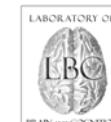


Métodos Alternativos en fMRI: Multi-echo, Conectividad Dinámica y Neuro-feedback.

Javier Gonzalez-Castillo

Section on Functional Imaging Methods, NIMH, NIH

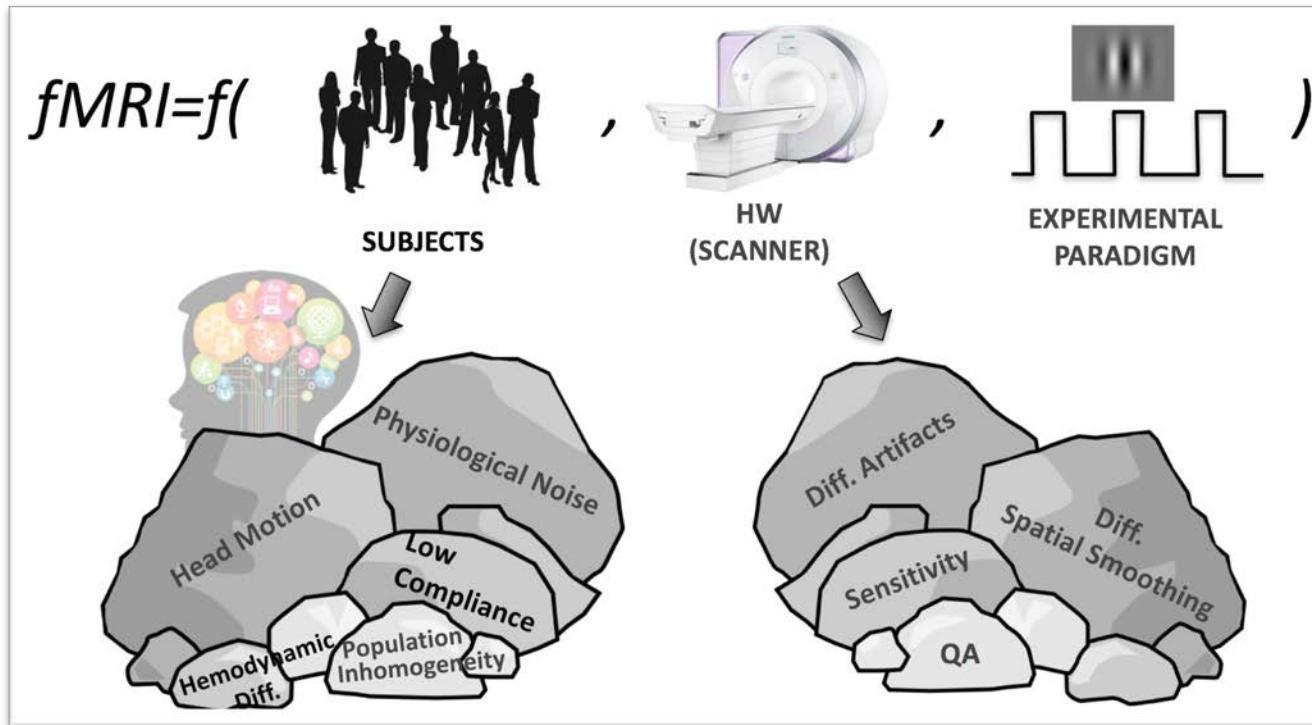
20/Diciembre/2016, CINAC, Madrid, España



- Que es la “Section on Functional Imaging Methods”?
- Multi-echo fMRI (limpiado automático de series temporales de fMRI)
- Aspectos Dinámicos de Conectividad Funcional
- Neurofeedback para mejora de capacidades sociales en autismo.

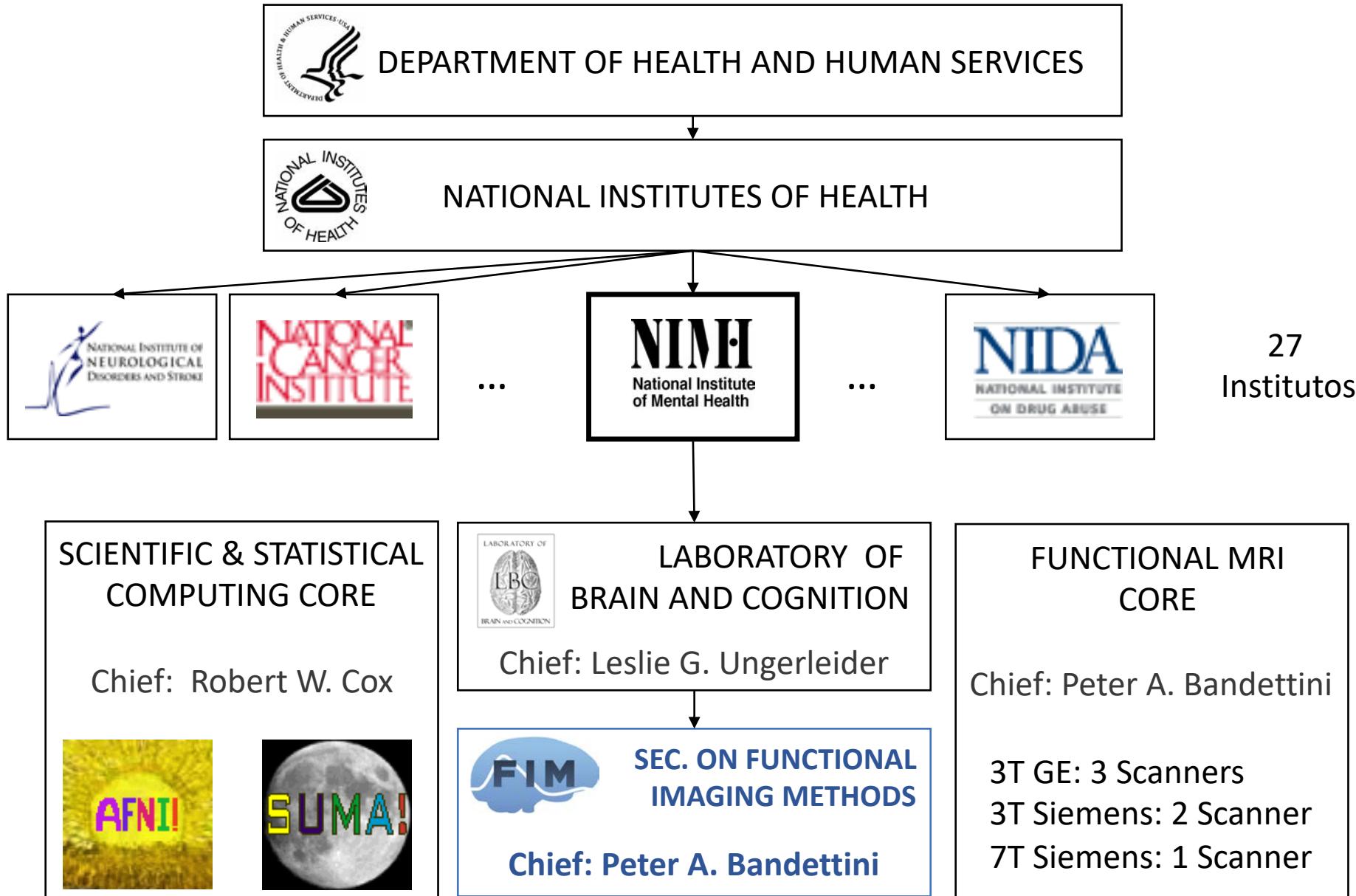
Section on Functional Imaging Methods (I)

"The research carried out by the Section on Functional Imaging Methods (SFIM) is aimed to deepen and broaden the understanding and utility of fMRI and MRI. For over 17 years, our primary goal has been to extract as much usable neuronal and physiologic information as possible from the fMRI and MRI signal. More recently, we have been actively working to translate this understanding into methodology that directly impacts basic research and clinical practice." [PA Bandettini. BSC Report 2016]



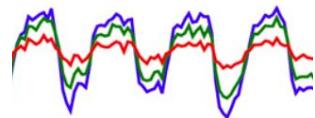
Solo un pequeño porcentaje de la señal contiene información de procesos neuronales. Desarrollamos métodos para separar e interpretar esta componente de la señal FMRI.

Section on Functional Imaging Methods (III)



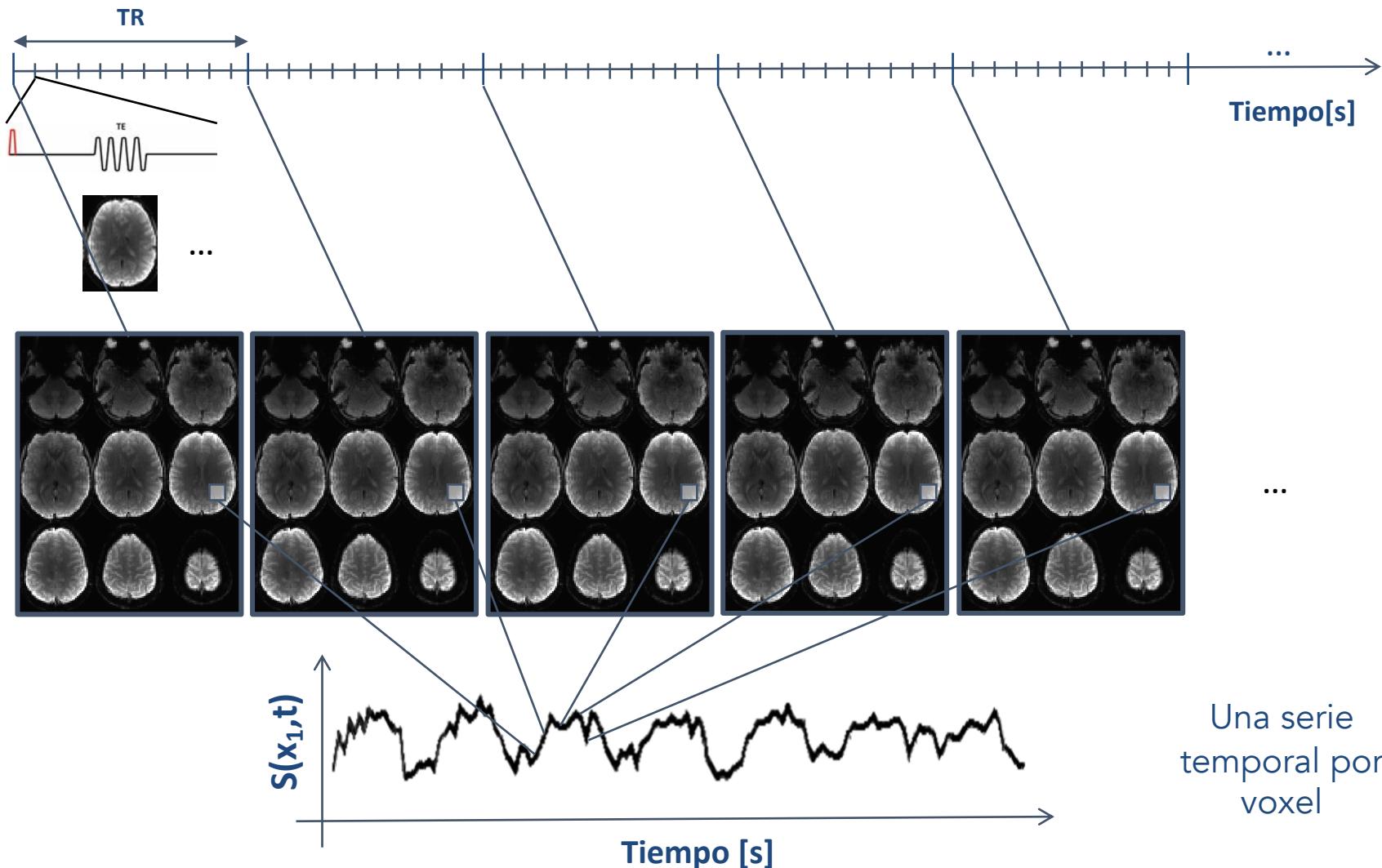
Aportaciones a pre-procesado de series temporales de fMRI

Multi-echo fMRI como alternativa versátil y automática para la eliminación de ruido

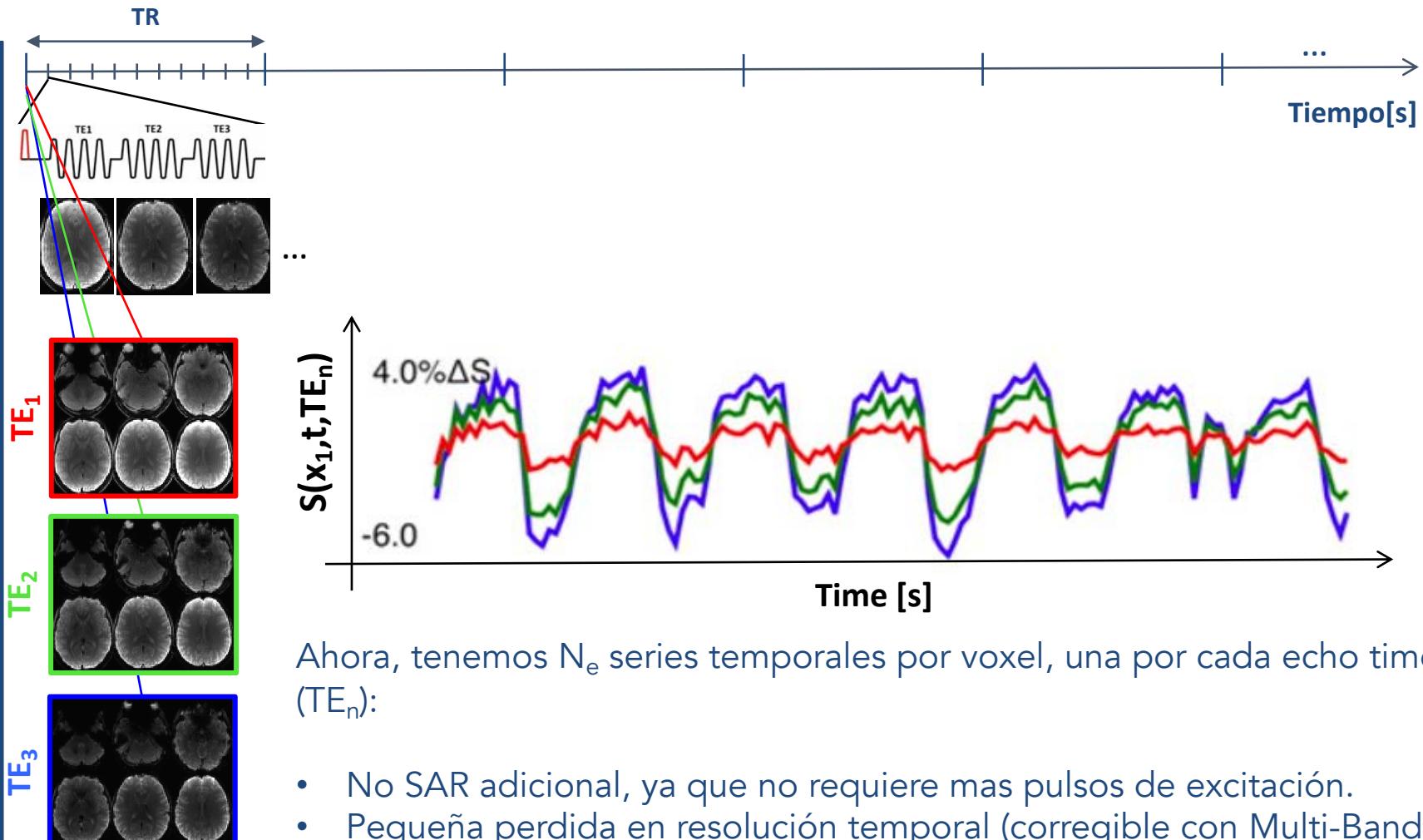


Multi-Echo fMRI – Introducción

SINGLE-ECHO fMRI

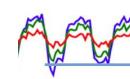


Multi-Echo fMRI – Introducción



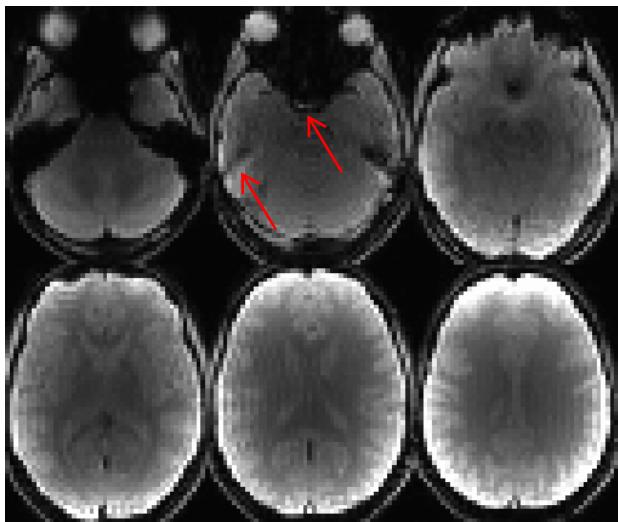
Ahora, tenemos N_e series temporales por voxel, una por cada echo time (TE_n):

- No SAR adicional, ya que no requiere mas pulsos de excitación.
- Pequeña perdida en resolución temporal (corregible con Multi-Band)
- Pequeña perdida de resolución espacial para asegurar señal en los últimos echos.

