



**UST**  
FACULTAT DE CIÈNCIES  
I TECNOLOGIA  
**UVIC-UCC**

## **TREBALL FINAL DE GRAU**

*Descomposició harmònica del connectoma  
humà per caracteritzar l'activitat elèctrica  
del cervell*

Mariona Forcada Romeu

**Grau en Enginyeria Biomèdica**

Tutor/a: Laura Dempere Marco

Vic, Setembre de 2019



## AGRAÏMENTS

---

Cal agrair a la Dra. Selen Atasoy de la University of Oxford que hagi proporcionat la matriu de connectivitat d'un subjecte per a comparació amb els nostres resultats.

També agrair al Dr. Thomas Yeo i a Wu Jianxiao de la National University of Singapore el recolzament que han ofert en relació al mapatge entre coordenades MNI i fsaverage de FreeSurfer.

## RESUM

---

Un dels reptes actuals en l'àmbit de la neurociència és entendre la relació que hi ha entre l'estructura del cervell i l'activitat cerebral. En aquest Treball de Fi de Grau s'ha treballat amb la següent hipòtesi: si els harmònics emergeixen de forma natural en sistemes en què hi ha propagació de senyals i condicions de contorn fixes, perquè no poden servir per mostrar-nos com es relacionen les funcions i les estructures cerebrals? A partir d'aquesta pregunta i seguint el procediment explicat en l'article d'Atasoy et al. [1] s'ha definit l'objectiu: calcular i visualitzar els harmònics del connectoma humà duent a terme i ampliant la metodologia proposada en el treball de referència a atlas públics. Aquesta metodologia ha de permetre obtenir una base adequada per caracteritzar els patrons espaciotemporals d'activitat cerebral a gran escala.

Determinant la superfície cortical d'una imatge de ressonància magnètica i les fibres corticals d'una imatge per tensor de difusió s'obté el connectoma a partir del qual es generen els harmònics de connectoma

Les dades s'han obtingut a partir de dos atlas. El primer consta de la superfície cortical obtinguda per una imatge MRI formada per una mitjana de 1.000 subjectes i, el segon esta format directament per les fibres corticals extretes per tractografia d'una imatge DTI generada per la mitjana de 1.200 subjectes.

Els softwares Freesurfer i DSI Studio han sigut utilitzats per mostrar les dades i adequar-les al mateix sistema de coordenades, en aquest cas, s'han fet servir les coordenades MNI. A partir d'aquí, s'ha programat un codi en Matlab per tractar les dades en MNI i seguir cada un dels passos que al final han portat als harmònics del connectoma.

Efectivament, els harmònics del connectoma mostren els patrons espaciotemporals sempre i quan s'utilitzi un llinar adequat per definir les connexions en la matriu d'adjacència i s'elimini la part del cos callós.

**Paraules Clau:** Harmònics del Connectoma, Laplaciana del Graf, Imatge per Tensor de Difusió, Imatge de Ressonància Magnètica, Fibres Corticals, Superfície Cortical, Activitat Cerebral.

## ABSTRACT

---

One of the current challenges in the field of neuroscience is to understand the relationship between brain structure and brain activity. In this Degree Final Project, we have worked with the following hypothesis: if the harmonics emerge naturally in systems where there is a spread of signals and boundary conditions, because they cannot serve to show how are related Functions and brain structures? Based on this question and following the procedure explained in the article by Atasoy et al. [1] the objective has been defined: to calculate and visualize the harmonics of the human connectoma carrying out and extending the methodology proposed in the work of reference to public atlases. This methodology should allow to obtain a suitable base to characterize the spatio-temporal patterns of large-scale brain activity.

Determining the cortical surface of a magnetic resonance imaging and the cortical fibers of an image by diffusion tensor obtains the connectoma from which the connectome harmonics are generated.

The data were obtained from two atlases. The first consists of the cortical surface obtained by an MRI image formed by an average of 1,000 subjects and the second is formed directly by the cortical fibers extracted by tractography of a DTI image generated by the average of 1,200 subjects.

The Freesurfer and DSI Studio software have been used to display the data and adapt them to the same coordinate system, in which case the MNI coordinates has been used. From here, a code has been programmed in Matlab to treat the data in MNI and follow each one of the steps that in the end have taken to the connectome harmonics.

Indeed, the harmonics of the connectoma show spatio-temporal patterns as long as an appropriate threshold is used to define the connections in the adjacency matrix and the part of the callous body is eliminated.

**Key Words:** Connectome Harmonics, Graph Laplacian, Diffusion Tensor Imaging, Magnetic Resonance Imaging, Cortical Fibers, Cortical Surface, Brain Activity.

# ÍNDEX

---

<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1. MOTIVACIÓ</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2. OBJECTIUS</b> .....	<b>11</b>
<b>2. ESTAT DE L'ART</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1. CARACTERITZACIÓ DE L'ACTIVITAT ELÈCTRICA CEREBRAL</b> .....	<b>12</b>
2.1.1. MICROCIRCUITS vs. MODELS A GRAN ESCALA DEL CERVELL.....	12
2.1.2. NEUROFISIOLOGIA vs. NEUROIMATGE.....	12
2.1.3. ACTIVITAT ELÈCTRICA CEREBRAL: EMERGÈNCIA DE PATRONS ESPACIOTEMPORALS.....	15
2.1.4. ACTIVITAT CEREBRAL ESTRUCTURADA I CONECTOMA: DIÀLEG ENTRE ESTRUCTURA I FUNCÍO CEREBRAL.....	16
2.1.4.1. El conectoma: connectivitat estructural i funcional.....	17
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1. MARC CONCEPTUAL: HARMÒNICS DEL CONECTOMA (Atasoy et al. 2006)</b> 19	
3.1.1. EXTENSIÓ DE LA DESCOMPOSICIÓ DE FOURIER.....	20
3.1.2. IMPLEMENTACIÓ DEL MÈTODE.....	23
<b>3.2. EXTENSIÓ DEL MÈTODE FENT ÚS D'UN ATLES ANATÒMIC I D'UN ATLES DE TRACTOGRAFIA</b> .....	<b>25</b>
3.2.1. ATLES ANATÒMIC I PARCEL·LACIÓ DEL CÒRTEX CEREBRAL.....	25
3.2.2. ATLES DE TRACTOGRAFIA.....	27
3.2.3. DETERMINACIÓ DE LA Matriu DE CONNECTIVITAT.....	29
3.2.3.1. Sistema de coordenades.....	29
3.2.3.2. Matriu d'adjacència.....	31
3.2.3.3. Obtenció dels harmònics del conectoma.....	31

<b>4.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>32</b>
4.1.	MATRIU D'ADJACÈNCIA.....	32
4.2.	HARMÒNICS DEL CONECTOMA.....	33
4.3.	COMPARACIÓ AMB HARMÒNICS ATASOY et al. [2] .....	37
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>40</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSIÓ I TREBALL DE FUTUR.....</b>	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b>REFERÈNCIES.....</b>	<b>44</b>

## ÍNDIX DE FIGURES

---

Figura 1. Superposició del cervell humà amb les xarxes funcionals identificades a partir dels paradigmes basats en tasques cognitives creant les xarxes en estat de repòs. Imatge modificada de [3]. .....	16
Figura 2. Modes de connectivitat cerebral. A la part superior es mostren els esbossos de la connectivitat estructural (vies de fibra), la connectivitat funcional (correlacions) i la connectivitat efectiva (flux d'informació) entre les quatre regions del cervell de l'escorça. A la part inferior es mostren les matrius de connexions estructurals binàries (esquerra), informació mútua simètrica (mig) i entropia de transferència no simètrica (dreta). Imatge modificada de [17]. .....	18
Figura 3. Flux de treball per a la construcció del model de conectoma a macroescala. S'inicia trobant la superfície cortical a partir d'una imatge MRI i les fibres corticals a partir d'una imatge DTI. La superfície cortical i les fibres corticals s'ajunten i es tracten per obtenir els harmònics del conectoma. Imatge modificada de [2]. .....	20
Figura 4. Exemples dels 20 harmònics de conectoma de freqüències més baixes. A l'esquerra hi ha el número d'ona i a la dreta els patrons espacials d'oscil·lacions síncrones estimades pels vectors propis del conectoma Laplacà. Imatge modificada de [2]. .....	22
Figura 5. Superfícies lh.white i rh.white del subjecte "fsaverage5" mostrades en Matlab una vegada canviades del format NifTi al format GifTi. ....	26
Figura 6. A l'esquerra projecció de la plantilla HCP – 842 i a la dreta la mateixa amb el les fibres corticals d'associació anomenades AF_L solapat. ....	28
Figura 7. Visió general de l'atles estructural de la connectivitat mitjana classificats en les vies de projecció, associació, comissura, del cerebel, del tronc cerebral i dels nervis cranials. Cada ruta conté milers de trajectòries que mostren les connexions representatives dels 842 subjectes entre regions del cervell en un espai estàndard. Les trajectòries estan projectades en color per l'orientació local (vermell: esquerra-dreta, verd: anterior-posterior, blau: inferior-superior). Imatge modificada de [22]. .....	29



Figura 8. (a) Els harmònics del connectoma generats a partir de la matriu d'adjacència que té en compte totes les connexions majors a 0, i (b) els harmònics del connectoma on les connexions només tenen importància quan són majors a 0,02. A la part dreta de cada harmònic es mostren els patrons espacials d'oscil·lacions síncrones estimats pels vectors propis del connectoma Laplaciana. .... 35

Figura 9. (a) Els harmònics del connectoma generats a partir de la matriu d'adjacència que té en compte totes les connexions majors a 0 i sense el cos callós, i (b) els harmònics del connectoma on les connexions només tenen importància quan són majors a 0,02 i sense el cos callós. A la part dreta de cada harmònic es mostren els patrons espacials d'oscil·lacions síncrones estimats pels vectors propis del connectoma Laplaciana. .... 37

Figura 10. Visualització dels harmònics del connectoma generats a partir de la matriu d'adjacència proporcionada per Atasoy et al. [2] i sense el cos callós. A la part dreta de cada harmònic es mostren els patrons espacials d'oscil·lacions síncrones estimats pels vectors propis del connectoma Laplaciana..... 38

## 1. INTRODUCCIÓ

---

La periodicitat, l'oscil·lació, el ritme cíclic i el procés cíclic són sinònims que es refereixen al mateix fenomen físic. La periodicitat és el terme preferit en l'àmbit de les ciències socials i de la terra, en canvi, l'oscil·lació i els generadors cíclics són els preferits de la física. Fins fa relativament poc temps, els neuròlegs i els neurocientífics quan es referien a patrons cerebrals utilitzaven el terme "ritmes cerebrals". L'ús del terme oscil·lació en el món de la neurociència és força recent i amb la investigació cerebral que hi ha hagut aquests últims anys es pot afirmar que té una funció força complexa a l'hora d'entendre el funcionament del cervell. No obstant això, es mantenen les característiques fonamentals dels fenòmens oscil·latoris observats en altres sistemes físics [1].

En els darrers anys s'ha suggerit que les xarxes funcionals del cervell humà poden ser descrites en funció de patrons harmònics, omnipresents en tota la natura, i derivats de l'anatomia de l'escorça cerebral humana, en particular, del conectoma. [2].

En aquest treball investiguem una tècnica que es pot interpretar com una generalització de la descomposició de Fourier al conectoma humà oferint una nova representació de l'activitat cortical en funció dels harmònics del conectoma. Cal apuntar que les xarxes oscil·latòries del cervell en estat de repòs (en la Secció 1.2.3 del treball es descriuen aquestes xarxes i la seva rellevància en la neurociència) coincideixen amb els patrons d'oscil·lacions harmòniques de certes freqüències [2]. Aquesta definició particular vincula implícitament les dimensions de l'espai i del temps en la dinàmica cerebral i la seva anatomia subjacent [3].

