97>
- [71] R. Rytsar and T. Pun, "Eeg source reconstruction using global optimization approaches: genetic algorithms versus simulated annealing," 2010.
- [72] "Recent advances in evolutionary multi-objective optimization." [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-42978-6>
- [73] D. I. Escalona-Vargas, D. Gutiérrez, and I. Lopez-Arevalo, "Performance of different metaheuristics in EEG source localization compared to the cramérûrao bound," vol. 120, pp. 597–609. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092523121300458X>

- [74] C. A. Coello Coello, G. B. Lamont, and D. A. Van Veldhuizen, *Evolutionary algorithms for solving multi-objective problems*, 2nd ed., ser. Genetic and evolutionary computation series. Springer.
- [75] “Evolutionary computation,” OCLC: ocm44807816.
- [76] F. G. Awan, O. Saleem, and A. Kiran, “Recent trends and advances in solving the inverse problem for EEG source localization,” vol. 27, no. 11, pp. 1521–1536. [Online]. Available: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17415977.2018.1490279>
- [77] F. Lotte, M. Congedo, A. Lécuyer, F. Lamarche, and B. Arnaldi, “A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces,” vol. 4, no. 2, pp. R1–R13. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2560/4/2/R01>
- [78] A. Zidi, J. Marot, S. Bourennane, and K. Spinnler, “Bio-inspired optimization algorithms for automatic estimation of multiple subspace dimensions in a tensor-wavelet denoising algorithm,” vol. 4, no. 1, pp. 90–114. [Online]. Available: <http://www.bowenpublishing.com/jrst/paperInfo.aspx?PaperID=17316&year=2016&volume=4&number=1>
- [79] S. A. Hosseini, “A computational framework to discriminate different anesthesia states from EEG signal,” vol. 30, no. 3, p. 1850020. [Online]. Available: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.4015/S1016237218500205>
- [80] N. K. Kasabov, *Evolutionary- and Quantum-Inspired Computation. Applications for SNN Optimisation*. Springer Berlin Heidelberg, vol. 7, pp. 245–287, series Title: Springer Series on Bio- and Neurosystems. [Online]. Available: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-57715-8_7
- [81] V. S. Narayanan, R. Elavarasan, C. Gnanaprakasam, N. S. Madhava Raja, and R. Kiran Kumar, “Heuristic algorithm based approach to classify EEG signals into normal and focal,” in *2018 IEEE International Conference on System, Computation, Automation and Networking (ICSCA)*. IEEE, pp. 1–5. [Online]. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8541180/>
- [82] F. M. Barboza, W. E. Medeiros, and J. M. Santana, “Customizing constraint incorporation in direct current resistivity inverse problems: A comparison among three

- global optimization methods,” vol. 83, no. 6, pp. E409–E422. [Online]. Available: <https://library.seg.org/doi/10.1190/geo2017-0188.1>
- [83] A. G. Trofimov, S. L. Shishkin, B. L. Kozyrskiy, and B. M. Velichkovsky, “A greedy feature selection algorithm for brain-computer interface classification committees,” vol. 123, pp. 488–493. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877050918300759>
- [84] A. A. Gaho, S. Hyder, M. Ali, and M. Shafiq, “EEG signals based brain source localization approaches,” vol. 9, no. 9. [Online]. Available: <http://thesai.org/Publications/ViewPaper?Volume=9&Issue=9&Code=ijacsa&SerialNo=34>
- [85] M. K. Ahirwal, A. Kumar, and G. K. Singh, “Study of ABC and PSO algorithms as optimised adaptive noise canceller for EEG/ERP,” vol. 8, no. 3, p. 170. [Online]. Available: <http://www.inderscience.com/link.php?id=76632>
- [86] H. Rajaguru and S. K. Prabhakar, “Analysis of dimensionality reduction techniques with ABC-PSO classifier for classification of epilepsy from EEG signals,” in *Computational Vision and Bio Inspired Computing*, D. J. Hemanth and S. Smys, Eds. Springer International Publishing, vol. 28, pp. 625–633, series Title: Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics. [Online]. Available: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-71767-8_54
- [87] M. Zañartu, G. E. Galindo, B. D. Erath, S. D. Peterson, G. R. Wodicka, and R. E. Hillman, “Modeling the effects of a posterior glottal opening on vocal fold dynamics with implications for vocal hyperfunction,” vol. 136, no. 6, p. 3262.
- [88] G. J. Tortora and B. Derrickson, *Principles of Anatomy and Physiology*, 12th ed. John Wiley & Sons.
- [89] J. Hall, E. and A. Guyton, C., *Tratado de fisiología médica*, 14th ed. Elsevier.
- [90] G. Franco Salazar, M. Martínez Moreno, and L. Rojas Zuaznábar, *Manual de electrocardiografía y electroencefalografía*. Manual Moderno.
- [91] “Niedermeyer’s electroencephalography.” [Online]. Available: <https://academic.oup.com/book/35515>

