
3.1. Sumário

3.1 Abstract

3.1.a Em português

3.1.a In Portuguese

A epilepsia focal é caracterizada por uma actividade cerebral anormal com origem numa população de neurónios – o foco epileptogénico - que se pode propagar ao longo de uma extensa rede neuronal. O electroencefalograma (EEG) é tipicamente utilizado para observar esta actividade anormal, sob a forma de descargas eléctricas associadas a crises epilépticas, assim como a pontas epileptiformes interictais. O facto de o problema inverso em EEG ser mal-condicionado, leva a uma incerteza quanto à localização cerebral das fontes dos eventos epileptiformes. Recentemente, tornou-se possível registar o EEG em simultâneo com a aquisição de imagens de Ressonância Magnética funcional (IRMf), permitindo a obtenção de mapas de BOLD (“Blood Oxygenation Level Dependent”) de alta resolução espacial, correlatos da actividade electrofisiológica. A combinação de registos de EEG de elevada resolução temporal com IRMf de elevada resolução espacial, oferece uma oportunidade única para o estudo não-invasivo da dinâmica espaço-temporal da propagação das descargas epilépticas.

De facto, embora se pense que as crises focais tenham origem numa região restrita do cérebro, o conhecimento da direcionalidade da descarga eléctrica é clinicamente muito importante, tendo implicações no planeamento pré-cirúrgico de pacientes com epilepsia fármaco-resistente. Neste projecto, pretendemos abordar as dificuldades associadas à utilização de EEG-IRMf para investigação de pacientes com epilepsia focal, através da optimização dos métodos de aquisição de imagem e protocolos de pré-processamento para registo das descargas interictais e ictais, assim como o desenvolvimento de novas técnicas para análise da dinâmica espaço-temporal da propagação das descargas.

Uma vez que a presença de eventos epileptiformes é imprevisível e a cooperação dos pacientes sujeitos a estudos de imagiologia é frequentemente limitada, para maximizar o sucesso das sessões de EEG-IRMf em pacientes epilépticos, propomos uma elaboração cuidadosa dos critérios de selecção dos pacientes, a optimização do protocolos de aquisição de dados e a implementação de métodos adequados à correcção dos artefactos significativos que resultam do movimento dos pacientes.

Uma das maiores limitações na análise de dados de EEG-IRMf em epilepsia, prende-se com a incerteza quanto ao conhecimento da forma exacta da resposta hemodinâmica (HRF), o que pode limitar a sensibilidade de detecção. De facto, é muito provável que a forma canónica geralmente utilizada para a HRF se encontre alterada em regiões epileptogénicas do cérebro, pelo que seria desejável a utilização de métodos que não imponham grandes restrições quanto à sua forma ou que permitam estimar os modelos apropriados para a HRF simultaneamente com a detecção de actividade. Neste projecto, propomos a implementação de modelos biofísicos para a HRF e de

métodos para a sua estimativa, que possam ser empregues de forma eficiente para cada região do cérebro e em cada paciente.

Em particular, serão desenvolvidos métodos inovadores para estimar a HRF baseados na teoria Bayesiana e em técnicas de estimação “Multiple Model Set-Valued Observers” (MMSVOs). Para investigar a propagação das descargas, pretendemos utilizar dois tipos de métodos baseados nos dados ou em modelos, de modo a obter medições da conectividade efectiva entre redes cerebrais identificadas como correlatos do sinal BOLD com as descargas epiléticas registadas por EEG.

A modelação por causalidade dinâmica (DCM) será utilizada para testar modelos alternativos para a propagação da descarga ao longo de redes formadas por regiões cerebrais funcionalmente conectadas. Iremos desenvolver novas metodologias para a identificação de DCMs baseados em MMSVOs e compará-los com métodos variacionais de Bayes (VB) utilizados na literatura. Medidas de causalidade de Granger baseadas nos dados serão utilizadas e comparadas com os resultados de DCM. Por último, imagens de Tensor de Difusão permitirão a obtenção de informação estrutural através de métodos de tractografia probabilística. Medidas de conectividade efectiva e estrutural serão finalmente combinadas, de modo a permitir uma descrição anatómica e funcional das redes neuronais de propagação da descarga.