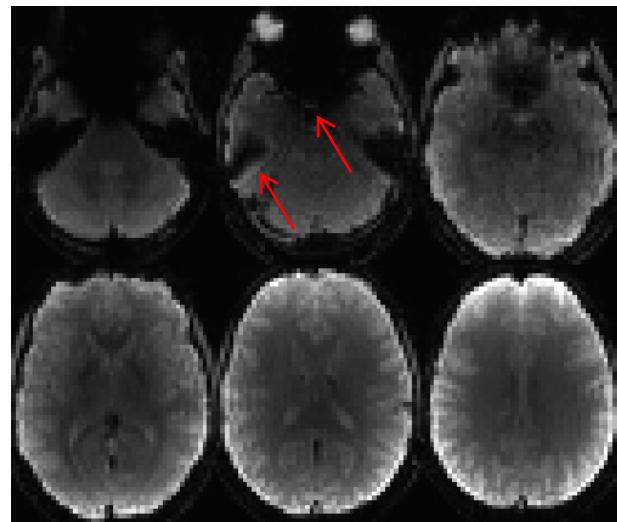


Multi-Echo fMRI – Introducción

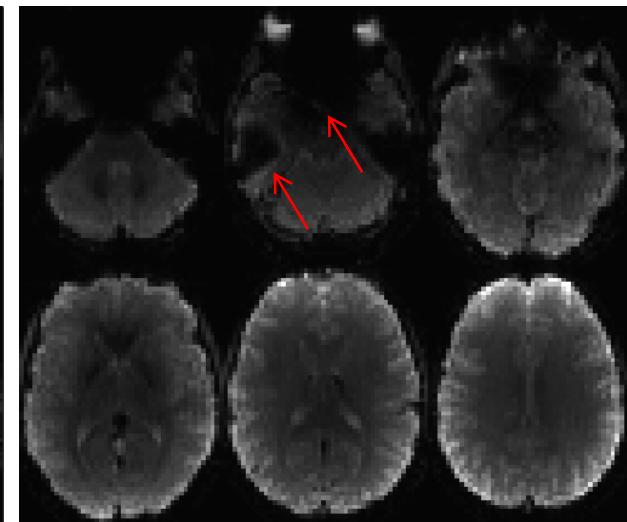
TE_1



TE_2



TE_3

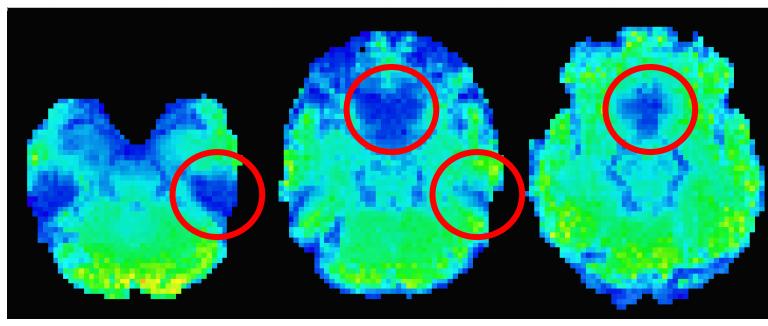


16

907 16

907 16

907

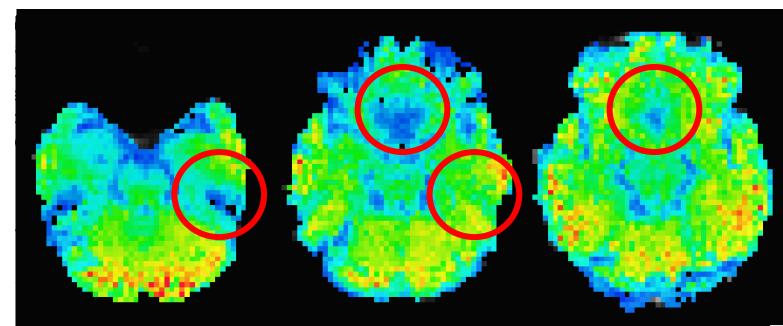


SINGLE ECHO

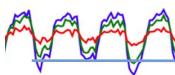
150



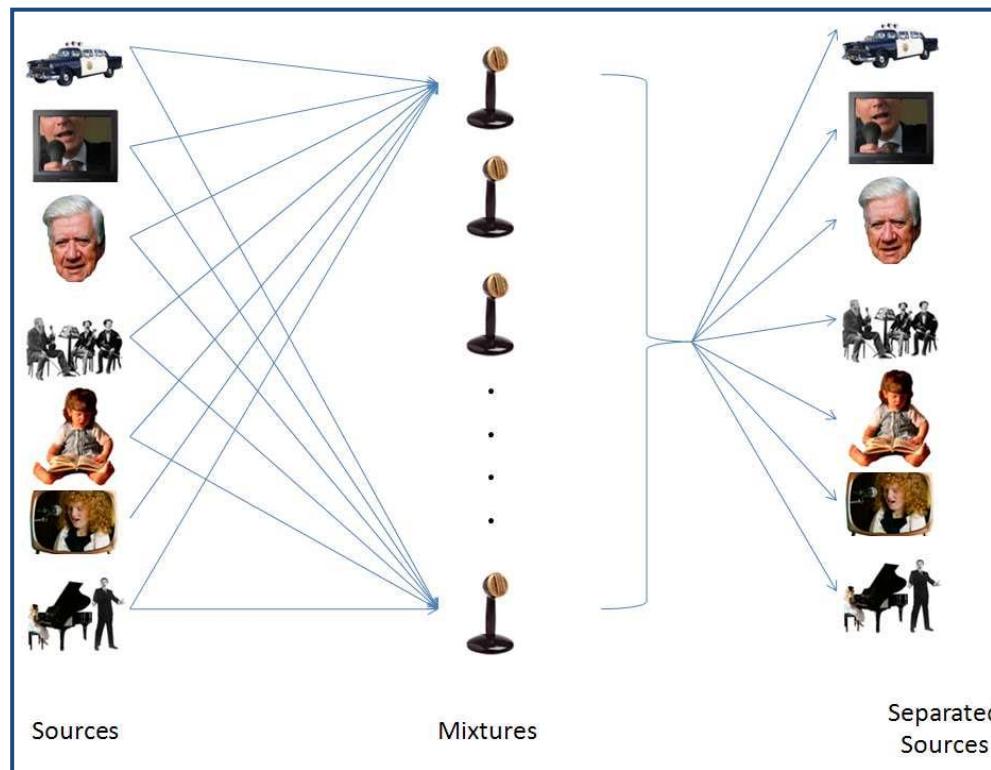
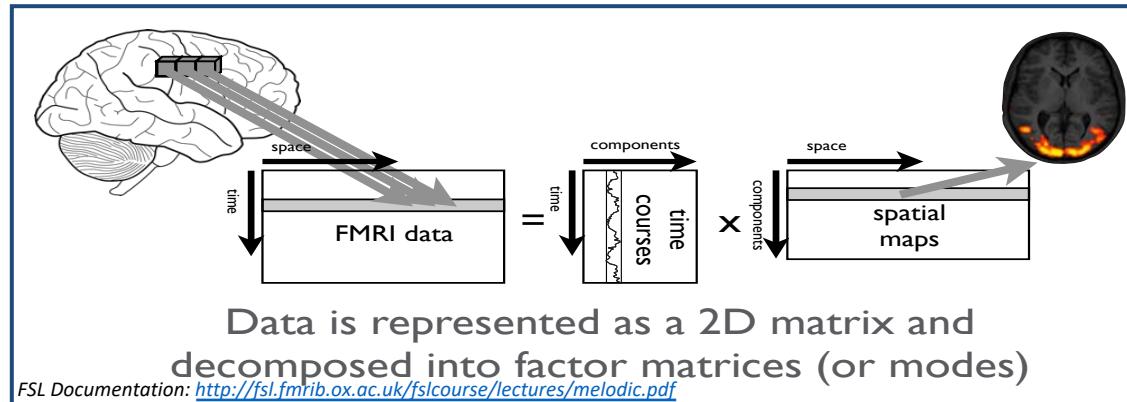
0



OPTIMALLY COMBINED



Multi-Echo fMRI – ME-ICA

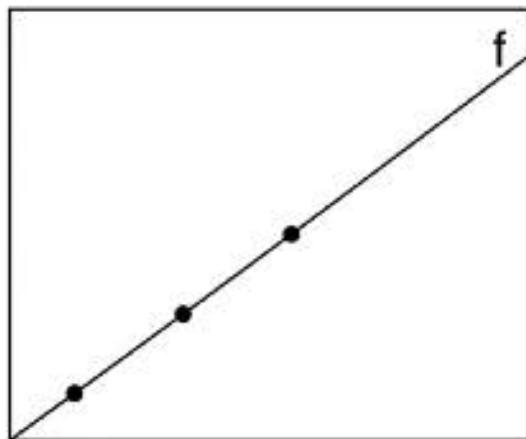


$$\text{fMRI Data} = \text{Componentes BOLD} + \text{Componentes Non-BOLD}$$

(Origen Neuronal)

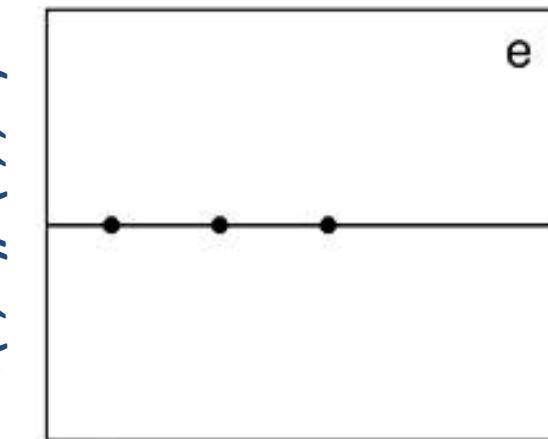
+ Componentes Non-BOLD

(Artefactos/Ruido)



Echo Time

Las componentes **BOLD** tienen una dependencia lineal con Echo Time en unidades de "Signal Percent Change"

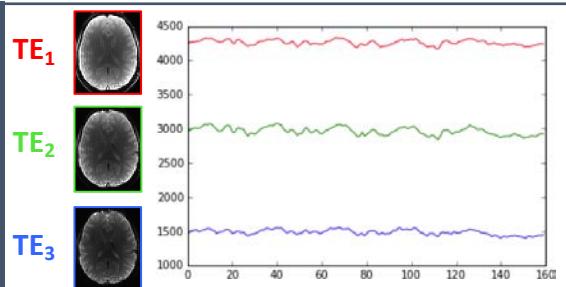


Echo Time

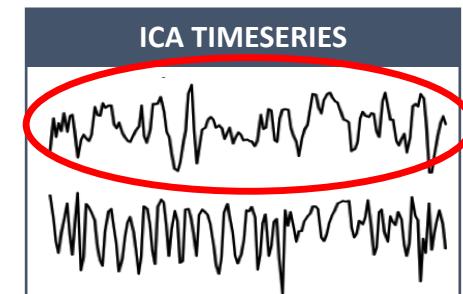
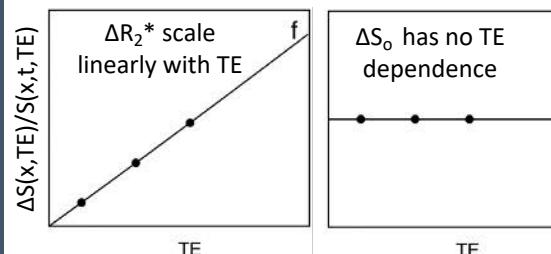
Las componentes Non-BOLD no tienen dependencia con Echo Time en unidades “Signal Percent Change”

Multi-Echo fMRI – ME-ICA

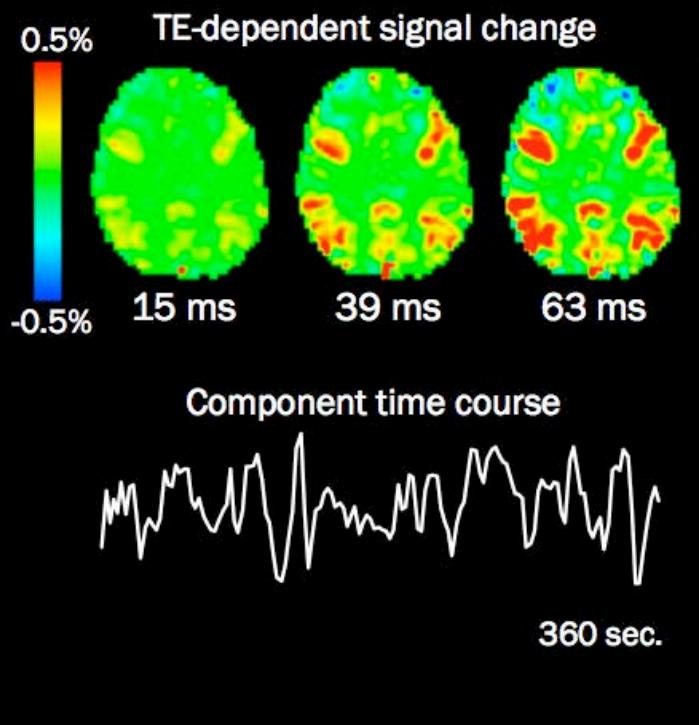
MULTI-ECHO DATASET



TE-DEPENDENCE MODEL



(a) Functional Network Component



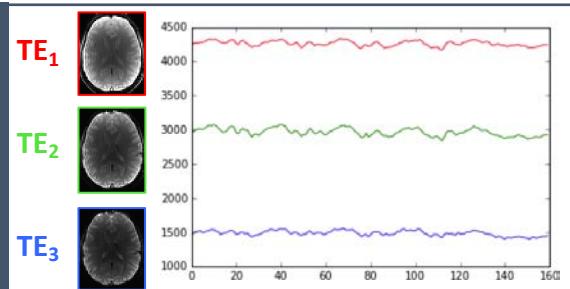
Kappa (κ) = 210

Rho (ρ) = 10

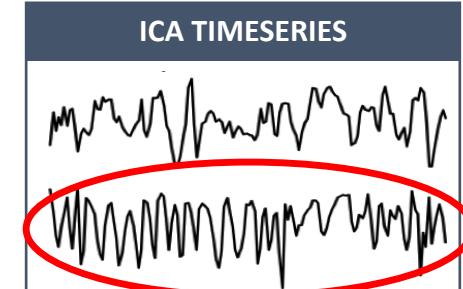
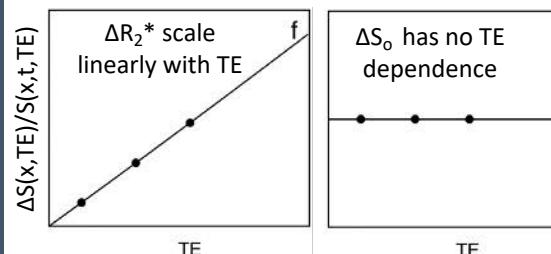
Kundu et al., NeuroImage 2012

Multi-Echo fMRI – ME-ICA

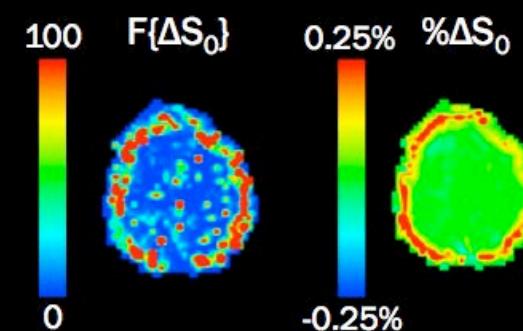
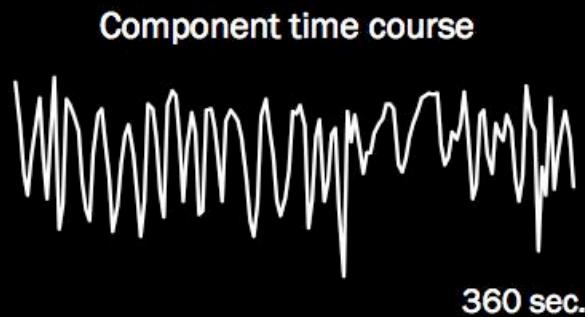
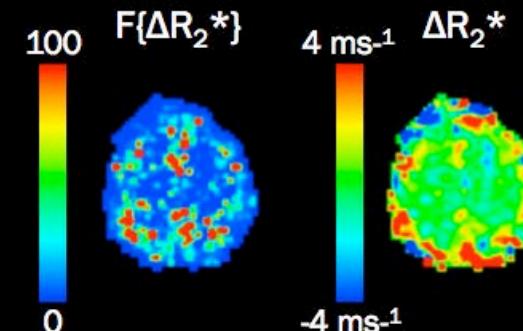
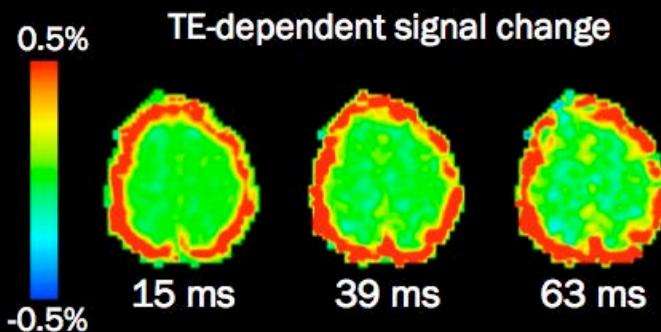
MULTI-ECHO DATASET



