

# Redes cerebrales en sueño y vigilia: un estudio de replicación

1<sup>st</sup> Juan Ignacio Vázquez Broquá

*Licenciado en Economía*

UCA

Buenos Aires, Argentina

juanivazquez@gmail.com

2<sup>nd</sup> Santiago Guizzardi

*Ingeniero Civil*

UBA

Buenos Aires, Argentina

santiagoguizzardi@gmail.com

3<sup>rd</sup> Eric Kalinowski

*Ingeniero en Sistemas de Información*

UTN

Buenos Aires, Argentina

eric.kalinowski95@gmail.com

En el presente trabajo se exploran los cambios en la configuración de la actividad cerebral para distintos estadios de sueño (N1, N2 y N3) respecto de la configuración en vigilia (W). Para ello se replican algunos análisis realizados por Tagliazucchi y colaboradores [4] a partir de una muestra con datos de 18 participantes de los 55 evaluados en el estudio original. A lo largo del trabajo se documentan y comentan los resultados obtenidos respecto del estudio original.

**Index Terms**—Dream stages - N1 - N2 - N3 - graphs - Louvain - Adjusted Rand Index - Hubs - nodes - connectors - connectome - centrality - betweenness - clustering - modularity

## I. INTRODUCCIÓN

El uso de redes y grafos en el estudio de la actividad cerebral en humanos viene creciendo en los últimos años con muchos beneficios que ayudan a entender fenómenos cada vez mas complejos. Uno de los campos de aplicación es el estudio del sueño, relacionando los cambios en la modularidad de las redes construidas a partir de la señal de resonancia magnética funcional (fMRI). Los estadios de sueño explorados no incluyen sueño REM (rapid eye movements), enfocándonos solamente en el estadio “wake” y tres estadios de sueño “N1”, “N2” y “N3” -pasando del sueño liviano al profundo- con el objetivo de mostrar una interpretación clara sobre métodos que son ampliamente aplicables a otros contextos experimentales, tanto en neuroimagen como en otros áreas de ciencia de redes.

## II. PREPROCESAMIENTO

### A. Algunas Definiciones Preliminares

**La Construcción de la red** La organización de redes funcionales de gran escala entre áreas del cerebro es posible gracias a la aplicación de técnicas de grafos. Para la construcción de los mismos se definen como nodos las 116 regiones del cerebro identificadas por el atlas de etiquetado anatómico automático de Tzourio-Mazoyer et al., (2002). Las aristas de los grafos describen la intensidad de la interacción entre nodos siguiendo el coeficiente de correlación de pearson  $\rho$  para las mediciones de oxígeno en sangre tal como se describe en la ecuación (II-A).

$$\rho = \frac{(X(t) - \mu_x)(Y(t) - \mu_y)}{\sigma_x \sigma_y}$$

**Densidad de Link** Las redes se ajustaron en función de la densidad de link  $\delta$ , definida como el ratio entre el número de aristas (links) elegido en la red y el número máximo posible de la red.

$$\delta = \frac{N^{rolinks}}{argmax(N^{rolinks})}$$

Con diferentes umbrales de correlación  $\rho$  para cada red se garantiza que todas las comparaciones se hacen entre redes con densidad de links similar. De otra manera, las propiedades de la red podrían detectar diferencias triviales debido a diferencias en el números de links y no a cambios en la reorganización en la red.

Para los valores de  $\delta$  se escogieron 20 observaciones equidistantes dentro del rango  $0.025 < \delta < 0.20$ . El mínimo de 0.025 para evita trabajar con redes demasiado fragmentadas (Callaway et al., 2000) y el máximo de 0.20 evita que la modularidad se asemeje a la de una red random, lo que haría muy dificultoso comparar la descomposición en módulos funcionales claros (Reichardt and Bornholdt, 2006). El rango escogido es ligeramente más amplio que el definido por Tagliazucchi y colaboradores [4].

**Redes a Nivel Grupal para cada Estadío** Para construir redes a nivel grupal y obtener una única matriz de adyacencia se promediaron los valores obtenidos para cada sujeto. Esto no es lo que se verifica en Tagliazucchi y colaboradores [4] que realiza grafos pesados siguiendo a (Balenzuela et al., 2010), es decir, promediando los valores individuales de  $A_{ij}$ . Pero a los fines de realizar una primera visualización resulta suficiente.

### B. Visualizaciones

1) *Grafos Pesados para los 4 Estadíos*: A continuación se pueden observar 4 grafos (uno para cada estadío, ver figura 1) construidos a partir de la información promedio de la muestra de 18 sujetos.

Como se puede ver en el gráfico “Densidad Total” la cantidad de aristas inicial hace que sea imposible distinguir e interpretar la red dada la densidad de aristas.

