

Título: FUNCTIONAL AND EFFECTIVE CONNECTIVITY IN MEG. APPLICATION TO THE STUDY OF EPILEPSY

Nombre: Niso Galán, Julia Guiomar

Universidad: Universidad Politécnica de Madrid

Departamento: Tecnología fotónica y bioingeniería

Fecha de lectura: 20/12/2013

Mención a doctor europeo: concedido

Programa de doctorado: Ingeniería Biomédica

Dirección:

> **Codirector:** ERNESTO PEREDA DE PABLO

> **Codirector:** Francisco del Pozo Guerrero

Tribunal:

> **presidente:** ERNESTINA MENASALVAS RUIZ

> **secretario:** RICARDO BAJO BRETON

> **vocal:** Joydeep Bhattacharya

> **vocal:** ÁNGEL NEVADO PÉREZ

> **vocal:** Fernando Maestu Unturbe

Descriptor:

> NEUROCIENCIAS

> SOFTWARE

> ACTIVIDAD CEREBRAL

> SERIES TEMPORALES

El fichero de tesis no ha sido incorporado al sistema.

Resumen: RESUMEN

Nuestro cerebro contiene cerca de 10^{14} sinapsis neuronales. Esta enorme cantidad de conexiones proporciona un entorno ideal donde distintos grupos de neuronas se sincronizan transitoriamente para provocar la aparición de funciones cognitivas, como la percepción, el aprendizaje o el pensamiento. Comprender la organización de esta compleja red cerebral en base a datos neurofisiológicos, representa uno de los desafíos más importantes y emocionantes en el campo de la neurociencia. Se han propuesto recientemente varias medidas para evaluar cómo se comunican las diferentes partes del cerebro a diversas escalas (células individuales, columnas corticales, o áreas cerebrales). Podemos clasificarlos, según su simetría, en dos grupos: por una parte, las medidas simétricas, como la correlación, la coherencia o la sincronización de fase, que evalúan

la conectividad funcional (FC); mientras que las medidas asimétricas, como la causalidad de Granger o transferencia de entropía, son capaces de detectar la dirección de la interacción, lo que denominamos conectividad efectiva (EC). En la neurociencia moderna ha aumentado el interés por el estudio de las redes funcionales cerebrales, en gran medida debido a la aparición de estos nuevos algoritmos que permiten analizar la interdependencia entre señales temporales, además de la emergente teoría de redes complejas y la introducción de técnicas novedosas, como la magnetoencefalografía (MEG), para registrar datos neurofisiológicos con gran resolución. Sin embargo, nos hallamos ante un campo novedoso que presenta aún varias cuestiones metodológicas sin resolver, algunas de las cuales tratarán de abordarse en esta tesis.

En primer lugar, el creciente número de aproximaciones para determinar la existencia de FC/EC entre dos o más señales temporales, junto con la complejidad matemática de las herramientas de análisis, hacen deseable organizarlas todas en un paquete software intuitivo y fácil de usar. Aquí presento HERMES (<http://hermes.ctb.upm.es>), una toolbox en Matlab®, diseñada precisamente con este fin. Creo que esta herramienta será de gran ayuda para todos aquellos investigadores que trabajen en el campo emergente del análisis de conectividad cerebral y supondrá un gran valor para la comunidad científica.

La segunda cuestión práctica que se aborda es el estudio de la sensibilidad a las fuentes cerebrales profundas a través de dos tipos de sensores MEG: gradiómetros planares y magnetómetros, esta aproximación además se combina con un enfoque metodológico, utilizando dos índices de sincronización de fase: phase locking value (PLV) y phase lag index (PLI), este último menos sensible a efecto la conducción volumen. Por lo tanto, se compara su comportamiento al estudiar las redes cerebrales, obteniendo que magnetómetros y PLV presentan, respectivamente, redes más densamente conectadas que gradiómetros planares y PLI, por los valores artificiales que crea el problema de la conducción de volumen. Sin embargo, cuando se trata de caracterizar redes epilépticas, el PLV ofrece mejores resultados, debido a la gran dispersión de las redes obtenidas con PLI.

El análisis de redes complejas ha proporcionado nuevos conceptos que mejoran caracterización de la interacción de sistemas dinámicos. Se considera que una red está compuesta por nodos, que simbolizan sistemas, cuyas interacciones se representan por enlaces, y su comportamiento y topología puede caracterizarse por un elevado número de medidas. Existe evidencia teórica y empírica de que muchas de ellas están fuertemente correlacionadas entre sí. Por lo tanto, se ha conseguido seleccionar un pequeño grupo que caracteriza eficazmente estas redes, y condensa la información redundante.

