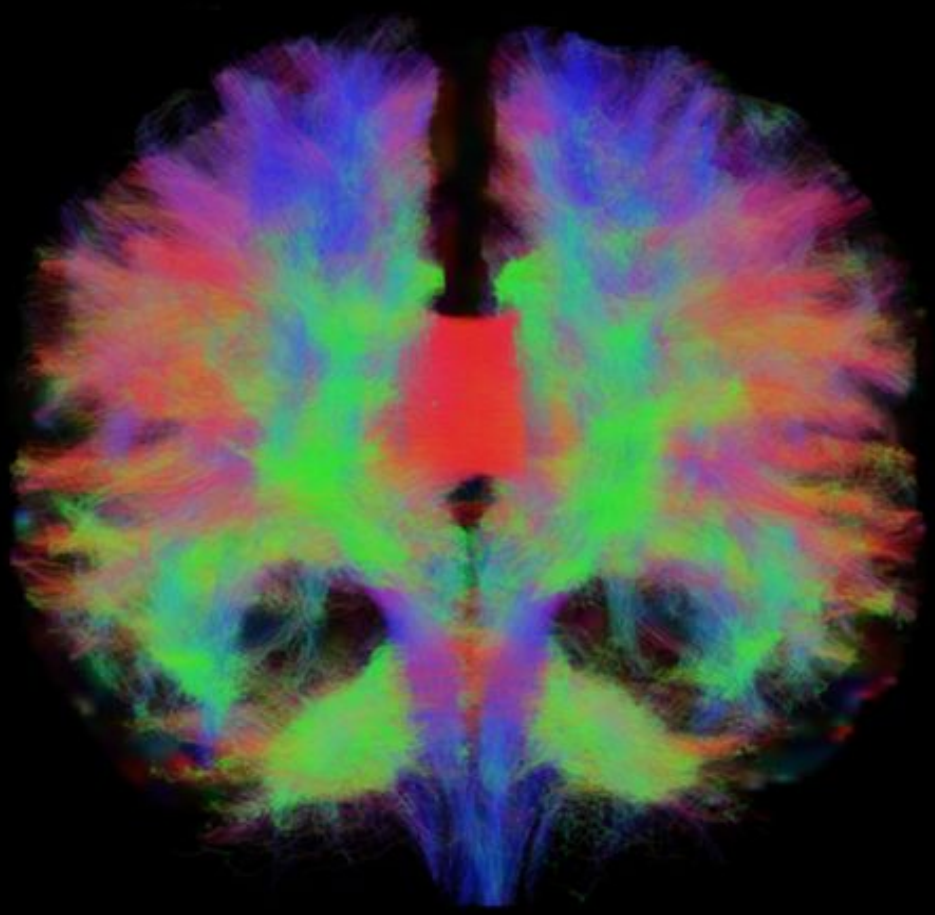
Universitat Oberta de Catalunya

ImaginEM

IDIBAPS Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

Neuroimmunology Program

Descifrar la red cerebral:
el gran desafío de la neurociencia del S.XXI



Eloy Martínez de las Heras. ImaginEM. emartind@clinic.ub.es

GRUPO DE IMAGEN AVANZADA EN ENFERMEDADES NEUROINMUNOLÓGICAS
(Team leader: Dr. Sara Llufriu)

- Equipo: Neurólogos, Neuropsicóloga, Ingeniero Biomédico
- Proyectos comunes con el Laboratorio de la vía visual
- Localizados en el laboratorio de imagen médica, CEK
- Colaboraciones con diferentes centros hospitalarios

New 3T Prisma MRI

European Network "Magnetic Resonance Imaging in MS"

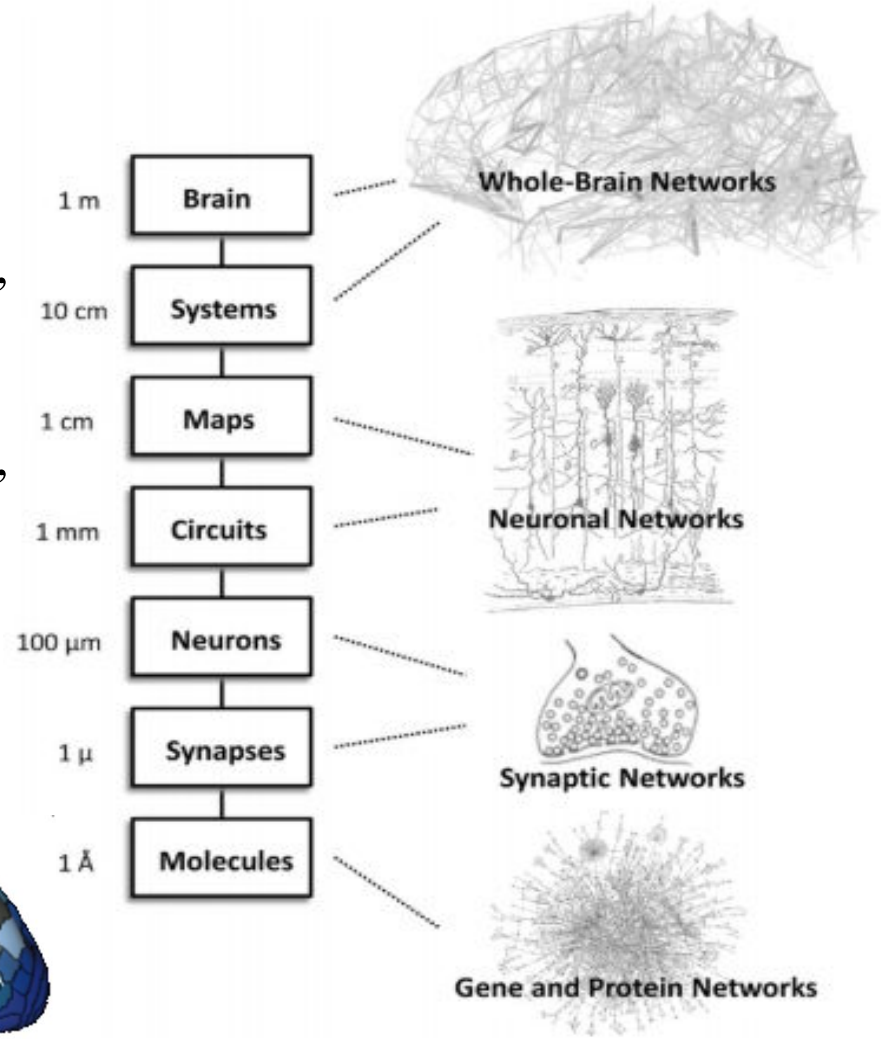
CONECTIVIDAD CEREBRAL

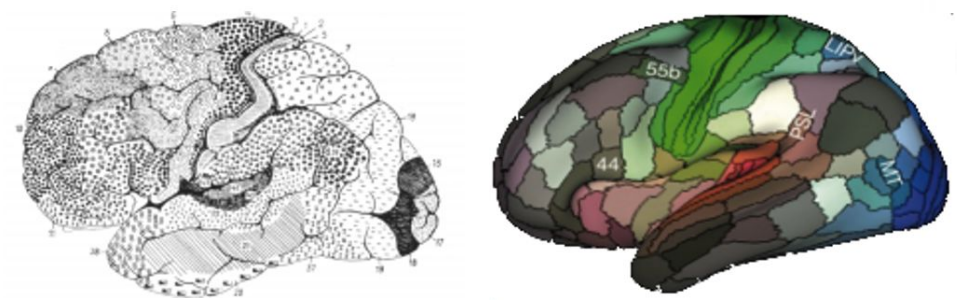
- Componentes del SNC:

Micro: Neuronas individuales “ex vivo” (100 µm -1µm)

Meso: Cortical layers “high-field MRI” (0.5 mm -100 µ)

Macro: *Red cerebral “in vivo MRI”* (20 cm -0.5 mm)