En l'estudi present, basant-nos en la metodologia d'Atasoy et al. [2], s'han generalitzat els resultats allí presentats tot fent servir atlas estructurals i de connectivitat per tal d'obtenir els harmònics del conectoma. El paradigma ha sigut implementat relacionant les superfícies corticals i les fibres corticals i trobant la descomposició espectral (donada pels valors i els vectors propis del laplacà del conectoma), obtenint així els harmònics del conectoma.

## 1.1. MOTIVACIÓ

El tema triat per aquest projecte prové del meu interès en la recerca computacional i la neurociència. Des del moment en el qual se'm va explicar aquest projecte, vaig sentir-hi una connexió especial ja que anteriorment havia treballat amb els harmònics generats en una corda d'instrument. A més, al llarg de la carrera no he treballat amb neuroimatge, sinó que només en el projecte final de l'assignatura titulada "Biomedical Image Processing" vaig tractar alguns aspectes bàsics. Per tant vaig pensar que ara tenia la oportunitat d'aplicar-ho en l'àmbit de l'enginyeria biomèdica.

La pregunta que em vaig fer va ser: si a la natura apareixen harmònics a qualsevol lloc on hi ha oscil·lacions o vibracions, perquè no es pot estudiar l'activitat cerebral, la qual sabem del cert que s'hi generen oscil·lacions, de la mateixa manera?

La idea d'analitzar i avaluar el cervell descomponent-lo en harmònics em va suposar un repte interessant en el qual em volia endinsar per veure del cert si "dins del nostre cap apareixen els harmònics que es formen quan es toca la guitarra".

## 1.2. OBJECTIUS

L'objectiu general del Treball Final de Grau és profunditzar en la hipòtesi que els harmònics, els quals emergeixen en tot tipus d'oscil·lacions de la natura, també poden servir per caracteritzar l'activitat cerebral. En aquest estudi, els harmònics deriven del conectoma, tot basant-se en la idea que l'estructura i la funció cerebral estan íntimament relacionades.

La intenció és trobar el conectoma humà i els seus harmònics, procés que pren diversos objectius per tal d'obtenir el general:

1. Buscar informació sobre què s'ha de fer i com està aquest àmbit actualment.
2. Obtenir les dades o imatges.
3. Tractar les dades i desenvolupar un codi per aconseguir els harmònics del conectoma.
4. Visualitzar els harmònics i comparar-los amb uns d'exemple.
5. Interpretar els resultats.

## 2. ESTAT DE L'ART

---

La ciència té com a objectiu identificar lleis, regles o principis fonamentals que aportin sentit a les interaccions entre els elements que participen en els fenòmens naturals i, expressar-los mitjançant equacions matemàtiques. Quan es tracta d'entendre el cervell, la neurociència encara ha de descobrir els principis fonamentals que uneixin l'estructura, la funció i l'experiència subjectiva del cervell [3].

### 2.1. CARACTERITZACIÓ DE L'ACTIVITAT ELÈCTRICA CEREBRAL

#### 2.1.1. MICROCIRCUITS vs. MODELS A GRAN ESCALA DEL CERVELL

L'activitat cerebral conté un elevat nombre d'escala espacials que van des de microcircuitos locals fins a xarxes del cervell. L'electrofisiologia ha intentat comprendre les regions cerebrals localitzades mitjançant l'aplicació de mètodes reduccionistes, és a dir, analitzant neurones individuals amb estímuls ben controlats. D'aquesta manera s'ha obtingut una perspectiva sobre els principis operatius de les cèl·lules del cervell i les regions mitjançant la quantificació de les respostes cerebrals a partir de variables sensorials i de comportament. A més, també ha fet que prengui més importància la hipòtesis de que les computacions locals es poden entendre de forma aïllada i que les interaccions entre àrees consisteixen en la transferència de *bits* d'informació encapsulats amb jerarquies de processament. D'altre banda, hi ha proves que suggereixen que les poblacions localitzades integren senyals extrínseques i intrínseques, formant patrons distribuïts d'activitat coherent, per tant, els estats cognitius poden ser irreductibles per a components aïllats. En general, l'activitat a les regions distribuïdes influeix en el processament actiu de senyals sensorials i de comportament a tot el cervell [4].

#### 2.1.2. NEUROFISIOLOGIA vs. NEUROIMATGE

L'escala histològica és el nivell que es prefereix per a un gran nombre d'estudis anatòmics, patològics, farmacològics, d'immunoquímica i moleculars. No obstant això, els estudis neurofisiològics es realitzen majoritàriament als nivells cel·lulars (moleculars)

o de sistemes. El nivell cel·lular o molecular descriu la biologia de les cèl·lules nervioses i les seves sinapsis tenint en compte els camins genètics i de senyalització de la funció neuronal, mentre que el nivell de sistemes implica la localització de processos cerebrals que correlacionen l'activitat neuronal amb la sensació, la codificació motriu, les emocions i la cognició [5].

Quan s'estudia l'activitat de microcircuits es fan servir tècniques que van des de la neurofisiologia amb elèctrodes per a determinar l'activitat de neurones individuals fins al potencial de camp local (*Local Field Potential*, LFP). A mesura que es va ampliant l'escala del circuit apareixen tècniques com l'electroencefalograma intracortical i, finalment, apareix la neuroimatge, la qual considera regions àmplies i activitat distribuïda en el cervell.

Depenent del mètode d'enregistrament en la neurofisiologia (des del nivell cel·lular o molecular fins a l'estudi de conjunts relativament petits de neurones), els neurocientífics disposen d'un seguit de tècniques d'enregistrament d'activitat elèctrica que inclouen l'electroencefalograma (*Electroencephalography*, EEG), l'electrocorticograma (*Electrocorticogram*, ECoG) i el potencial de camp local (*Local Field Potential*, LFP), tot i que totes aquestes mesures es refereixen al mateix procés biofísic [6].

Els LFP tenen una importància creixent en les investigacions neurofisiològiques. Aquests complementen les gravacions de potencials d'acció mitjançant l'activitat d'indexació rellevant per als senyals EEG, magnetoencefalogràfics i hemodinàmics (*Functional Magnetic Resonance*, fMRI). A més, estudis recents suggereixen que els LFP reflecteixen l'activitat dins de dominis molt petits de diversos centenars de micròmetres [7].

Dintre de la neuroimatge, destaca la ressonància magnètica que es pot dividir en dues branques: *estructural*, la qual és no invasiva i utilitza el fenomen de la ressonància magnètica per obtenir informació sobre l'estructura i composició del cos analitzat sent processada per ordinador i transformada en imatges i, per tant, permet determinar aspectes molt importants com ara la quantitat de matèria grisa o el gruix cortical entre d'altres; i *funcional*, la qual utilitza els principis generals que relacionen l'activitat neuronal amb el metabolisme i el flux sanguini i mesura l'activitat cerebral directa o

indirectament. Concretament, els estudis de neuroimatge funcional consisteixen en l'exposició del subjecte a un determinat estímul (per exemple, una tasca cognitiva) i en l'observació del seu rendiment, així com de l'activitat cerebral subjacent al rendiment conductual en la tasca cognitiva proposta [8].

A més de la fMRI, l'EEG, la magnetoencefalografia (*Magnetoencephalography*, MEG) i la tomografia per emissió de positrons (*Positron Emission Tomography*, PET) són mètodes de neuroimatge funcional. Cadascuna d'aquestes tècniques és sensible a diferents processos fisiològics; per tant, tenen diferents resolucions espacials i temporals [9].

La MEG dona informació sobre els processos funcionals de l'anatomia del cervell humà amb una baixa resolució espacial (de l'ordre de 3 mil·límetres) i una excel·lent resolució temporal (mil·lisegons). Per altra banda, l'EEG té una resolució temporal propera (entre 1 i 3 mil·lisegons) a la MEG però una resolució espacial molt limitada a causa del nombre d'elèctrodes [9] [10].

El factor dominant que limita la resolució espacial intrínseca d'un sistema PET és la mida dels elements cristal·lins del detector. Per augmentar la sensibilitat i aconseguir una alta resolució espacial, és imprescindible utilitzar detectors de profunditat d'interacció i organitzar-los a prop del subjecte. El PET dinàmic clínic actual té una resolució temporal efectiva de 5-10 segons, adequada per a la modelització compartimental tradicional, però és insuficient per aprofitar el benefici d'un modelatge cinètic més avançat per a la caracterització de malalties [11] [12].

La fMRI té una alta resolució espacial (aproximadament d'1 mm) que permet identificar la zona del cervell amb major activitat en funció dels nivells d'oxigen en sang però, té poca resolució temporal (aproximadament d'1 segon) [9].

Finalment, cal destacar també la modalitat d'imatges per tensor de difusió (*Diffusion Tensor Images*, DTI) (basada en ressonància magnètica), ja que és de tipus no invasiu i proporciona informació potencialment única sobre la viabilitat del teixit cerebral. Mitjançant aquesta tècnica es poden obtenir imatges de les connexions neuronals i reconstruir la substància blanca, la qual cosa proporciona informació sobre la plasticitat cerebral, la reorganització funcional i justifica determinades patologies [13] [8].

### 2.1.3. ACTIVITAT ELÈCTRICA CEREBRAL: EMERGÈNCIA DE PATRONS ESPACIOTEMPORALS.

Molts dels estudis relacionats amb l'activitat del cervell estan basats en mesures d'EEG que capturen oscil·lacions coherents en una àmplia gama de bandes de freqüència d'entre 0,05 i 500 Hz. A més, també se sap que diversos estats de consciència s'acompanyen de canvis en la freqüència i amplitud d'aquestes oscil·lacions, per exemple, en estat de consciència es troben les oscil·lacions alfa (que són de baixa amplitud i alta freqüència) mentre que en el son profund les oscil·lacions que es donen són d'alta amplitud i baixa freqüència [3] [14]

Cal dir que estudis recents indiquen que la relació entre els estats de consciència i canvis d'ona cerebral són més complexos que una simple relació estat – freqüència. Els canvis d'estat van acompanyats de canvis en els patrons espacials que defineixen les d'oscil·lacions coherents en tota l'escorça [3].

En els darrers anys, els científics han prestat especial atenció a les oscil·lacions temporals en l'activitat espontània durant l'estat de repòs despert. Aquestes mostren patrons molt estructurats de correlació entre les regions corticals distribuïdes espacialment, conegudes com a **xarxes en estat de repòs**, encara que el cervell no es trobi mai en repòs total (veure Fig. 1). Aquest descobriment va crear un canvi de paradigma en la comunitat de la neurociència a l'hora d'estudiar l'activitat neuronal espontània [3].

Actualment es pensa que durant la realització de tasques cognitives que exigeixen atenció, certes regions del cervell augmenten rutinàriament l'activitat, mentre que d'altres la disminueixen. El cervell activa les àrees concretes involucrades durant l'activitat orientada a aconseguir objectius i la xarxa orientada a tasques TPN ("Task Positive Network"). Quan es deixen de fer aquestes activitats, les àrees es desactiven i s'activa la xarxa de mode per defecte (*Default Mode Network*, DMN) o també anomenada TNN ("Task Negative Network") [15].