2) *Densidades reducidas*: A continuación se exploran diferentes visualizaciones para distintos valores de ( $\delta$ ) dentro del rango definido para el estudio.

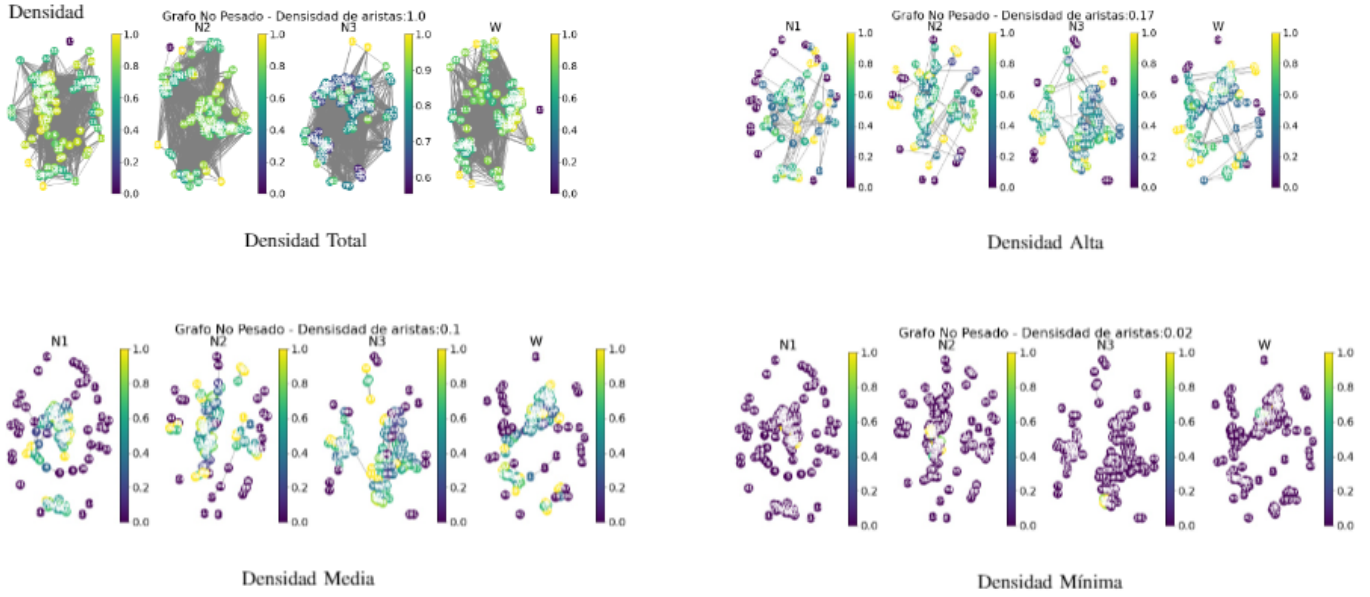


Fig. 1. Densidad Total, Alta, Media y Mínima

En "Densidad Alta" y "Densidad Media" se puede apreciar una sucesiva reducción en la conectividad para todos los estadios, alcanzando en el último caso una gran cantidad de nodos inconexos (Ver el gráfico de "Densidad Mínima").

3) *Medidas de Centralidad de Grado*: A los fines descriptivos se comparte una tabla con los valores de cada estadio para una densidad de aristas de 680 ( $\delta \approx 0.1$ ).

### III. COMUNIDADES Y COEFICIENTE DE MODULARIDAD

#### A. Louvaine

En las siguientes figuras (ver figura 2) se pueden ver los coeficientes de modularidad (Q) descripto en (III-A) y el número de comunidades óptimos asociado para cada estadio de

TABLE I  
VALORES DE CADA ESTADÍO PARA UNA DENSIDAD DE ARISTAS DE 680

Estadio	Centrality(Moda)	Betweenness	Clustering
W	0.0087	0.0082	0.4441
N1	0.0087	0.0077	0.4073
N2	0.0174	0.0073	0.5023
N3	0.0609	0.0198	0.4917

sueño en función de la densidad de las aristas ( $\delta$ ). El algoritmo utilizado es el algoritmo de Louvaine [4].

$$Q = \frac{1}{2L} \sum_{i,j} \delta(i,j) [A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2L}]$$

