

EVALUACIÓN DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL MEDIANTE TEORÍA DE GRAFOS

CEREBRAL CONNECTIVITY ANALYSIS USING GRAPH THEORY

José Luis Ascencio¹

John Fredy Ochoa²

PALABRAS CLAVE (DeCS)

Epilepsia
Imagen por resonancia magnética
Malformaciones del desarrollo cortical

KEY WORDS (MeSH)

Epilepsy
Magnetic Resonance Imaging
Malformations of Cortical Development

RESUMEN

Introducción: Las últimas técnicas de análisis de RM funcional permiten medir el cambio espontáneo de la señal BOLD en reposo. Los métodos de análisis derivados de estos estudios se dividen en: mapas de conectividad funcional y conectividad cerebral por grafos. Un grafo permite representar cualquier sistema compuesto de elementos interconectados. Este enfoque es, en teoría, aplicable a cualquier escala, modalidad o cantidad de información neurocientífica. **Objetivo:** Presentar los resultados de la implementación de un algoritmo para analizar la conectividad funcional por teoría de grafos. **Materiales:** Resonador de 1,5 T para obtener imágenes con información en T1 volumétricas, para capturar la información estructural, y EPI con información en T2, para capturar la señal BOLD en reposo, de 19 individuos sanos y 1 paciente con epilepsia con diagnóstico imagiológico de displasia cortical. Se les solicitó permanecer despiertos, con los ojos cerrados, evitando pensar en algo particular. Los estudios fueron preprocesados y luego analizados mediante un grafo construido a partir de 8196 vóxeles de la corteza cerebral. **Resultados:** El enfoque permite obtener imágenes que codifican el patrón de correlación que tiene la señal BOLD en un vóxel con todos los otros vóxeles en la corteza cerebral. Este enfoque es replicable. **Conclusiones:** Se ha presentado un enfoque para analizar la conectividad funcional por teoría de grafos que permite cuantificar el grado de correlación de la señal BOLD en una muestra de vóxeles de la corteza cerebral y se ha presentado cómo cambia el patrón de correlación en un caso de epilepsia del lóbulo frontal.

SUMMARY

Introduction: The latest analysis techniques of functional magnetic resonance enable to measure the spontaneous change of the BOLD signal during rest periods. The analysis and presentation methods which derive from the information obtained from these studies are divided in two approaches: functional connectivity at rest and functional connectivity using graph theory. A graph enables the representation of any system composed of interconnected elements. This approach is applicable to any scale, modality or quantity of neuroscientific data. **Objective:** To present the results of the implementation of one algorithm for the analysis of functional connectivity using graph theory. **Materials and methods:** The use of a 1.5 T magnetic resonator to obtain T1 volumetric images, in order to capture the structural information and the use of EPI with information in T2 in order to capture the BOLD signal at rest, in 19 healthy patients and 1 patient with epilepsy with a imaging diagnosis of cortical dysplasia. The patients were awake during the acquisition. Their eyes were closed, and they avoided specific thoughts. The studies are preprocessed using the approach reported in the literature and are analyzed with graphs using 8196 points of the cerebral cortex. **Results:** The presented approach enables to obtain images which encode the correlation pattern in the BOLD signal in a single. Meanwhile,

¹Médico neurorradiólogo. Docente de cátedra en Neurorradiología, de la Universidad de Antioquia. Jefe de Resonancia Magnética, del Instituto Neurológico de Colombia, Unidad Neuroimagen Funcional, del mismo instituto. Director en Radiología, Escanografía Neurológica, Medellín, Colombia.

²Ingeniero de sistemas. Magíster en Ingeniería -Bioingeniería. Docente de Bioingeniería, Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica, Universidad de Antioquia. Unidad Neuroimagen Funcional, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.

the other voxels are in the cerebral cortex. This approach is replicable with other patients. Conclusions: An approach has been presented in order to analyze functional connectivity using graph theory. This enables to quantify the degree of correlation of a BOLD signal, in a voxel sample from the cerebral cortex. This approach also indicates how the correlation pattern changes in case of frontal lobe epilepsy.

Introducción

Las técnicas de mapeo cerebral mediante resonancia magnética funcional (fMRI) utilizan el efecto BOLD (o dependiente del nivel de oxígeno en la sangre, por sus siglas en inglés), el cual, a su vez, aprovecha las propiedades diamagnéticas de la oxihemoglobina como un contraste natural (1,2).