TE-DEPENDENCE MODEL



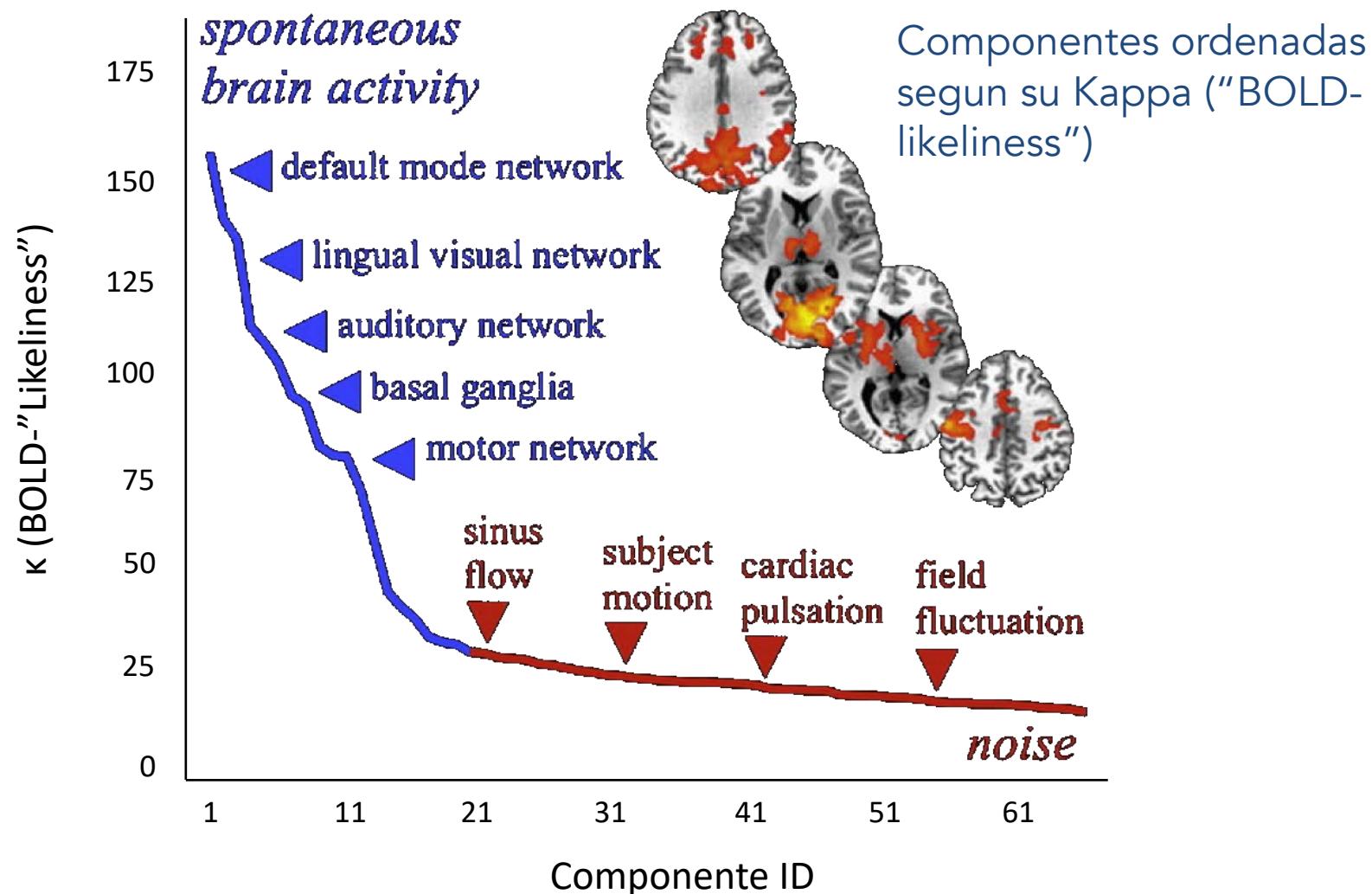
(b) Artifact Component

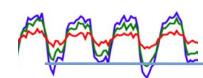


Kappa (κ) = 32

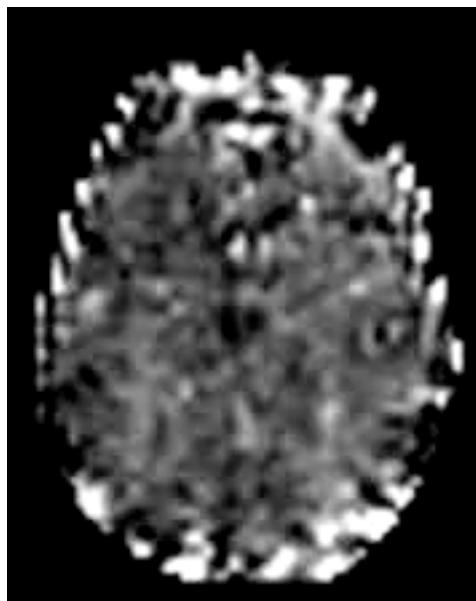
Rho (ρ) = 81

Kundu et al., NeuroImage 2012

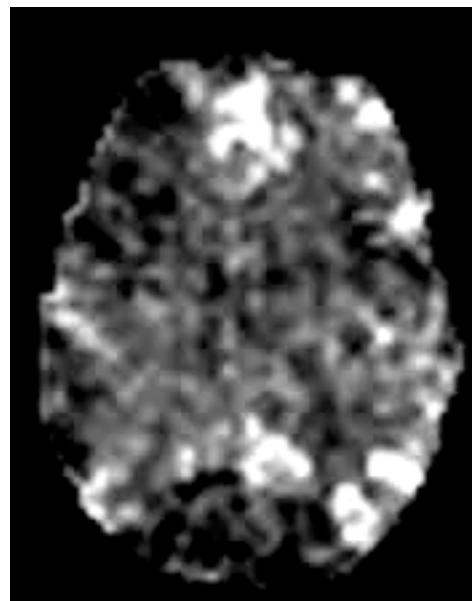




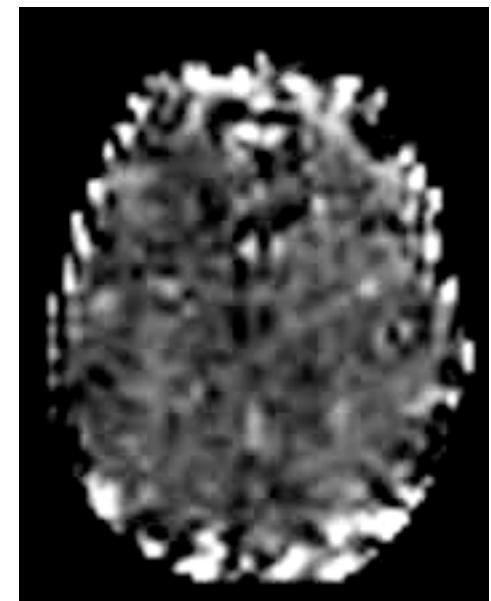
Multi-Echo fMRI – ME-ICA



=



+



fMRI Series Temporales =

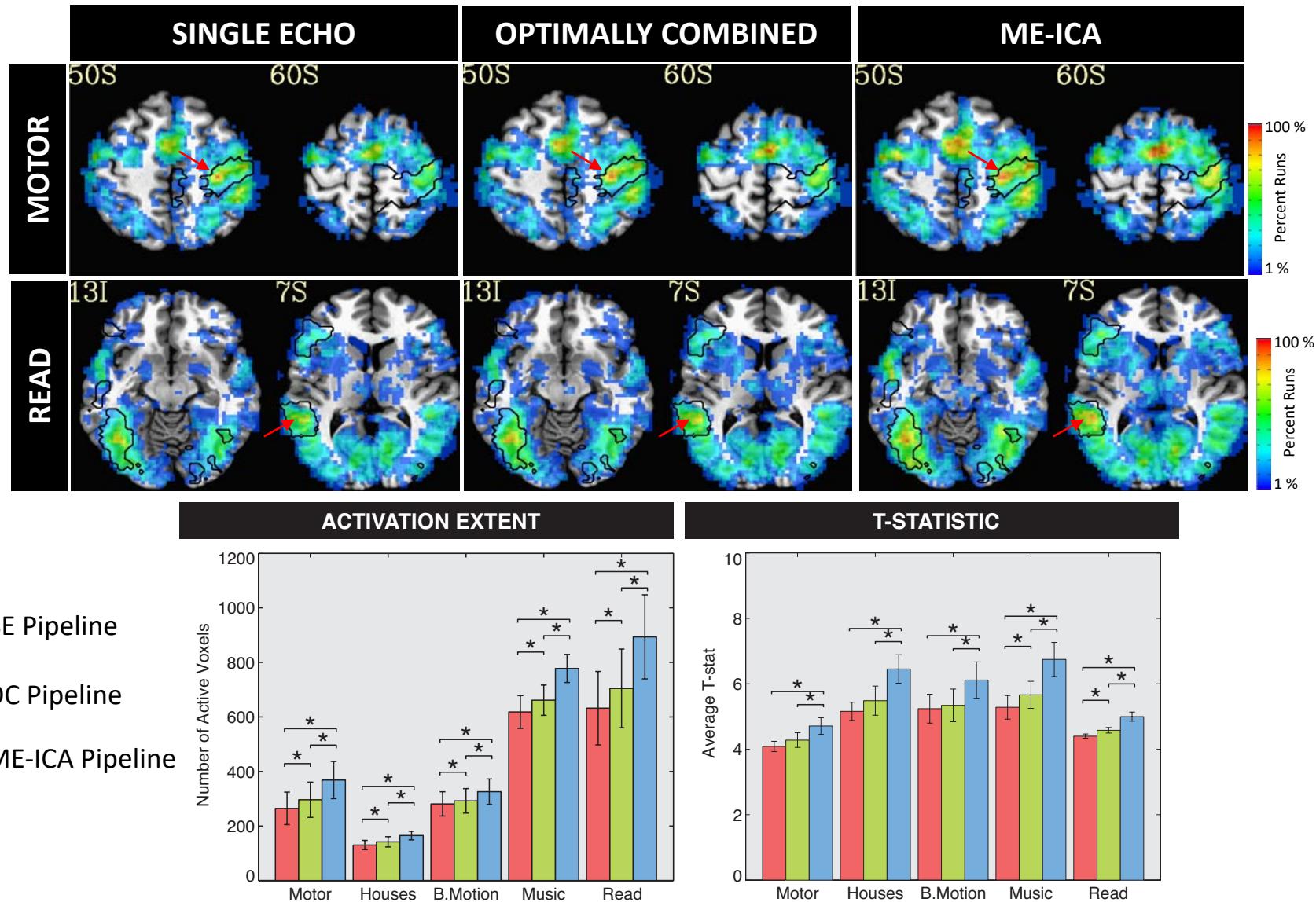
BOLD

+

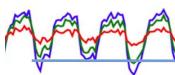
NON BOLD

Kundu et al., NeuroImage 2012

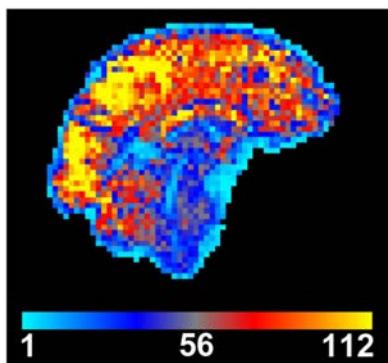
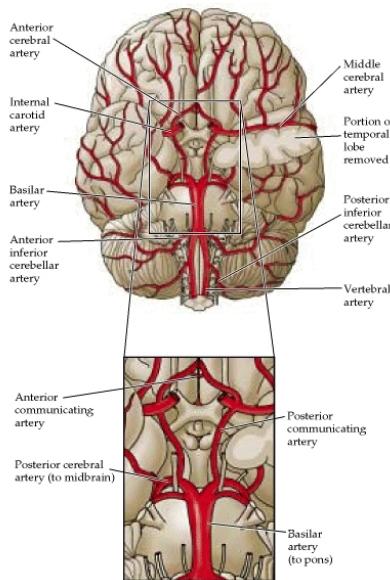
Multi-Echo fMRI – Mejoras para Experimentos con Tarea



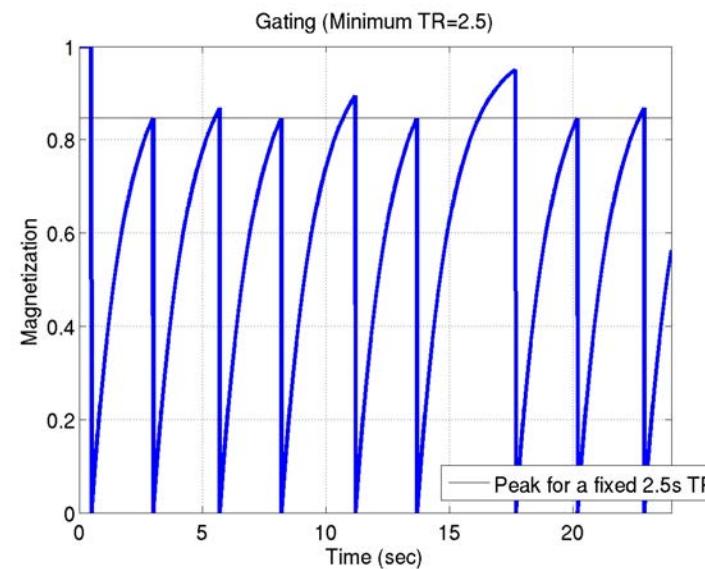
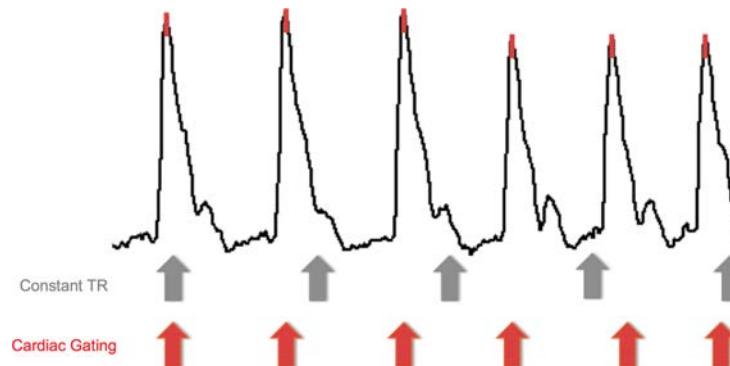
Gonzalez-Castillo et al., *NeuroImage* 2016



Multi-Echo fMRI – Mejoras for Cardiac-Gated fMRI

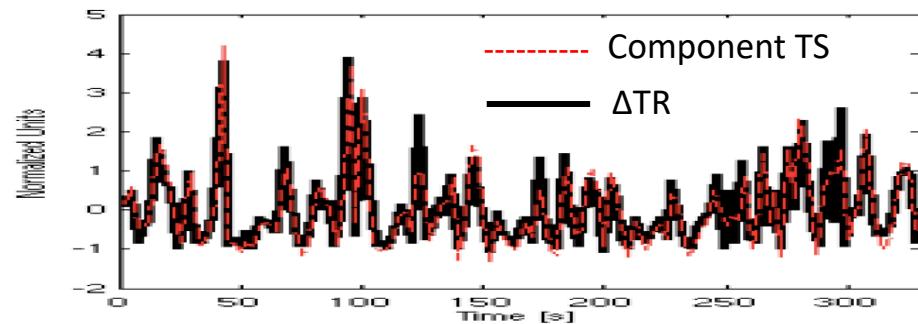
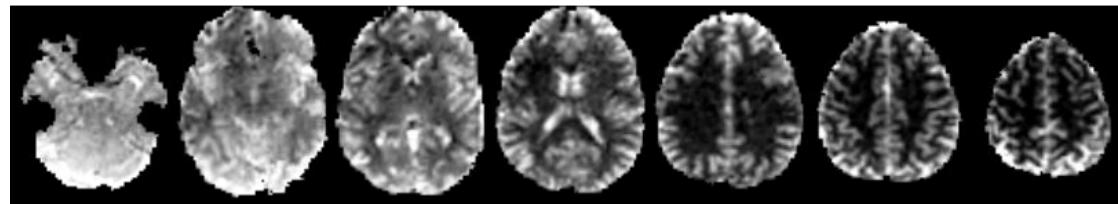
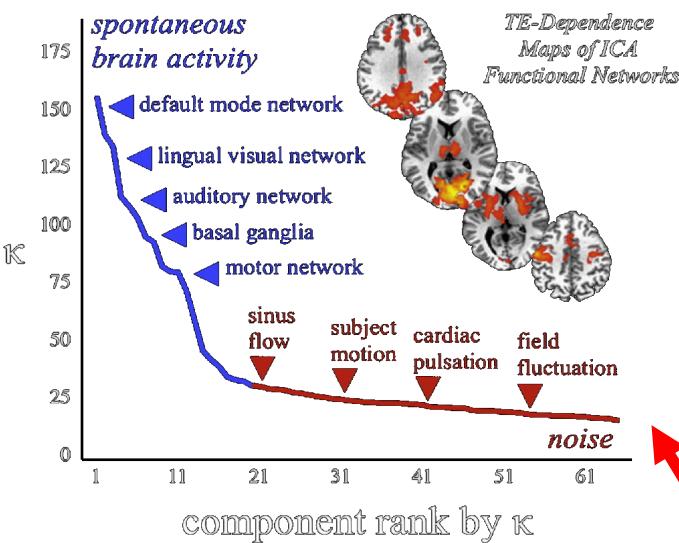
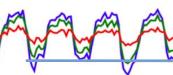