- [92] L. Sornmo and P. Laguna, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124375529X50004>
- [93] A. Blenkmann, “Localización de fuentes de actividad cerebral.” [Online]. Available: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/18159>
- [94] F. Liu, J. Qin, S. Wang, J. Rosenberger, and J. Su, “Supervised EEG source imaging with graph regularization in transformed domain,” in *Brain Informatics*, Y. Zeng, Y. He, J. H. Kotaleski, M. Martone, B. Xu, H. Peng, and Q. Luo, Eds. Springer International Publishing, vol. 10654, pp. 59–71, series Title: Lecture Notes in Computer Science. [Online]. Available: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-70772-3_6
- [95] R. Grave de Peralta, S. González Andino, and C. M. Gómez González, “Bases biofísicas de la localización de los generadores cerebrales del electroencefalograma. aplicación de un modelo de tipo distribuido a la localización de focos epilépticos,” vol. 39, no. 8, p. 748. [Online]. Available: <https://www.neurologia.com/articulo/2004038>
- [96] S. Sanei and J. Chambers, *EEG Signal Processing*. John Wiley & Sons Ltd., [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470511923>
- [97] S. Tong and N. V. Thakor, *Quantitative EEG analysis methods and clinical applications*. Artech House, OCLC: 434586664.
- [98] Z. Akalin Acar and S. Makeig, “Effects of forward model errors on EEG source localization,” vol. 26, no. 3, pp. 378–396. [Online]. Available: <https://link.springer.com/10.1007/s10548-012-0274-6>
- [99] H. Hallez, B. Vanrumste, R. Grech, J. Muscat, W. De Clercq, A. Vergult, Y. D’Asseler, K. P. Camilleri, S. G. Fabri, S. Van Huffel, and I. Lemahieu, “Review on solving the forward problem in EEG source analysis,” vol. 4, no. 1, p. 46. [Online]. Available: <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-0003-4-46>
- [100] J. Peña, “Solución del problema inverso de electroencefalografía mediante modelos de fuentes distribuidas por regiones.”

- [101] C. M. Michel and D. Brunet, “EEG source imaging: A practical review of the analysis steps,” vol. 10, p. 325. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00325/full>
- [102] A. Kirsch, *An Introduction to the Mathematical Theory of Inverse Problems*, ser. Applied Mathematical Sciences. Springer New York, vol. 120. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-8474-6>
- [103] A. Tarantola, *Inverse Problem Theory and Methods for Model Parameter Estimation*. Society for Industrial and Applied Mathematics. [Online]. Available: <http://epubs.siam.org/doi/book/10.1137/1.9780898717921>
- [104] A. Toga, *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, ser. Brain Mapping: An Encyclopedic Reference. Elsevier Science & Technology Books, no. v. 3. [Online]. Available: <https://books.google.cl/books?id=wDDPsgEACAAJ>
- [105] A. Ivan, “Algoritmo de backtracking recursivo y no recursivo para la resolución de un laberinto y su aplicación en SDL.”
- [106] J. Kalinowski, A. Stuart, S. Sark, and J. Armson, “Stuttering amelioration at various auditory feedback delays and speech rates,” vol. 31, no. 3, pp. 259–269. [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.3109/13682829609033157>
- [107] S. Cai, M. M. Boucek, S. S. Ghosh, F. H. Guenther, and J. S. Perkell, “A system for online dynamic perturbation of formant trajectories and results from perturbations of the mandarin triphthong /iau/,” in *Proceedings of the 8th International Seminar on Speech Production*, pp. 65–68.
- [108] A. Daliri and J. Dittman, “Successful auditory motor adaptation requires task-relevant auditory errors,” vol. 122, no. 2, pp. 552–562. [Online]. Available: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.00662.2018>
- [109] “Formant-analyzer.” [Online]. Available: <https://github.com/fulldecent/formant-analyzer>
- [110] K. J. Reilly and K. E. Dougherty, “The role of vowel perceptual cues in compensatory responses to perturbations of speech auditory feedback,” vol. 134, no. 2, pp. 1314–1323. [Online]. Available: <http://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.4812763>