El mecanismo fisiológico en el cual se basa el efecto BOLD es el acople neurovascular: la actividad neuronal en la corteza cerebral genera un cambio en el consumo de glucosa y de oxígeno, así como un aumento en el flujo sanguíneo cerebral. El aumento del flujo sanguíneo incrementa la cantidad de oxihemoglobina en el lecho capilar, factor que es percibido como una señal entre un 1%-5% más intensa en la imagen por resonancia magnética (2-4). De esta manera, el efecto BOLD captura el aumento de la actividad neuronal como un cambio de las propiedades magnéticas locales generado por la llegada excesiva de oxihemoglobina a la región donde hay un incremento de la actividad neuronal.

Las últimas técnicas de análisis de fMRI permiten medir el cambio espontáneo de la señal BOLD durante periodos a lo largo de los cuales el paciente se halla en reposo (figura 1). Los métodos de análisis y presentación de los resultados derivados de dichos estudios se dividen en dos enfoques: mapas de conectividad funcional (5) y conectividad cerebral por grafos (6). Ambos enfoques, y sus derivados, permiten obtener representaciones de la conectividad entre distintas regiones cerebrales, variando en los algoritmos utilizados para demostrar la existencia de las conexiones.

Un grafo permite representar cualquier sistema compuesto de elementos interconectados. Para el estudio sistemático del cerebro mediante conectividad por grafos se representan las diferentes regiones o estructuras cerebrales como nodos, y las conexiones entre ellas, como aristas. Este enfoque es, en teoría, aplicable a cualquier escala, modalidad o cantidad de información neurocientífica (6).

La ventaja del estudio del sistema nervioso por teoría de grafos es que posibilita la obtención de representaciones del cerebro en las cuales el tamaño, la forma y la ubicación de las regiones cerebrales es irrelevante, al eliminarse información innecesaria en los enfoques de análisis orientados a la conectividad (7).

Una de las medidas básicas en la teoría de grafos es el grado (de conectividad): un escalar que describe el número de nodos con los cuales dicho nodo tiene conexión (8).

La epilepsia refractaria al manejo farmacológico ocurre en el 30% de todas las epilepsias (9). En el paciente con epilepsia la señal BOLD puede estar alterada por la muerte celular y la gliosis asociada a la enfermedad (10), o bien, por la actividad paroxística, que puede generar patrones anormales de respuesta hemodinámica (11).

Es posible que la alteración en la señal BOLD sea de tal magnitud que la señal obtenida en una región patológica tenga una baja similitud respecto a las señales obtenidas en regiones sanas, lo cual correspondería a un nivel bajo en la medida de grado para las regiones patológicas.

El presente trabajo muestra la implementación de una metodología para el análisis de la señal BOLD espontánea mediante teoría de grafos. La metodología está orientada a la obtención de imágenes de conectivi-

dad en las cuales cada vóxel analizado como un nodo tiene relacionado su valor de la medida de grado. De manera adicional, se presenta el caso de un paciente con epilepsia en quien la disminución de la medida del grado se correlaciona con información diagnóstica y clínica.

Métodos

Usando resonador de 1,5 T (Siemens, Erlangen) se obtienen imágenes T1 volumétricas para capturar la información estructural (MPRAGE $TR=11$ ms.; $TE=5,2$ ms.; $FA=15$; *Espesor*=1 mm; *Matriz*= 224×256 , con 176 cortes por volumen) y EPI T2 ($TR=2700$ ms., $TE=30$ ms.; $FA=90$; *Espesor*=3 mm; *Matriz*= 64×64 , con 32 cortes por volumen que cubren toda la corteza cerebral, 197 volúmenes) para capturar la señal BOLD en reposo. Durante el procedimiento se solicitó al individuo permanecer despierto, con los ojos cerrados y evitando pensar en algo particular.

Se registra un total de 19 individuos sanos y 1 paciente con epilepsia refractaria por displasia cortical. La edad de los sujetos se encuentra entre los 22 y los 31 años. Con excepción del paciente, todos los sujetos son diestros. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para la realización del estudio.