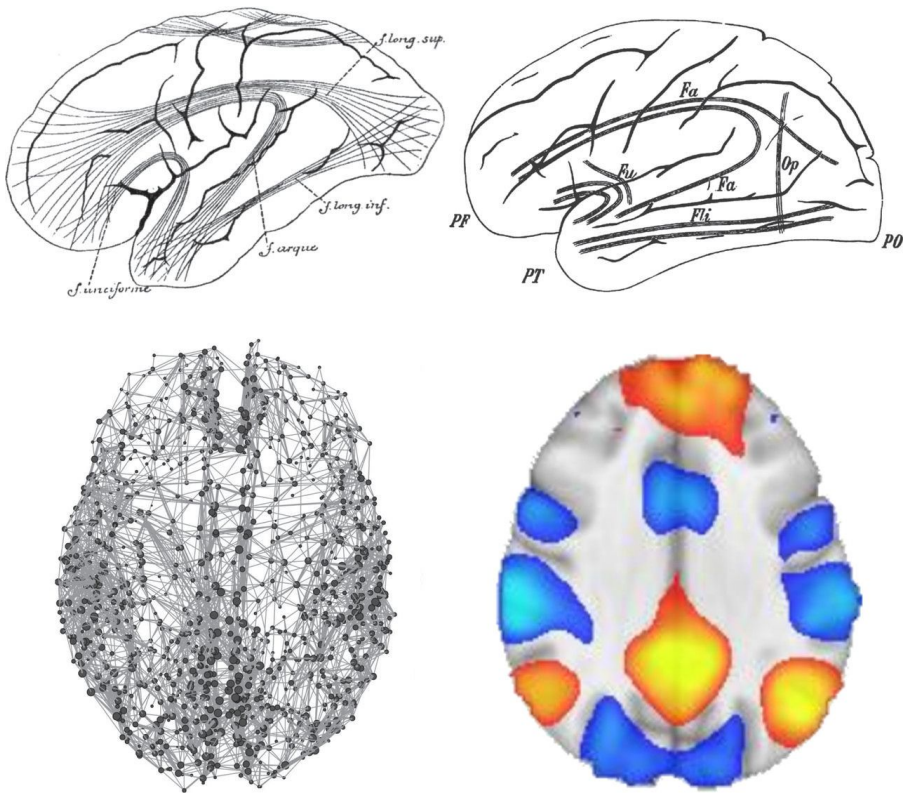
(Edwards et al., Neuroimage 2018)

Conectividad estructural:

- Conexiones cerebrales
- Ausencia de direccionalidad

Conectividad funcional:

- Patrones de activación similar
- Dependencia temporal
- Regiones anatómicamente separadas

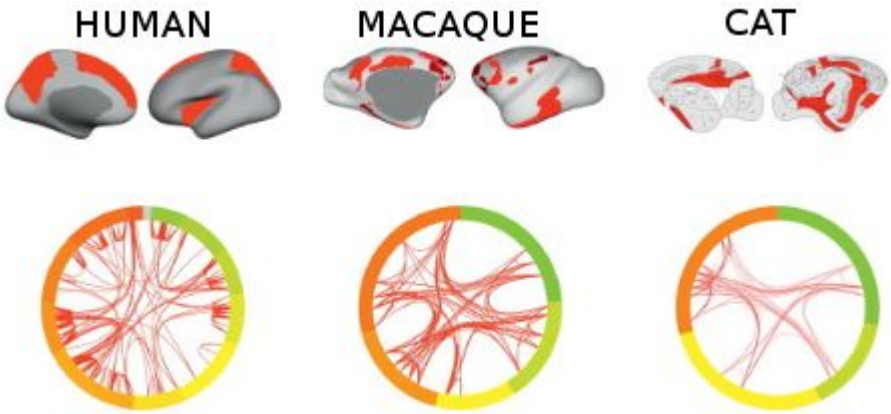


(Sporns, Phil Trans R Soc 2015)

ImaginEM

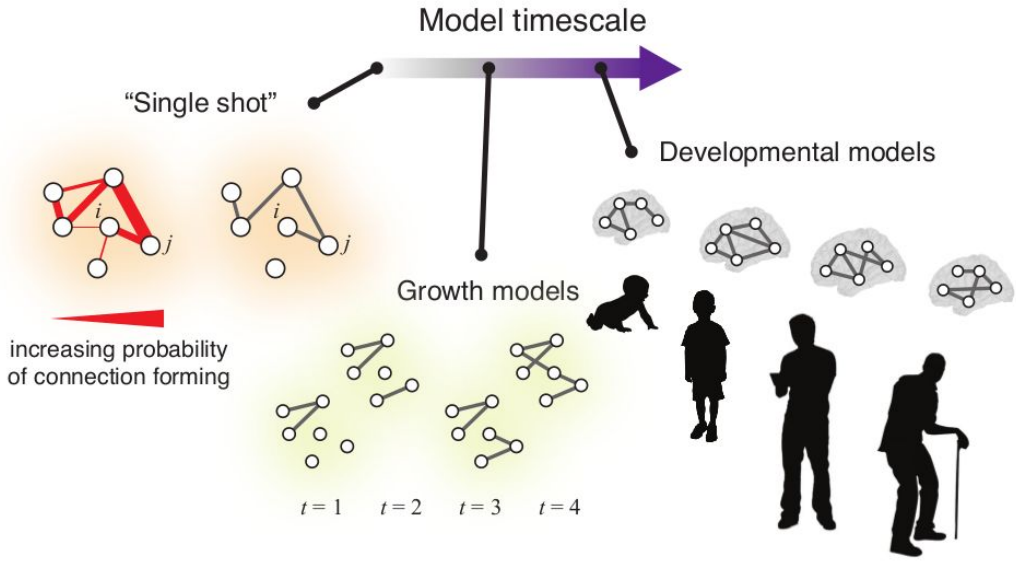
La complejidad del cerebro humano: **único y diferente**

(Van den Heuvel et al., Trends in cognitive science 2013)



- La red cerebral cambia según **vivencias** y **aprendizajes**

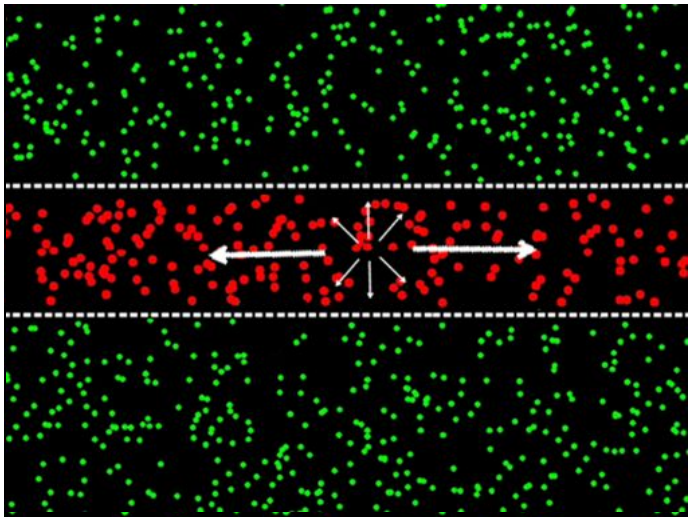
(Betzel et al., Journal of The Royal Society Interface 2017)



NEUROIMAGEN (dMRI)

- En la resonancia magnética (RM) las técnicas de difusión se basan en el movimiento de las moléculas de agua

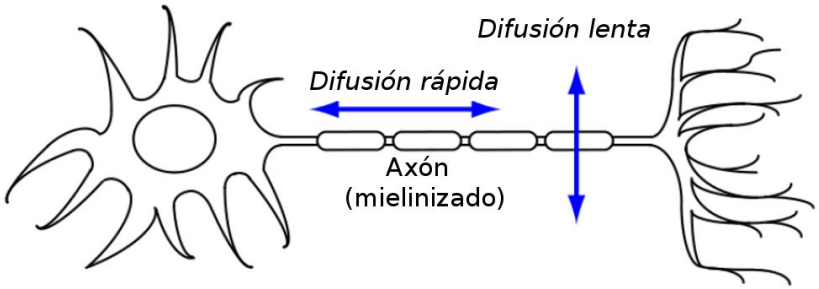
  (Mori et al., Annals of Neurology 1999)