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

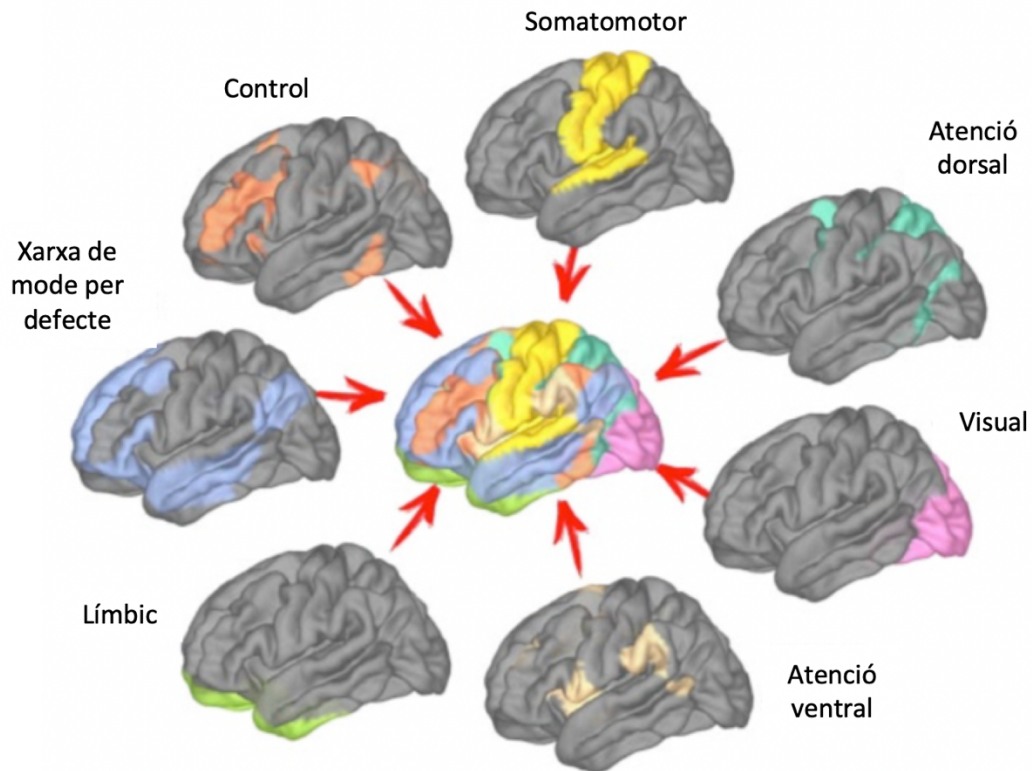


Figura 1. Superposició del cervell humà amb les xarxes funcionals identificades a partir dels paradigmes basats en tasques cognitives creant les xarxes en estat de repòs. Imatge modificada de [3].

Tant si el subjecte està en repòs o actiu i implicat en una determinada tasca, l'activitat elèctrica cerebral es troba distribuïda en forma de xarxes i, per tant, presenta patrons espacials característics. Això i juntament amb el fet que l'activitat elèctrica del cervell presenta patrons d'oscil·lacions temporals, porta a concloure que és important caracteritzar els **patrons espaciotemporals d'activitat cerebral** per entendre els processos que es donen al cervell.

### 2.1.4. ACTIVITAT CEREBRAL ESTRUCTURADA I CONECTOMA: DIÀLEG ENTRE ESTRUCTURA I FUNCIO CEREBRAL

Una de les qüestions que estan rebent més atenció en la comunitat científica en l'actualitat és la relació que hi ha entre els patrons d'activitat cerebral (entre els quals destaquen els descrits en l'apartat anterior) i la connectivitat del cervell, és a dir, el diàleg que s'estableix entre estructura i funció cerebral. En aquest projecte, aquest ha estat un punt cabdal i el *connectoma* un protagonista fonamental.



#### 2.1.4.1. *El conectoma: connectivitat estructural i funcional*

El conectoma humà és el mapa de connexions que existeix al cervell entre les milions de neurones que té, però com es pot utilitzar per passar de l'estructura del cervell a la funció? El pas d'estructura a funció és essencial per entendre com emergeixen els processos cognitius dels seus substrats morfològics [16].

Quan s'aplica al cervell, el terme connectivitat fa referència a diversos aspectes diferents i interrelacionats de l'organització cerebral. Una distinció fonamental és la connectivitat estructural, la connectivitat funcional i la connectivitat efectiva [17].

La connectivitat anatòmica o estructural (*Structural Connectivity, SC*) es refereix a connexions sinàptiques físiques entre elements naturals o els elements de la matèria blanca que connecten regions de matèria grisa, depenent de l'escala espacial [9]. Normalment, la SC es troba a partir de mesures de propietats de matèria blanca (*White Matter, WM*), per exemple, per imatges ponderades per difusió (*Diffusion Weighted Imatge, DWI*) [18].

La connectivitat funcional (*Functional Connectivity, FC*) és la dependència estadística de l'activitat de poblacions neuronals entre diferents regions distants que processen la informació i que es poden extreure utilitzant qualsevol de les tècniques explicades en l'apartat anterior, exceptuant la DTI [9]. Generalitzant el concepte de connectivitat funcional, podríem dir que és la sincronia de l'activitat cerebral [18].

Les SC i FC estan intrínsecament relacionades, ja que la coordinació de l'activitat entre regions depèn de la transferència ràpida i eficaç d'informació possible per connexions estructurals. S'ha mostrat la convergència entre les FC i SC per a xarxes específiques, especialment la DMN. No obstant això, no se sap fins a quin grau la FC està restringida per les principals àrees de matèria blanca i si la FC i la SC canvien juntes al llarg del temps [18].

La connectivitat efectiva es pot considerar com la unió de la connectivitat estructural i funcional, ja que descriu xarxes d'efectes direccionals d'un element neuronal sobre un altre. Algunes tècniques per extreure connectivitat efectiva requereixen l'especificació d'un model que inclou paràmetres estructurals. Altres tècniques són en gran part "sense

models", per exemple, les que impliquen l'aplicació de mesures de causalitat de sèries temporals, com ara la causalitat de Granger o l'entropia de transferència [16].

Els patrons de connectivitat cerebral es poden representar en format gràfic o matricial (veure Fig. 2). La SC forma un gràfic dispers i dirigit. El gràfic pot ser ponderat (representant densitats de connexió o eficàcies) o binari (amb elements binaris que indiquin la presència o absència d'una connexió). La FC del cervell forma una matriu simètrica completa, amb cadascun dels elements que codifiquen la dependència estadística o la proximitat entre dos elements del sistema (neurones, llocs d'enregistrament i vòxels). La connectivitat cerebral efectiva proporciona una matriu no simètrica completa.

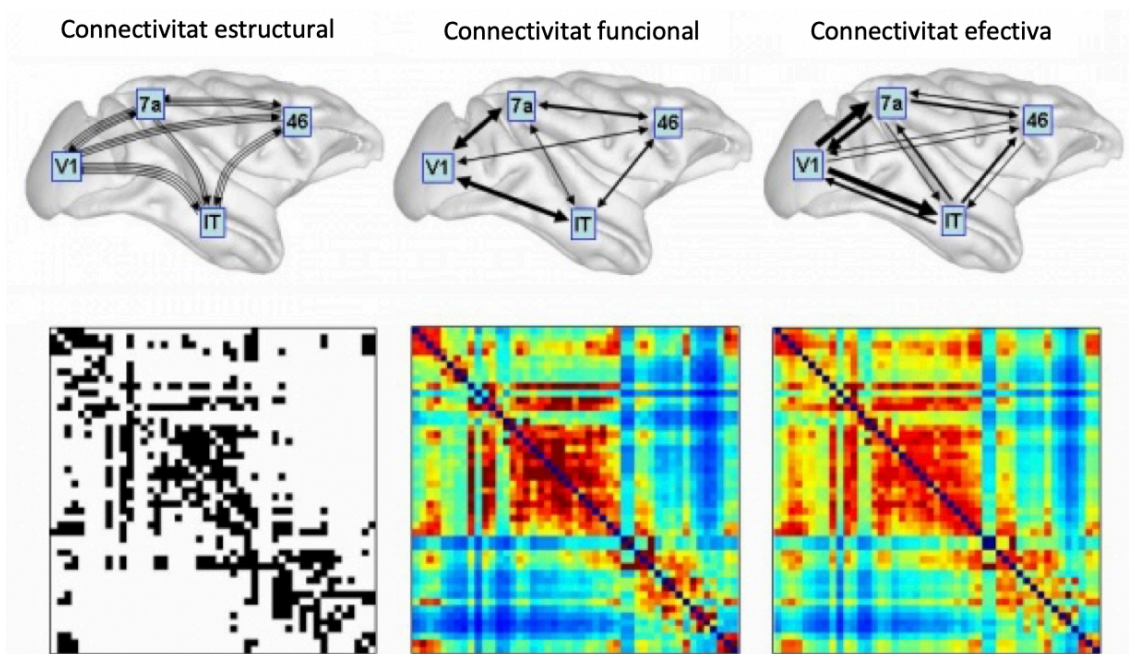


Figura 2. Modes de connectivitat cerebral. A la part superior es mostren els esbossos de la connectivitat estructural (vies de fibra), la connectivitat funcional (correlacions) i la connectivitat efectiva (flux d'informació) entre les quatre regions del cervell de l'escorça. A la part inferior es mostren les matrius de connexions estructurals binàries (esquerra), informació mútua simètrica (mig) i entropia de transferència no simètrica (dreta). Imatge modificada de [17].

Amb aquesta descomposició de la matriu de connectivitat s'obtenen tots els blocs que es necessiten per treballar en una metodologia que té per objectiu caracteritzar els patrons espaciotemporals d'activitat partint de la hipòtesi que aquest patró estan inherentment relacionats amb el conectoma.

### 3. METODOLOGIA

---

#### 3.1. MARC CONCEPTUAL: HARMÒNICS DEL CONECTOMA (Atasoy et al. 2006)

El mètode utilitzat en aquest projecte es basa en la metodologia desenvolupada en l'article "Human brain networks function in connectome-specific harmonic waves" [2], la qual serà explicada a continuació.

Partint de la idea que no existeix un principi fonamental unificat que faciliti una descripció macroscòpica directa de la dinàmica cortical col·lectiva de l'activitat neuronal, es suggereix l'ús d'un marc matemàtic omnipresent: la descomposició de l'operador de Laplace. Aquest es troba al centre de les teories de calor, llum, so, electricitat, magnetisme, gravetat i mecànica de fluids, i presenta resultats que aporta evidències del seu potencial tot predient la dinàmica col·lectiva de l'activitat cortical humana a escala macroscòpica [2].

En diversos fenòmens naturals, les funcions pròpies del Laplacà constitueixen la base dels patrons autoorganitzadors en un sistema: els patrons d'ona estacionària sorgits en vibracions en una corda de guitarra o una placa metàl·lica, patrons de moviment d'ions sorgits d'interaccions electromagnètiques, funció d'ona d'una partícula lliure donada per l'equació Schrödinger independent del temps i, fins i tot, models emergents en sistemes dinàmics complexos com els models de reacció-difusió [2].

De fet, val a dir que les funcions pròpies de Laplace, calculades en un domini unidimensional amb condicions periòdiques de contorn, com ara un cercle, corresponen a la base de Fourier. Aquesta relació s'ha utilitzat per ampliar la transformada de Fourier a geometries més complexes [2].

Estudiant l'extensió de les funcions pròpies de Laplace a l'estructura del connectoma humà, es generen els harmònics del connectoma. Aquests poden ser utilitzats com a base per una nova representació de l'activitat cortical a macroescala. Cal destacar que les xarxes en estat de repòs coincideixen amb els patrons espacials (funcions pròpies del Laplacà) corresponents a certes freqüències naturals (valors propis del Laplacà). Els

autors suggereixen que les funcions pròpies del Laplacià poden proporcionar una descripció senzilla però gairebé universal dels patrons de sincronia al llarg de l'escorça en estat de repòs [2].

### 3.1.1. EXTENSIÓ DE LA DESCOMPOSICIÓ DE FOURIER

Per dur a terme l'extensió de l'operador de Laplace aplicat al connectoma humà, cal aplicar el seu homòleg discret, el Laplacià del graf.

Tal i com mostra l'article, es comença fent una representació del graf del connectoma humà combinant la superfície cortical extreta de dades de ressonància magnètica amb connexions cortico – corticals i talamo – corticals de llarg abast (matèria blanca) generades a partir de tractes de fibra cortical derivats del tensor de difusió (dades d'imatges DTI) (veure Fig. 3).