El preprocesamiento incluye los siguientes pasos (12): eliminación de los primeros 5 volúmenes por efectos de estabilización de la señal; realineación de los volúmenes funcionales usando como referencia el primer volumen; ajuste temporal de los cortes (*slice timing*); registro entre los volúmenes funcionales y anatómicos; normalización; suavizado; eliminación de tendencias; eliminación de componentes de frecuencia por fuera del rango $[0,027, 0,073]$ Hz; eliminación de la señal relacionada con movimiento, con el líquido cefalorraquídeo y con la sustancia blanca. Todos estos pasos fueron realizados con el software DPARSFA (13).

Para la construcción de los grafos se utilizó un algoritmo que hace un análisis exclusivo de 8196 vóxeles de 3 mm muestreados de manera uniforme a partir de una corteza cerebral que se encuentra en el espacio estándar definido por la plantilla del Instituto Neurológico de Montreal (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk>).

De cada uno de los vóxeles se obtuvo la variación de la señal BOLD a través del tiempo. El perfil obtenido se usó como referencia (variable independiente) para la búsqueda de vóxeles con señales correlacionadas, utilizando la fórmula de Pearson (8). Con esta información se construye la matriz de adyacencia (8196×8196 elementos), donde cada entrada (i,j) tiene un valor de 1 si la correlación de Pearson entre la señal BOLD en el vóxel i y la señal BOLD en el vóxel j es $\geq 0,4$. Cuando la condición no se cumple se asigna un valor de cero a la entrada. El valor del grado para un nodo i es la suma de todos los valores en la fila i de la matriz de adyacencia.

Para cada entrada en la matriz de adyacencia se conserva la posición del vóxel correspondiente en la corteza cerebral, lo que permite, luego del cálculo del grado, reconstruir la corteza cerebral a partir de los 8196 puntos muestreados. De esta forma, cada valor en la corteza obtenida está relacionado con una medida de grado de conectividad. Como último paso se aplicó un suavizado con filtro Gaussiano ($FWHM=4$ mm) a las imágenes obtenidas. El objetivo del filtro es eliminar el efecto

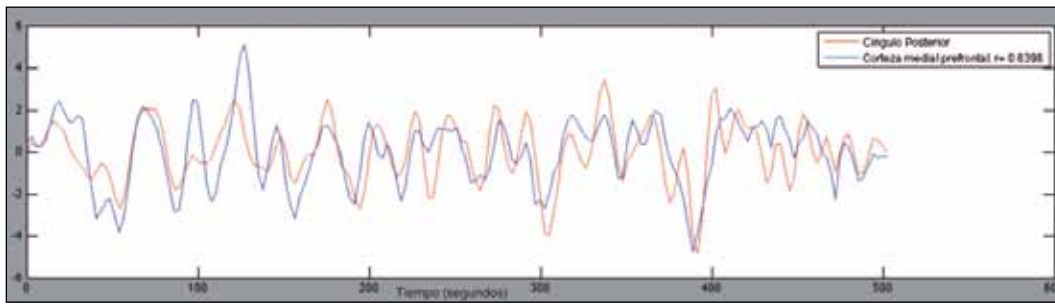


Figura 1. Señal BOLD espontánea capturada en dos regiones cerebrales: corteza posterior del cíngulo y corteza medial prefrontal. Se puede apreciar el grado de semejanza que hay en el comportamiento oscilatorio de las señales.

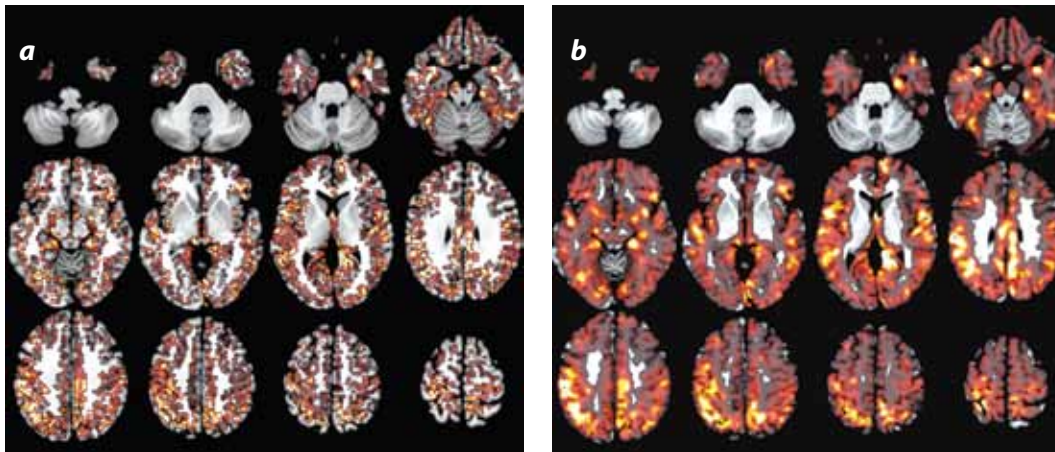


Figura 2. Mapa de conectividad sin suavizar (a) y suavizado (b) de un sujeto control.