- [111] C. A. Niziolek and B. Parrell, “Responses to auditory feedback manipulations in speech may be affected by previous exposure to auditory errors,” vol. 64, no. 6, pp. 2169–2181. [Online]. Available: http://pubs.asha.org/doi/10.1044/2020_JSLHR-20-00263
- [112] B. Parrell, Z. Agnew, S. Nagarajan, J. Houde, and R. B. Ivry, “Impaired feedforward control and enhanced feedback control of speech in patients with cerebellar degeneration,” vol. 37, no. 38, pp. 9249–9258. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.3363-16.2017>
- [113] C. A. Niziolek and F. H. Guenther, “Vowel category boundaries enhance cortical and behavioral responses to speech feedback alterations,” vol. 33, no. 29, pp. 12 090–12 098. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.1008-13.2013>
- [114] A. Daliri, S.-C. Chao, and L. C. Fitzgerald, “Compensatory responses to formant perturbations proportionally decrease as perturbations increase,” vol. 63, no. 10, pp. 3392–3407. [Online]. Available: http://pubs.asha.org/doi/10.1044/2020_JSLHR-19-00422
- [115] M. Chaumon, D. V. Bishop, and N. A. Busch, “A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction,” vol. 250, pp. 47–63. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165027015000928>
- [116] D. L. Collins, P. Neelin, T. M. Peters, and A. C. Evans, “Automatic 3d intersubject registration of MR volumetric data in standardized talairach space,” vol. 18, no. 2. [Online]. Available: https://journals.lww.com/jcat/Fulltext/1994/03000/Automatic_3D_Intersubject_Registration_of_MR.5.aspx
- [117] A. Evans, D. Collins, S. Mills, E. Brown, R. Kelly, and T. Peters, “3d statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes,” in *1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*. IEEE, pp. 1813–1817. [Online]. Available: <http://ieeexplore.ieee.org/document/373602/>
- [118] E. T. Rolls, M. Joliot, and N. Tzourio-Mazoyer, “Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas,” vol. 122, pp. 1–5. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811915006953>

- [119] R. Manriquez, S. D. Peterson, P. Prado, P. Orio, G. E. Galindo, and M. Zanartu, “Neurophysiological muscle activation scheme for controlling vocal fold models,” vol. 27, no. 5, pp. 1043–1052. [Online]. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8668847/>
- [120] P. Prado-Gutierrez, E. Martínez-Montes, A. Weinstein, and M. Zañartu, “Estimation of auditory steady-state responses based on the averaging of independent EEG epochs,” vol. 14, no. 1, p. e0206018. [Online]. Available: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0206018>
- [121] P. Prado-Gutierrez, A. Castro-Fariñas, L. Morgado-Rodriguez, E. Velarde-Reyes, A. D. Martínez, and E. Martínez-Montes, “Habituation of auditory steady state responses evoked by amplitude-modulated acoustic signals in rats,” vol. 5, no. 1, p. 113. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2039-4349/5/1/113>
- [122] E. S. Heller Murray, A. A. Lupiani, K. R. Kolin, R. K. Segina, and C. E. Stepp, “Pitch shifting with the commercially available eventide eclipse: Intended and unintended changes to the speech signal,” vol. 62, no. 7, pp. 2270–2279. [Online]. Available: http://pubs.asha.org/doi/10.1044/2019_JSLHR-S-18-0408
- [123] P. A. Valdés-Hernández, N. von Ellenrieder, A. Ojeda-Gonzalez, S. Kochen, Y. Alemán-Gómez, C. Muravchik, and P. A. Valdés-Sosa, “Approximate average head models for EEG source imaging,” vol. 185, no. 1, pp. 125–132. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016502700900497X>
- [124] E. Barzegaran, S. Bosse, P. J. Kohler, and A. M. Norcia, “EEGSourceSim: A framework for realistic simulation of EEG scalp data using MRI-based forward models and biologically plausible signals and noise,” vol. 328, p. 108377. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165027019302341>
- [125] H. E. Wang, C. G. Bénar, P. P. Quilichini, K. J. Friston, V. K. Jirsa, and C. Bernard, “A systematic framework for functional connectivity measures,” vol. 8. [Online]. Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00405/abstract>
- [126] P. Prado, A. Birba, J. Cruzat, H. Santamaría-García, M. Parra, S. Moguilner, E. Tagliazucchi, and A. Ibáñez, “Dementia ConnEEGtome: Towards multicentric

- harmonization of EEG connectivity in neurodegeneration,” vol. 172, pp. 24–38. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167876021009399>
- [127] C. D. Martin, C. A. Niziolek, J. A. Duñabeitia, A. Perez, D. Hernandez, M. Carreiras, and J. F. Houde, “Online adaptation to altered auditory feedback is predicted by auditory acuity and not by domain-general executive control resources,” vol. 12, p. 91. [Online]. Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2018.00091/full>
- [128] S. Cai, S. S. Ghosh, F. H. Guenther, and J. S. Perkell, “Adaptive auditory feedback control of the production of formant trajectories in the mandarin triphthong /iau/ and its pattern of generalization,” vol. 128, no. 4, pp. 2033–2048. [Online]. Available: <http://scitation.aip.org/content/asa/journal/jasa/128/4/10.1121/1.3479539>
- [129] H. Hu, Y. Liu, Z. Guo, W. Li, P. Liu, S. Chen, and H. Liu, “Attention modulates cortical processing of pitch feedback errors in voice control,” vol. 5, no. 1, p. 7812. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/srep07812>
- [130] R. Behroozmand, S. Sangtian, O. Korzyukov, and C. R. Larson, “A temporal predictive code for voice motor control: Evidence from ERP and behavioral responses to pitch-shifted auditory feedback,” vol. 1636, pp. 1–12. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899316300178>
- [131] C. R. Larson, T. A. Burnett, S. Kiran, and T. C. Hain, “Effects of pitch-shift velocity on voice f0 responses,” vol. 107, no. 1, pp. 559–564. [Online]. Available: <http://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.428323>
- [132] H. Liu and C. R. Larson, “Effects of perturbation magnitude and voice f0 level on the pitch-shift reflex,” vol. 122, no. 6, pp. 3671–3677. [Online]. Available: <http://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.2800254>
- [133] D. J. Smith, C. Stepp, F. H. Guenther, and E. Kearney, “Contributions of auditory and somatosensory feedback to vocal motor control,” vol. 63, no. 7, pp. 2039–2053. [Online]. Available: http://pubs.asha.org/doi/10.1044/2020_JSLHR-19-00296
- [134] Z. Chen, P. Liu, E. Q. Wang, C. R. Larson, D. Huang, and H. Liu, “ERP correlates of language-specific processing of auditory pitch feedback during self-vocalization,” vol.

- 121, no. 1, pp. 25–34. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093934X12000211>
- [135] A. Toyomura, D. Miyashiro, S. Kuriki, and P. F. Sowman, “Speech-induced suppression for delayed auditory feedback in adults who do and do not stutter,” vol. 14, p. 150. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2020.00150/full>
- [136] R. Behroozmand and C. R. Larson, “Error-dependent modulation of speech-induced auditory suppression for pitch-shifted voice feedback,” vol. 12, p. 54.
- [137] R. Behroozmand, H. Oya, K. V. Nourski, H. Kawasaki, C. R. Larson, J. F. Brugge, M. A. Howard, and J. D. W. Greenlee, “Neural correlates of vocal production and motor control in human heschl’s gyrus,” vol. 36, no. 7, pp. 2302–2315.
- [138] B. E. Butler and L. J. Trainor, “Sequencing the cortical processing of pitch-evoking stimuli using EEG analysis and source estimation,” vol. 3. [Online]. Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2012.00180/abstract>
- [139] J. Wang, D. H. Mathalon, B. J. Roach, J. Reilly, S. K. Keedy, J. A. Sweeney, and J. M. Ford, “Action planning and predictive coding when speaking,” vol. 91, pp. 91–98. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811914000147>
- [140] R. Behroozmand, R. Shebek, D. R. Hansen, H. Oya, D. A. Robin, M. A. Howard, and J. D. Greenlee, “Sensory-motor networks involved in speech production and motor control: An fMRI study,” vol. 109, pp. 418–428. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811915000567>
- [141] A. L. Parkinson, S. G. Flagmeier, J. L. Manes, C. R. Larson, B. Rogers, and D. A. Robin, “Understanding the neural mechanisms involved in sensory control of voice production,” vol. 61, no. 1, pp. 314–322. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811912002534>
- [142] F. H. Guenther, S. S. Ghosh, and J. A. Tourville, “Neural modeling and imaging of the cortical interactions underlying syllable production,” vol. 96, no. 3, pp. 280–301. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093934X0500115X>

- [143] J. F. Houde and E. F. Chang, “The cortical computations underlying feedback control in vocal production,” vol. 33, pp. 174–181. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959438815000793>
- [144] J. M. Ford, M. Gray, W. O. Faustman, B. J. Roach, and D. H. Mathalon, “Dissecting corollary discharge dysfunction in schizophrenia,” vol. 44, no. 4, pp. 522–529. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8986.2007.00533.x>
- [145] A. Bendixen, I. SanMiguel, and E. Schröger, “Early electrophysiological indicators for predictive processing in audition: A review,” vol. 83, no. 2, pp. 120–131. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167876011002376>
- [146] H. Liu, M. Meshman, R. Behroozmand, and C. R. Larson, “Differential effects of perturbation direction and magnitude on the neural processing of voice pitch feedback,” vol. 122, no. 5, pp. 951–957. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245710006498>
- [147] O. Korzyukov, L. Sattler, R. Behroozmand, and C. R. Larson, “Neuronal mechanisms of voice control are affected by implicit expectancy of externally triggered perturbations in auditory feedback,” vol. 7, no. 7, p. e41216. [Online]. Available: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0041216>
- [148] R. Behroozmand and S. Sangtian, “Neural bases of sensorimotor adaptation in the vocal motor system,” vol. 236, no. 7, pp. 1881–1895. [Online]. Available: <http://link.springer.com/10.1007/s00221-018-5272-9>
- [149] G. Dai, M. Chen, X. Chen, Z. Guo, T. Li, J. A. Jones, X. Wu, J. Li, P. Liu, H. Liu, and D. Liu, “A causal link between left supplementary motor area and auditory-motor control of vocal production: Evidence by continuous theta burst stimulation,” vol. 264, p. 119767. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811922008886>
- [150] M. Shum, D. M. Shiller, S. R. Baum, and V. L. Gracco, “Sensorimotor integration for speech motor learning involves the inferior parietal cortex: Speech motor adaptation,” vol. 34, no. 11, pp. 1817–1822. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2011.07889.x>

- [151] J. H. Venezia, V. M. Richards, and G. Hickok, “Speech-driven spectrotemporal receptive fields beyond the auditory cortex,” vol. 408, p. 108307. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378595521001416>
- [152] D. Valeriani and K. Simonyan, “The dynamic connectome of speech control,” vol. 376, no. 1836, p. 20200256. [Online]. Available: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2020.0256>
- [153] A. J. Fallgatter, A. J. Bartsch, J. Zielasek, and M. J. Herrmann, “Brain electrical dysfunction of the anterior cingulate in schizophrenic patients,” vol. 124, no. 1, pp. 37–48. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925492703000726>
- [154] G. A. Alzamendi, S. D. Peterson, B. D. Erath, R. E. Hillman, and M. Za±artu, “Triangular body-cover model of the vocal folds with coordinated activation of the five intrinsic laryngeal muscles,” vol. 151, no. 1, pp. 17–30.
- [155] D. K. Chhetri, J. Neubauer, and D. A. Berry, “Neuromuscular control of fundamental frequency and glottal posture at phonation onset,” vol. 131, no. 2, pp. 1401–1412.
- [156] D. Abur, R. A. Lester-Smith, A. Daliri, A. A. Lupiani, F. H. Guenther, and C. E. Stepp, “Sensorimotor adaptation of voice fundamental frequency in parkinson’s disease,” vol. 13, no. 1, p. e0191839.
- [157] E. S. Heller Murray and C. E. Stepp, “Relationships between vocal pitch perception and production: a developmental perspective,” vol. 10, no. 1, p. 3912. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60756-2>
- [158] R. Alemi, A. Lehmann, and M. L. D. Deroche, “Adaptation to pitch-altered feedback is independent of one’s own voice pitch sensitivity,” vol. 10, no. 1, p. 16860. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-73932-1>
- [159] G. Hickok, J. Venezia, and A. Teghipco, “Beyond broca: neural architecture and evolution of a dual motor speech coordination system,” vol. 146, no. 5, pp. 1775–1790.
- [160] K. G. Ranasinghe, H. Kothare, N. Kort, L. B. Hinkley, A. J. Beagle, D. Mizuiri, S. M. Honma, R. Lee, B. L. Miller, M. L. Gorno-Tempini, K. A. Vossel, J. F. Houde, and S. S. Nagarajan, “Neural correlates of abnormal auditory feedback processing during

- speech production in alzheimer’s disease,” vol. 9, no. 1, p. 5686. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-41794-x>
- [161] C. S. Hawco, J. A. Jones, T. R. Ferretti, and D. Keough, “ERP correlates of online monitoring of auditory feedback during vocalization,” vol. 46, no. 6, pp. 1216–1225. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8986.2009.00875.x>
- [162] M. Vega-Hernandez, E. Martinez-Montes, J. M. Sanchez-Bornot, A. Lage-Castellanos, and P. Valdes-Sosa, “Penalized least squares methods for solving the EEG inverse problem.” *Statistica Sinica*, vol. 18, no. 4, p. 1535?1551, 2008.
- [163] J. B. Rowe, “Connectivity analysis is essential to understand neurological disorders,” vol. 4.
- [164] J. J. Sidtis, “Functional connectivity associated with acoustic stability during vowel production: Implications for vocal-motor control,” vol. 5, no. 2, pp. 115–125.
- [165] V. Aglieri, T. Chaminade, S. Takerkart, and P. Belin, “Functional connectivity within the voice perception network and its behavioural relevance,” vol. 183, pp. 356–365.
- [166] J. PÚron, S. Fr³hholz, L. Ceravolo, and D. Grandjean, “Structural and functional connectivity of the subthalamic nucleus during vocal emotion decoding,” vol. 11, no. 2, pp. 349–356.
- [167] V. Sakkalis, “Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG,” vol. 41, no. 12, pp. 1110–1117. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482511001405>
- [168] J. Wu, E. B. Quinlan, L. Dodakian, A. McKenzie, N. Kathuria, R. J. Zhou, R. Augsburger, J. See, V. H. Le, R. Srinivasan, and S. C. Cramer, “Connectivity measures are robust biomarkers of cortical function and plasticity after stroke,” vol. 138, no. 8, pp. 2359–2369.
- [169] A. M. Bastos and J.-M. Schoffelen, “A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls,” vol. 9. [Online]. Available: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnsys.2015.00175/abstract>

- [170] E. N. MacDonald and K. G. Munhall, “A preliminary study of individual responses to real-time pitch and formant perturbations,” in *Proc. The Listening Talker: an interdisciplinary workshop on natural and synthetic modification of speech in response to listening conditions*, 2012, pp. 32–35.
- [171] A. Eckey and E. N. MacDonald, “Compensations of f_0 and formant frequencies in a real-time pitch-perturbation paradigm,” 2015. [Online]. Available: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:51914980>
- [172] F. H. Guenther and S. S. Ghosh, “A model of cortical and cerebellar function in speech.” pp. 169–173.