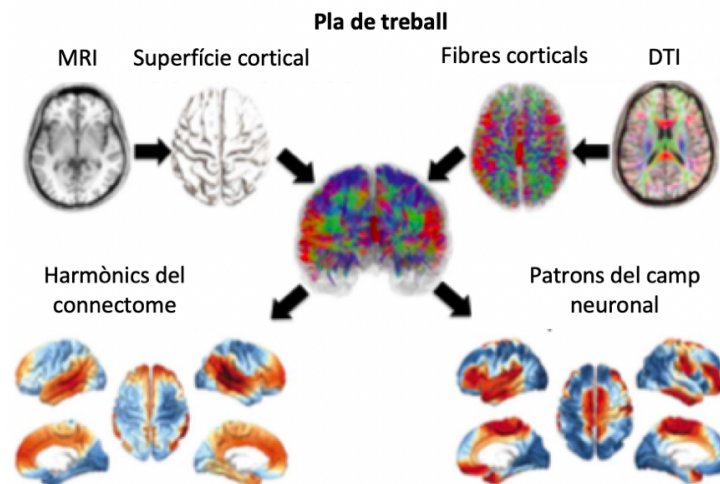


Figura 3. Flux de treball per a la construcció del model de connectoma a macroescala. S'inicia trobant la superfície cortical a partir d'una imatge MRI i les fibres corticals a partir d'una imatge DTI. La superfície cortical i les fibres corticals s'ajunten i es tracten per obtenir els harmònics del connectoma. Imatge modificada de [2].

Per a cada subjecte es defineix el graf del connectoma

$$\mathcal{G} = (\mathcal{V}, \mathcal{E}) \quad (1)$$

on els nodes  $\mathcal{V}$ :

$$\mathcal{V} = \{v_i | i \in 1, \dots, n\} \quad (2)$$

permeten caracteritzar amb precisió l'anatomia corba de la superfície cortical i, les arestes,  $\mathcal{E}$ , representen les connexions entre els nodes:

$$\mathcal{E} = \{e_{ij} | (v_i, v_j) \in \mathcal{V} \times \mathcal{V}\} \quad (3)$$

Aquestes arestes inclouen les connexions cortico – corticals i talamo – corticals tant locals com de llarg abast.

Val la pena assenyalar que el graf (1) introduït difereix de les representacions anteriors (mitjançant grafs) del conectoma humà utilitzat en els models de població, ja que no incorpora cap parcel·lació de la superfície cortical. Per tant, proporciona un model del conectoma de mostreig dens i amb la quantitat mínima de discretització possible donada per la resolució de les dades de MRI i DTI.

En la definició del graf, les connexions locals corresponen a les connexions dels vèrtex de la malla de la superfície cortical (sis connexions per vèrtex als seus veïns més propers) i les connexions de llarg abast es determinen per les fibres cortico - corticals i tàlamo - corticals de matèria blanca obtingudes a partir de les dades de DTI i la posterior tractografia. Finalment, s'identifica el vèrtex més proper de cada punt final de fibra a la superfície cortical de matèria grisa i s'afegeix una connexió de llarg abast entre els dos vèrtex per a cada fibra. En l'estudi s'utilitza una representació de grafs sense direccions i sense ponderació que condueix a la següent matriu d'adjacència,  $A$ :

$$A(i, j) = \begin{cases} 1 & \text{si } (i, j) \in \mathcal{E} \\ 0 & \text{en altres casos} \end{cases} \quad (4)$$

Per calcular el Laplaciana del graf (1), els autors defineixen la contrapart discreta de l'operador de Laplace aplicat al conectoma humà de la següent forma:

$$\Delta_G = D - A \quad (5)$$

on la matriu d'adjacència  $A$  es defineix a l'equació (4) i

$$D = D(i, i) = \sum_{j=1}^n A(i, j) \quad (6)$$

la qual denota la matriu de grau del graf. Finalment, es calculen els harmònics del conectoma mitjançant la resolució del següent problema de valors propis:

$$\Delta_G \psi(v_i) = \lambda_j \psi_j(v_i), \quad \forall v_i \in \mathcal{V} \quad (7)$$

amb

$$\lambda_j, j \in \{1, \dots, n\} \quad (8)$$

sent els valors propis corresponents de (5).

En general, els modes propis del Laplacà han rebut una atenció significativa en la literatura científica a causa de la seva relació amb l'espectre d'excitació d'una determinada geometria: per exemple, en el cas d'una corda de guitarra o d'una placa de Chladni, els valors propis es relacionen amb les freqüències naturals de les ones estacionàries que sorgeixen sobre la geometria particular i, els vectors propis proporcionen els patrons d'oscil·lacions associats.

Extrapolant aquesta noció, els vectors propis del Laplacà del connectoma, i.e. els harmònics del connectoma, proporcionen patrons espacials específics d'oscil·lacions amb diverses freqüències a través de regions corticals distribuïdes.

En la figura següent, es representen els primers 20 harmònics de connectoma (en ordre ascendent de freqüència) per a un subjecte representatiu (veure Fig. 4).

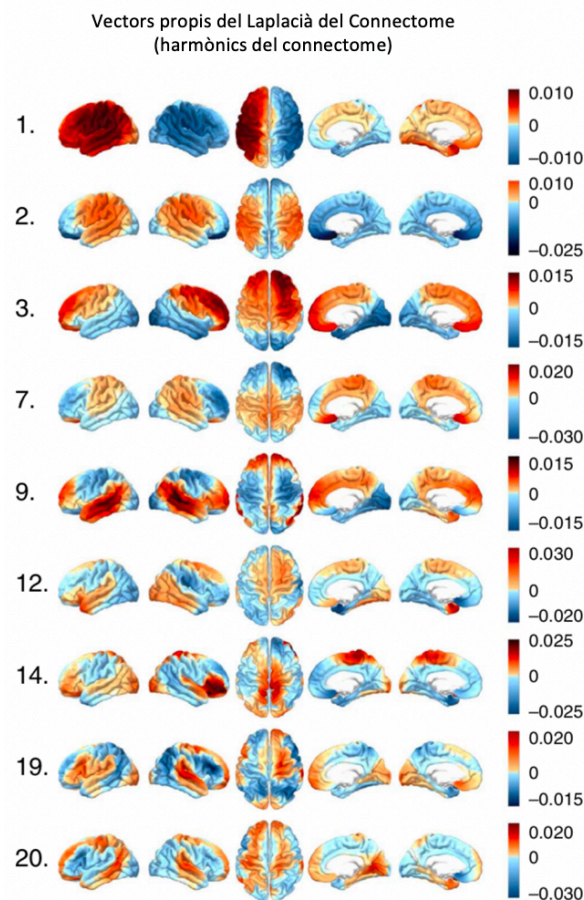


Figura 4. Exemples dels 20 harmònics de connectoma de freqüències més baixes. A l'esquerra hi ha el número d'ona i a la dreta els patrons espacials d'oscil·lacions síncrones estimades pels vectors propis del connectoma Laplacà. Imatge modificada de [2].

Els autors han investigat l'ús dels harmònics del conectoma com a base per a representar patrons espaciotemporals d'activitat en les xarxes corticals. De l'ortogonalitat dels harmònics del conectoma se'n deriva que es pot utilitzar una combinació lineal d'aquestes funcions pròpies per recrear qualsevol patró espacial de l'activitat neuronal.

La importància de la base harmònica del conectoma resideix, tal i com s'ha apuntat abans, en els seus estrets llaços amb la transformada clàssica de Fourier, que correspon a la descomposició d'un senyal en una combinació lineal de les funcions pròpies de l'operador de Laplace aplicat a un domini circular, és a dir, sinus i cosinus amb freqüències diferents.

Atès que els harmònics dels conectoma es defineixen com els vectors propis del Laplacà del conectoma, la contrapartida discreta del Laplacà aplicat al conectoma humà, estén la base de Fourier a la geometria particular del conectoma humà. Per tant, la transformació espectral sobre la base harmònica del conectoma genera naturalment la transformada clàssica de Fourier al conectoma.

### 3.1.2. IMPLEMENTACIÓ DEL MÈTODE

Els autors varen obtenir les dades pel desenvolupament del mètode del repositori públic "Human Connectome Project (HCP), WU-Minn Consortium", el qual és un ambiciós esforç de 5 anys fet per caracteritzar la connectivitat i la funció del cervell i la seva variabilitat en adults sans [19]. Van descarregar dades de MRI i DTI de 10 subjectes no relacionats (sis dones, d'entre 22 i 35 anys) proporcionades pel HC – WU – Minn, disponible a [https://db.humanconnectome.org/data/projects/HCP\\_500](https://db.humanconnectome.org/data/projects/HCP_500). Tot seguit, van processar totes les imatges MRI i DTI segons les directrius de mínim preprocessament del HCP protocol [https://www.humanconnectome.org/storage/app/media/documentation/s1200/HCP\\_S1200\\_Release\\_Reference\\_Manual.pdf](https://www.humanconnectome.org/storage/app/media/documentation/s1200/HCP_S1200_Release_Reference_Manual.pdf).

A partir de les dades de ressonància magnètica ponderada per T1 de cada subjecte (resolució 0,7 mm), van reconstruir les superfícies corticals que separen la matèria blanca i grisa, denominada superfície de la matèria blanca, així la superfície que separa

la matèria grisa i el líquid cefaloraquidi, denominada superfície de la matèria grisa, per separat per a cada hemisferi mitjançant el programari Freesurfer (<http://freesurfer.net>).

Per tal d'avaluar els seus resultats en relació a les xarxes d'estat en repòs, els autors varen prendre la parcel·lació de l'escorça cerebral en set xarxes (mode predeterminat, control, atenció dorsal, atenció ventral, xarxes visuals, límbiques i somato - motores) identificades a partir de les dades de connectivitat funcional de 1.000 subjectes disponibles a [http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation\\_Yeo2011](http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation_Yeo2011). Aquesta parcel·lació proporciona també una anatomia comuna, i.e. un atlas o *template*, sobre el qual registrar les imatges individuals.

Així doncs, els autors van registrar cada superfície cortical a la superfície cortical mitjana dels 1.000 subjectes (representada per una malla de 20.484 x 20.484 vèrtexs), per tal de permetre la comparació vèrtex a vèrtex entre harmònics de conectoma i la referència mitjana de 1.000 subjectes de les xarxes d'estat en repòs.

A més, a partir de les dades de DTI de cada subjecte (resolució 1,25 mm), van extreure les fibres cortico - corticals i les tàlamo - corticals de la matèria blanca mitjançant l'aplicació d'un algorisme de tractografia utilitzant la implementació de Vista Lab de MATLAB, Universitat de Stanford <http://white.stanford.edu/newIm/index.php/MrDiffusion>.

Després de registrar les dades de DTI i la superfície cortical de cada subjecte, inicialitzen les llavors per a tractografia a la superfície cortical que separa la matèria blanca i gris. Centrat al voltant de cada vèrtex (node), en total 20.484, van inicialitzar vuit llavors i van realitzar la tractografia amb els següents paràmetres: llindar de l'anisotropia fraccionària 0,3, longitud mínima del tracte 20 mm , i angle màxim entre dos passos de seguiment contigus a 30°. Amb això, s'aconsegueix construir la matriu d'adjacència  $A$  que té unes dimensions de 20.484 x 20.484 on cada element pren valors 0/1. Es considera el valor 1 quan els nodes estan connectats segons els resultats de la tractografia i 0 en cas contrari. Els autors del treball van aplicar aquest procediment per 10 subjectes i van avaluar una matriu  $A$  mitjana de la mostra. Posteriorment, van aplicar la metodologia explicada amb anterioritat per obtenir els harmònics del conectoma (Figura 4).



## 3.2. EXTENSIÓ DEL MÈTODE FENT ÚS D'UN ATLES ANATÒMIC I D'UN ATLES DE TRACTOGRAFIA

En aquest projecte, en lloc de treballar amb subjectes individuals, s'ha optat per estendre el mètode fent ús d'atles tant anatòmic com tractogràfic. La hipòtesi de partida és que, donat que els resultats de tractografia són força sensibles a les especificitats de cada subjecte, els harmònics derivats de matrius d'adjacència obtingudes a partir de poblacions àmplies seran més representatives de la població general que aquells obtinguts amb un nombre limitat d'individus.