de discontinuidad que se obtiene al generar una imagen a partir de la muestra de datos.

El umbral para obtener la matriz de adyacencia ($r=0,4$) se ha definido de manera arbitraria, aunque este valor de umbral permite que para la cantidad de volúmenes que constituyen el estudio en reposo, 187 volúmenes, haya una nivel aceptable de significancia estadística ($p<0,000001$) en la medida de correlación.

Resultados

Mediante el esquema de procesamiento propuesto se obtienen mapas de conectividad para los individuos control y el paciente. La figura 2 muestra la imagen de conectividad, sin suavizar y con el suavizado por filtro gaussiano, de uno de los individuos control.

Se ha observado que las medidas encontradas mediante la teoría de grafos tienen una alta reproducibilidad entre diferentes sujetos y escalas espaciales y de tiempo (14). El costo es una medida que relaciona la cantidad de conexiones existentes en el grafo con la cantidad de conexiones posibles (8).

La figura 3 muestra el gráfico de cajas y bigotes para la medida de costo de los grafos del grupo control. Se puede apreciar que para los diferentes umbrales no se presencian valores atípicos, y que a medida que el valor de umbral aumenta la distribución de los valores tiende a ser más simétrica. Para el valor de umbral de 0,4 se tiene un valor de costo cercano a 0,05 con una representación por cajas y bigotes visualmente simétrica. Luego de un umbral de 0,6 la relación de conexiones existentes frente a las posibles tiende a cero. Se debe tener en cuenta que el número de conexiones posibles para la cantidad de nodos usados está por encima de 33×10^6 ($8196*8195/2$).

La comparación de los valores promedio de la medida del grado entre ambos hemisferios no muestra un valor de asimetría significati-

va ($p=0,05$). Con los individuos control se construye un mapa con el promedio y la desviación estándar del grado (figura 4).

Presentación del caso

El paciente cuenta con un estudio de videomonitorio electroencefalo-gráfico (Video-EEG) de 120 horas, en el cual se documentan 6 episodios sugestivos de inicio de la actividad eléctrica patológica en la región frontal dorsolateral izquierda. También tiene estudio de tomografía por emisión de positrones, fusionado con tomografía (PET-CT con $FDG-F^{18}$), y el cual indica una disminución muy importante del metabolismo en la región temporal anterior e inferior izquierda. El hipometabolismo se extiende hasta comprometer todo el lóbulo temporal izquierdo, en su cara lateral y en las regiones parietotemporal y frontal ipsilateral (figura 5).

Las secuencias estructurales de resonancia magnética indican pérdida de la diferenciación entre sustancia blanca y sustancia gris, lo cual compromete los lóbulos frontales y temporales izquierdos. El hallazgo es más claro en los giros frontales medio e inferior, y es compatible con un diagnóstico de displasia cortical (figura 6).

El conjunto de exámenes coincide en la existencia de una región disfuncional en el hemisferio izquierdo. En todos los estudios se evidencian alteraciones patológicas en la corteza frontal.

El análisis mediante teoría de grafos evidencia la disminución de la conectividad de los vóxeles de la corteza frontal izquierda (figura 7).

Esta falta de correlación se puede deber a la presencia de una señal BOLD patológica, reflejo de una actividad eléctrica anormal, en la región frontal izquierda. La figura 8 muestra el comportamiento de la señal BOLD en dos puntos de la región frontal derecha. La correlación en estos dos puntos supera el nivel de umbral de 0,4 utilizado para la construcción de la matriz de adyacencia.