Finalmente, pretendemos aplicar as novas ferramentas na análise dos dados recolhidos para um grupo de pacientes com epilepsias focais, com a expectativa de que a sua utilização se revele vantajosa comparativamente com técnicas alternativas descritas na literatura. Por último, esperamos poder validar as nossas metodologias no caso de pacientes que venham a ser submetidos a tratamento cirúrgico da epilepsia em datas posteriores ao seu estudo por EEG-IRMf.

Resumidamente, com este projecto esperamos desenvolver metodologias inovadoras que se venham a revelar importantes para a investigação da dinâmica espaço-temporal da actividade epilética baseadas na análise de dados de EEG-IRMf e de dados de Tensor de Difusão recolhidos em pacient

3.1.b Em inglês

3.1.b In English

Focal epilepsy is characterized by abnormal cerebral activity originating in a neuronal population – the epileptogenic focus – which may then propagate through an extended brain network. The electro-encephalogram (EEG) is typically used to observe such abnormal activity in the form of electrical discharges associated with epileptic seizures, as well as interictal epileptiform spikes. The fact that the inverse problem in EEG is ill-posed leads to uncertainty concerning the localization within the brain of the sources of epileptiform events. Recently, it has become possible to record the EEG simultaneously with functional magnetic resonance imaging (fMRI), providing whole-brain maps of the Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) correlates of electrophysiological activity

with high spatial resolution. The combination of the EEG high temporal resolution with the fMRI high spatial resolution therefore offers a unique opportunity for studying the spatio-temporal dynamics of the propagation of epileptic discharges noninvasively.

Indeed, although focal seizures are thought to originate from a small brain region, knowing the directionality of discharge propagation through complex epileptic networks is of much clinical importance, with implications in the presurgical planning of patients with intractable epilepsy. In this Project, we propose to address the challenges posed by the EEG-fMRI investigation of focal epilepsy patients, through the optimization of image acquisition and pre-processing protocols to record both interictal and ictal discharges and the development of a number of novel tools for the analysis of the spatio-temporal dynamics of discharge propagation.

Because the presence of epileptiform events is unpredictable and patient cooperation is often limited in an imaging study, we propose to maximize the success of EEG-fMRI acquisitions of epilepsy patients by employing appropriate patient selection criteria, optimizing the data acquisition protocol and implementing improved methods for the correction of the severe artifacts caused by patient motion.

One of the major limitations in the analysis of EEG-fMRI data in epilepsy has been the uncertainty regarding the exact shape of the haemodynamic response function (HRF), which may hinder its detection sensitivity. In fact, the commonly used canonical HRF is most likely altered in epileptogenic brain regions and it would therefore be desirable to employ data analysis methods that either impose minimal constraints on the HRF or allow the estimation of appropriate HRF models simultaneously with activity detection. In this Project, we propose to implement biophysical models of the HRF and the respective estimation methods, such that these can be employed efficiently for each brain region in each patient. In particular, novel methods will be developed for the estimation of the HRF based on a Bayesian approach and on Multiple Model Set-Valued Observers (MMSVOs) estimation techniques.

In order to investigate discharge propagation, we aim to employ both data-driven and model-driven approaches to obtain effective connectivity measures among networks of brain areas identified as BOLD signal correlates of EEG epileptic discharges. Dynamic causal modelling (DCM) will be used to test competing models of discharge propagation within networks of functionally connected brain regions. We will develop novel methodologies for the identification of DCM's based on MMSVOs and compare these with Variational Bayes (VB) methods used in the literature. Data-driven Granger Causality (GC) measures will also be employed and compared with the DCM results. Furthermore, Diffusion Tensor Imaging (DTI) will be used to obtain structural connectivity information through probabilistic tractography methods. Structural and effective connectivity measures will finally be combined, in order to provide a complete anatomical and functional description of the brain networks of discharge propagation.

Finally, we propose to apply our novel tools to the data collected from a group of patients with

focal epilepsies and we expect that they will prove advantageous compared to alternative techniques in the literature. Furthermore, we hope to validate our methodologies in cases of patients who undergo surgical treatment of epilepsy, following the EEG-fMRI study.

In summary, with this Project we expect to develop important, novel methodological tools to investigate the spatio-temporal dynamics of epileptic activity based on the analysis of EEG-fMRI and DTI data collected from patients with focal epilepsy. For this purpose, we got together a team with extensive expertise in convergent and complementary topics relevant to the Project and we hope that this will also serve to strengthen the links between clinicians, basic scientists and engineers in an interdisciplinary field such as the one of Neuroimaging.