Brooks et al. 2014

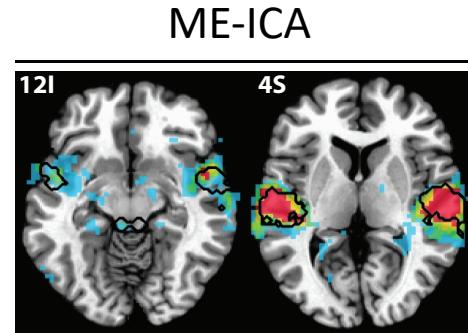
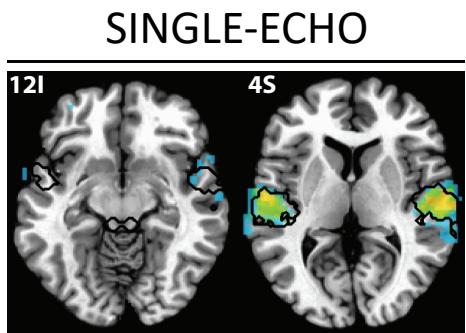
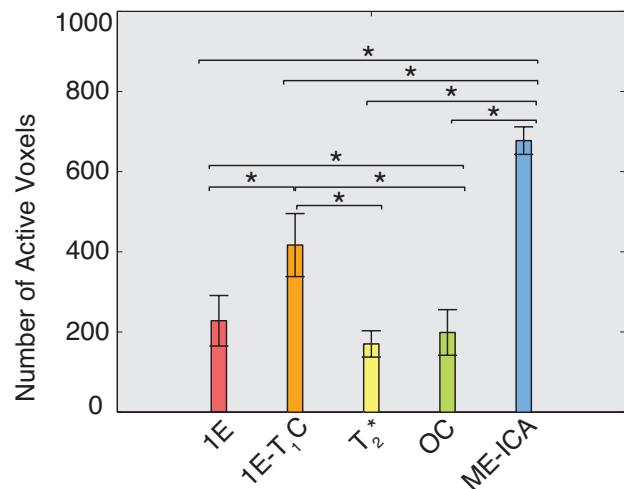


Gonzalez-Castillo et al., NeuroImage 2016

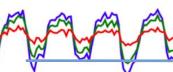
Multi-Echo fMRI – Mejoras for Cardiac-Gated fMRI (II)



ACTIVATION EXTENT



Gonzalez-Castillo et al., NeuroImage 2016



Multi-Echo fMRI – Permite Detectar Cambios Lentos en BOLD

> 2 mins

OC



detrended OC



b)

> 2 mins

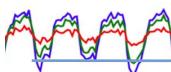
OC



detrended OC



Evans et al., NeuroImage 2015



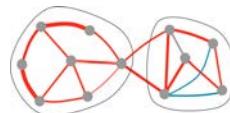
Multi-Echo fMRI – Conclusiones

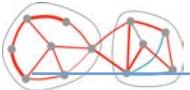
- ❑ Secuencias multi-echo permiten capturar información adicional con mínimo coste en resolución espacial y temporal.
- ❑ Esta información adicional puede usarse para:
 - ❑ Incrementar CNR en regiones con gran perdida de señal.
 - ❑ Separar automáticamente fluctuaciones de tipo BOLD de aquellas que no lo son.
- ❑ Aplicaciones:
 - ❑ Eliminación de “*Scanner Drift*” → Permite paradigmas con variaciones lentas.
 - ❑ Eliminación de fluctuaciones T1 en adquisiciones de tipo “*cardiac gated*”.
 - ❑ Mejora la detección de redes “*resting-state*” y patrones de activación en “*task-based*” incrementando la sensibilidad en estudios individuales.



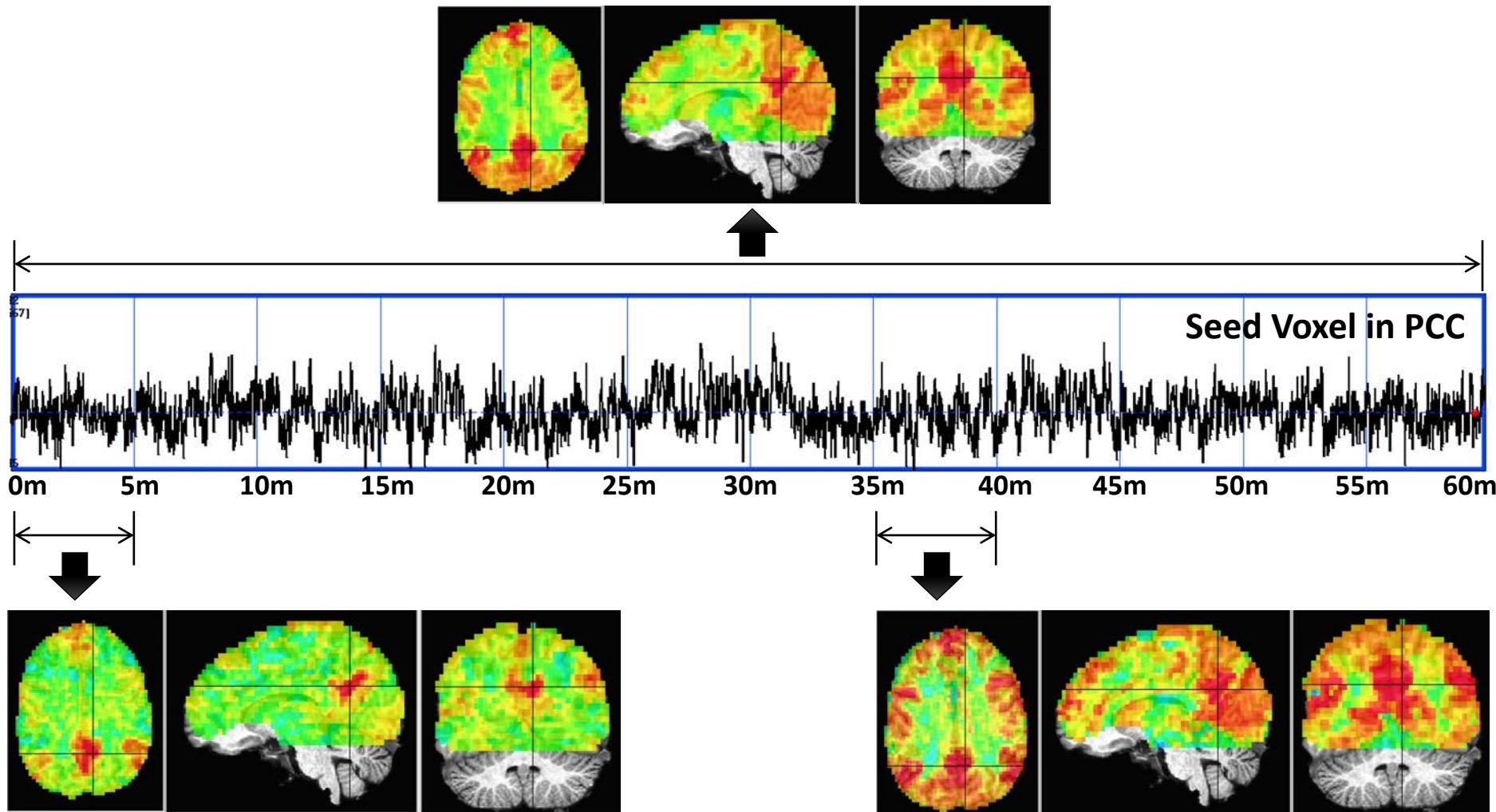
Manifestaciones no tradicionales de procesos neuronales en fMRI

Conectividad Dinámica y su relación con procesos mentales durante la adquisición de datos



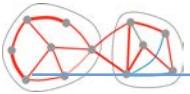


Conectividad Dinámica – Introducción

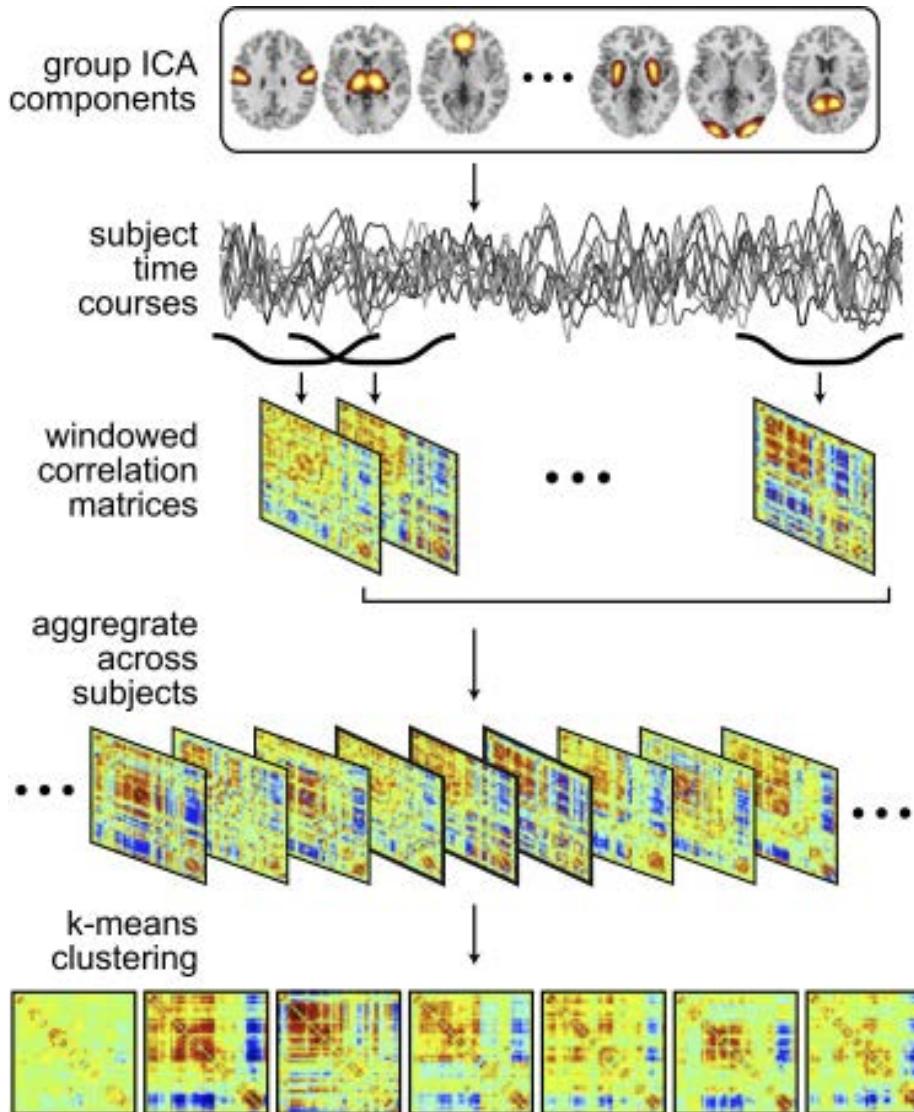


60 Minutos de “Resting State” Continuo | TR = 1s

Chang et al., NeuroImage 2009; Handwerker et al., NeuroImage 2012; Gonzalez-Castillo et al., Frontiers in Neuroscience 2014



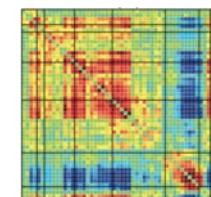
Conectividad Dinámica – “Functional Connectivity States”



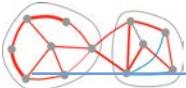
Allen et al. Cerebral Cortex, 2014

DEFINICION: Configuraciones pseudo-estables y globales de conectividad recurrentes en el tiempo y reproducibles de un sujeto a otro.

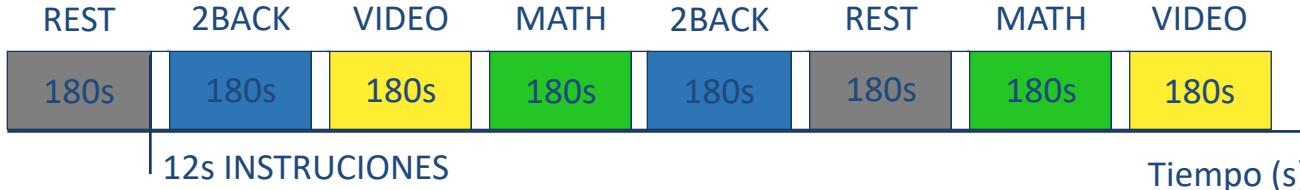
FUNCTIONAL CONNECTIVITY STATES (FC STATES)



Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015



Conectividad Dinámica – Relación con Estados Mentales

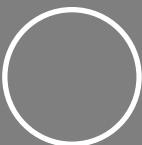


REST

+

Centrar la mirada en la X y dejar a la mente deambular libremente.

2-BACK



Presionar un botón cuando la figura en pantalla es la misma que dos atrás.

MATH

$$3 + 5 + 1 = \\ 9 \quad 12$$

Seleccionar la respuesta correcta entre las dos presentados abajo.

VIDEO

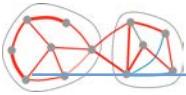


Presionar botón cuando una cruz roja aparece encima de un determinado pez.

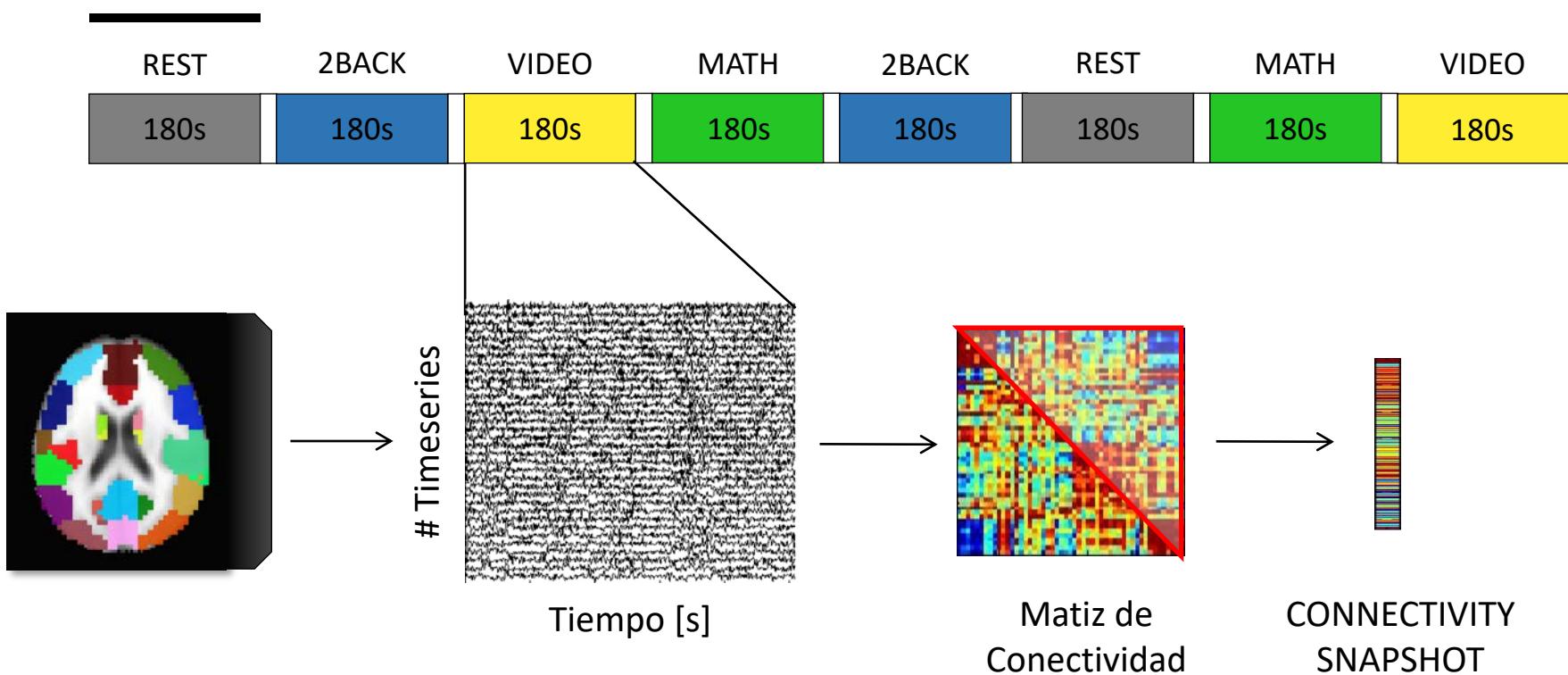
DETALLES EXPERIMENTALES

- 22 Participantes
- 7T Siemens | 32 Ch Coil
- MP-RAGE 1mm³
- GRE-EPI
 - TR/TE = 1.5s/25ms
 - Resolución = 2mm³
 - #Volúmenes = 1017
 - Cobertura completa a excepción del cerebelo.