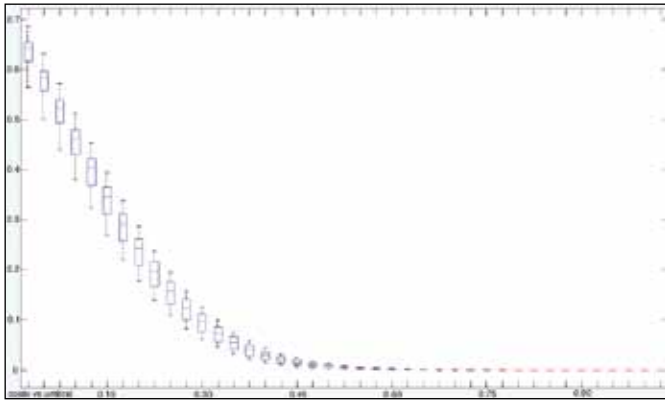


Figura 3. Gráfico de cajas y bigotes del costo contra el valor del umbral para el grupo control. Para un valor de umbral de 0,4 los grafos obtenidos usarán, en promedio, alrededor del 5% de las conexiones posibles, lo que equivale a un valor cercano a 1,7 millones de conexiones.

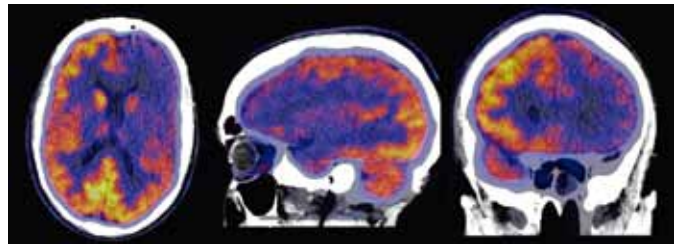


Figura 5. Disminución del metabolismo en la región frontal y temporal izquierda en un paciente con epilepsia.

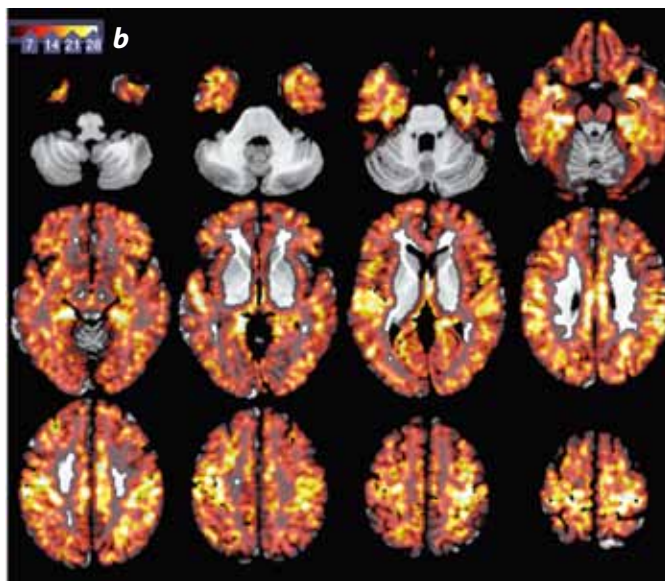
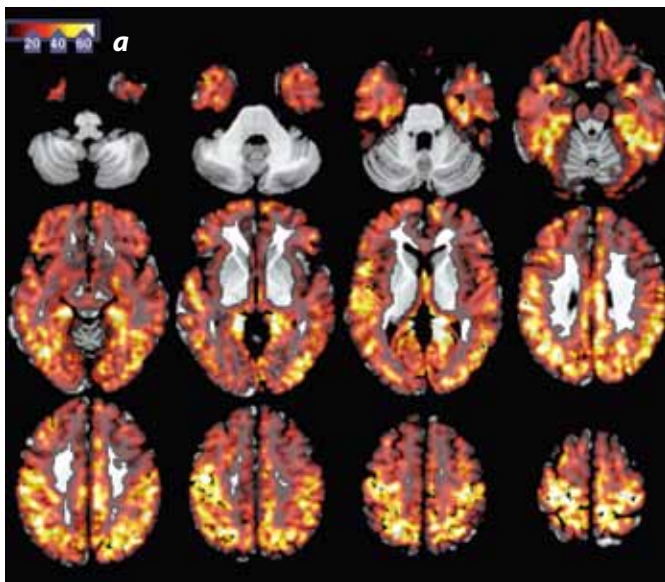


Figura 4. Imágenes de conectividad promedio (a) y desviación estándar (b) del grupo control.