Pel que fa a l'atles anatòmic, s'ha considerat el model anatòmic subjacent a la parcel·lació de l'escorça cerebral en set xarxes desenvolupat per Yeo et al. 2011 [20].

A més, en lloc de considerar la tractografia individual de 10 subjectes, s'ha treballat amb un atles tractogràfic generat a partir de 842 subjectes. L'atles conté 80 grups de fibres corticals obtingudes a partir del mètode de la tractografia i organitzades en sis vies neuronals segons les regions que connecten del cervell.

### 3.2.1. ATLES ANATÒMIC I PARCEL·LACIÓ DEL CÒRTEX CEREBRAL

El *template* emprat en el projecte es troba disponible a [http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation\\_Yeo2011](http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation_Yeo2011). Tal i com s'ha explicat abans, aquest *template* es va desenvolupar a partir de 1.000 subjectes joves i sans. En aquest enllaç es poden descarregar les parcel·lacions de l'escorça cerebral a 7 i 17 xarxes a l'espai de superfície FreeSurfer i al MNI152 no lineal.

Les xarxes a l'espai de superfície es proporcionen als espais de superfície *fsaverage*, *fsaverage5* i *fsaverage6*. Cadascuna d'aquestes versions es diferencia en funció de la resolució de la malla que caracteritza la superfície. En particular, s'ha utilitzat el subjecte *fsaverage5* de FreeSurfer que presenta una resolució de 20.484 x 20.484 nodes.

Cada superfície es troba en una carpeta, l'estructura de la qual segueix la d'un subjecte d'un programador automàtic preprocessat que s'obté a partir de la funció *recon-all* del programa FreeSurfer, el qual es pot descarregar en el següent enllaç:

<http://freesurfer.net/fswiki/DownloadAndInstall>. Dins de cada un dels *fsaverage* hi ha la superfície cortical separada en matèria blanca i matèria gris en format NifTi.

La Iniciativa de Tecnologia Informàtica de Neuroimatge (NifTI) està pensada per treballar amb les comunitats d'usuaris d'eines i desenvolupadors d'eines per fer front a aquestes necessitats. Per tant, l'objectiu principal de NifTI és proporcionar un servei, una formació i una investigació coordinats i orientats per accelerar el desenvolupament i millorar la utilitat de les eines informàtiques relacionades amb la neuroimatge, utilitzant-se sobretot en imatges fMRI [21].

Es treballarà amb els arxius "lh.white" i "rh.white" (veure Fig. 5), corresponents a la superfície de separació entre la matèria blanca i la matèria gris de l'hemisferi esquerra i de l'hemisferi dret, respectivament. Aquestes superfícies seran les que serviran per trobar les connexions cortico – corticals i tàlamo – corticals.

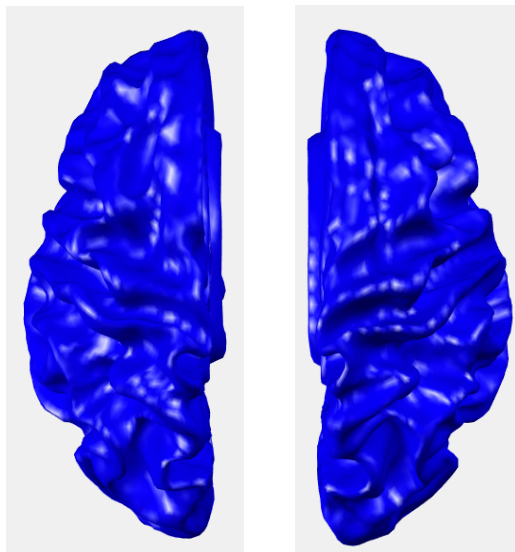


Figura 5. Superfícies lh.white i rh.white del subjecte "fsaverage5" mostrades en Matlab una vegada canviades del format NifTi al format GifTi.

Per tal de tractar les dues superfícies en Matlab, és necessari canviar el format de NifTi a GifTi. GifTi és el format Geometria de la Iniciativa de Tecnologia Informàtica de Neuroimatge (NifTI). Bàsicament, és el complement del format de fitxer de superfície al format de fitxer de volum NifTI<sup>1</sup>. Aquest procés és possible a partir del terminal de

<sup>1</sup> La informació dels formats NifTi i GifTi està disponible a la web del FreeSurfer <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/GifTI> i <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/NifTI>.

l'ordinador utilitzant la funció *mrisc\_convert*. A més, s'ha d'importar la llibreria Gifti per Matlab.

### 3.2.2. ATLES DE TRACTOGRAFIA

L'any 2018 es va publicar l'atles de tractografia que es comparteix sota la "Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License" disponible en <http://brain.labsolver.org>. Es van fer públics els resultats a partir de l'article "Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology" [22].

Val a dir que el mapa complet del conectoma estructural al cervell humà ha estat un recurs molt cobejat per la comunitat científica per entendre les xarxes cerebrals macroscòpiques. El recurs publicat consisteix en un atlas del conectoma estructural derivat de les dades de RM de difusió d'una població àmplia (N = 842) i, cal destacar, que controlat per experts. Això es va aconseguir mitjançant la creació d'una plantilla d'alta resolució de patrons de difusió promitjos entre subjectes individuals i l'ús de tractografia per generar 550.000 trajectòries de fascicles representatius de matèria blanca anotats per 80 etiquetes anatòmiques. Les trajectòries van ser agrupades i etiquetades posteriorment per un equip de neuroanatomistes amb experiència per tal d'adaptar-se al coneixement neuroanatòmic previ. Aquest atlas del conectoma estructural proporciona una organització representativa de la matèria blanca del cervell humà, complementària als atlas tradicionals derivats de la histologia i de la matèria blanca basats en vòxel, que permeten una millor modelització i simulació de la connectivitat cerebral per a futurs estudis de conectoma [22].

En total es van fer 80 connexions ("tracks"), les quals estan disponibles a l'enllaç <https://pitt.box.com/v/SCA-TRACK>. Per poder-les veure es necessita el programa DSI Studio i la plantilla de fibra HCP-842 (veure Fig. 6), derivada de les dades adquirides pel "Human Connectome Project" (HCP), accessible a <http://brain.labsolver.org/diffusion-mri-templates/hcp-842-hcp-1021>.

El DSI Studio és una eina de programari tractogràfic que relaciona les connexions cerebrals. Es tracta d'una implementació col·lectiva de diversos mètodes de MRI de

difusió, incloent imatges de tensor de difusió (DTI), entre d'altres. Es pot descarregar en el següent enllaç: <http://dsi-studio.labsolver.org/dsi-studio-download>.

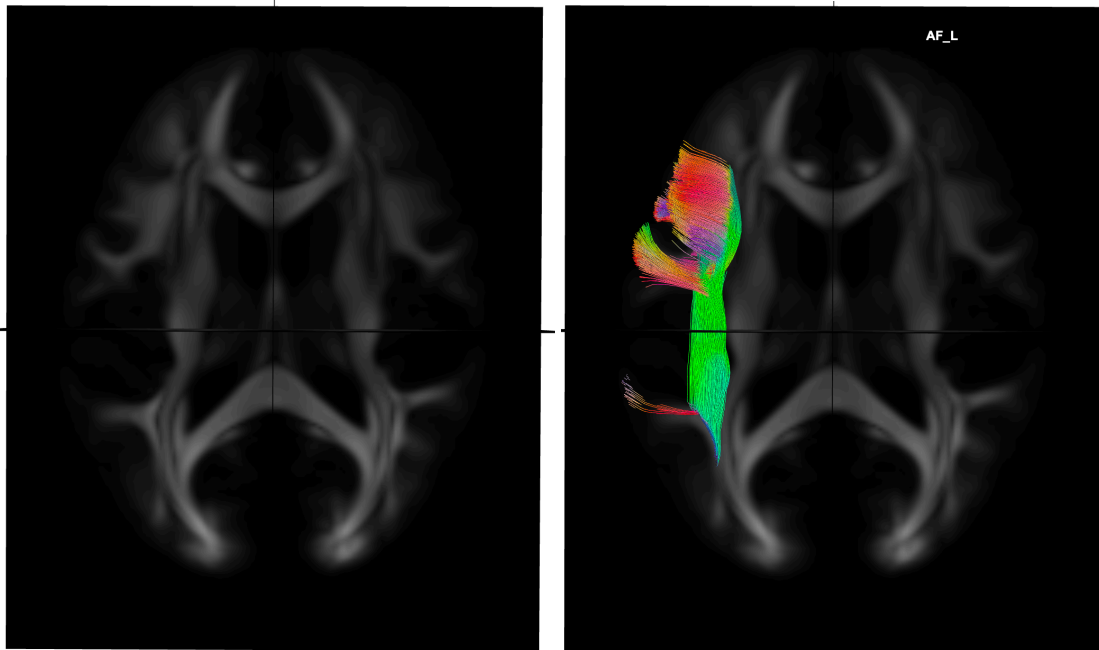


Figura 6. A l'esquerra projecció de la plantilla HCP – 842 i a la dreta la mateixa amb el les fibres corticals d'associació anomenades AF\_L solapat.

L'atles complet del conectoma estructural es mostra a continuació (veure Fig. 7) i inclou el mapa més complet de les vies de matèria blanca publicat fins a la data. Això inclou les vies de projecció que connecten àrees corticals amb nuclis subcorticals i el tronc cerebral. Les vies d'associació connecten àrees corticals dispars, incloent un conjunt de fibres-U (U). Les vies comissurals connecten els dos hemisferis i inclouen el cos callós, la comissura anterior i la comissura posterior. Les vies del cerebel inclouen els tractaments cerebrals (CB) i els peduncles (SCP, MCP, ICP), i proporcionen la major connectivitat interna i de sortida del cerebel. Fins i tot es van resoldre diverses vies del tronc cerebral, com ara el tracte tegmental central (TTT), fascicle dorsal longitudinal (DLF) i lemnisc lateral (LL). Finalment, es va descobrir un límit de la resolució espacial actual, on es van identificar amb èxit un conjunt de nervis cranials incloent CN III, CN VII i CN VIII, però no es van poder identificar CN I, IV, VI i IX a causa de resolució espacial insuficient [22].