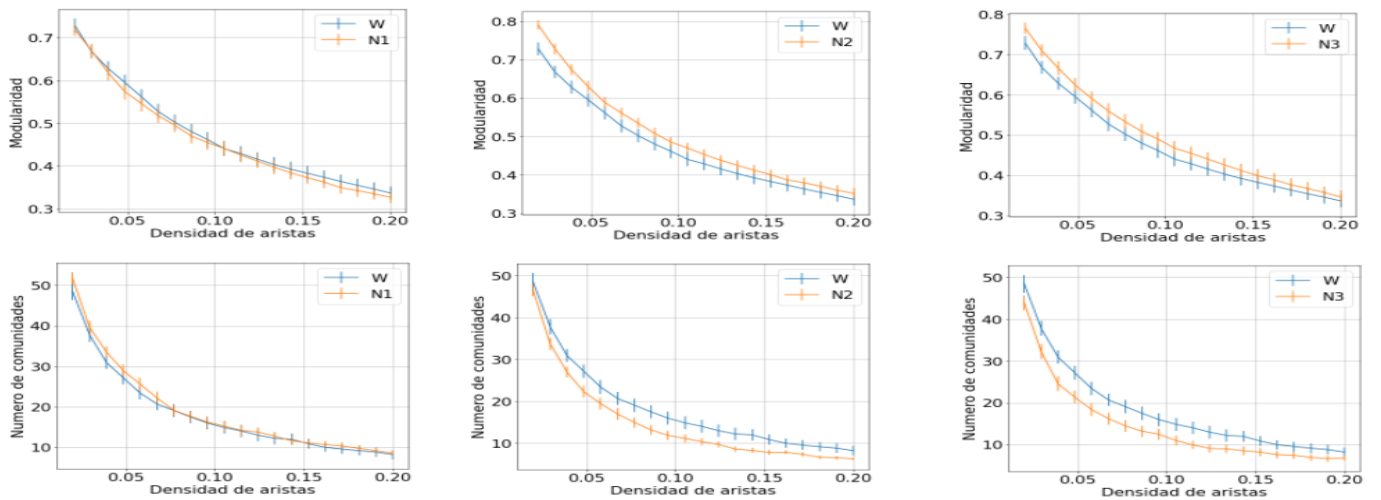


Fig. 2. Comunidades y Modularidad entre estadios

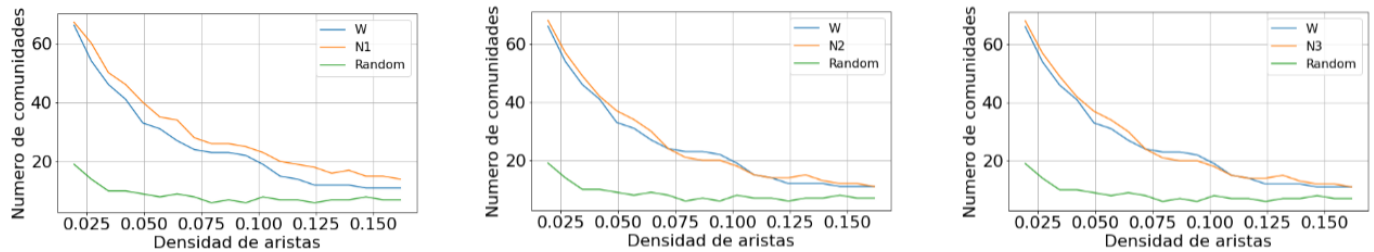


Fig. 3. Número de Comunidades con una red random

### B. Louvaine vs Random

En la figura 3 se pueden ver las mismas curvas comparadas respecto de una red random con un grado similar. El coeficiente de modularidad se calculó para cada nivel de  $\delta$ .

## IV. ESTADÍSTICA

Siguiendo lo observado en Tagliazucchi y colaboradores [4] se replicaron las curvas de modularidad (Q) y el Número de Comunidades (NC) obtenidos a partir del algoritmo de Louvaine para distintos valores de  $\delta$  definidos anteriormente.

Los resultados obtenidos en nuestra muestra de 18 sujetos verifican que la configuración de la red se modifica entre los estadios de sueño y vigilia, destacándose un mayor coeficiente de modularidad en N3 vs Wake, y una menor cantidad de módulos.

La verificación visual de las curvas de modularidad (Q) en función de los  $\delta$  predefinidos sugiere una clara diferencia entre W y los estadios de sueño N2 y N3, pero no respecto de N1. Esto es esperable porque N1 es el estadio de sueño liviano.

Para comparar las curvas de modularidad de cada estadio se corrieron tests de T relativos a una significatividad de 0.05. Los resultados obtenidos rechazan claramente la hipótesis nula en todos los casos.

TABLE II  
RESULTADOS DEL TEST T

Comparación	Estadístico	p-valor	Resultado
W vs N1	4.343	0.000	Rechaza H0
W vs N2	18.922	0.000	Rechaza H0
W vs N3	12.722	0.000	Rechaza H0

Teniendo en cuenta que el test de t supone normalidad, se corre un test de normalidad individual para cada curva y se rechaza el supuesto de normalidad para un nivel de significancia de 0.05 en todos los casos.