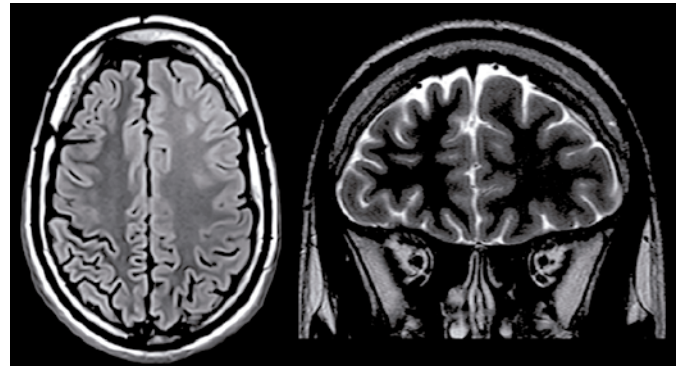


Figura 6. Pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca, evidenciada por una secuencia axial FLAIR (izquierda) y coronal T2 (derecha).

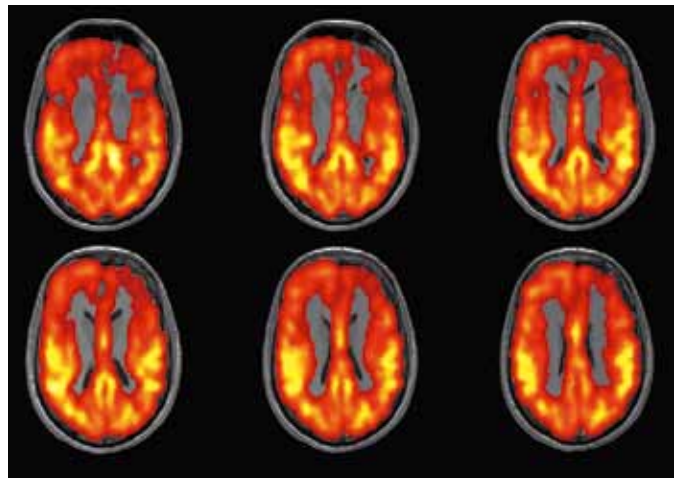


Figura 7. Disminución de la medida de grado en la corteza frontal izquierda del paciente con epilepsia del caso de estudio.

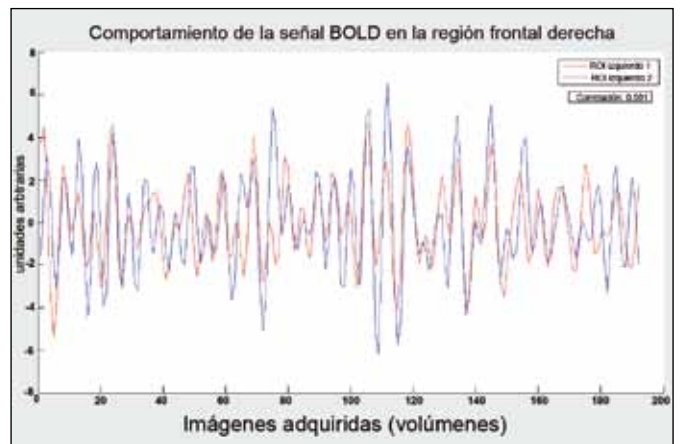


Figura 8. Comportamiento de la señal BOLD en dos puntos de la región frontal derecha del paciente observado en este caso.

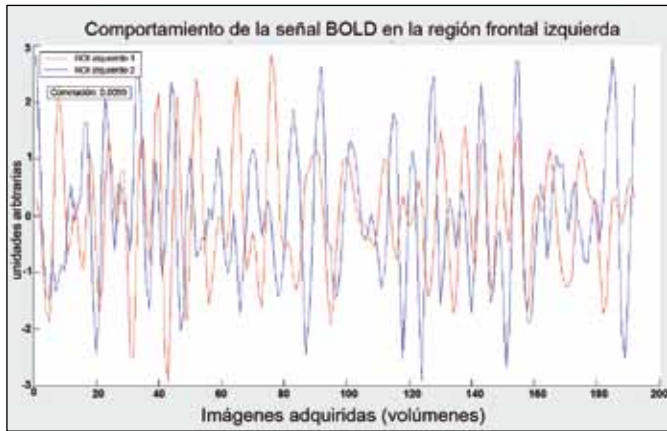


Figura 9. Comportamiento de la señal BOLD en dos puntos de la región frontal izquierda del paciente observado.