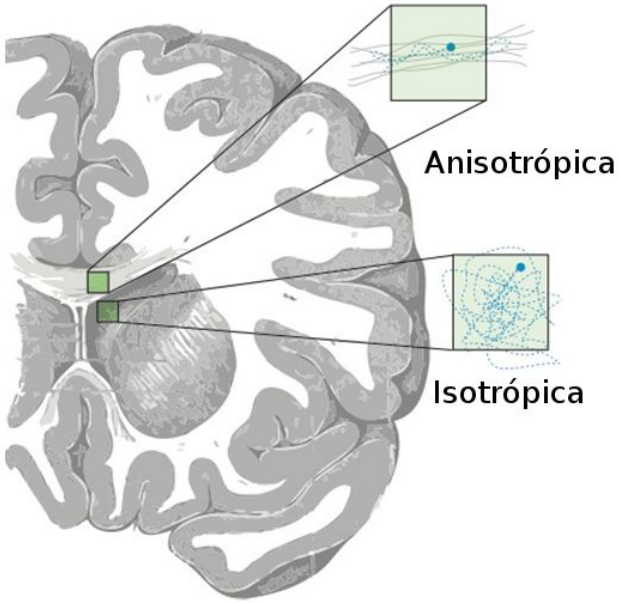


(Beaulieu C, NMR Biomed 2002)

- Permite caracterizar las trayectorias de sustancia blanca (SB) de forma no invasiva

  (Basser and Pierpaoli, J Magn Reson 1996)





$$\begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

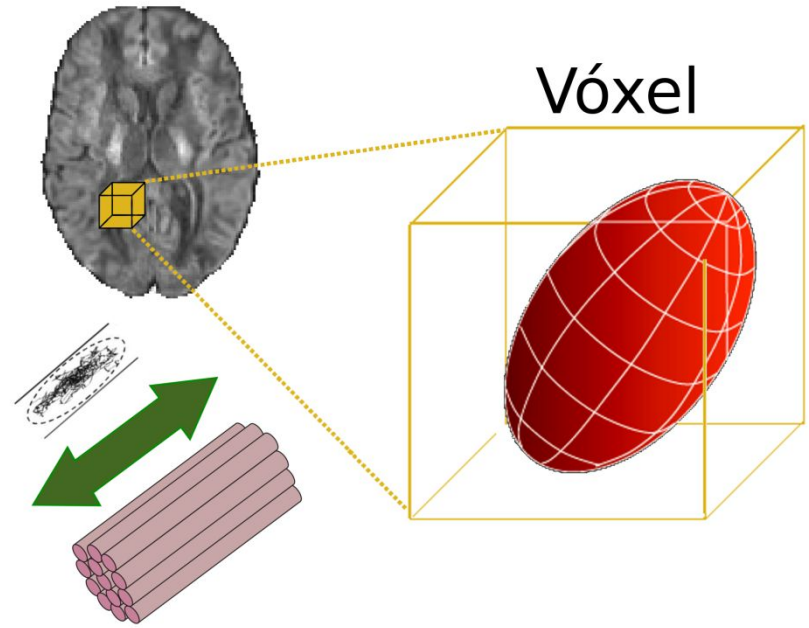
(Basser et al., Biophysical journal 1994)

- Indica direccionalidad y magnitud del fenómeno de la difusión

  (Alexander et al., Neurotherapeutics 2008)

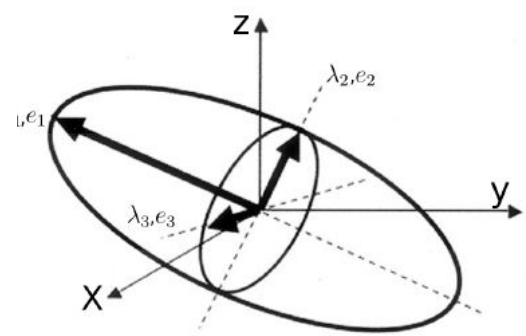
- Mínimo 6 imágenes potenciadas en difusión (DWI) para obtener una medida del tensor

(Jones, Magn Reson Med 2004)



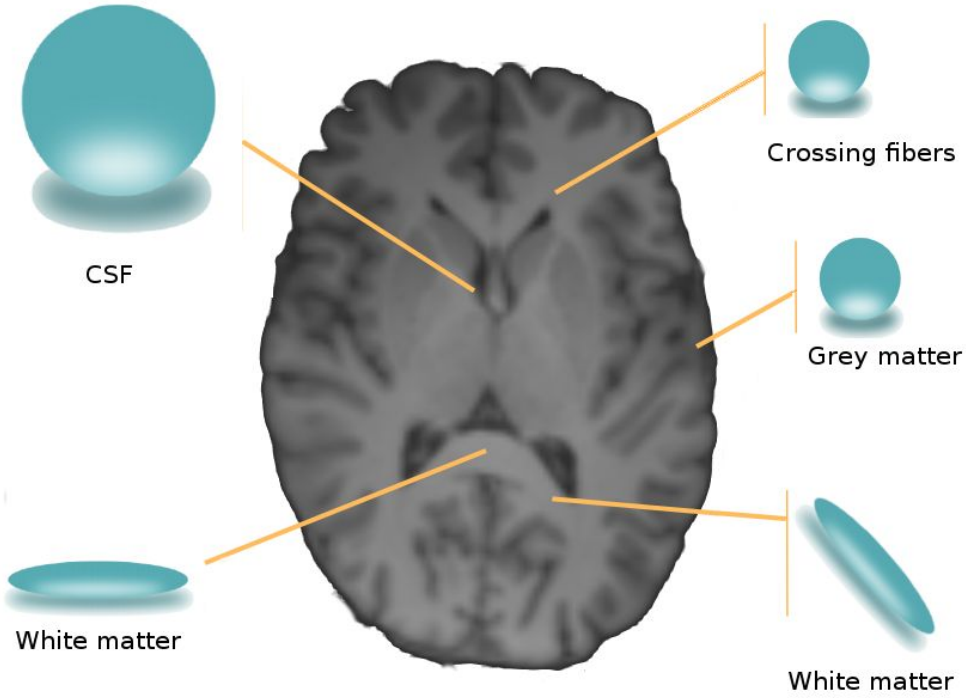
(0.00, 1.00, 0.00)

e_1: Vector propio principal
λ_1: Difusividad axial
λ_2, λ_3: Difusividad radial



(Jellison et al., AJNR 2004)

- Reconstruye haces de fibras con una única direccionalidad
  (Behrens et al., Neuroimage 2007)
- No resuelve cruce de fibras (70-90%): Sin dirección de máxima difusividad
  (Jeurissen, ISMRM 2010)
- El algoritmo se interrumpe en fibras con gran curvatura y zonas de baja FA
  (Eckstein et al., Neuroimage 2010)