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

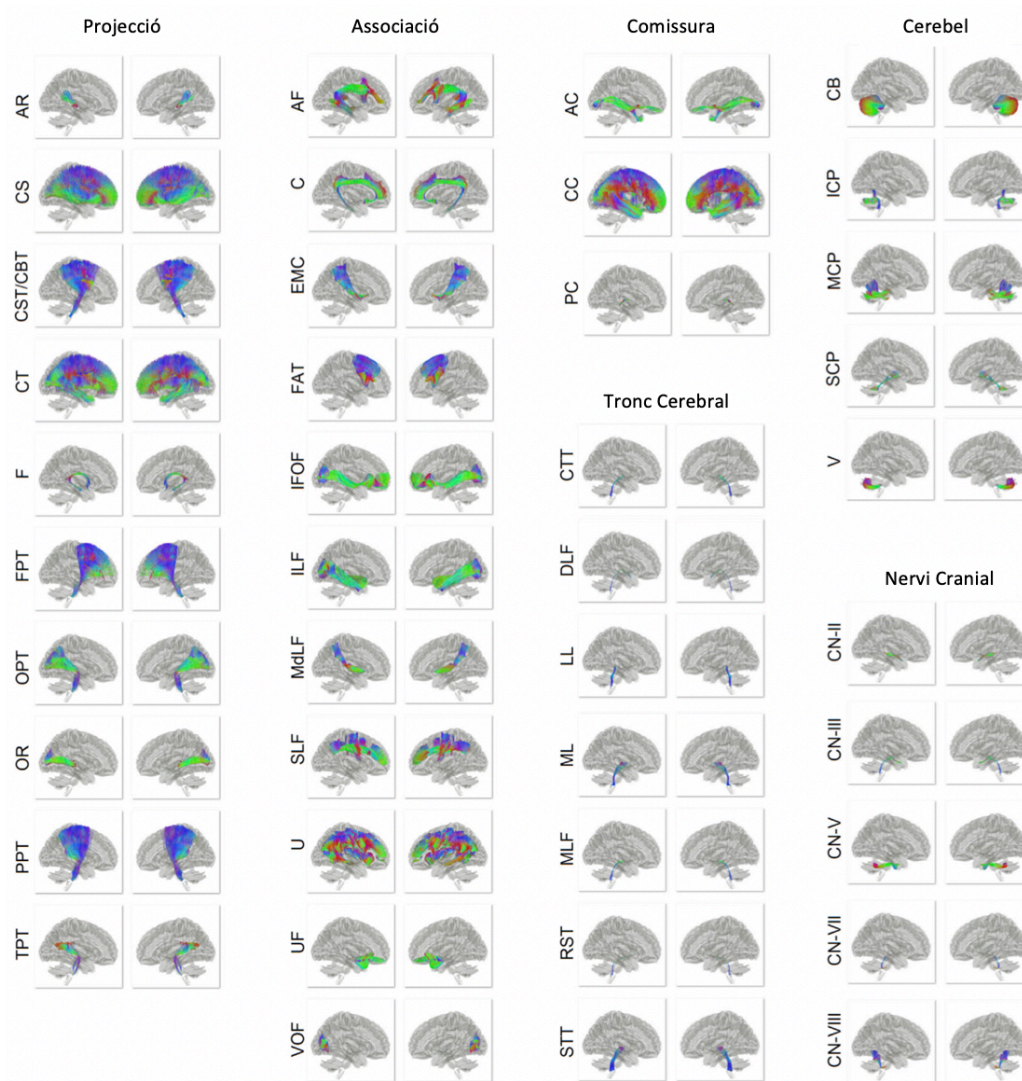


Figura 7. Visió general de l'atles estructural de la connectivitat mitjana classificats en les vies de projecció, associació, comissura, del cerebel, del tronc cerebral i dels nervis cranials. Cada ruta conté milers de trajectòries que mostren les connexions representatives dels 842 subjectes entre regions del cervell en un espai estàndard. Les trajectòries estan projectades en color per l'orientació local (vermell: esquerra-dreta, verd: anterior-posterior, blau: inferior-superior). Imatge modificada de [22].

### 3.2.3. DETERMINACIÓ DE LA MÀTRIU DE CONNECTIVITAT

#### 3.2.3.1. Sistema de coordenades

Tal i com s'ha explicat, ja es tenen les superfícies corticals separades i els 80 conjunts de fibres corticals en volum. El següent pas per obtenir la matriu de connectivitat és ajuntar aquests dos tipus de dades, ja que es volen trobar els vèrtex de les superfícies corticals que estan connectats. Una manera de fer-ho és considerant el punt inicial i el punt final de cada una de les fibres corticals i buscar quin és el punt del "fsaverage5" més proper,

el qual correspondria al vèrtex més proper. Si el vèrtex més proper trobat està suficientment a prop del punt inicial i el final de les fibres, aleshores s'inclouen en la matriu, sinó no.

Per dur a terme aquest pas es necessita treballar amb els dos tipus de dades (i.e. superfície cortical i fibres) però hi ha el problema que la superfície cortical es troba en coordenades de superfície *fsaverage* de FreeSurfer i les fibres corticals en volum.

Donat que els resultats de base publicats per Atasoy et al. [2] es mostren en superfície ja que, per altra banda, aquesta és la forma en què habitualment es presenten els resultats per facilitar-ne la visualització, s'opta per expressar tots els resultats en l'espai comú *fsaverage* de FreeSurfer.

Així doncs, el primer repte és l'expressió d'aquestes dades en un espai comú. Aquest és un repte al qual s'enfronten sovint els investigadors en neurociència, ja que la majoria de resultats es mostren en un dels dos sistemes de coordenades següents: coordenades volumètriques MNI152 o coordenades en superfícies *fsaverage* de FreeSurfer [23].

Emprant la metodologia presentada en el treball de Wu et al. 2018, es van mapejar les coordenades MNI a l'espai *fsaverage* de FreeSurface. Per tal d'obtenir les coordenades MNI de les fibres, aquestes es van convertir a coordenades MNI152 amb el programa DSI.

El següent pas consisteix en trobar els vèrtex més propers del subjecte *fsaverage5* als punts inicials i finals de cada una de les fibres corticals.

Com que és un mapatge entre coordenades MNI i coordenades *fsaverage* es fa primer el mapatge amb la funció més densa (i.e. *fsaverage7*). En aquest projecte s'ha fet ús d'una aproximació de tipus *nearest-neighbor* per obtenir el mapatge. No s'ha fet servir interpolació perquè, en realitat, allò que importa és determinar el vèrtex més proper de la superfície *fsaverage5* per tal de definir la matriu d'adjacència. Per tant, es busquen quins són els vèrtex de *fsaverage7* que s'apropen més als punts inicials i finals de les fibres corticals (i.e. conversió de coordenades amb aproximació *nearest-neighbor*), i tot seguit es busca quins vèrtex del *fsaverage5* s'apropen més als vèrtex que s'acaben de seleccionar del *fsaverage7* (i.e. selecció de vèrtexs de la superfície cortical).

### 3.2.3.2. *Matriu d'adjacència*

Una vegada assignat un vèrtex a cada un dels punts inicials i finals de les fibres corticals cal mirar la distància  $i$ , si aquesta és menor a un llindar. En el nostre cas s'ha considerat un llindar de 4 mm, que correspon a la distància mitjana entre els punts de la malla. Per tant, una vegada s'ha definit si la distància entre els punts inicials i finals de la fibra i els vèrtexs corresponents de la superfície cortical es troben a una distància inferior al llindar, es defineix la matriu d'adjacència donada per l'equació (4). Per a cada fibra cortical, s'assigna un 1 a les posicions on les distàncies del punt inicial i del punt final amb els seus vèrtex més propers sigui menor a 4 mm i, un 0 en cas contrari.

A més, s'ha de crear la 81ena matriu d'adjacència a partir de les cares del *fsaverage5*, de manera que si estan en contacte directe s'assigna un 1 i si estan separades s'assigna un 0. D'aquesta manera es definiran les connexions locals que corresponen a les connexions dels vèrtexs de la malla de la superfície cortical.

Sumant les 81 matrius d'adjacència individuals i dividint-les pel nombre total s'obté la matriu d'adjacència ( $A$ ) amb valors inclosos dins de l'interval del 0 al 1.

### 3.2.3.3. *Obtenció dels harmònics del conectoma*

Abans d'obtenir els vectors propis o harmònics del conectoma, s'ha de crear el graf del Laplacià (5) a partir de les matrius d'adjacència ( $A$ ) i de la matriu del grau del graf ( $D$ ). Tal i com s'ha explicat anteriorment, per trobar la matriu del grau dels vèrtex ( $D$ ) s'ha d'aplicar l'equació (6). Per tant, s'ha generat una nova matriu de manera que els valors de la diagonal són la suma dels de cada una de les files de la matriu d'adjacència.

Amb tot, s'avalua la descomposició en vectors i valors propis del laplacià, per la qual cosa s'ha fet servir una rutina de Matlab®.

Finalment, per tal de comparar els resultats obtinguts amb els derivats de l'estudi Atasoy et al. [2], s'ha realitzat un altre estudi en què s'han eliminat del laplacià els vèrtexs corresponents al cos callós. Val a dir que aquesta és una pràctica comuna en la comunitat neurocientífica quan es mostren els resultats d'estudis en la superfície cortical.

## 4. RESULTATS

### 4.1. MATRIU D'ADJACÈNCIA

Tal i com cal esperar, les matrius d'adjacència formades per les fibres corticals pertanyents al tronc cerebral i al nervi cranial gairebé no tenen connexions que tinguin una distància mitjana entre els punts de la malla menors al valor del llindar. Aquestes projeccions s'han obtingut igualment ja que, en fases posteriors d'aquest projecte, es pretén incorporar també la connectivitat subcortical. En la Taula 1 es mostren els resultats obtinguts per les distintes rutes neuronals.

Taula 1. Les rutes neuronals del tronc cerebral i del nervi cranial tenen molts pocs vèrtex connectats, a diferència de la de comissura i d'associació que tenen un elevat nombre de vèrtex connectats.

#### NOMBRE DE VÈRTEXS CONNECTATS EN CADA RUTA NEURONAL (*PATHWAYS*)

Ruta neuronal	Nombre de vèrtex
Associació	18.218
Tronc Cerebral	9
Cerebel	149
Comissura	29.788
Nervi Cranial	92
Projecció	1.924

A més, cal tenir en compte que la densitat de connexions en la matriu d'adjacència és una magnitud subjecta a errors. Malgrat que en l'elaboració de l'atles de tractografia s'ha tingut cura d'eliminar fibres que no tenen correlats anatòmics, val a dir que és possible que els resultats de tractografia incloguin falsos positius derivats d'artefactes de les imatges. És per això que en aquest estudi s'ha fet una anàlisi de sensibilitat tot establint diversos llindars per analitzar l'efecte d'eliminar aquelles connexions que no siguin suficientment representatives. Com es pot veure en la Taula 2, segons els llindars establerts per considerar connexions neuronals suficientment importants, s'ha obtingut que considerant com a vàlid qualsevol valor  $a_{ij}$  de la matriu A distint a 0 i qualsevol valor



major a  $a_{ij} > 0,01$  s'obté el mateix nombre de connexions. A diferència d'aquests dos casos, si es restringeix el llindar i només es considera com a connexions vàlides les que verifiquen  $a_{ij} > 0,02$ , s'obté un nombre considerablement menor de connexions. En el següent apartat s'analitzen els harmònics derivats dels diferents llindars.

Taula 2. Les matrius d'adjacència generades considerant com a connexions neuronals els valors diferents a 0 i els quals són més grans a 0,01 són iguals a diferència de la creada considerants les connexions amb valors majors a 0,02.

#### NOMBRE DE VÈRTEXS CONNECTATS EN LA MATRIU D'ADJACÈNCIA FINAL

A final definida com tots els valors d' $A_{ij}$ en què a $a_{ij}$ és distint 0	A final definida com tots els valors d'A en què $a_{ij} > 0,01$	A final definida com tots els valors d'A en què $a_{ij} > 0,02$
172.870	172.870	137.970

Per complementar l'estudi de com afecte el llindar establert en la matriu d'adjacència, es pot afirmar que quan  $a_{ij}$  pren un valor major a 0,03 només hi ha 7.880 connexions, de manera que com més estricta és el llindar més connexions es perden.

## 4.2. HARMÒNICS DEL CONECTOMA

Les funcions pròpies determinen l'espectre d'excitació amb les condicions de contorn imposades per cada geometria: els valors propis es relacionen amb les freqüències en què el sistema pot vibrar, és a dir, les freqüències permeses d'ones estacionàries que sorgeixen en aquesta geometria en concret i, els vectors propis produeixen els patrons d'ones associats [2].

En aquest cas, els vectors propis del Laplacà (harmònics del conectoma) han sigut els que s'han utilitzat per descriure els patrons espaciotemporals de l'activitat neuronal a macroescala. Aquests han generat els patrons espacials específics per a distintes freqüències de les oscil·lacions de l'activitat elèctrica en les regions corticals distribuïdes [2]. En la Fig. 8 es visualitzen els 20 primers harmònics del conectoma de menor a major freqüència segons se'n deriva dels valors propis.