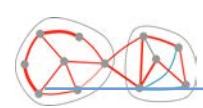
Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015



WINDOW LENGTH = 180 Seconds



Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015

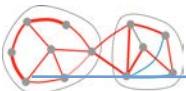


WINDOW LENGTH = 180 Seconds

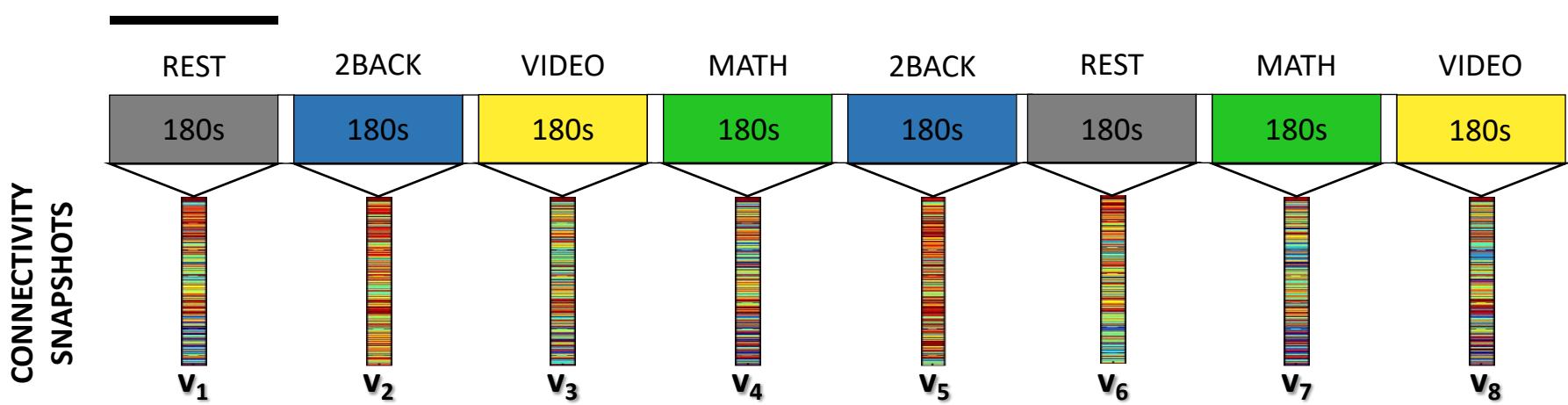


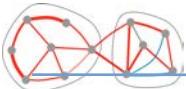
CONNECTIVITY
SNAPSHOT

Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015

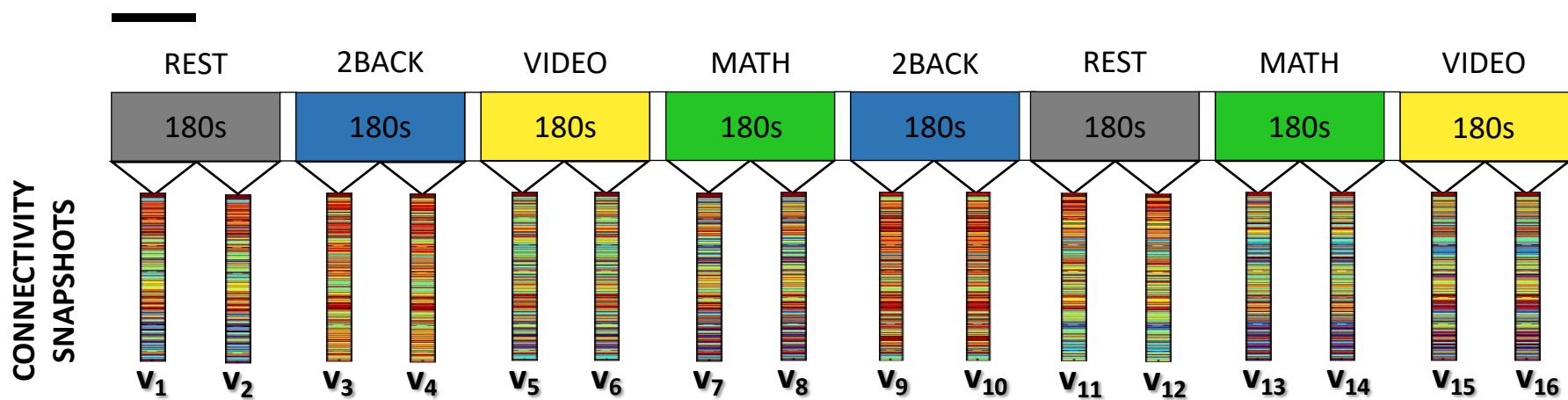


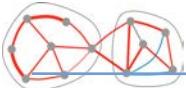
WINDOW LENGTH = 180 Seconds





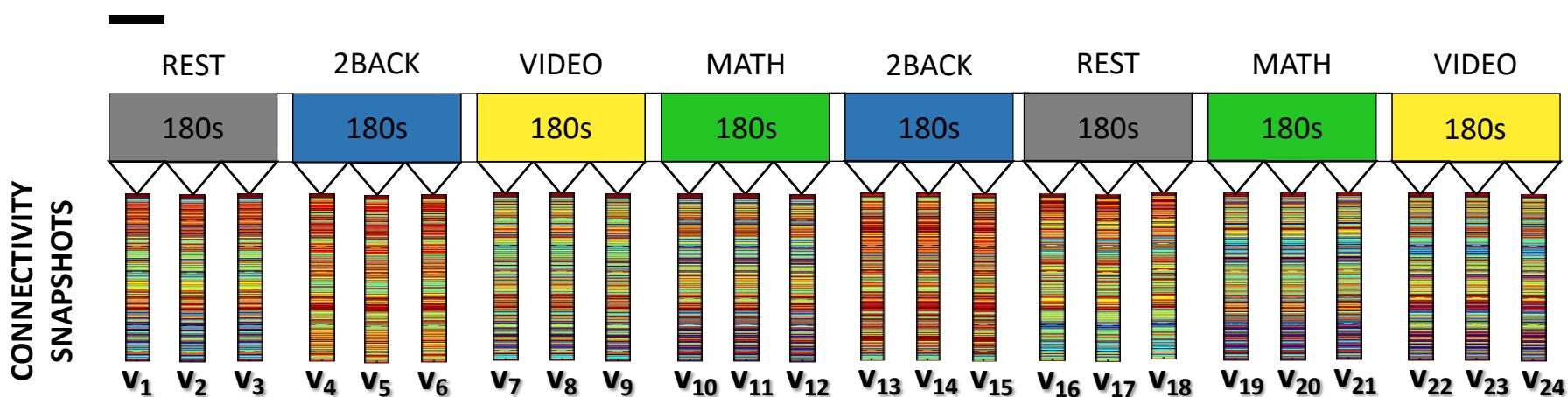
WINDOW LENGTH = 90 Seconds





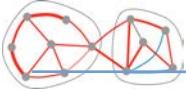
Conectividad Dinámica – Procesamiento de Datos

WINDOW LENGTH = 60 Seconds

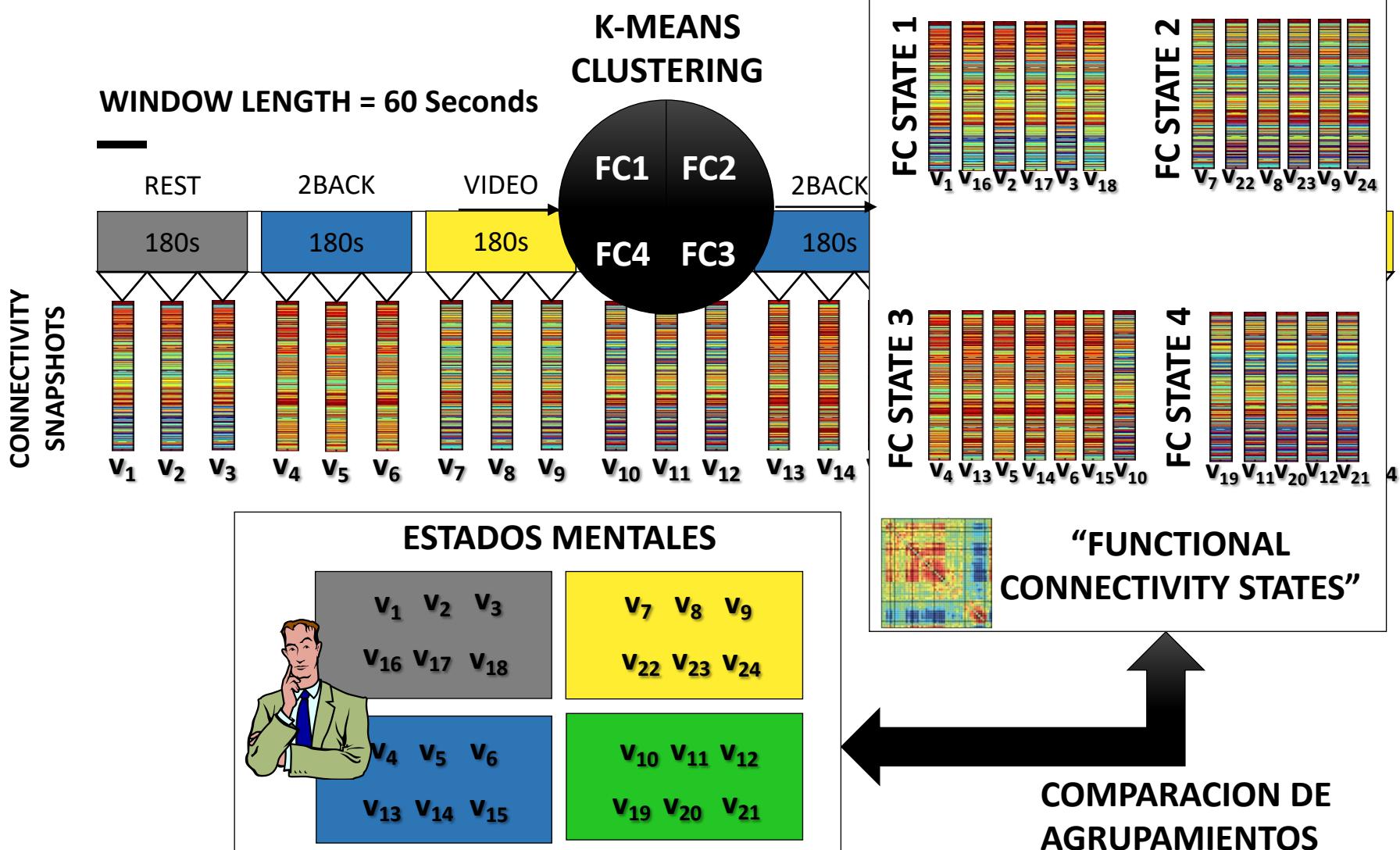


Duración	180s	90s	60s	45s	30s	22.5s
# Ventanas	8	16	24	32	48	64
# Volúmenes en Ventana	120	60	40	30	20	15

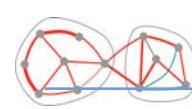
Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015



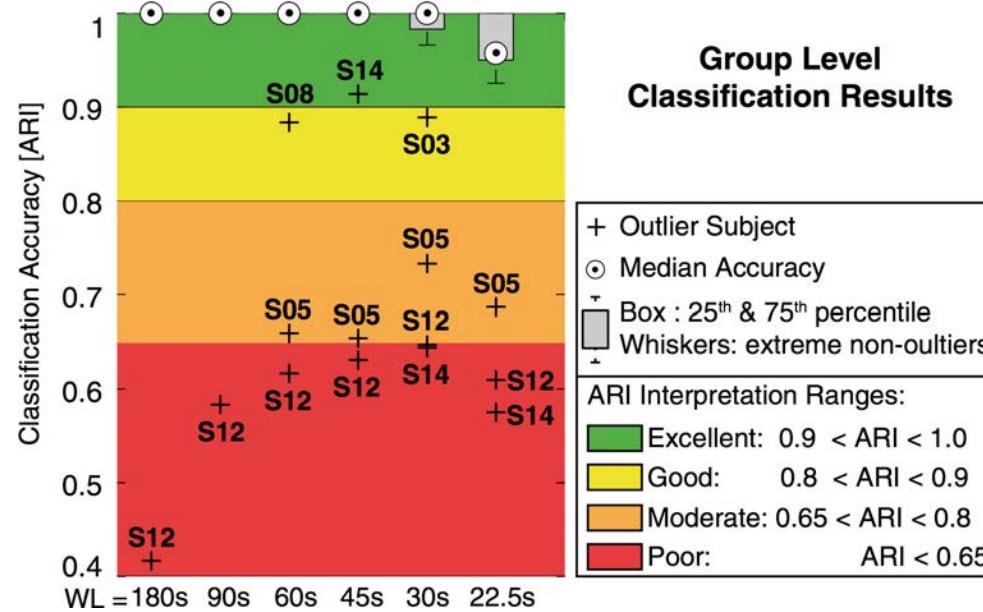
Conectividad Dinámica – Procesamiento de Datos



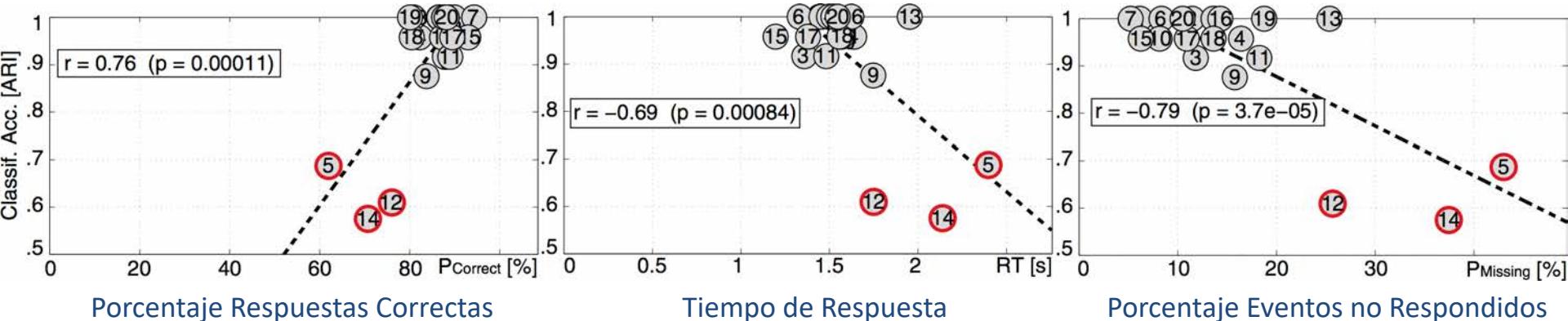
Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015

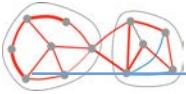


Conectividad Dinámica – Resultados (I)