ImaginEM

- Mide la señal de difusión intravóxel

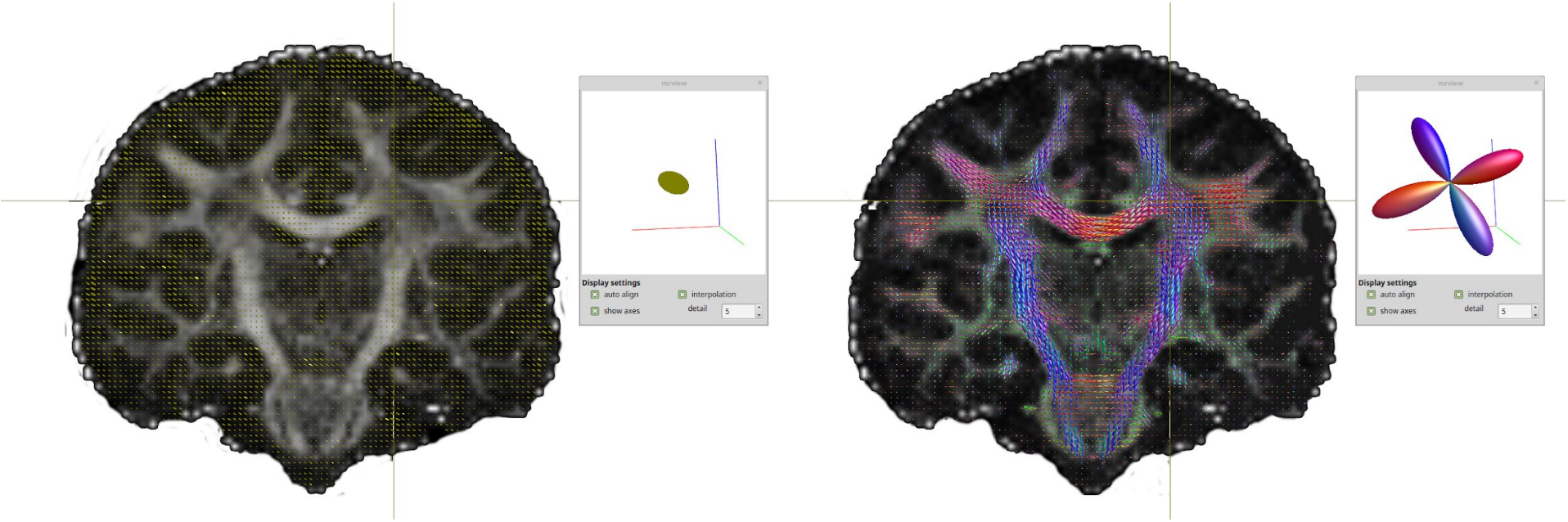
  (Descoteaux al., Magn Reson Med 2007)

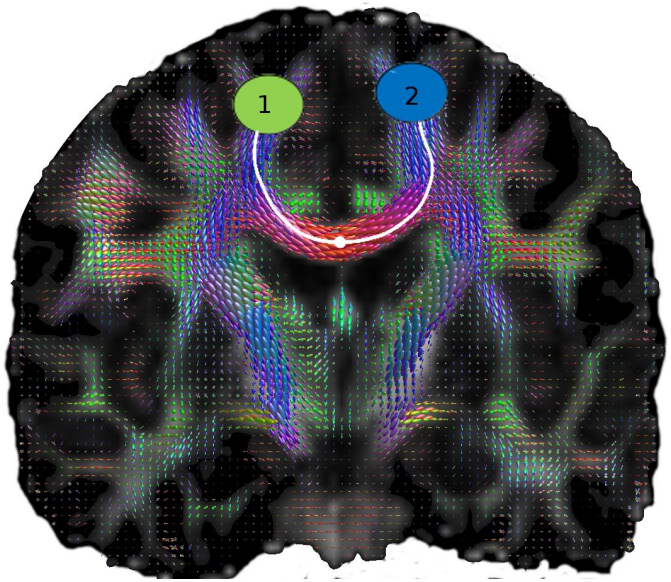
- Alto grado de resolución angular

  (Tuch , Magn Reson Med 2004)

- Permite descomponer diferentes tractos en regiones con **cruce de fibras**

  (Assemlal et al., Medical image analysis 2011)
  (O'Donnell and Westein, Neurosurg Clin 2011), (Tournier et al., Neuroimage 2007)





- Representación de la anatomía de la SB cerebral

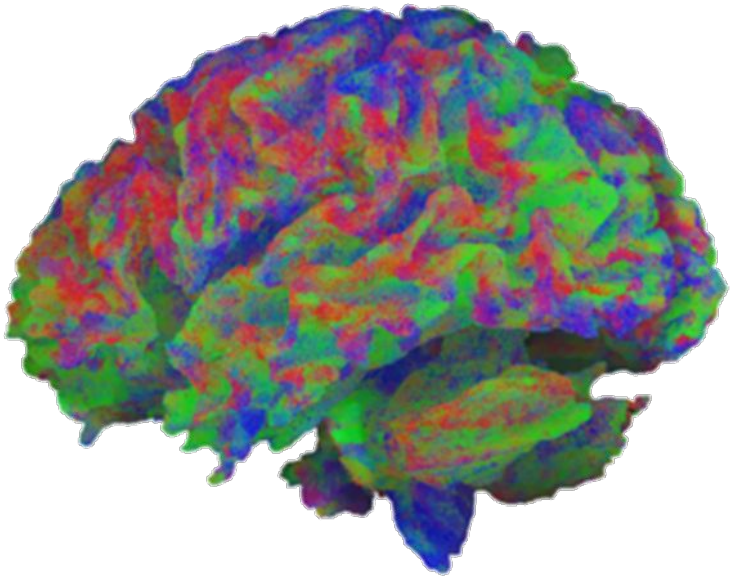
  (Golby et al., Neurosurgery 2011)

- Criterio de máxima difusión local: tractos o *streamlines*

- Permite cuantificar las características de la reconstrucción de los tractos de SB

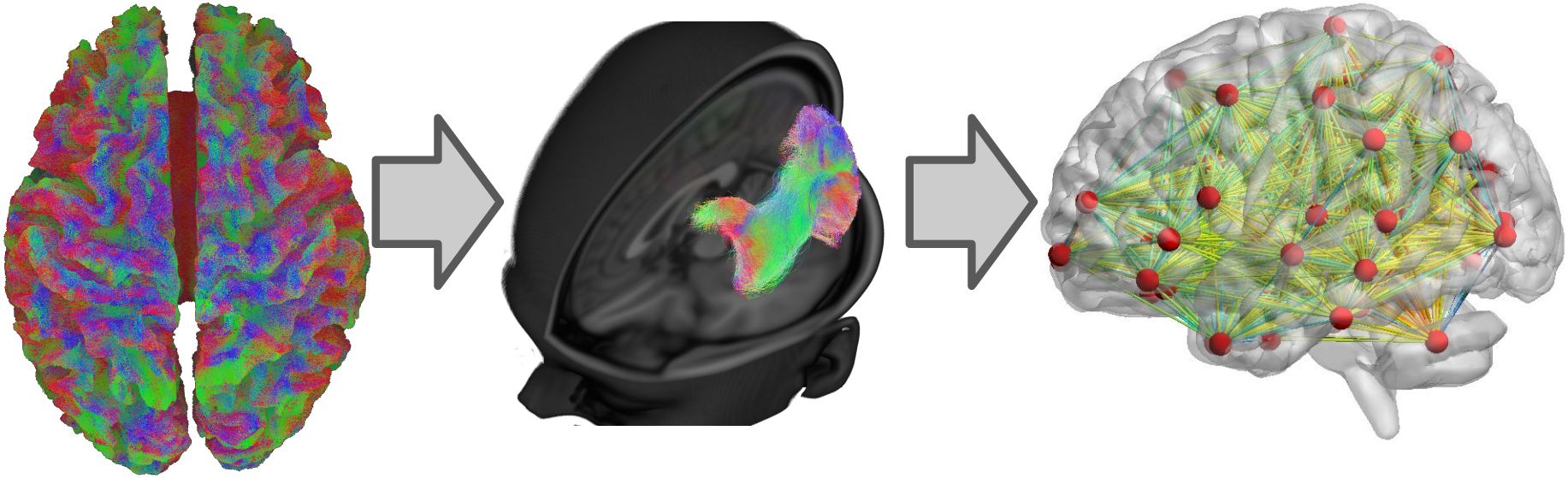
  Diferentes medidas: Tamaño, morfología, geometría, valores del tensor …