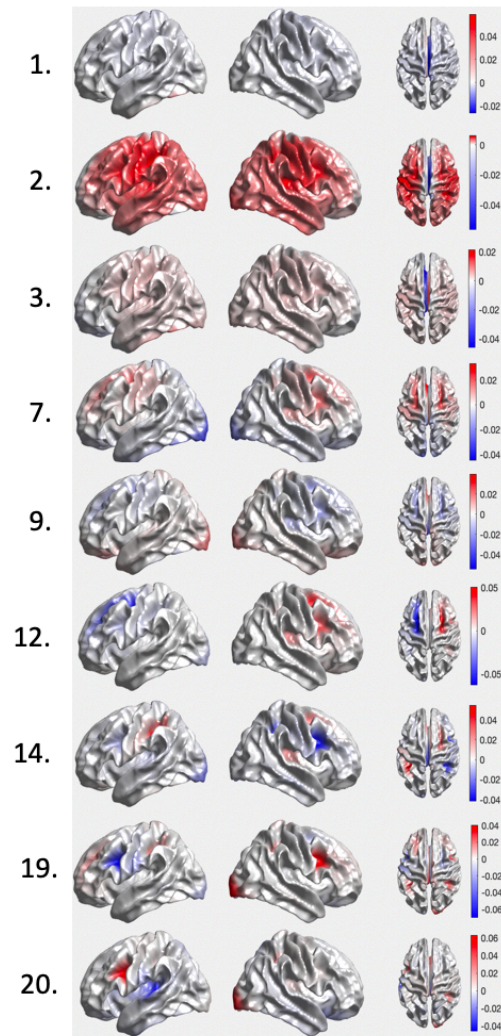
Segons els tres llindars utilitzats a l'hora de crear la matriu d'adjacència, s'han obtingut dos resultats (Fig. 8). Com s'ha esmentat anteriorment, els harmònics aconseguits tenint

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

en compte totes les connexions majors a 0 i les que són majors a 0,01 han sigut els mateixos.

En l'estudi d'Atasoy et al. [2], no s'informa sobre si utilitzen diferents llindars però, pot ser una característica important a l'hora de mostrar els harmònics del conectoma ja que tal i com es pot veure a simple vista hi ha algunes diferències segons si es tenen en compte totes les connexions o no.

Harmònics del conectoma amb Cos Callós:  
A final definida com tots els valors d'A en què  $\alpha_{ij}$  distint 0



(a)

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

Harmònics del conectoma amb Cos Callós:  
A final definida com tots els valors d'A en què  $a_{ij} > 0,02$

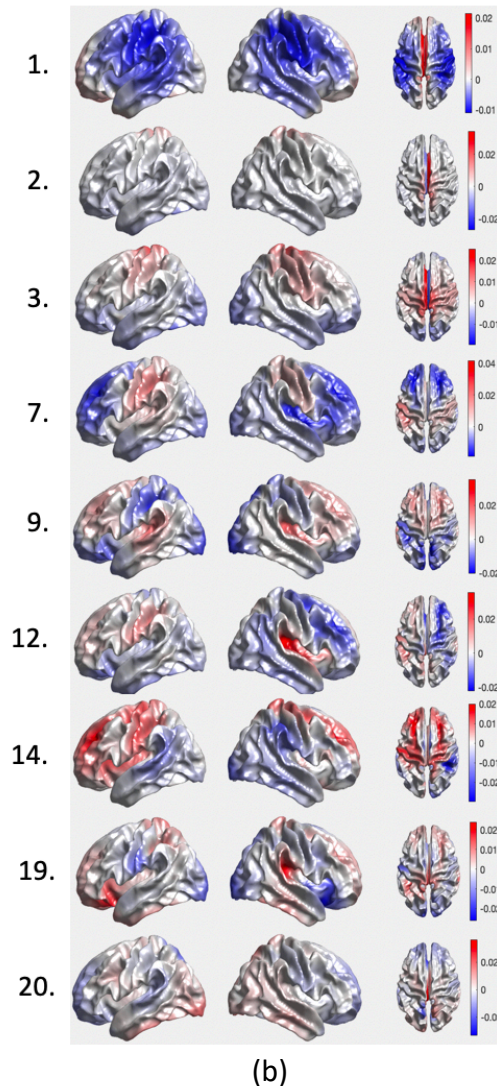


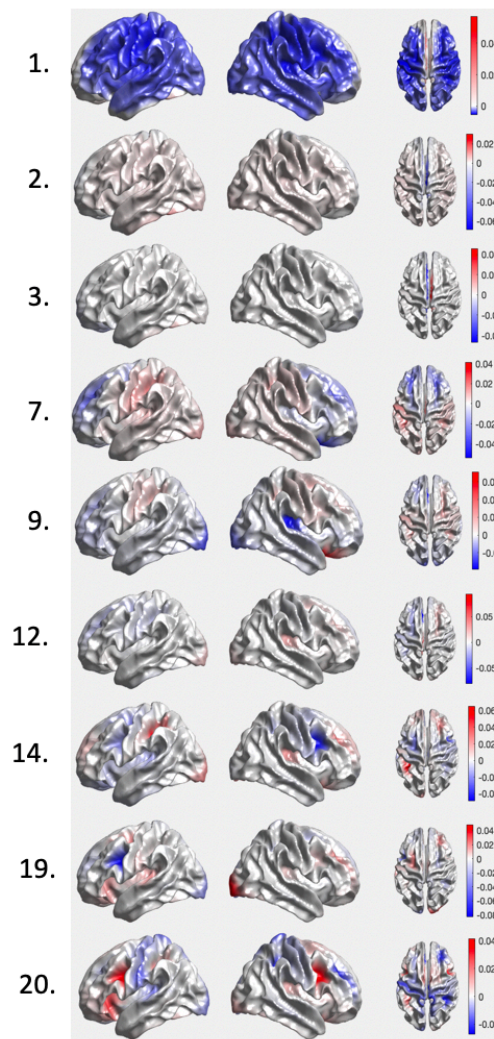
Figura 8. (a) Els harmònics del conectoma generats a partir de la matriu d'adjacència que té en compte totes les connexions majors a 0, i (b) els harmònics del conectoma on les connexions només tenen importància quan són majors a 0,02. A la part dreta de cada harmònic es mostren els patrons espacials d'oscil·lacions síncrones estimats pels vectors propis del conectoma Laplacà.

Seguidament es mostren els mateixos resultats modificats de manera que la part del cos callós s'ha eliminat (Fig. 9). Aquesta petita part de l'interior del cervell forma el feix més extens de fibres nervioses i és el principal encarregat de connectar els dos hemisferis. En el treball original no s'estableixen els motius pels quals s'elimina el cos callós de la matriu d'adjacència si bé, és una pràctica comuna en la comunitat neurocientífica no incloure aquesta regió en els resultats. Serà objecte de futura recerca analitzar la conveniència d'aquesta decisió metodològica.

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

Tal i com s'observa en els resultats anteriors, els harmònics del conectoma referents a quan la matriu d'adjacència es forma a partir de totes les connexions i de les que són majors a 0,01 són els mateixos. Això és degut a que les matrius d'adjacència utilitzades són exactament les mateixes en ambdós casos i, la única modificació que s'aplica és eliminar els vèrtex de la zona del cos callós mantenint la resta de punts iguals.

Harmònics del conectoma sense Cos Callós:  
A final definida com tots els valors d'A en què  $\sigma_{ij}$  distint 0



(a)

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

Harmònics del connectoma sense Cos Callós:  
A final definida com tots els valors d'A en què  $\alpha_{ij} > 0,02$

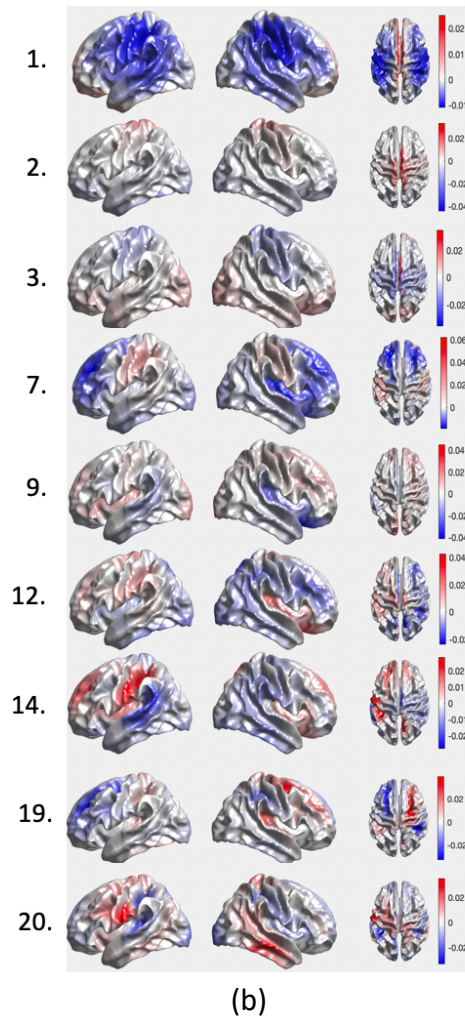


Figura 9. (a) Els harmònics del connectoma generats a partir de la matriu d'adjacència que té en compte totes les connexions majors a 0 i sense el cos callós, i (b) els harmònics del connectoma on les connexions només tenen importància quan són majors a 0,02 i sense el cos callós. A la part dreta de cada harmònic es mostren els patrons espacials d'oscil·lacions síncrones estimats pels vectors propis del connectoma Laplaciana.

### 4.3. COMPARACIÓ AMB HARMÒNICS ATASOY et al. [2]

A partir de la matriu d'adjacència proporcionada per la Dra. Selen Atasoy, s'han pogut veure uns resultats reals d'un únic subjecte, de manera que es pot fer una comparació amb els resultats anteriors.

Seguint el mateix procediment dels casos anteriors, s'ha obtingut els harmònics del connectoma sense la zona del cos callós (Fig. 10). En aquest cas, no es té la informació suficient per saber si s'ha aplicat un llindar en la matriu d'adjacència original ja que se'ns

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

ha proporcionat només la matriu d'adjacència final. Val a dir que, amb la implementació, es reproduïen els resultats del treball original (Fig. 4). Això implica, per tant, que qualsevol divergència entre els patrons espaciotemporals definits pels harmònics derivats dels atlas en relació als resultats publicats per Atasoy et al. [1] és deguda a la definició de la matriu d'adjacència.

És important remarcar que la paleta de colors utilitzada en la visualització pot provocar que els resultats es percebin com a lleugerament diferents. Això fa palesa també la importància d'interpretar adequadament els resultats en funció de les eines i mètodes de visualització emprats. Per millorar el visualització de resultats, s'ha ajustat el rang dels patrons espacials d'oscil·lacions síncrones dels harmònics del connectoma definint el blanc com a separació entre els valors positius i negatius (valor nul).

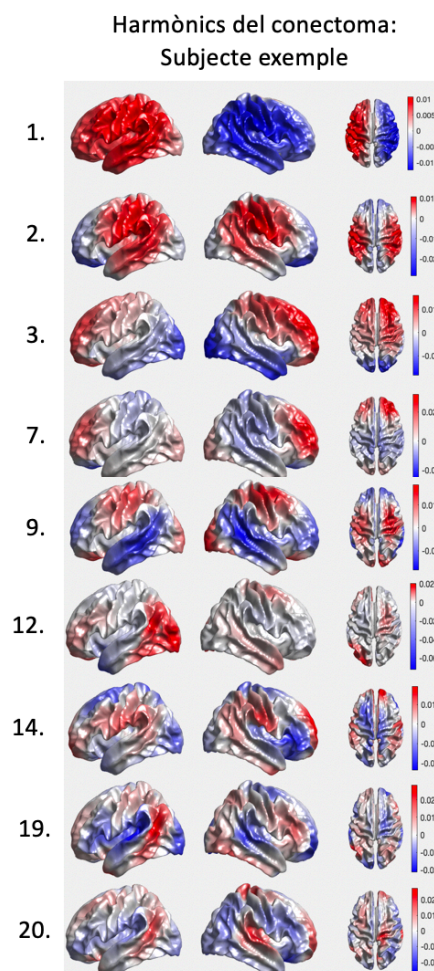


Figura 10. Visualització dels harmònics del connectoma generats a partir de la matriu d'adjacència proporcionada per Atasoy et al. [2] i sense el cos callós. A la part dreta de cada harmònic es mostren els patrons espacials d'oscil·lacions síncrones estimats pels vectors propis del connectoma Laplaciana.