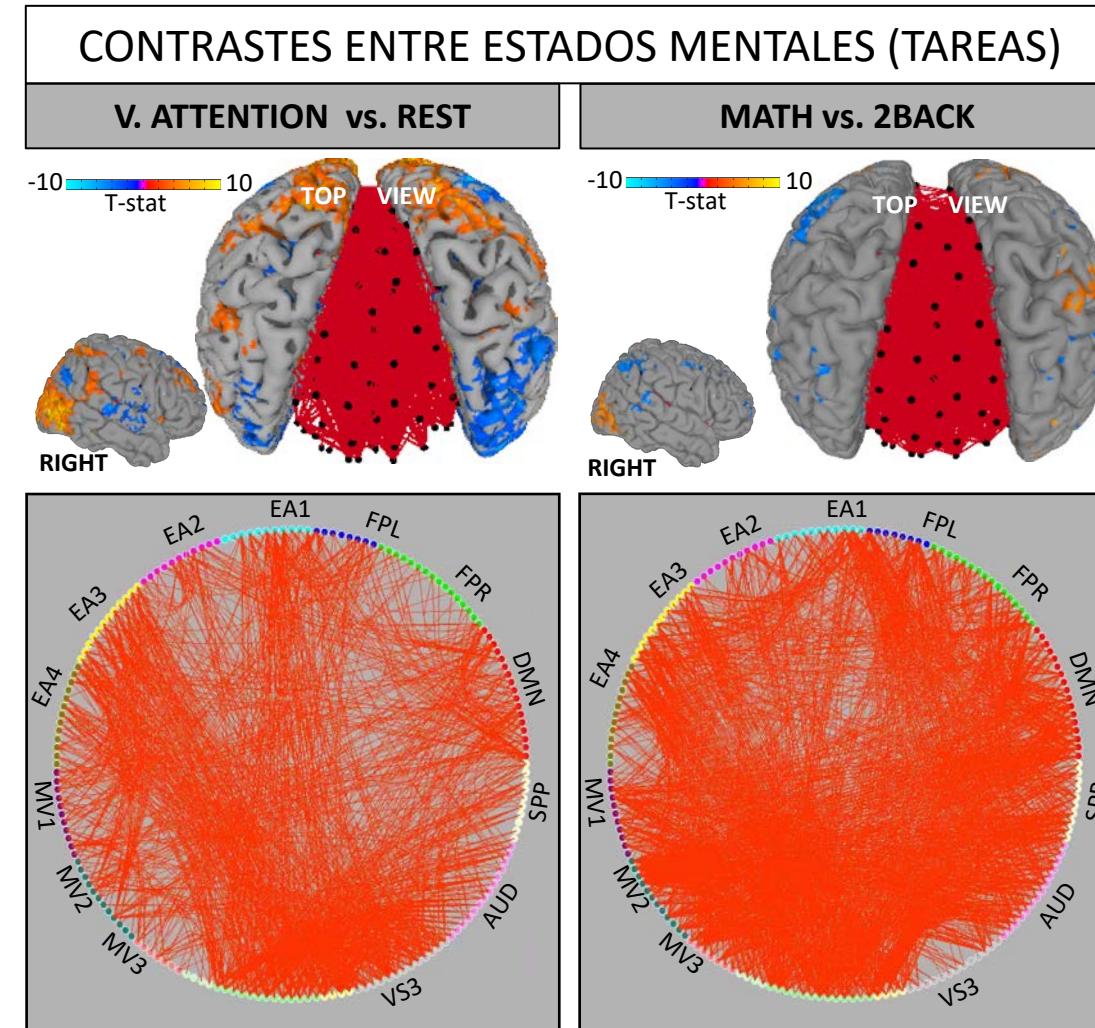


Calidad de la Clasificación Vs. Medidas Conductuales

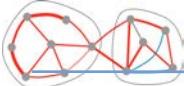




Conectividad Dinámica – Conectividad vs. Actividad

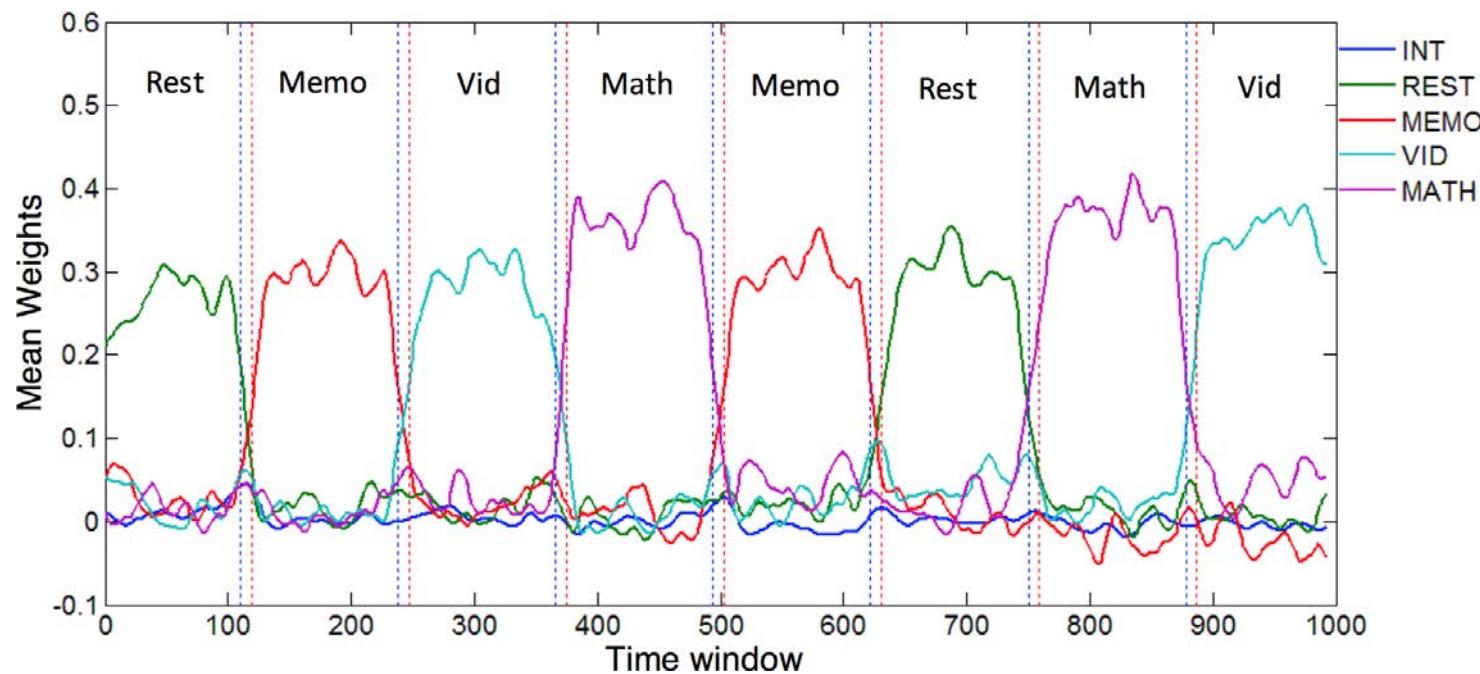


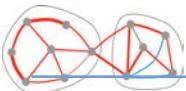
Gonzalez-Castillo et al., OHBM 2017 (Submitted)



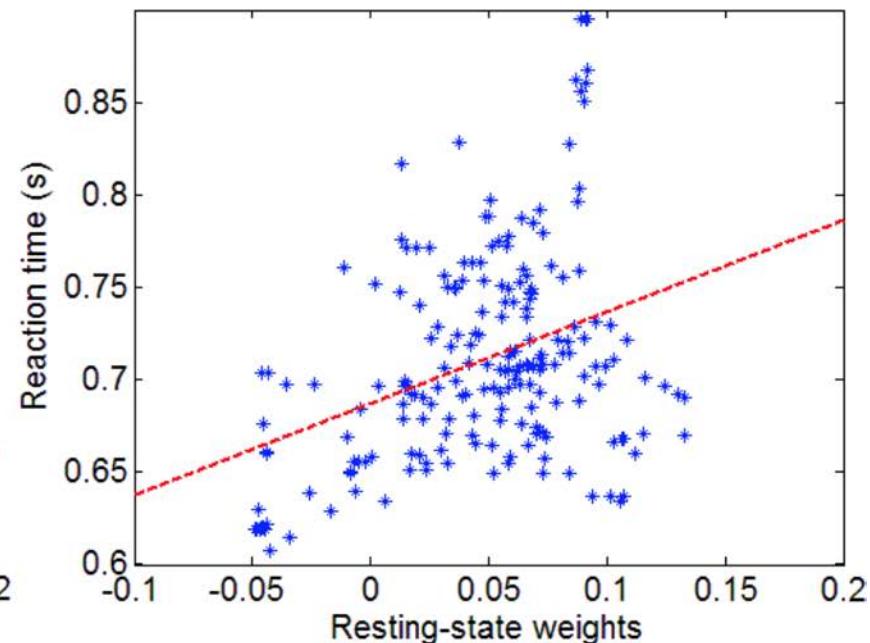
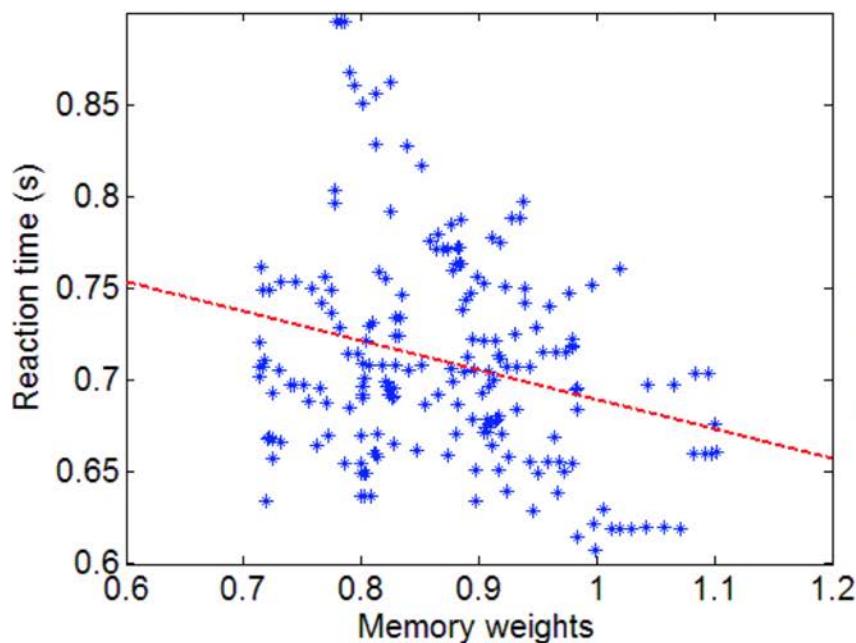
- (1) Obtener patrón de conectividad representativo de cada estado.
- (2) Descomposición Lineal de instantáneas de conectividad en función de estos patrones.

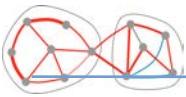
$$V_i \cong \alpha \cdot \text{REST} + \beta \cdot \text{2BACK} + \gamma \cdot \text{MATH} + \theta \cdot \text{VIDEO} + \varepsilon$$



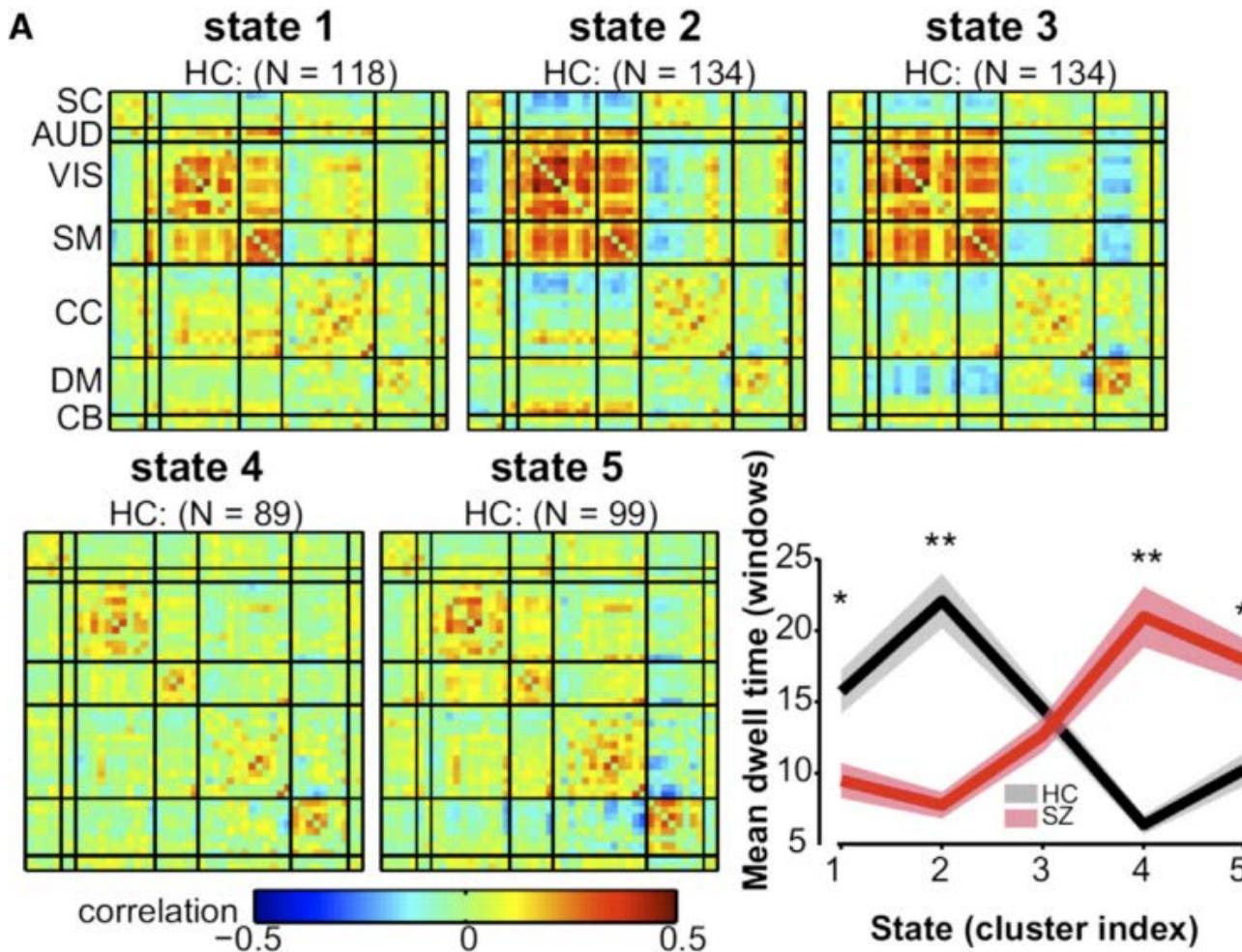


- (3) Evaluar si el nivel de presencia de cada patrón esta relacionado con medidas conductuales al nivel de ventana-a-ventana



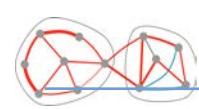


Conectividad Dinámica – Aplicaciones Clínicas



Diferencias significativas en el tiempo medio que permanecen los sujetos en determinados estados
(Esquizofrenia vs. Control)

Damaraju et al. *NeuroImage Clinical*, 2014

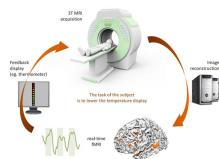


Conectividad Dinámica - Conclusiones

- A pesar de la bien conocida estabilidad a largo plazo de redes “resting state”, la conectividad funcional BOLD exhibe un rico comportamiento dinámico en la escala de segundos a minutos → Una nueva dimensión a explorar.
 - Patrones de conectividad en pequeñas ventanas temporales cambian de forma significativa respecto a los patrones que se obtienen cuando se promedia toda una sesión.
 - Algunos de estos patrones en escalas temporales mas cortas son recurrentes en el tiempo (en resting-state) y muestran estrecha relación con estados mentales y tiempos de respuesta durante tareas.
 - Algunos grupos están ya investigando el posible valor de métricas de dinámica como biomarcadores.
-
- Futuros estudios deben dilucidar cuales son los mejores métodos para capturar comportamientos dinámicos con relevancia neuronal, cognitiva y clínica.
 - Tampoco se sabe si este comportamiento debe conceptualizarse como un proceso con múltiples estados bien definidos o es un fenómeno que transcurre por un espacio continuo (no estados).
 - Es estudio de conectividad dinámica plantea que el concepto de “*resting state networks*” es algo mas elusivo, ya que la estructura de las redes depende de la escala temporal.

Aplicaciones Clínicas de fMRI

Neurofeedback de conectividad en autismo

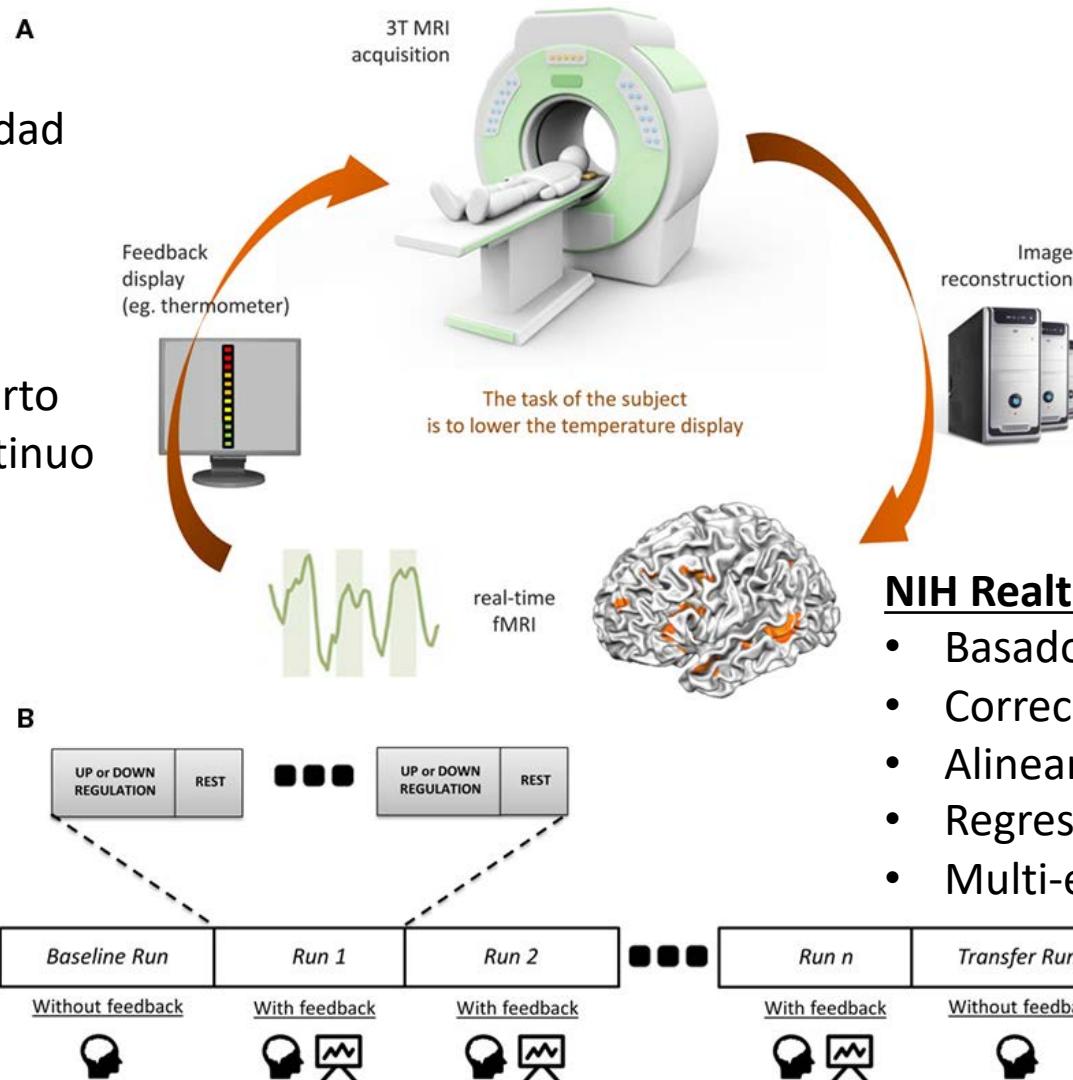


En colaboración con Michal Ramot, LBC, NIMH, NIH
En revisión en Nature Neuroscience

fMRI-Neurofeedback – Introducción (I)