TABLE III  
RESULTADOS DEL TEST DE NORMALIDAD INDIVIDUAL

Comparación	Estadístico	p-valor	Resultado
W	11.823	0.003	Rechaza H0
N1	11.345	0.003	Rechaza H0
N2	15.314	0.000	Rechaza H0
N3	16.548	0.000	Rechaza H0

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos se procede con un test no paramétrico de Man Witney Wilcoxon y se obtienen los siguientes resultados.

TABLE IV  
RESULTADOS DEL TEST DE MAN WITNEY WILCOXON

Comparación	Estadístico	p-valor	Resultado
W vs N1	189	0.388	No Rechaza H0
W vs N2	138	0.048	Rechaza H0
W vs N3	133	0.036	Rechaza H0

Como se puede observar, los resultados del test no paramétrico logran confirmar una diferencia significativa entre el estadio de vigilia y sueño profundo (N3), y también lo hacen respecto de N2 aunque en una zona cercana al nivel de significancia escogido (0.05). El test no logra rechazar al comparar w respecto de N1.

## V. DIFERENCIAS EN LA MEMBRÉSIA PARA LOS DIFERENTES ESTADÍOS

Para identificar diferencias significativas globales en la membresía de los nodos entre los distintos estadios del sueño (N1, N2 y N3), con el estadio despierto (W) se sigue el procedimiento propuesto por Alexander-Bloch [1]. La metodología implementada se describe brevemente a continuación:

1. Se estimaron los Índices de Rand Ajustados (ARI) para todos los pares de sujetos en cada estadio N1, N2, N3 y W.

2. Se promediaron los valores obtenidos de ARI por estadio, obteniéndose los ARI intra-grupo o "within group".

$$ARI_{est} = \frac{\sum_{i,j} ARI_{est,i,j}}{\frac{n(n-1)}{2}}$$

3. Se promedió el Valor  $ARI_w$  respectivamente con cada  $ARI_{nx}$  obteniéndose curvas promedio intragrupo para las tuplas (W;N1), (W;N2), (W;N3).

$$ARI_{w-nx} = \frac{ARI_w + ARI_{nx}}{2}$$

4. Se repitió el procedimiento anterior pero en el primer paso se incorporó un proceso aleatorio para la permutación de etiquetas en los pares ARI, y se repitieron los procesos 2 y 3 obteniéndose curvas promedio para las tuplas con las

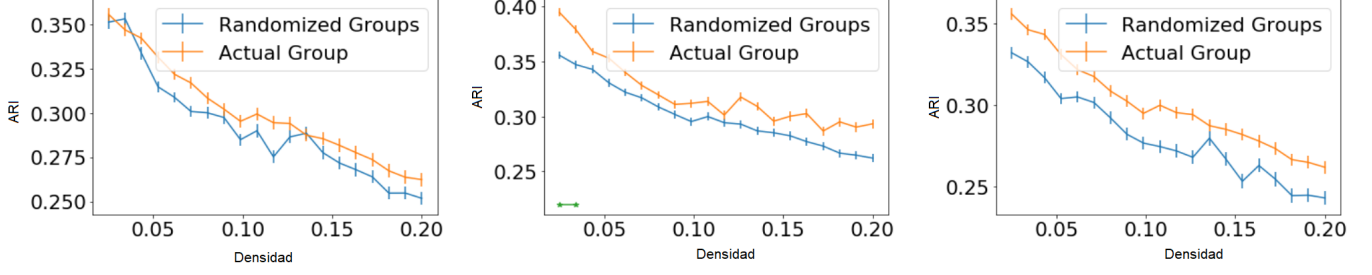


Fig. 4. Grupos Originales y permutados

etiquetas permutadas.

5. Se compararon los resultados gráficamente detectándose que la serie observada real para las tuplas promedio arroja resultados promedio de ARI superiores para los distintos niveles de densidad (ver figura 4)

6. Se obtiene un p-valor a partir de la cantidad de tuplas permutadas que arrojaron un ARI superior al valor ARI original, dividido por la cantidad de ARI permutados calculados (en nuestro caso: 1.000). Ver figura 5

Density	Wake vs N1	Wake vs N2	Wake vs N3
0.0250	0.3820	0.005***	0.0750
0.0342	0.6460	0.029***	0.1210
0.0434	0.2900	0.1670	0.0550
0.0526	0.1730	0.1030	0.0600
0.0618	0.2280	0.1580	0.1720
0.0711	0.1600	0.2430	0.1610
0.0803	0.3330	0.2480	0.1510
0.0895	0.3960	0.3070	0.1290
0.0987	0.2770	0.1690	0.1560
0.1079	0.3160	0.2130	0.0820
0.1171	0.1540	0.3440	0.0980
0.1263	0.3270	0.0900	0.0700
0.1355	0.5280	0.1040	0.3340
0.1447	0.3300	0.2770	0.1780
0.1539	0.3040	0.1750	0.0650
0.1632	0.3100	0.0920	0.2040
0.1724	0.3090	0.2250	0.1590
0.1816	0.2590	0.0510	0.1240
0.1908	0.3260	0.0980	0.1580
0.2000	0.2970	0.0580	0.1820

Fig. 5. P valores para cada estadio y densidad.