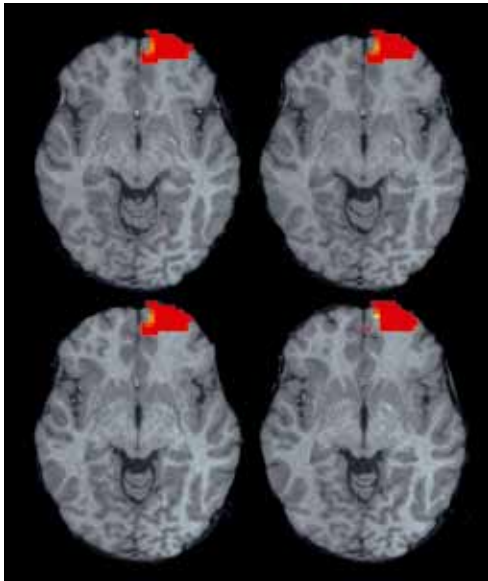


Figura 10. Regiones en el paciente con epilepsia del caso de estudio con disminución de la medida del grado, en comparación con el grupo control estudiado: giro frontal superior derecho y corteza orbitofrontal derecha.

La figura 9 muestra el comportamiento de la señal BOLD en dos puntos homólogos de la región frontal izquierda. En este caso el grado de correlación entre los puntos es cero, y ello indica la presencia de una señal BOLD anormal, que puede estar relacionada con la actividad eléctrica patológica observada por video-EEG.

La figura 10 muestra el resultado de verificar en qué puntos la conectividad del paciente está dos desviaciones estándar por debajo del promedio de conectividad del grupo control: giro frontal superior derecho y corteza orbitofrontal derecha. Esta comparación se realiza a partir de las imágenes de conectividad, utilizando la herramienta ImCalc, incorporada, a su vez, en el software SPM (15).

Discusión

La resonancia magnética es una tecnología versátil que permite obtener información estructural y funcional, de manera no invasiva. Los avances en las técnicas de procesamiento y análisis de la información ayudan a cuantificar propiedades que pueden estar relacionadas con información neurofisiológica del paciente.

Los grafos pueden ser representados de manera convencional en el espacio físico, en el espacio topológico o, en un espacio anatómico, mediante mapeo topofísico (6). Estos tres modos de presentación se alejan del esquema de visualización que se utiliza en radiología. El enfoque presentado en el trabajo actual permite presentar las imágenes de conectividad funcional, así como los mapas paramétricos de los estudios funcionales; una aproximación que es más cercana al esquema de lectura de los radiólogos.

Aunque no es posible asegurar que la señal BOLD analizada en la región lesional del paciente presentado esté relacionada de manera exclusiva con actividad neuronal patológica, el enfoque propuesto no pierde valor, pues la señal es anormal en una región que es disfuncional de acuerdo con los otros estudios diagnósticos; además, el posible origen neuronal de la señal ya ha sido soportado por un estudio previo que utiliza un enfoque de procesamiento que, a su vez, es la base de los análisis para fMRI en reposo (16).

La diferencia en la extensión de la lesión reportada por los estudios de Video-EEG, resonancia estructural y el enfoque por grafos respecto al estudio de PET-CT con FDG-F¹⁸ se puede deber a que este último estudio suele mostrar regiones de hipometabolismo que se extienden más allá de la zona epileptógena (17).

Limitaciones del estudio

Debido a limitaciones económicas y temporales, el estudio se realizó en un número reducido de controles y un paciente. Un estudio presentado previamente ilustra casos adicionales de pacientes con epilepsia, incluyendo a un paciente sin evidencia de lesión por las técnicas convencionales de imagen, pero con una zona disfuncional obtenida por el método de grafos presentado, y concordante con el mapeo por electroencefalografía intracraneal (18). La selección del paciente para el presente trabajo se realizó teniendo en cuenta la cantidad de evidencias y de estudios en su historia clínica, elementos que facilitan su análisis según la hipótesis planteada.