Para el análisis de redes funcionales, la selección de un umbral adecuado para decidir si un determinado valor de conectividad de la matriz de FC es significativo y debe ser incluido para un análisis posterior, se convierte en un paso crucial. En esta tesis, se han obtenido resultados más precisos al utilizar un test de subrogadas, basado en los datos, para evaluar individualmente cada uno de los enlaces, que al establecer a priori un umbral fijo para la densidad de conexiones.

Finalmente, todas estas cuestiones se han aplicado al estudio de la epilepsia, caso práctico en el que se analizan las redes funcionales MEG, en estado de reposo, de dos grupos de pacientes epilépticos (generalizada idiopática y focal frontal) en comparación con sujetos control sanos. La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, con más de 55 millones de afectados en el mundo. Esta enfermedad se caracteriza por la predisposición a generar ataques epilépticos de actividad neuronal anormal y excesiva o bien síncrona, y

por tanto, es el escenario perfecto para este tipo de análisis al tiempo que presenta un gran interés tanto desde el punto de vista clínico como de investigación. Los resultados manifiestan alteraciones específicas en la conectividad y un cambio en la topología de las redes en cerebros epilépticos, desplazando la importancia del "foco" a la "red", enfoque que va adquiriendo relevancia en las investigaciones recientes sobre epilepsia.

ABSTRACT

There are about 10^{14} neuronal synapses in the human brain. This huge number of connections provides the substrate for neuronal ensembles to become transiently synchronized, producing the emergence of cognitive functions such as perception, learning or thinking. Understanding the complex brain network organization on the basis of neuroimaging data represents one of the most important and exciting challenges for systems neuroscience. Several measures have been recently proposed to evaluate at various scales (single cells, cortical columns, or brain areas) how the different parts of the brain communicate. We can classify them, according to their symmetry, into two groups: symmetric measures, such as correlation, coherence or phase synchronization indexes, evaluate functional connectivity (FC); and on the other hand, the asymmetric ones, such as Granger causality or transfer entropy, are able to detect effective connectivity (EC) revealing the direction of the interaction. In modern neurosciences, the interest in functional brain networks has increased strongly with the onset of new algorithms to study interdependence between time series, the advent of modern complex network theory and the introduction of powerful techniques to record neurophysiological data, such as magnetoencephalography (MEG). However, when analyzing neurophysiological data with this approach several questions arise. In this thesis, I intend to tackle some of the practical open problems in the field.

First of all, the increase in the number of time series analysis algorithms to study brain FC/EC, along with their mathematical complexity, creates the necessity of arranging them into a single, unified toolbox that allow neuroscientists, neurophysiologists and researchers from related fields to easily access and make use of them. I developed such a toolbox for this aim, it is named HERMES (<http://hermes.ctb.upm.es>), and encompasses several of the most common indexes for the assessment of FC and EC running for Matlab® environment. I believe that this toolbox will be very helpful to all the researchers working in the emerging field of brain connectivity analysis and will entail a great value for the scientific community.

The second important practical issue tackled in this thesis is the evaluation of the sensitivity to deep brain sources of two different MEG sensors: planar gradiometers and magnetometers, in combination with the related methodological approach, using two phase synchronization indexes: phase locking value (PLV) y phase lag index (PLI), the latter one being less sensitive to volume conduction effect. Thus, I compared their performance when studying brain networks, obtaining that magnetometer sensors and PLV presented higher artificial values as compared with planar gradiometers and PLI respectively. However, when it came to characterize epileptic networks it was the PLV which gives better results, as PLI FC networks were very sparse.

Complex network analysis has provided new concepts which improved characterization of interacting dynamical systems. With this background, networks could be considered composed of nodes, symbolizing systems, whose interactions with each other are represented by edges. A growing number of network measures is being applied in network analysis. However, there is theoretical and empirical evidence that many of these indexes are strongly

correlated with each other. Therefore, in this thesis I reduced them to a small set, which could more efficiently characterize networks.

Within this framework, selecting an appropriate threshold to decide whether a certain connectivity value of the FC matrix is significant and should be included in the network analysis becomes a crucial step, in this thesis, I used the surrogate data tests to make an individual data-driven evaluation of each of the edges significance and confirmed more accurate results than when just setting to a fixed value the density of connections.

All these methodologies were applied to the study of epilepsy, analysing resting state MEG functional networks, in two groups of epileptic patients (generalized and focal epilepsy) that were compared to matching control subjects. Epilepsy is one of the most common neurological disorders, with more than 55 million people affected worldwide, characterized by its predisposition to generate epileptic seizures of abnormal excessive or synchronous neuronal activity, and thus, this scenario and analysis, present a great interest from both the clinical and the research perspective. Results revealed specific disruptions in connectivity and network topology and evidenced that networks₂ topology is changed in epileptic brains, supporting the shift from "focus" to "networks₂" which is gaining importance in modern epilepsy research.