Los resultados obtenidos a partir de la muestra de 18 sujetos son similares a los obtenidos en el estudio original en el sentido del comportamiento general de las curvas (ARI descendentes a mayor densidad, con curvas de valor ARI

intra-grupo observado por sobre las curvas aleatorias en las 3 comparaciones. Esto arrojaría una confirmación visual de los resultados esperados.

Sin embargo, al buscar comprobar estadísticamente si existe una diferencia significativa entre las curvas - es decir, si la similitud medida por el Índice de Rand Ajustado para los datos observados es estadísticamente superior a la del control aleatorio- nos encontramos con que sólo contamos que sólo podemos rechazar la hipótesis nula con un nivel de significancia del 5% cuando comparamos vigilia (w) y N2 en para bajas densidades de aristas ( menos del 4%). Más aún, el nivel de significancia de estos resultados debería ajustarse a un nivel todavía menor teniendo en cuenta que los resultados de esta comparación surgen de un proceso de comparaciones múltiples de 1000 iteraciones.

## VI. ROL DE NODOS Y CAMBIOS EN EL ROL DE LOS NODOS

### A. Rol de nodos

Se busca definir los roles que cumple cada nodo dentro de las comunidades, e identificar cuáles son los nodos que, o bien están cambiando de comunidad o bien están cambiando de rol.

Con este fin, a los nodos se le asignan roles en función de su conectividad inter e intra-modular después de la identificación de la estructura modular en la red. Es decir, se busca identificar aquellos nodos que contribuyen a las conexiones inter-modulares y aquellos que están muy bien conectados solo dentro de sus propios módulos. Esto se realizará siguiendo los criterios propuestos en Tagliazucchi y colaboradores [4]:

Se clasifican a los nodos para cada estadio según el z-score del grado intra-comunidad ( $z_i$ ) y el coeficiente de participación ( $P_i$ ),

$$z_i = \frac{k_i - \langle k \rangle}{\sigma_k}$$

donde  $k_i$  es el grado intra-comunidad, y  $\langle k \rangle$  y  $\sigma_k$  son el promedio y el desvío estándar del grado intra-modular.

$$P_i = \sum_j \left( \frac{k_i^{u_j}}{k_i} \right)^2$$

donde  $k_i^{u_j}$  es el número de aristas en el nodo i y la comunidad j,  $N_m$  es el número de comunidades, y  $k_i$  es el grado total del nodo i.