OBJETIVO: Actividad
o Conectividad

MÉTODO:
Explícito/Encubierto
Continuo/Discontinuo

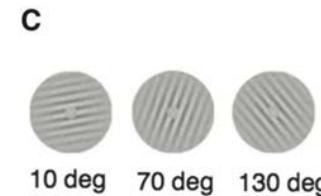
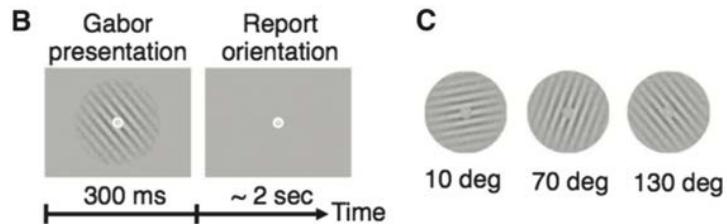
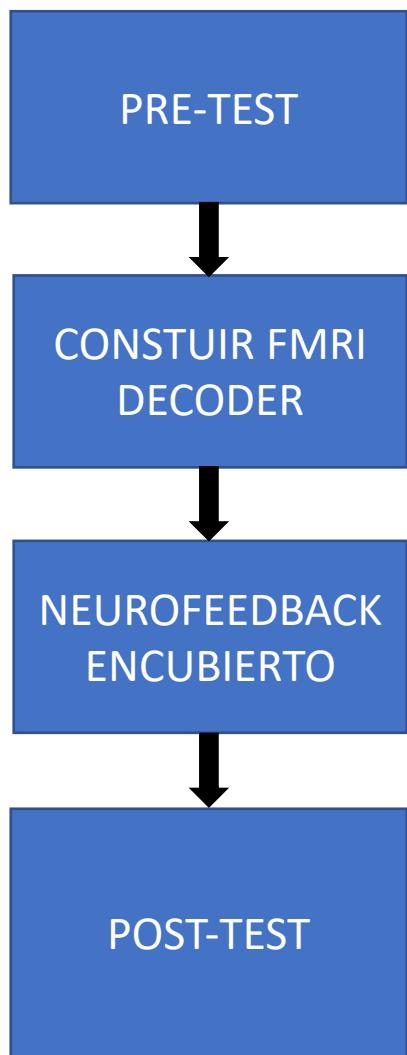


NIH Realtime:

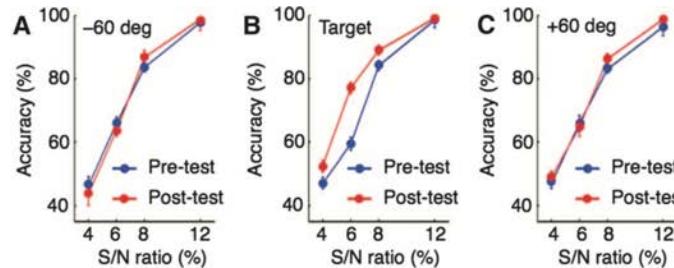
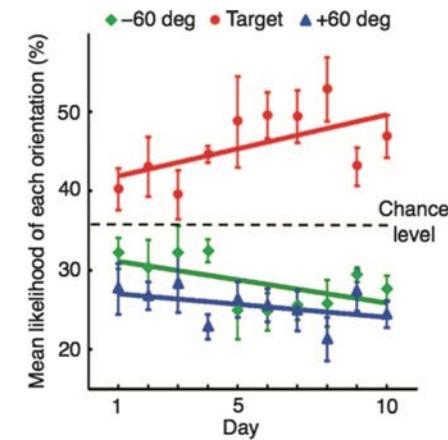
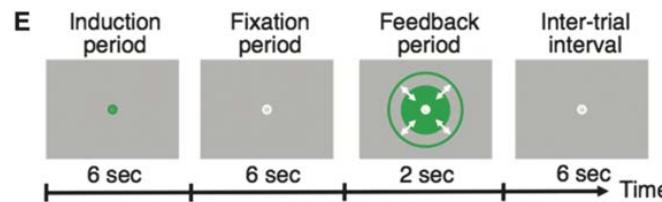
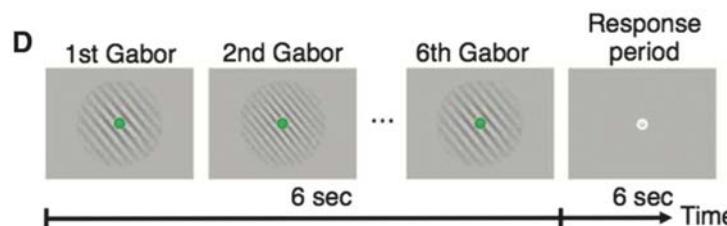
- Basado en AFNI
- Corrección de movimiento
- Alineamiento de ROIs
- Regresión incremental
- Multi-echo (combinación)

Figure from Fovet et al. (Frontiers 2016)

fMRI-Neurofeedback – Introducción (II) – Neurofeedback Encubierto



Medir capacidad para distinguir orientación



K. Shibata, T. Watanabe, Y. Sasaki, M. Kawato, Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *Science* **334**, 1413 (Dec 9, 2011).

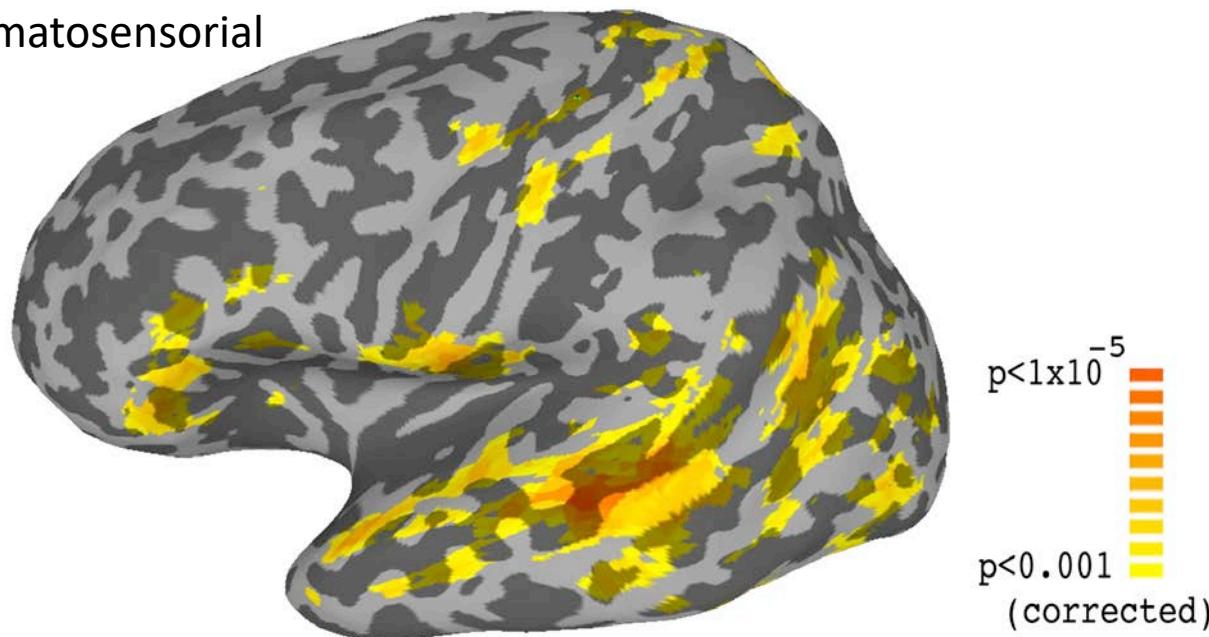
Motivación:

- Existen patrones de conectividad anormal en pacientes con autismo.
- Tratamientos existentes son limitados y no se enfocan en estos patrones anormales.

ROI1: STS (Procesamiento Social)

ROI2: Cortex somatosensorial

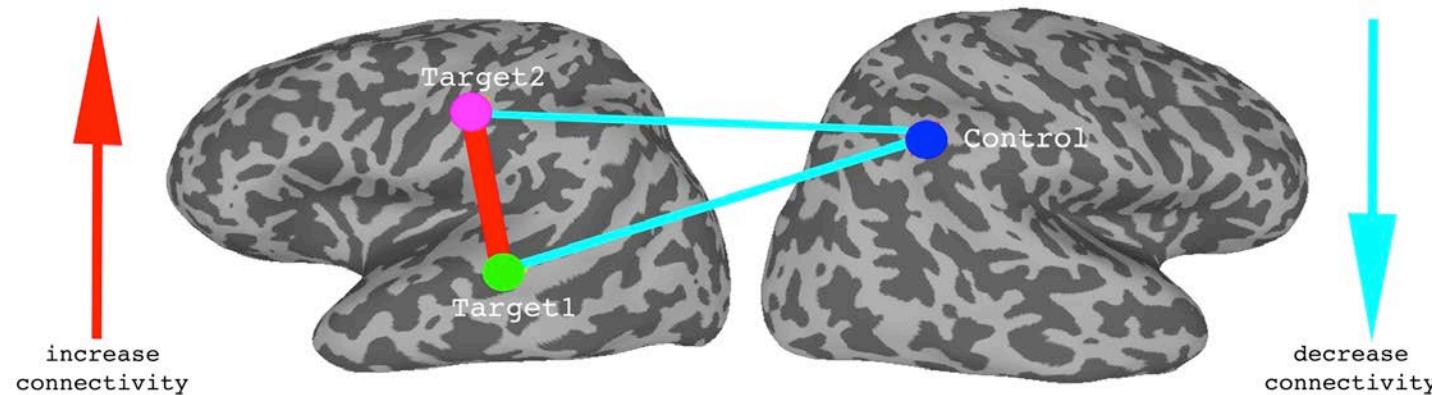
N = 56 ASD, 62 control



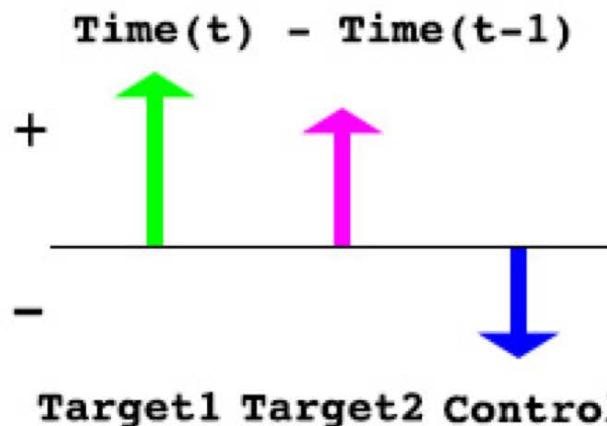
Regiones con hypoconectividad en Autismo y correlación con severidad de síntomas

fMRI-Neurofeedback – Métrica a controlar

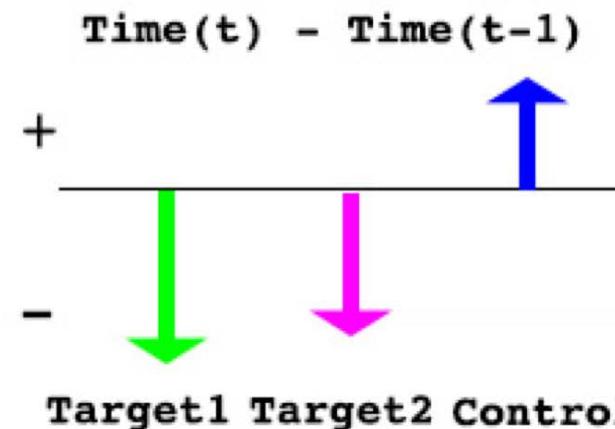
IPL/DMN (Sin correlación con las otras dos regiones en TD)



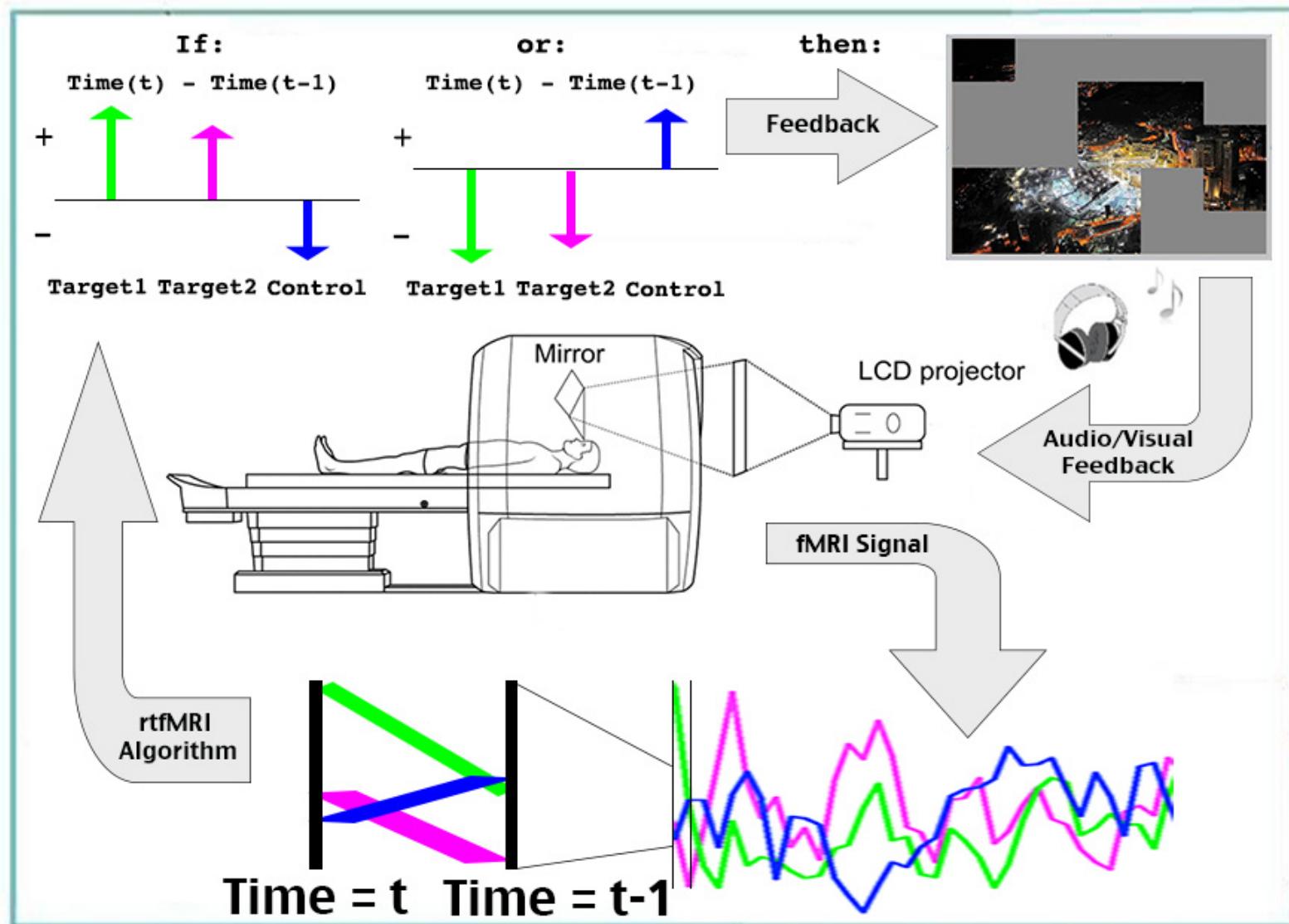
If:



or:



fMRI-Neurofeedback – Detalles del Experimento



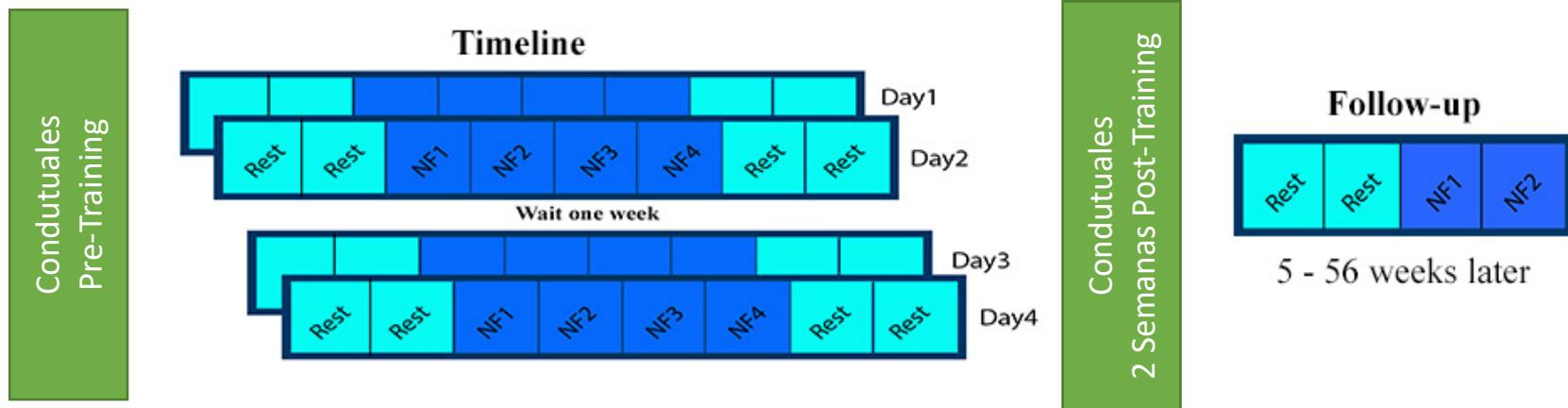
fMRI-Neurofeedback – Detalles del Experimento (II)



PARTICIPANTES:

- 17 “high-functioning” pacientes con autismo (15-25 años)

DISEÑO DEL EXPERIMENTO:

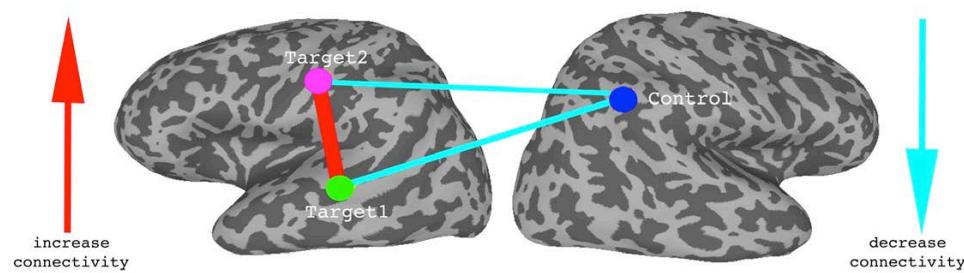


SRS (Social Behavior Scale): identificar típicos comportamientos sociales en autismo
BRIEF (Behavioral Rating Inventory of Executive Function)

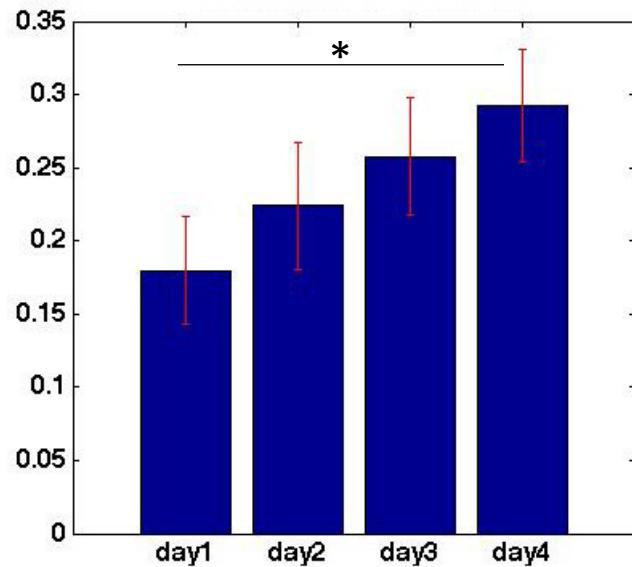
OBJETIVOS:

1. Mejorar durante las sesiones de entrenamiento.
2. Consolidación del cambio de conectividad mas allá del entrenamiento.
3. Correlación con cambios conductuales.

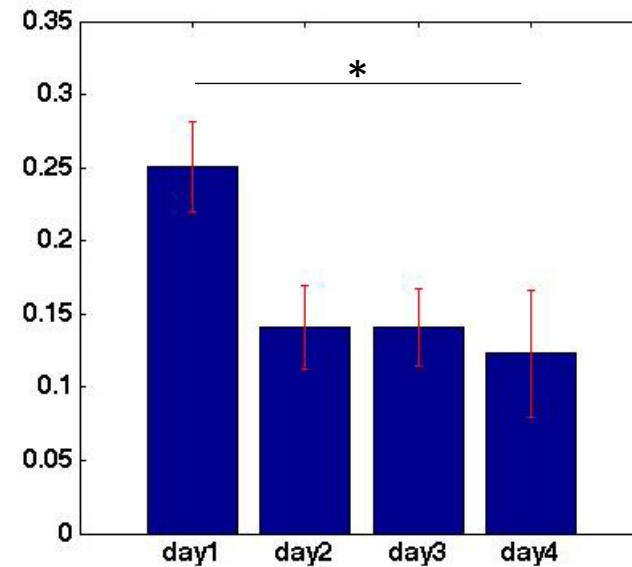
fMRI-Neurofeedback – Resultados (I)



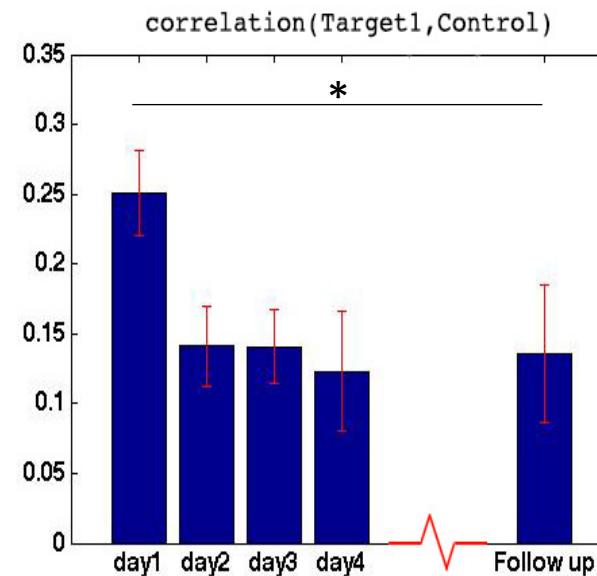
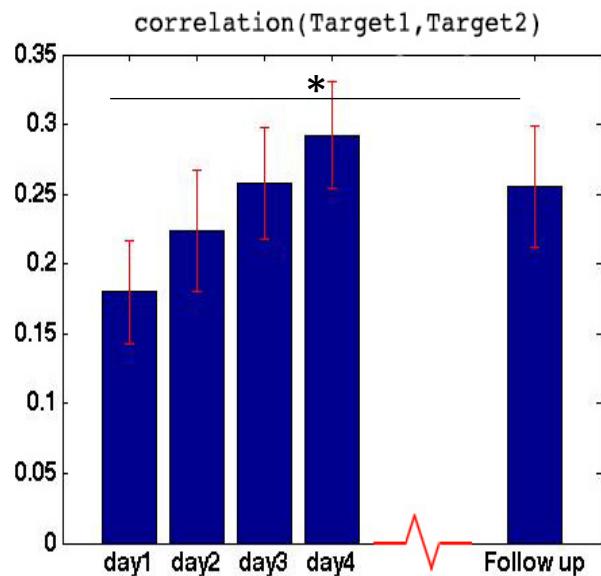
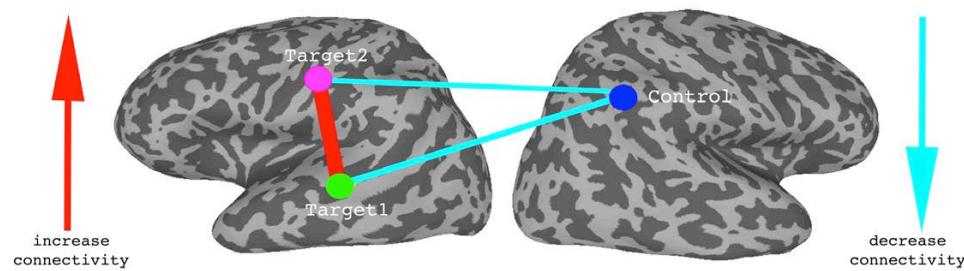
correlation(target1, target2)



correlation(target1, control)

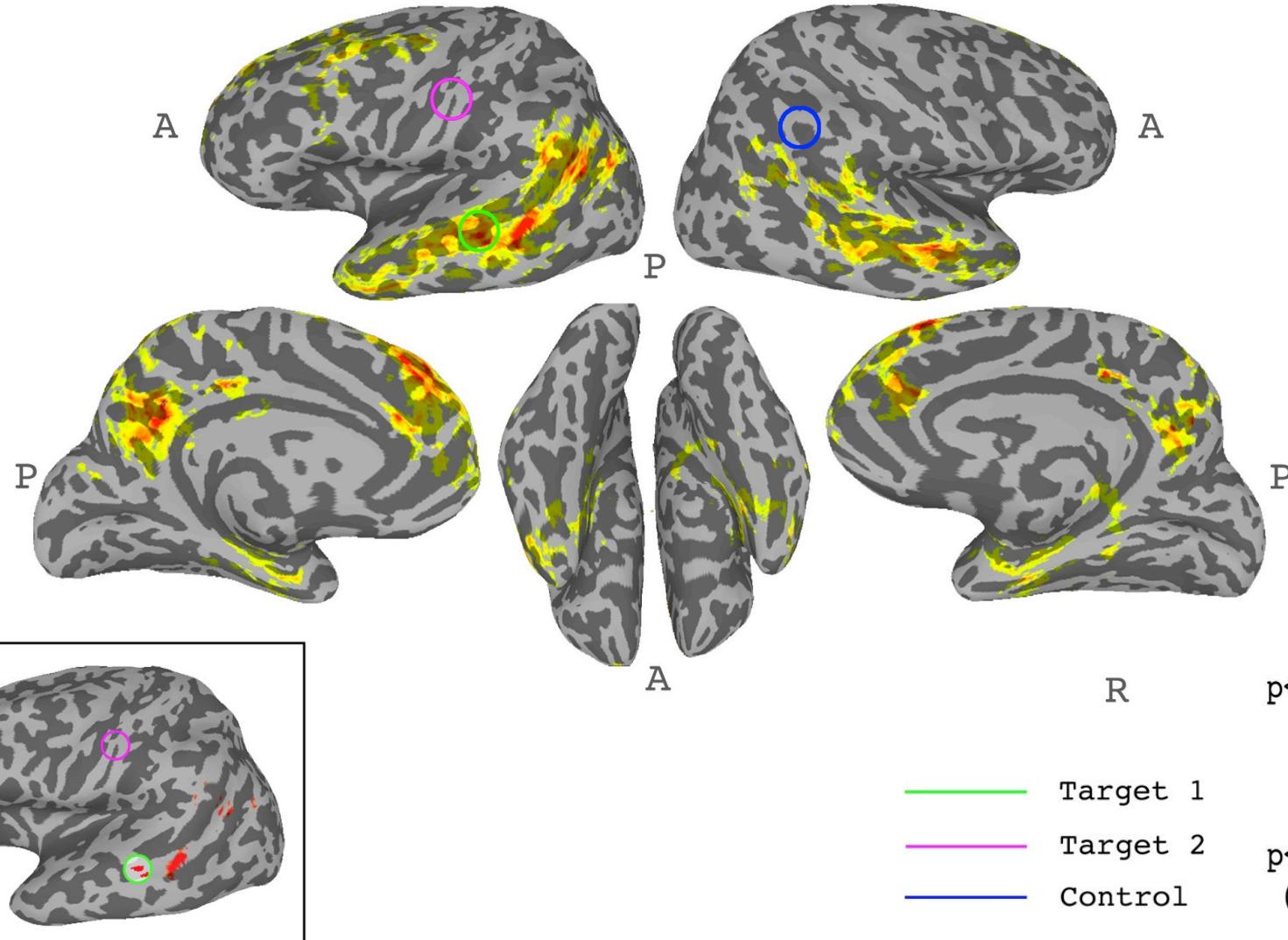


fMRI-Neurofeedback – Resultados (II)



fMRI-Neurofeedback – Resultados (IV)

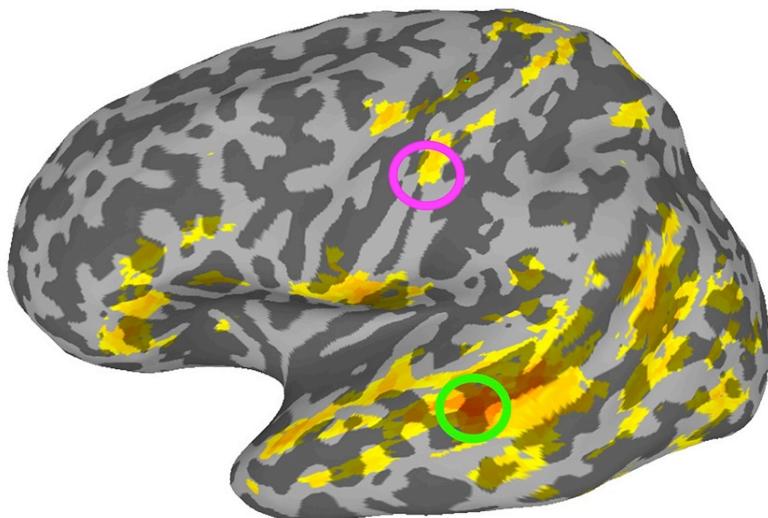
Cambios significativos en $\text{corr}(v, \text{Target2}) - \text{corr}(v, \text{Control})$ del día 1 al 4.



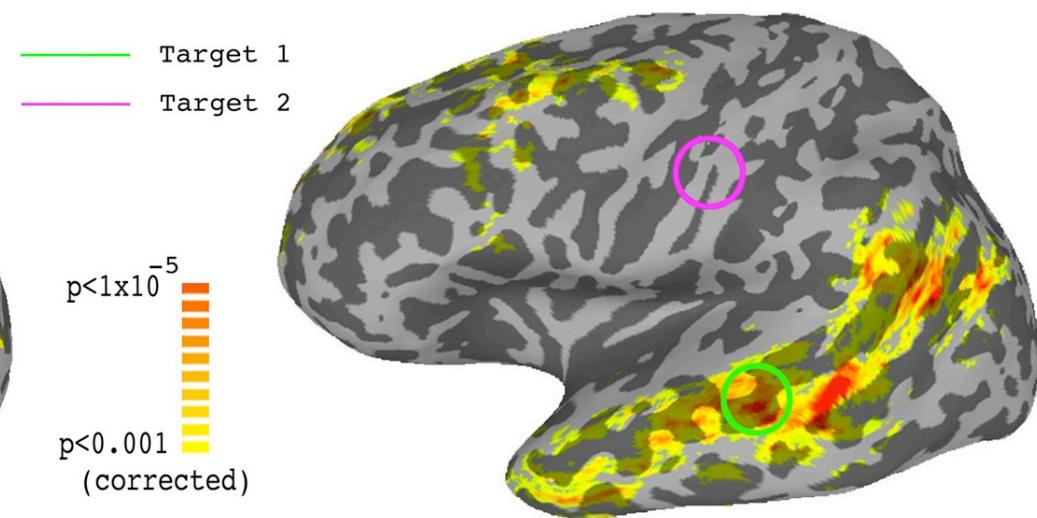
fMRI-Neurofeedback – Resultados (V)

Comparación Red con Hypo-conectividad en Autismo y Cambios inducidos vía Neurofeedback

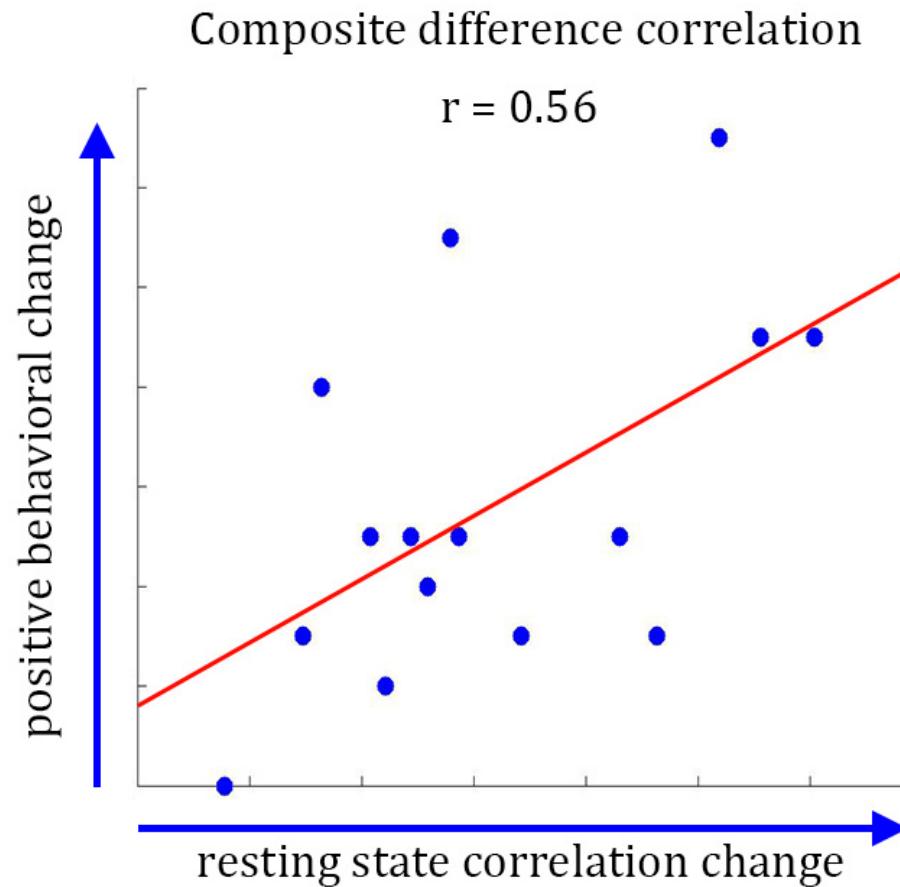
Hypo-conectividad en Autismo



Cambios en conectividad contra Target 2



Correlación con Cambios en SRS (Social Rate Scale)



No hay correlación con los cambios en BRIEF (Función Ejecutiva)

- El Neurofeedback precipito cambios significativos en la conectividad entre las redes objetivo, en la mayoría de los participantes.
- Estos cambios están espacialmente localizados en las zonas/redes objetivo de la presente intervención.
- Los cambios producidos fueron conductualmente relevantes.
- Hypo-conectividad, que es la base de muchas condiciones clínicas, puede modificarse vía fMRI-Neurofeedback.
- Evidencia adicional a favor de la eficacia de “covert neurofeedback”

Agradecimientos

Section on Functional Imaging Methods

Peter A. Bandettini
Daniel A. Handwerker
Laurentius Huber
Dave Jangraw
Yuhui Chai
Natasha Topolski
Andrew Hall
Sara Kimmich
Jong-Hwan Lee



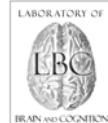
Scientific and Statistical Computing Core

Robert W. Cox
Daniel Glen
Richard Reynolds
Gang Chen



Section on Cognitive Neuropsychology

Alex Martin
Ramot Michal



Functional MRI Facility

Sean Marrett
Vinai Roopchansingh
Andy Derbshire



Section on Advanced MRI

Catie Chang