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

Com a resultat final, es pot fer una valoració qualitativa sobre la semblança dels diferents harmònics del conectoma obtinguts, ja que qualsevol afirmació quantitativa requereix un anàlisi estadística rigorosa per comparar els distints patrons. Els vectors propis més semblants al subjecte de referència són els que no tenen el cos callós i amb el llindar establert de 0,02. Especialment, a partir de l'harmònic 9 comencen a tenir més patrons cada vegada més iguals fins que, el corresponent al 20 és gairebé idèntic.

## 5. CONCLUSIONS

---

En la natura i en la física, els harmònics emergeixen en situacions en què es produeix moviment oscil·latori. D'aquesta manera, s'ha plantejat la qüestió si els harmònics del connectoma, els quals són una extensió específica de la base de Fourier, poden servir per analitzar els patrons espaciotemporals de l'activitat cortical de les persones.

Existeixen diverses tècniques per caracteritzar l'activitat cerebral i la seva relació amb la realització de tasques concretes però, fins ara, moltes es centren en parts del cervell, ja siguin petites o grans, en comptes d'estudiar el cervell sencer. La tècnica utilitzada és una possibilitat per avançar i poder trobar relacions entre l'estructura del cervell i la seva funció tenint en compte la totalitat d'aquest.

El paradigma dissenyat en aquest projecte no s'ha basat amb l'estudi específic d'un nombre limitat de subjectes individuals, sinó que s'han agafat atles generats a partir d'una població. Per aquesta raó, no es poden fer afirmacions vàlides per a un subjecte individual però sí per a la població estudiada, composta per un grup de joves i sans, els quals són els que tenen més connexions neuronals. És partint d'aquesta premissa que s'obtenen cada un dels harmònics del connectoma. A continuació, s'han discutit els resultats de les matrius d'adjacència obtingudes tenint en compte diversos llindars i els harmònics del connectoma corresponents.

Les matrius d'adjacència són matrius quadrades que s'utilitzen per fer representacions binàries, en aquest cas, de les connexions neuronals. Podem veure que no hi ha diferència quan s'estableixen llindars de densitats de connexions amb valors 0 i 0,01, de manera que es poden englobar els resultats en dos sols llindars: quan  $a_{ij}$  és major a 0 i quan  $a_{ij}$  és major a 0,02. Aleshores, podem afirmar que amb valors de llindars molt petits es pot estar incloent connexions espúries, és a dir, connexions falses o poc rellevants, i si el llindar és molt gran es pot estar eliminant connexions que són importants.

En els resultats obtinguts a partir de les matrius d'adjacència completes, és a dir, amb la part del cos callós, s'observa una diferència evident utilitzant els dos tipus de llindar. Quan el llindar és petit, els patrons espacials d'oscil·lacions d'ones síncrones tenen un



rang relativament alt ja que en alguns casos es sobrepassa el +0,06 i el -0,06. Per contra, quan el llindar és gran, el rang es limita entre el +0,02 i el -0,02 aproximadament.

Quan es treballa amb el cervell sense la part del cos callós, els harmònics del conectoma es comporten amb una certa semblança als anteriors i s'observen algunes diferències segons si el llindar és menor o major. En aquest cas, els valors obtenen un rang una mica major en comparació amb quan contenen el cos callós: quan el llindar és petit, la part negativa pot arribar fins al -0,08 (com s'observa en l'harmònic 19) i hi ha més parts positives que permeten veure el +0,06 (com per exemple, en els harmònics 11, 15, 16 i 20); i quan el llindar és gran, els valors negatius dels patrons espacials arriben al voltant del -0,04 (com és el cas dels harmònics 2, 9 i 11, entre d'altres) i els valors positius ronden entre el +0,02 i el +0,04.

En ambdós casos, es pot afirmar que agafant totes les connexions s'obté una matriu d'adjacència densa de la qual se'n deriven resultats menys semblants als del treball original. Quan es fixa un llindar major, els patrons són molt més semblants.

Tal i com es preveia, els harmònics del conectoma obtinguts a partir dels atlas i sense el cos callós són molt més semblants als de referència que els que contenen aquesta part. Tot i així, hi ha petites diferències provocades pels patrons espacials ja que els de referència, al estar compostos per un sol subjecte, tenen un rang molt més petit que la resta, de manera que els harmònics queden menys dispersos i més assenyalats. També cal indicar que com majors són els harmònics del conectoma, més semblants són entre ells. No obstant, hi ha més semblança entre els que tenen el cos callós i els que no aconseguits a través de l'atlas que els obtinguts amb el subjecte exemple. Això fa que s'obri una nova pregunta sobre quina és la forma més adequada de determinar la matriu d'adjacència ja que els resultats obtinguts són força sensibles a aquesta elecció.

Finalment, es pot concloure que els harmònics del conectoma es poden utilitzar com a tècnica de caracterització de l'activitat cerebral de les persones tant en estat de consciència com en estat de repòs, a més de ser una tècnica innovadora en l'àmbit de la neurociència. Tenint en compte els resultats obtinguts en aquest treball s'ha establert que la definició de la matriu d'adjacència és crítica per establir els harmònics. No està clar, i roman una qüestió de recerca, quina és la forma òptima de definir aquesta matriu

## DESCOMPOSICIÓ HARMÒNICA DEL CONECTOMA HUMÀ PER CARACTERITZAR L'ACTIVITAT ELÈCTRICA DEL CERVELL

tot i que, si més no, qualsevol d'aquestes aproximacions proporcionen una nova base en què descompondre l'activitat elèctrica del cervell a gran escala i els resultats obtinguts es poden interpretar partint d'aquesta premissa i d'una definició clara de com s'ha calculat la matriu d'adjacència.

## 6. DISCUSSIÓ I TREBALL DE FUTUR

---

En aquest projecte s'ha fet un estudi sobre la caracterització de l'activitat cerebral basada en els harmònics del conectoma. A partir d'aquí cal continuar estudiant el significat d'aquests harmònics per tal de relacionar la funció i l'estructura cerebral.

A més, s'han utilitzat uns atlas, la qual cosa aporten una major informació sobre l'activitat cerebral d'una població de joves. Per altre banda, caldria estudiar un elevat nombre de subjectes individualment per tal de caracteritzar diferents casos i veure les variacions que poden existir segons diversos factors, com podrien ser certes malalties.

Els resultats obtinguts a partir de l'atles s'han comparat amb un únic subjecte proporcionat per l'autora d'Atasoy et al. [2], de manera que s'ha agafat com a referència un sol subjecte el qual podria ser relativament diferent a un altre.

Una altra cosa a destacar és que seria important fer un estudi acurat sobre quin llindar és més adequat definir. En aquest estudi no s'ha considerat l'efecte que té la selecció de la distància  $d = 4$  mm dels punts inicials i final a la superfície cortical. Aquest és un altre paràmetre que en futurs estudis s'hauria de considerar.

Com s'ha explicat anteriorment, els resultats poden variar molt visualment a causa de la sensibilitat de la paleta de colors utilitzada en Matlab i, per obtenir conclusions contrastades s'hauria de fer una anàlisi numèrica acurada.

Finalment, és comú eliminar el cos callós en la recerca de la neurociència, de manera que seria de gran importància entendre quin és l'efecte que té aquesta pràctica comuna en aquest àmbit.

## 7. REFERÈNCIES

---

- [1] G. Buzsáki, «Rhythms of the Brain,» *OXFORD UNIVERSITY PRESS*, 2006.
- [2] S. Atasoy, I. Donnelly i J. Pearson, «Human brain networks function in connectome-specific harmonic waves,» *Nature Communications*, vol. 7, 2016.
- [3] S. Atasoy, G. Deco, M. L. Kringelbach i J. Pearson, «Harmonic Brain Modes: A Unifying Framework for Linking Space and Time in Brain Dynamics,» *The Neuroscientist*, pp. 1-17, 2017.
- [4] C. Lewis, C. Bosman i P. Fries, «Recording of brain activity across spatial scales,» *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 32, pp. 68-77, 2015.
- [5] J. Bargas i J. Pérez-Ortega, «Microcircuits neuroscience to understand pathophysiology,» *Oncotarget*, vol. 8(5), 2017.
- [6] G. Buzsáki, C. A. Anastassiou i C. Koch, «The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes,» *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 13, p. 407–420, 2012.
- [7] Y. Kajikawa i C. Schroeder, «How Local Is the Local Field Potential?,» *Neuron*, vol. 72, pp. 847-858, 2011.
- [8] N. Malibrán, C. Sánchez, C. Manteca, B. L. Sánchez, M. Esquivias, C. Gutiérrez, S. Lara i A. García, «Las técnicas de neuroimagen,» *Centro Acadia*, 2016.
- [9] K. Batista-García-Ramo i C. I. Fernández-Verdecia, «What We Know About the BrainStructure–Function Relationship,» *Behavioral Science*, 2018.
- [10] J. C. Sigl i N. G. Chamoun, «An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram,» *Clinical Monitoring*, vol. 10, núm. 6, p. 392–404, 1994.
- [11] A. Ahmed, H. Tashima i T. Yamaya, «Investigation of spatial resolution improvement by use of a mouth-insert detector in the helmet PET scanner,» *Radiol Phys Technol*, 2018.

- [12] G. Wang, «High Temporal-Resolution Dynamic PET Image Reconstruction Using a New Spatiotemporal Kernel Method,» *IEEE Trans Med Imaging*, 2018.
- [13] P. Schaefer, P. Grant i R. Gonzalez, «Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain,» *Radiology*, vol. 217, p. 331–345, 2000.
- [14] G. Buzsáki, «Las oscilaciones neuronales en las redes corticales,» *Ciencia*, vol. 304, pp. 1926-9, 2004.
- [15] M. Fox, A. Snyder, J. Vincent, M. Corbetta, D. Van Essen i M. Raichle, «The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks,» *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 102, núm. 27, pp. 9673 - 9678, 2005.
- [16] O. Sporns, G. Tononi i R. Kötter, «The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain,» *PLOS*, 2005.
- [17] O. Sporns, «Brain connectivity,» *Scholarpedia*, vol. 2, 2007.
- [18] A. Fjell, M. Sneve, H. Grydeland, A. Storsve, I. Amlien, A. Yendiki i K. Walhovd, «Relationship Between Structural and Functional Connectivity Change Across the Adult Lifespan: A Longitudinal Investigation,» *Human Brain Mapping*, 2016.
- [19] D. Van Essen, K. Ugurbil, E. Auerbach, D. Barch, T. Behrens, R. Bucholz, A. Chang, L. Chen, M. Corbetta, S. Curtiss, S. Della Penna, D. Feinberg, M. Glasser, N. Harel, A. Heath, L. Larson-Prior, D. Marcus, G. Michalareas, S. Moeller, R. Oostenveld i P, «The Human Connectome Project: A data acquisition perspective,» *NeuroImage*, vol. 62, núm. 4, pp. 2222-2231, 2012.
- [20] B. T. Thomas Yeo, F. M. Krienen, J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, D. Lashkari, M. Hollinshead, J. L. Roffman, J. W. Smoller, L. Zöllei, J. R. Polimeni, B. Fischl, H. Liu i R. L. Buckner, «The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity,» *J Neurophysiol*, vol. 106, núm. 3, pp. 1125-65, 2011.
- [21] S. C. Strother, «Background Information,» *Data Format Working Group*, 2005.

- [22] F. Yeh, S. Panesar, D. Fernandes, A. Meola, M. Yoshino, J. Fernandez-Miranda, J. Vettel i T. Verstynen, «Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology,» *NeuroImage*, vol. 178, pp. 57-68, 2018.
- [23] J. Wu, G. Ngo, D. Greve, J. Li, T. He, B. Fischl, S. Eickhoff i B. Yeo, «Accurate nonlinear mapping between MNI volumetric and FreeSurfer surface coordinate systems,» *Human Brain Mapping*, 2018.