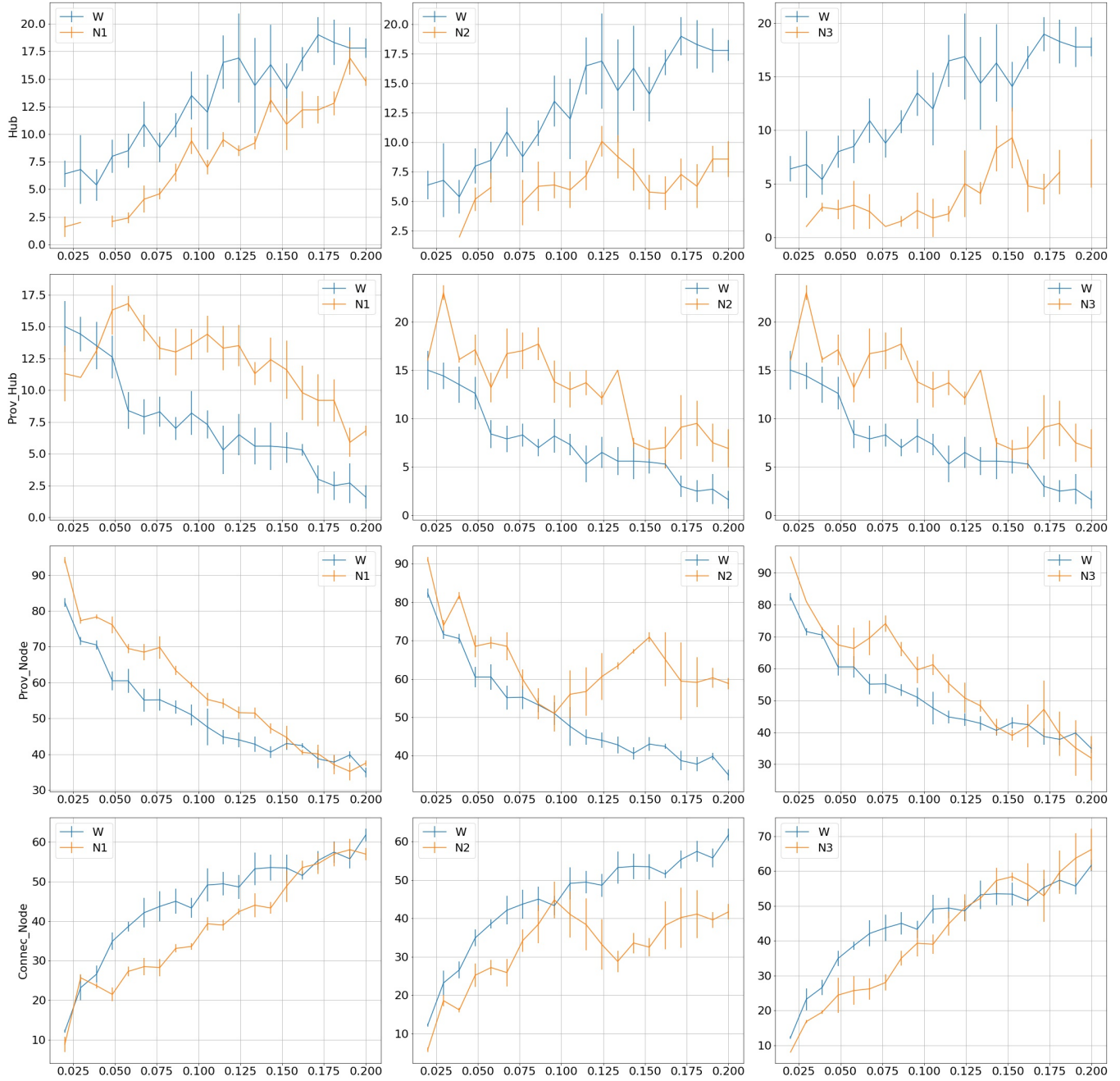


Fig. 6. Número medio  $\pm$  desvío de la cantidad de nodos en cada categoría, definido por  $z_c = 1$  y  $P = 0,05$  (hubs globales, nodos provinciales, hubs provinciales y nodos conectores), en función de la densidad de aristas.

Usando estos dos índices, se divide cada nodo en cuatro categorías. Estas se definen mediante la selección de valores umbral arbitrarios  $z_c$  y  $P_c$  para  $z$  y  $P$ . Se adoptan los umbrales ( $P_c = 0,05$  y  $z_c = 1$ ) propuestos en el mismo trabajo.

- Hubs:  $P_i > P_c$   $z_i > z_c$
- Provincial Hubs:  $P_i < P_c$   $z_i > z_c$
- Provincial Nodes:  $P_i < P_c$   $z_i < z_c$
- Connector Nodes:  $P_i > P_c$   $z_i < z_c$

Este procedimiento se realiza 500 veces para cada estadio,

modificando la semilla del algoritmo de Louvain para determinar las comunidades. El número promedio de nodos en cada categoría se representa para todas las etapas del sueño en función de la densidad de aristas en la figura 6.

El número de Hubs disminuye para los tres estadios N1, N2 y N3 respecto al estadio W. Se observa que es mas grande la diferencia a medida que el sueño es más profundo. En cambio, el número de nodos provinciales, aumenta para los tres estadios de sueño respecto al estadio W.



En cuanto a los nodos provinciales, para los tres estadios de sueño, el número de nodos es mayor que para el estadio W y esta relación se invierte para los nodos conectores, aunque estas diferencias son menos que las que se aprecian para los Hubs y Hubs provinciales.

El número de nodos Hubs y de conectores aumenta para todos los estadios cuando aumenta la densidad de aristas. En cambio, la cantidad de Hubs provinciales y nodos provinciales disminuye.

### B. Cambios en el rol de los nodos

Por último, se fija un valor de densidad de aristas de 0.11 (la mitad del rango adoptado) y se visualiza el grafo coloreando la membresía de cada nodo (Figura 7) y su rol (Figura 8) para el individuo uno.

En estos gráficos se puede apreciar a que comunidad pertenecen los distintos nodos, cual es su rol y cuáles son los nodos que cambian entre los distintos estadios del sueño.