Un último factor para considerar en el futuro es la relación del número de vóxeles por utilizar en la construcción del grafo. Los 8196 vóxeles utilizados corresponden a la cantidad que utiliza programas como el SPM para hacer una reconstrucción 3D de la corteza. Una cantidad menor de vóxeles no permitió obtener mapas de conectividad que generaran una correcta representación sobre las imágenes anatómicas. Como la cantidad de vóxeles utilizados influye en las características del grafo (19), es razonable pensar en la realización de pruebas adicionales donde se aumente el número de vóxeles.

Conclusiones

Se ilustra una técnica que permite generar un nuevo tipo de imagen a partir de la señal BOLD adquirida en reposo: la imagen de conectividad funcional. Esta imagen se basa en la medición del grado de similitud de la señal obtenida en un vóxel contra la señal en todos los otros vóxeles del conjunto de estudio. La técnica es automática y permite obtener la imagen de un paciente en menos de una hora, factor importante para su implementación en el estudio de poblaciones, o para hacer parte del flujo de trabajo en el área clínica.

De manera adicional, se presentó a un paciente en quien la identificación de una región patológica mediante diferentes técnicas diagnósticas permite conocer el comportamiento de la señal BOLD en una zona que es disfuncional a escala eléctrica. En el paciente, la señal BOLD en

ciertas regiones del hemisferio izquierdo se caracterizó por la pérdida total de correlación con señales obtenidas en otras regiones cerebrales.

Cuando se utiliza este fenómeno como factor diferenciador frente a un grupo de controles se hace posible discriminar como patológica la región frontal izquierda, y resulta que ello está en concordancia con otros estudios diagnósticos del paciente. Dichos resultados abren la posibilidad de estudiar la conectividad funcional mediante teoría de grafos, como un marcador indirecto de actividad eléctrica anómala en la epilepsia refractaria.

Financiación

El desarrollo del artículo no contó con recursos de entidades nacionales ni internacionales.

Agradecimientos

El presente estudio fue desarrollado con la colaboración de todo el grupo de tecnólogos del Instituto Neurológico de Colombia. Así mismo, se agradece al grupo de Cirugía de Epilepsia de Adultos su colaboración con la información del paciente presentado.

Referencias

- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, et al. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med.* 1992;25:390-7.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:5951-5.
- Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:1140-4.
- Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med.* 1998;39:855-64.
- Smith SM, Fox PT, Miller KL, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences [internet].* 2009 Jul 20 [citado 12 de mayo de 2011] Disponible en from: <http://www.pnas.org/content/early/2009/07/17/0905267106.abstract>
- Bullmore ET, Bassett DS. Brain Graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol.* 2011;7:113-40.
- Kaiser M. A tutorial in connectome analysis: topological and spatial features of brain networks. *NeuroImage.* 2011;57:892-907.
- Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage.* 2010;52:1059-69.
- Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2004;75:1376-81.
- D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev.* 2003;4:863-72.
- Pouliot P, Tremblay J, Robert M, et al. Nonlinear hemodynamic responses in human epilepsy: a multimodal analysis with fNIRS-EEG and fMRI-EEG. *J Neurosci Methods.* 2012;204:326-40.
- Van Dijk KRA, Hedden T, Venkataraman A, et al. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol.* 2010;103:297-321.
- Chao-Gan Y, Yu-Feng Z. DPARSF: a MATLAB toolbox for «pipeline» data analysis of resting-state fMRI. *Front Syst Neurosci.* 2010;4:13.
- Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2009;22:340-7.
- Ashburner J. SPM: A history. *NeuroImage.* 2012;62:791-800.
- Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in «Resting-state» data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1326-33.
- la Fougère C, Rominger A, Förster S, et al. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15:50-5.
- Ascencio J, Ochoa JF. Análisis de conectividad cerebral mediante teoría de grafos. Documento presentado en el XXXVI Congreso Colombiano de Radiología. 4-6 de agosto de 2011. Cartagena de Indias, Colombia.
- Hayasaka S, Laurienti PJ. Comparison of characteristics between region- and voxel-based network analyses in resting-state fMRI data. *Neuroimage.* 2010;50:499-508.

Correspondencia

José Luis Ascencio
 Instituto Neurológico de Colombia
 Calle 55 N.º 46-36
 Medellín, Colombia
jotaascencio@yahoo.com

Recibido para evaluación: 11 de septiembre de 2012
 Aceptado para publicación: 5 de diciembre de 2012