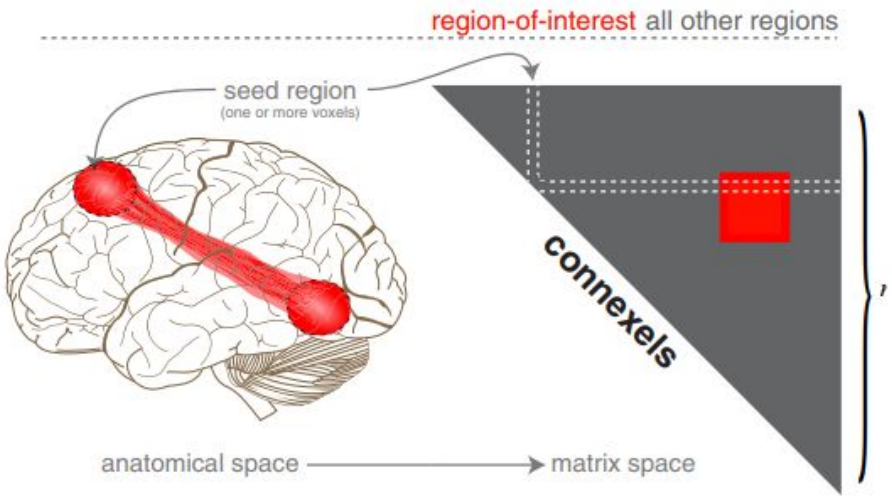
  (Wandell., Annual review of Neuroscience 2016)



- La dRM permite analizar la conectividad entre diferentes regiones cerebrales
  (Jbabdi and Johansen-Berg, Brain connectivity 2011)

- **Conectividad estructural:**
  Red compuesta por nodos (regiones de sustancia gris) y aristas que los conectan (tractografía)
  (Rubinov and Sporns, Neuroimage 2010)

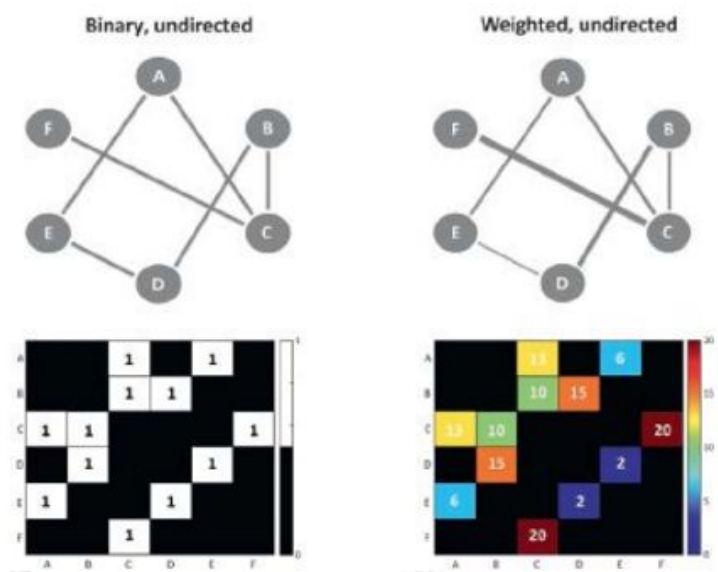




- **Construcción de la red cerebral**

<u>Matriz de adyacencia</u> (*N* x *N*)

1. Binaria: presencia o ausencia de conexión
2. Ponderada: densidad de conexión

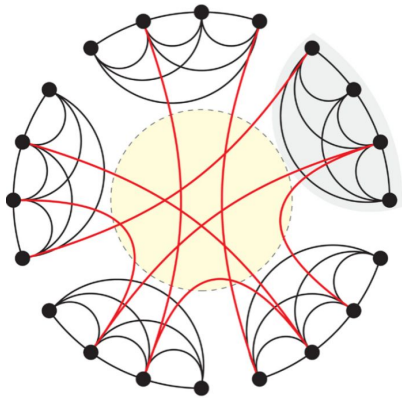


(Fundamentals of brain networks analysis 2016)
(Margulies et al., Neuroimage 2013)

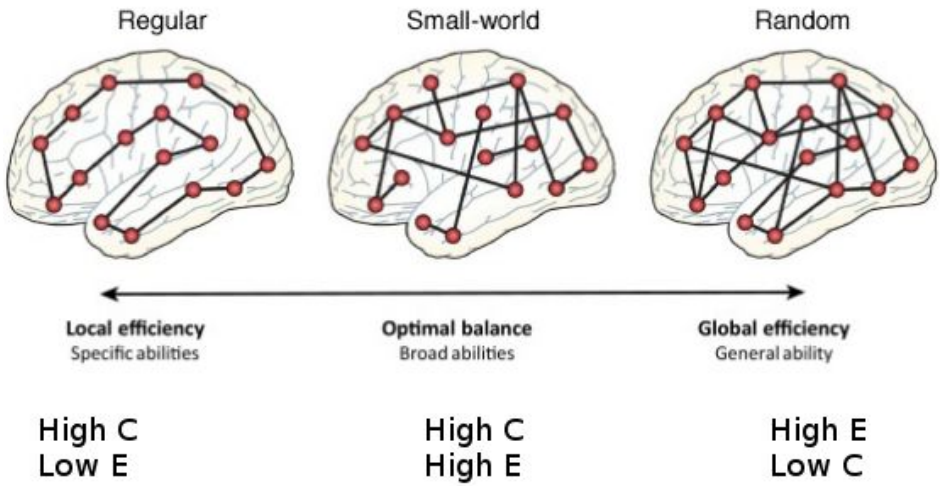
- Uso de modelos matemáticos para simplificar redes complejas
  (Rubinov and Sporns, Neuroimage 2010)

- Permite evaluar el conjunto de parámetros topológicos de la red: Transmisión del flujo de información
  (Bullmore and Sporns, Nature 2009), (Sporns, Network of the brain 2011)

- Cerebro sano: **alta eficiencia a bajo coste**. Estructuras modulares y presencia de nodos muy bien conectados (*hubs*)



(Sankowski et al., Front Cell Neurosci 2015)



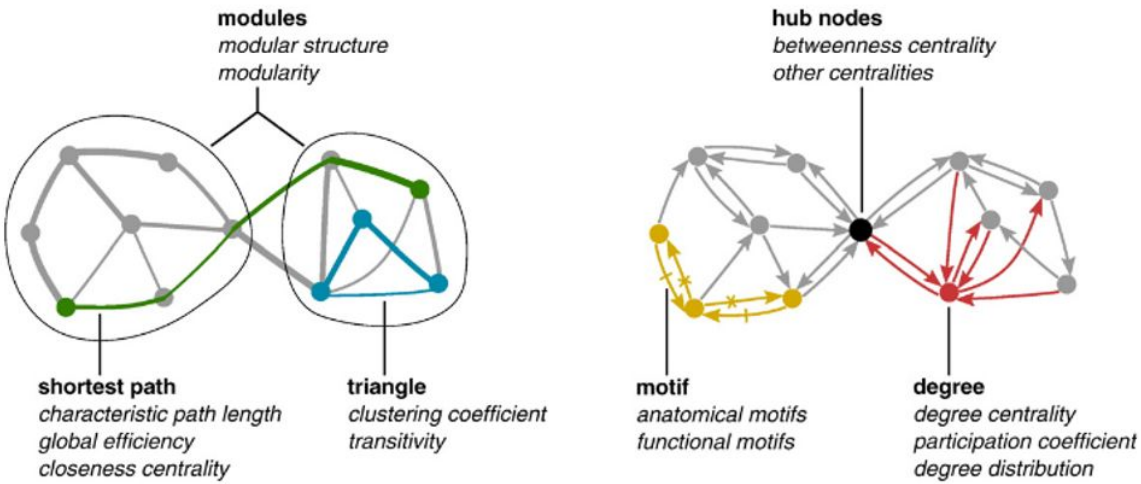
(Barbey, Trends in cognitive science 2017)

- Degree: número de aristas x nodo ("*hubs*")

- **Segregación** (*local efficiency, cluster coefficient and transitivity)*
  Agrupación de grupos de nodos = diferentes subsistemas

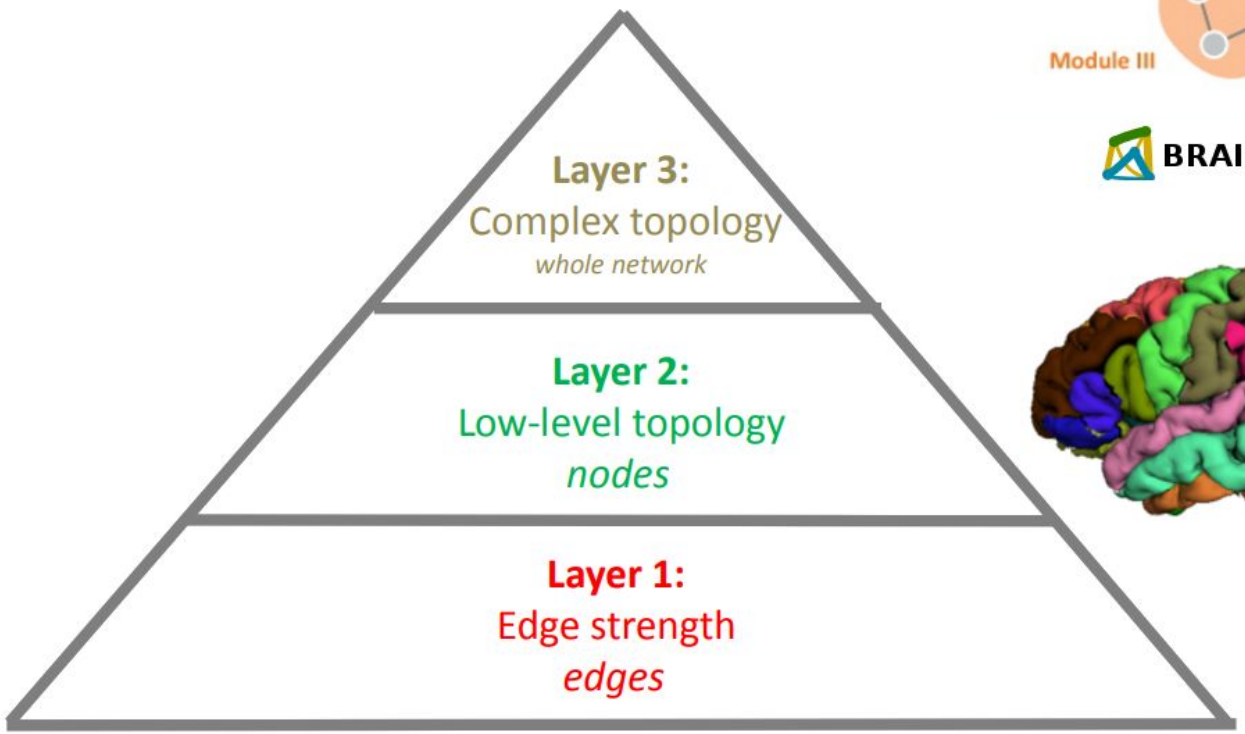
- **Integración** (*global efficiency and path length*)
  Rutas de flujo de información entre pares de regiones

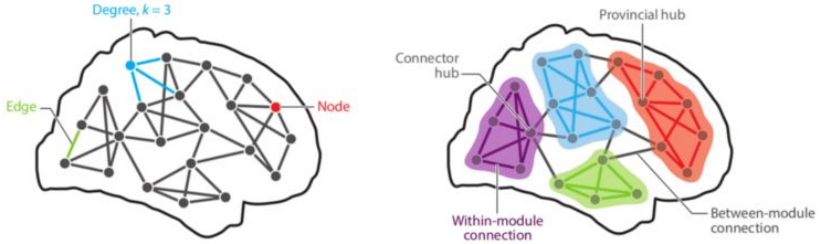
- Centralidad: Integradores de módulos

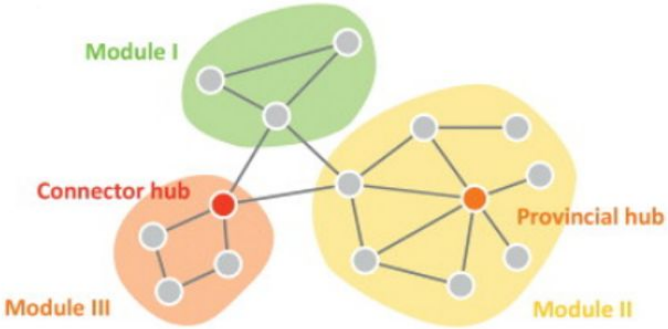


(Rubinov & Sporns., Neuroimage 2010)

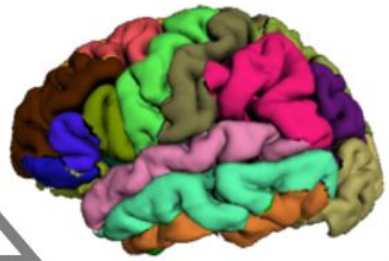
- Definir la topología de la red
- Buscar patrones anómalos
- Clasificación de características de las redes (ML, deep learning)

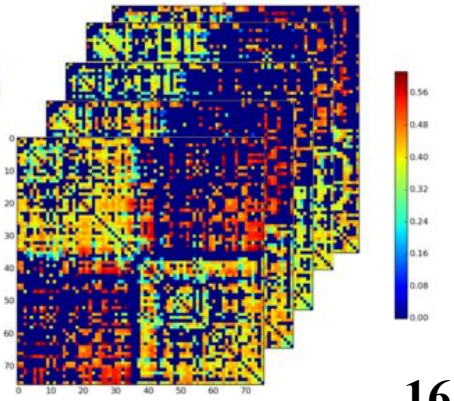






BRAIN CONNECTIVITY TOOLBOX





(Zalesky, HBM Educational Course 2017)

Artículo 1

Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis

Sara Llufriu and Eloy Martinez-Heras; Elisabeth Solana; Nuria Sola-Valls; Maria Sepulveda; Yolanda Blanco; Elena H. Martinez-Lapiscina; Magi Andorra; Pablo Villoslada; Alberto Prats Galino; Albert Saiz

Neuroimage: Clinical 2017; 13: 288–296

- Enfermedad desmielinizante y de naturaleza autoinmune
  (Calabresi, AAFP 2004)

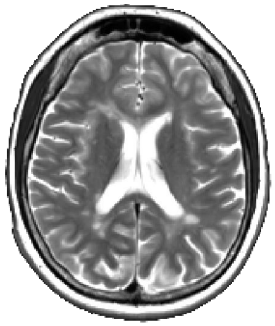
- Causa importante de discapacidad neurológica en gente joven

- 40-65% presentan alteraciones cognitivas: **Atención, funciones ejecutivas,** memoria episódica, memoria de trabajo y velocidad del procesamiento de la información
  (Chiaravalloti, Lancet Neurol 2008)

- Las lesiones en secuencias convencionales explican débilmente el grado de discapacidad física y cognitiva

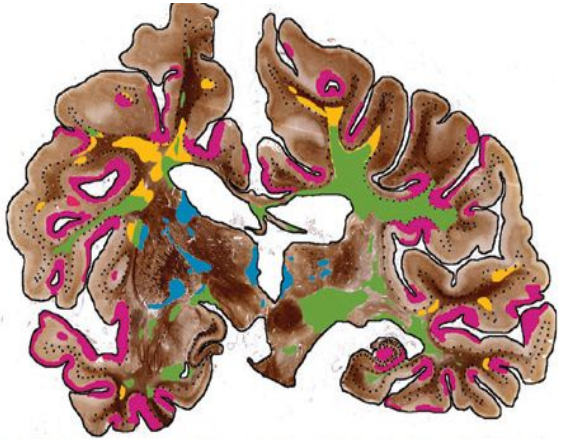
(Chiaravalloti, Lancet Neurol 2008)

(Filippi et al., Neurology 2010)



Secuencia potenciada en T2

Secuencia FLAIR



Daño del tejido no visible en RM convencional

(Lassman, Brain Pathol 2005), (Geurts et al., Lancet Neurol 2012)

- Red menos eficiente y con menor capacidad para intercambiar y procesar información

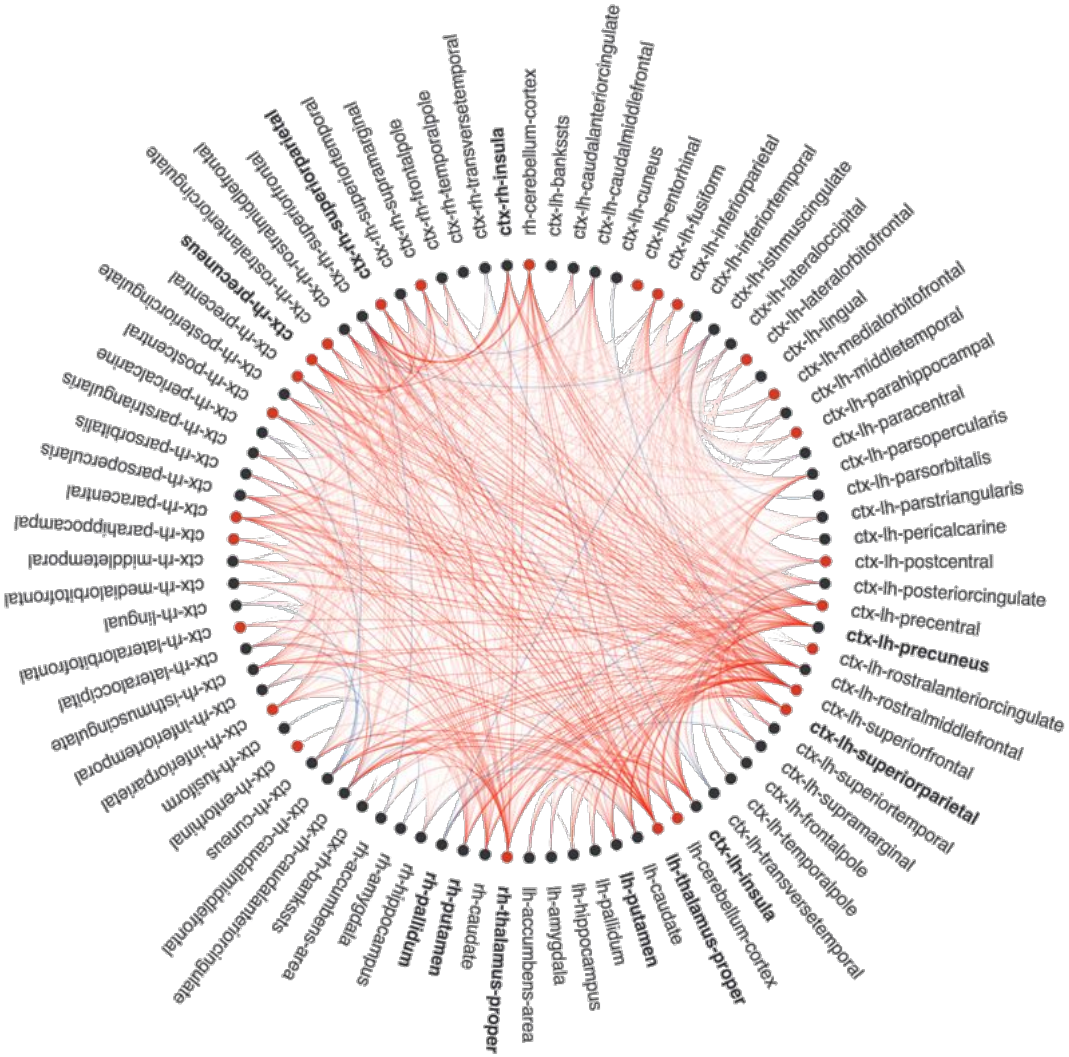
	Pacientes con EM (n=72)	Voluntarios sanos (n= 38)	*p*
Fortaleza	22.64 (2.20)	23.63 (2.24)	0.028
Transitividad	**0.33 (0.02)**	**0.34 (0.02)**	**0.001***
Eficiencia global	**0.36 (0.02)**	**0.38 (0.02)**	**<0.001***
Asortatividad	-0.02 (0.02)	-0.03 (0.02)	0.193
Camino más corto	3.05 (0.17)	2.92 (0.15)	<0.001*
Centralidad	**32.58 (4.55)**	**32.47 (5.32)**	**0.906**

$p < 0{,}008$ Corrección por Bonferroni

- *Hubs* en cortex parietal asociativo, ínsula derecha y núcleos de sustancia gris. Respecto a la muestra control: Globo pálido e ínsula izquierda nuevos *hubs*

- El 31% (26) de los nodos tienen una **menor fortaleza** de conexión en pacientes
- El 23% (793) de las conexiones tienen un **menor FA**
- El 1% (24) de las conexiones incrementan el FA

  p<0,05, corregido por FDR



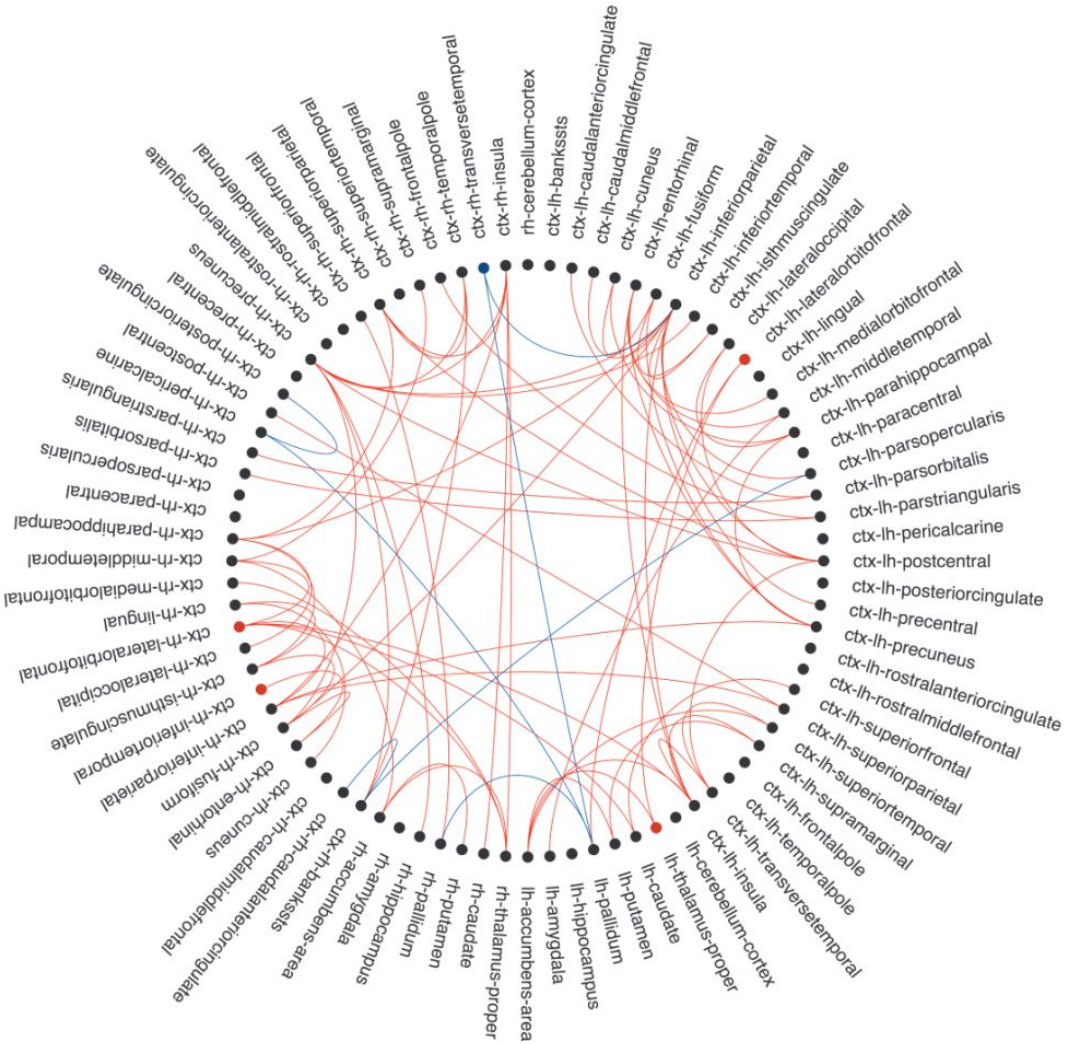
ImaginEM

Asociación con peor rendimiento en zAtención

- Disminución de la fortaleza de algunos nodos:
  Córtex orbitofrontal bilateral, córtex temporal inferior derecha y tálamo izquierdo

- Disminución del FA
  r entre 0,38 y 0,55, $p < 0.05$
  Conexiones frontoparietales, ínsula y SG subcortical

- Mayor FA
  r entre -0,40 y -0,47, $p < 0.05$
  Conexiones del córtex cingulado, córtex frontal y occipital

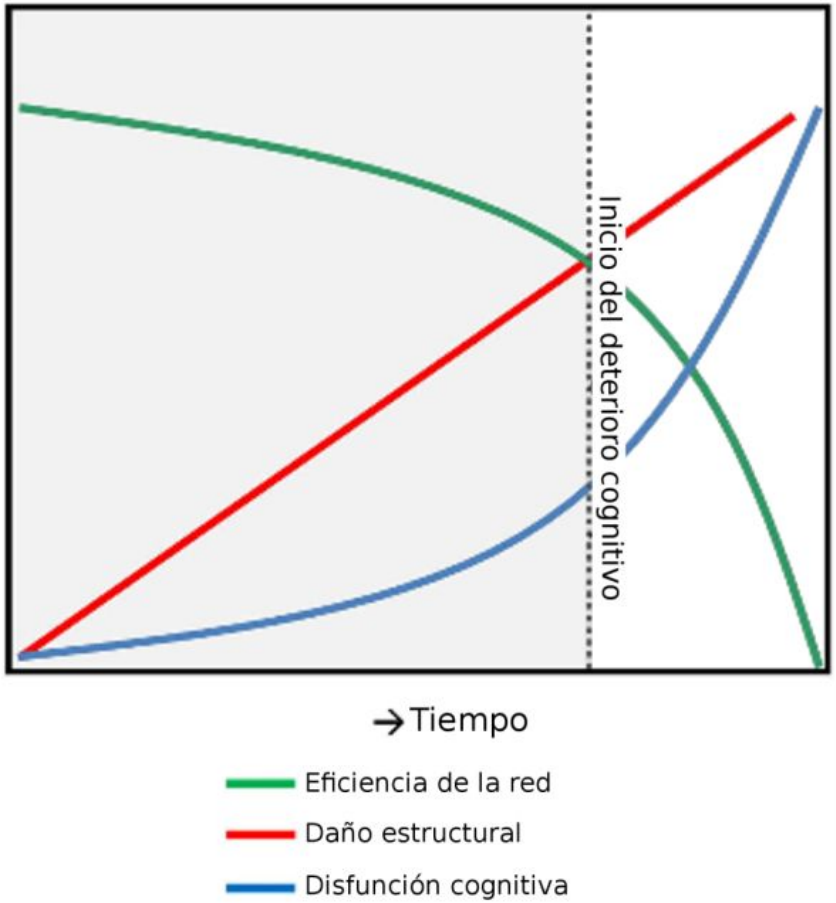


- Los pacientes con EM tienen menor capacidad para intercambiar y procesar información en la red cerebral
  (Shu et al., Cerebral cortex 2011), (He et al., Brain : a journal of neurology 2009)
- **Daño difuso generalizado** de la red cerebral en pacientes con EM
  (Llufriu et al., Multiple sclerosis 2014)
- Redes estratégicas que incluyen **regiones frontoparietales, SG subcortical e ínsula** son críticas para el rendimiento en atención y funciones ejecutivas
- Posibles mecanismos de reestructuración cerebral (incremento FA) en fases iniciales de la enfermedad
  (Théaudin et al., Neuroradiology 2012), (Ibrahim et al., Neuroradiology 2011)

- Mecanismos de reorganización estructural & funcional en etapas tempranas de la enfermedad

(Rocca et al., Lancet Neurology 2015)

(Rocca et al., Brain structue & function 2016)



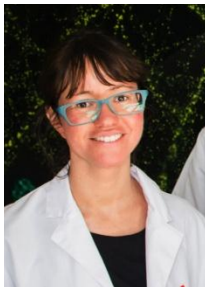
- **Colapso de la red:** La red es incapaz de funcionar con normalidad y el deterioro cognitivo se desarrolla

(Schoonheim et al., Frontiers in neurology 2015)

Daño estructural bajo → Eficiencia alta
Progresión del daño estructural → Menor eficiencia

Conectividad estructural

Thanks for your attention



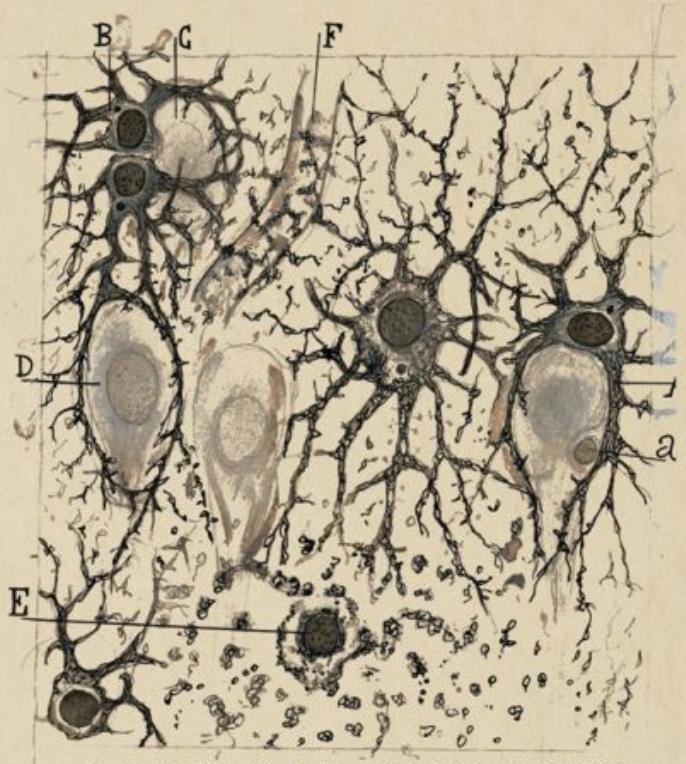
Sara Llufriu
Elisabeth Solana

Neuroradiología
Nuria Bargalló
Joan Berenguer
Teresa Pujol

Unidad Neuroinmunología-EM
Albert Saiz
Francesc Graus
Nuria Solá
Maria Sepúlveda Yolanda Blanco
Eugenia Martínez
Helena Ariño
Montse Artola
Ana Hernando
Carmen Montejo

Visual Pathway Lab
Elena H. Martínez
Magí Andorrà
Irati Zubizarreta
Irene Pulido
Pablo Villoslada

Neuroanatomía
Alberto Prats



Cortesía Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid ©2017 CSIC

"Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas; es menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo e infundirles nobles y elevadas inquietudes"

Santiago Ramon y Cajal