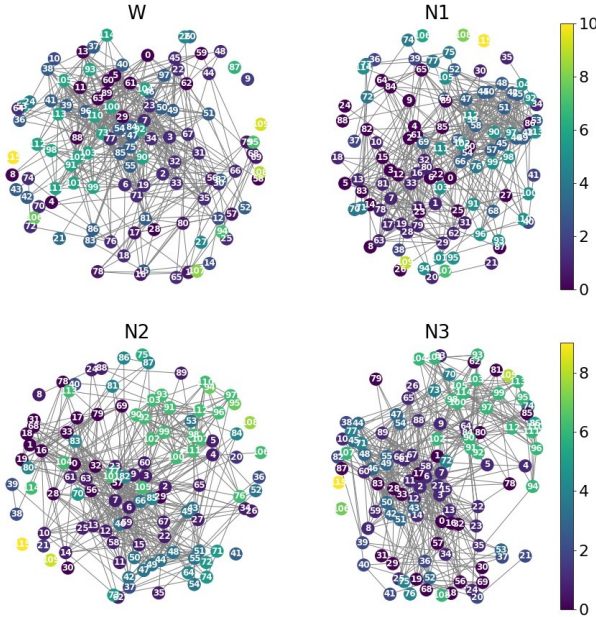


Fig. 7. Grafo identificando los nodos por su comunidad.

### C. Revisión de Umbrales para la clasificación de los nodos

#### 7.1. Opcional 4: Criterios para definir los roles

En el estudio original Tagliazucchi y colaboradores [4] escogieron los siguientes valores de umbral:  $P_c = 1$  y  $Z_c = 0.01$ . En nuestro análisis mantuvimos los mismos valores límite definidos en el estudio original, aplicando la fórmula definida en los enunciados del trabajo práctico. A continuación, en la figura 9, se puede observar un histograma con todos los valores observados para  $z_i$  (para todos los sujetos, estadios y densidades estudiadas):

## VII. APRECIACIONES DEL CEREBRO

### A. Conectividad entre Hemisferios

Al transitar de un estado de vigilia (W) a uno de sueño profundo (N3) se observa una clara reducción en la interconexión

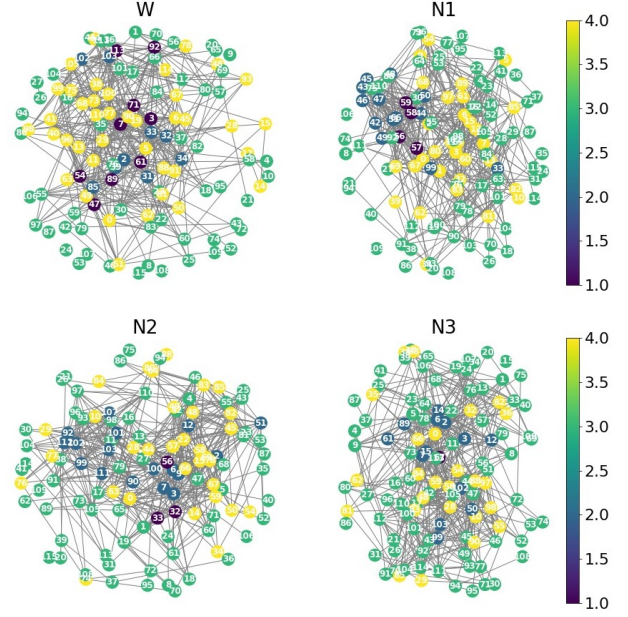


Fig. 8. Grafo identificando los nodos por su tipo, donde: 1 - Hub, 2 - Hub Provincial, 3 - Nodo Provincial, 4 - Nodo Conector

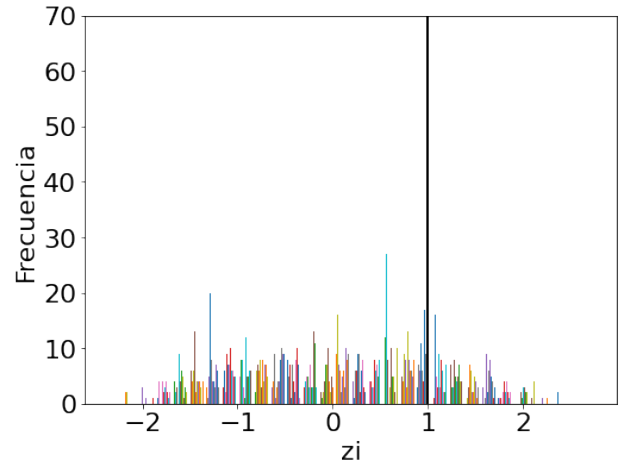


Fig. 9.

Valores observados de  $z_i$  para todas las densidades, estadios y sujetos.

entre los hemisferios. Esto puede verse claramente en la figura 10 y 11:

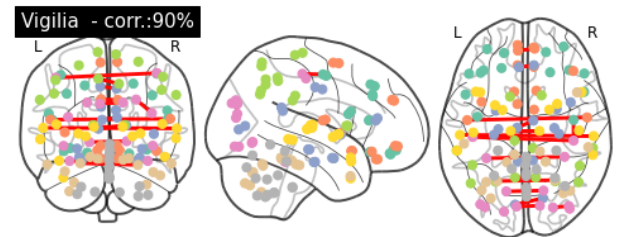


Fig. 10. En vigilia vemos una mayor conectividad entre hemisferios

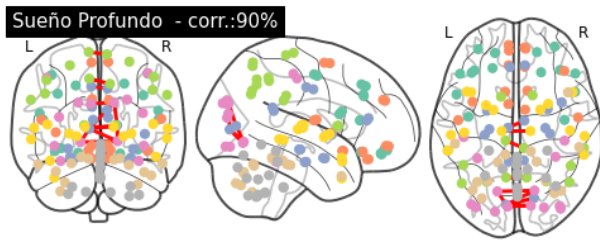


Fig. 11. En Sueño Profundo vemos una reducción de la conectividad entre hemisferios

### B. Reducción de Hubs Globales

Un cambio muy llamativo es la transición en el número de hubs globales de 8 a 1, como puede verse en la figura 12:

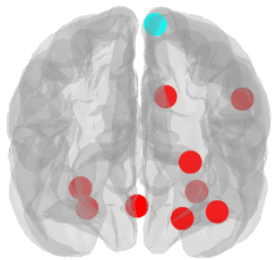


Fig. 12. Vigilia en rojo, Sueño Profundo en cian

Un cambio muy llamativo es la transición en el número de hubs globales de 8 a 1, como puede verse a continuación. El único hub global durante sueño profundo es el precúneo, asociado a la memoria episódica, procesamiento visuo-espacial, reflexiones sobre uno mismo, y aspectos de la conciencia. [8]

### C. Aumento de Hubs Provinciales

En el caso de los hubs provinciales, vemos que estos se incrementan ligeramente en número (pasando de 9 a 13), siendo el aspecto a destacar que se observa un cambio en la configuración. Sólo 3 de los hubs provinciales de vigilia siguen activos como hubs provinciales en sueño profundo (ver figura 13).

Los hubs provinciales compartidos son el giro frontal superior (lado izquierdo), y la parte 8 del cerebelo (izquierda y derecha). El giro frontal superior está asociado a la coordinación sensomotriz, a la autoconciencia y al estímulo de la risa [7]. El cerebelo participa del control del movimiento voluntario, el aprendizaje motor, así como en aspectos cognitivos y emocionales de la conducta. [6]

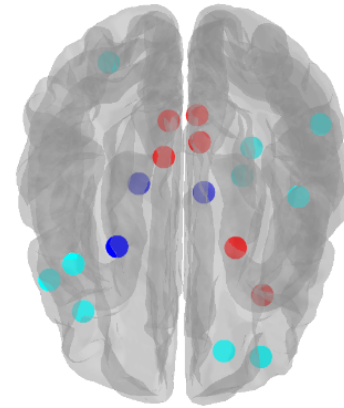


Fig. 13. Vigilia en rojo, Sueño Profundo en cian, hubs compartidos en azul

## VIII. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la muestra de 18 participantes verifican lo observado por Tagliazucchi [4]. La modularidad de la red se incrementa a medida que la conciencia de los sujetos alcanza estadios de sueño profundo (N3), indicando un quiebre en la integración modular. Este fenómeno se caracteriza por una fuerte reducción de los hubs globales, acompañado de un incremento en el número de hubs provinciales.

Por otro lado se verificó visualmente que la membresía modular de los nodos también se ve alterada al hacer la transición entre vigilia y sueño profundo.

En línea con lo anterior, las visualizaciones de los cambios en los nodos proyectados en el cerebro permite ver una menor interacción entre los hemisferios y los cambios en la preeminencia de hubs globales y provinciales en vigilia y sueño profundo.

## REFERENCES

- [1] Aaron Alexander-Bloch.: "The discovery of population differences in network community structure: New methods and applications to brain functional networks in schizophrenia"
- [2] Vincent D. Blondel.: "Fast unfolding of communities in large networks"
- [3] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau.: "Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain"
- [4] Enzo Tagliazucchi.: "Large-scale brain functional modularity is reflected in slow electroencephalographic rhythms across the human non-rapid eye movement sleep cycle"
- [5] Sam Fortunato.: "Community detection in graphs"
- [6] Rolando García y compañía: "El cerebelo y sus funciones"
- [7] Ilan I Goldberg 1, Michal Harel, Rafael Malach: "When the Brain Loses Its Self: Prefrontal Inactivation during Sensorimotor Processing"
- [8] Amelia Cabrales Paffen : "Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas."