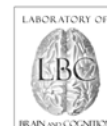


# Métodos Alternativos en fMRI: Multi-echo, Conectividad Dinámica y Neuro-feedback.

Javier Gonzalez-Castillo

Section on Functional Imaging Methods, NIMH, NIH

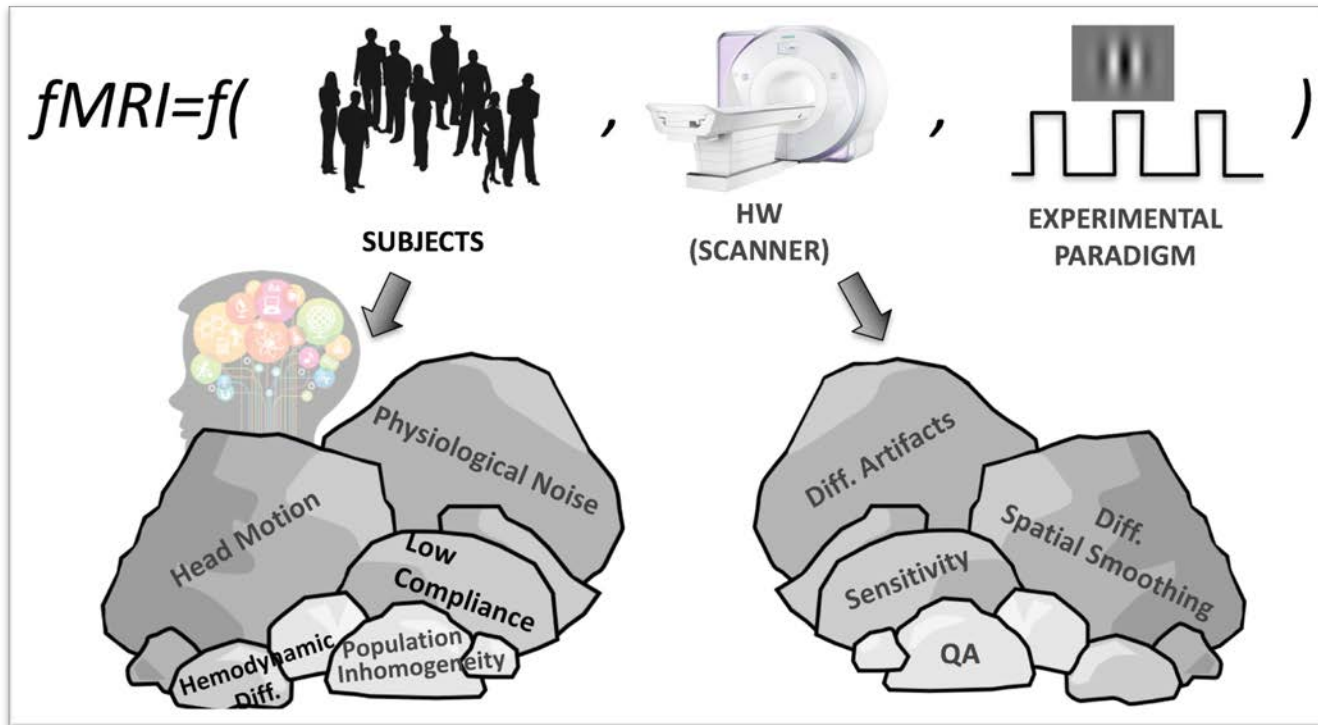
20/Diciembre/2016, CINAC, Madrid, España



- 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.

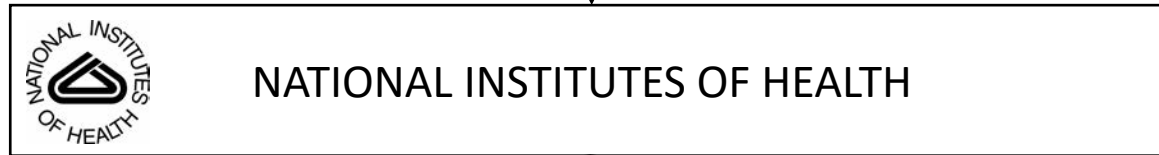
## Section on Functional Imaging Methods (I)

*“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)



...



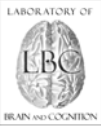


...



27  
Institutos

SCIENTIFIC & STATISTICAL COMPUTING CORE

Chief: Robert W. Cox



LABORATORY OF BRAIN AND COGNITION

Chief: Leslie G. Ungerleider



SEC. ON FUNCTIONAL IMAGING METHODS

Chief: Peter A. Bandettini

FUNCTIONAL MRI CORE

Chief: Peter A. Bandettini

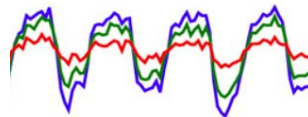
3T GE: 3 Scanners  
3T Siemens: 2 Scanner  
7T Siemens: 1 Scanner

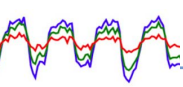


---

# Aportaciones a pre-procesado de series temporales de fMRI

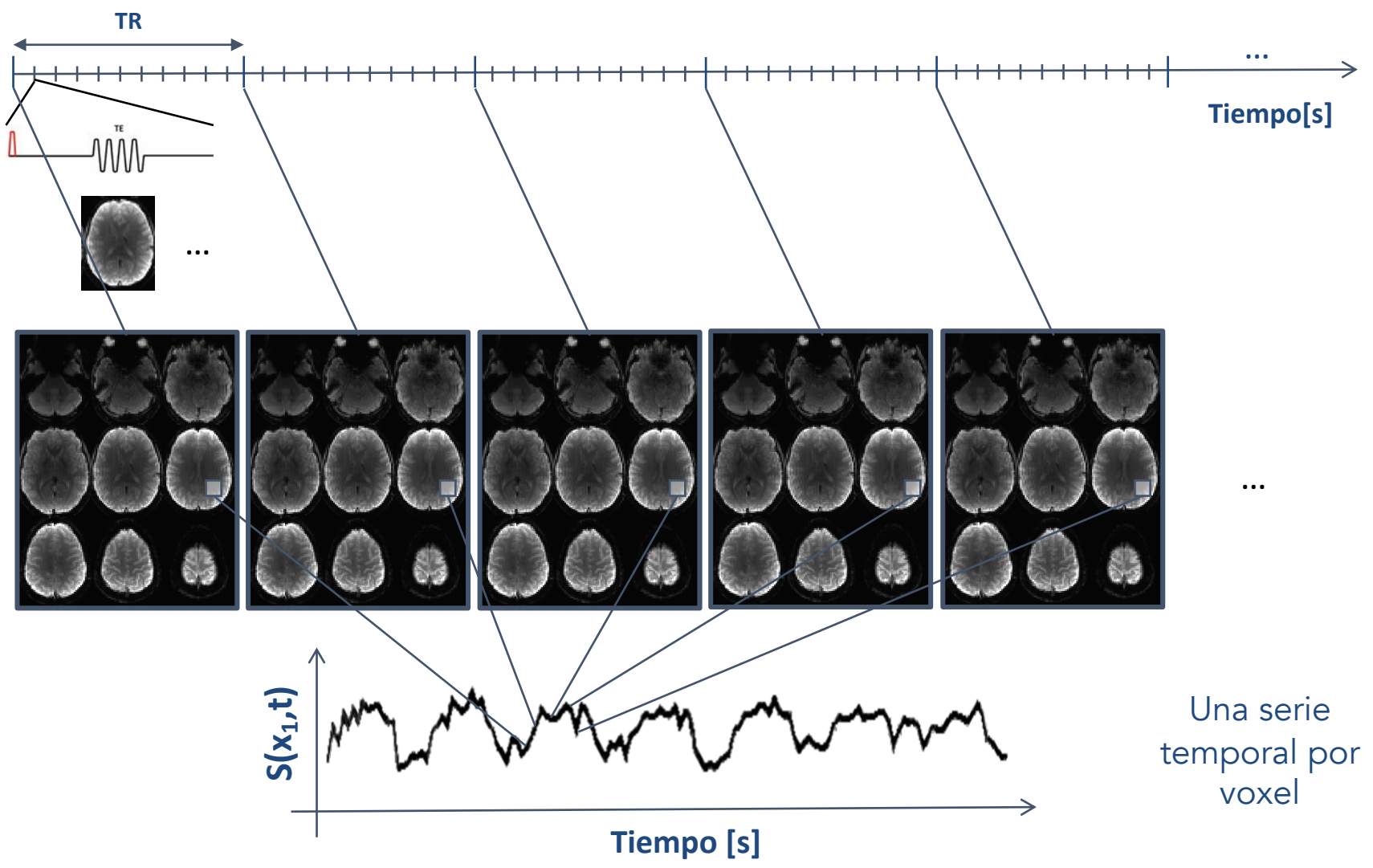
*Multi-echo fMRI como alternativa versátil y automática para la eliminación de ruido*



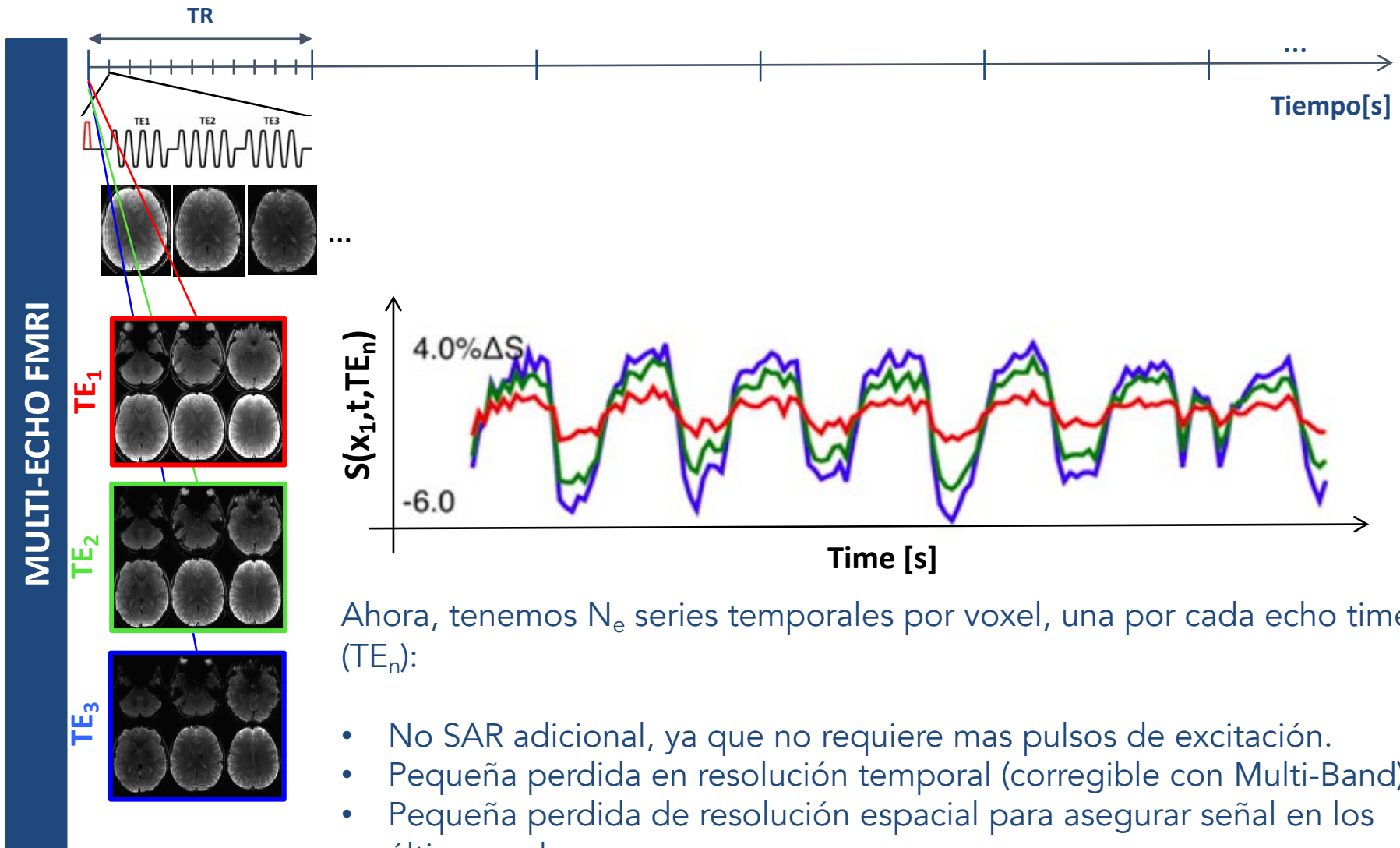


# Multi-Echo fMRI – Introducción

SINGLE-ECHO FMRI



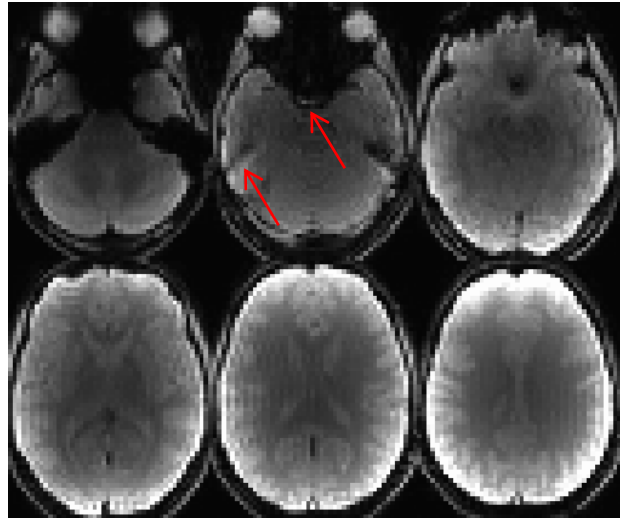
# Multi-Echo fMRI – Introducción



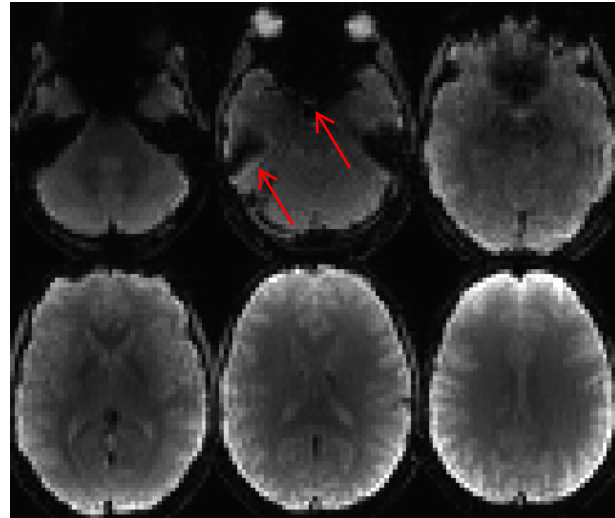
Ahora, tenemos  $N_e$  series temporales por voxel, una por cada echo time ( $TE_n$ ):

- 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.

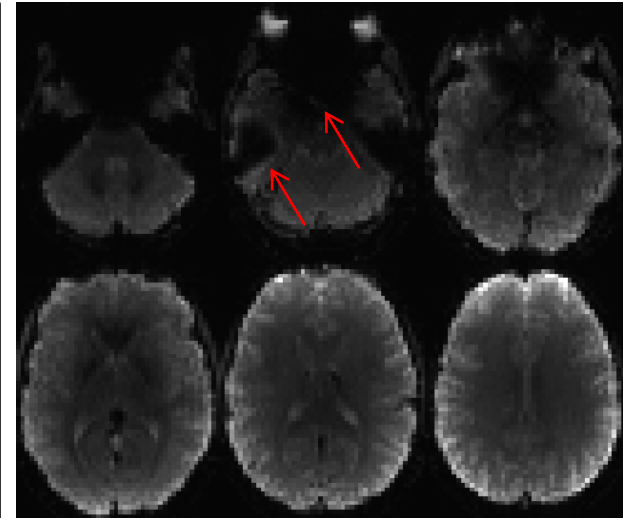
TE<sub>1</sub>



TE<sub>2</sub>



TE<sub>3</sub>



16

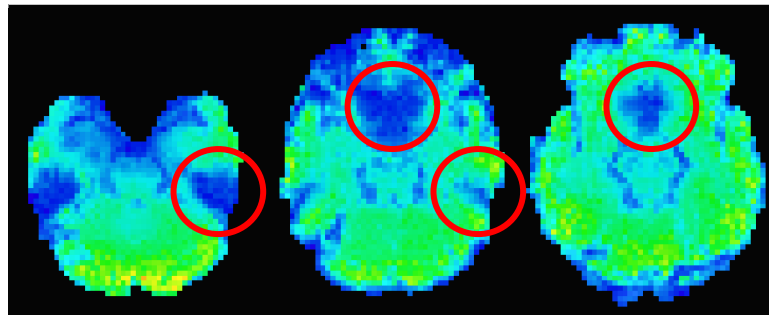
907

16

907

16

907

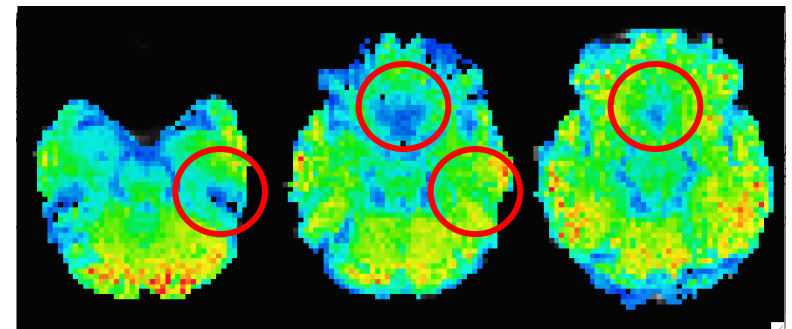


SINGLE ECHO

150

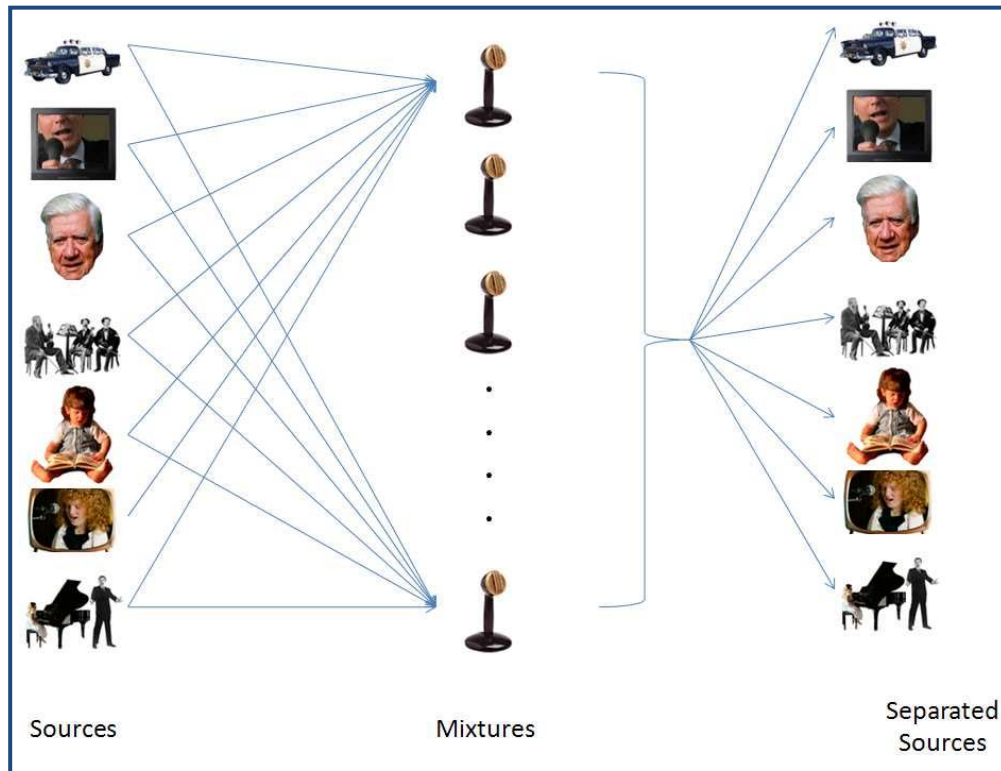
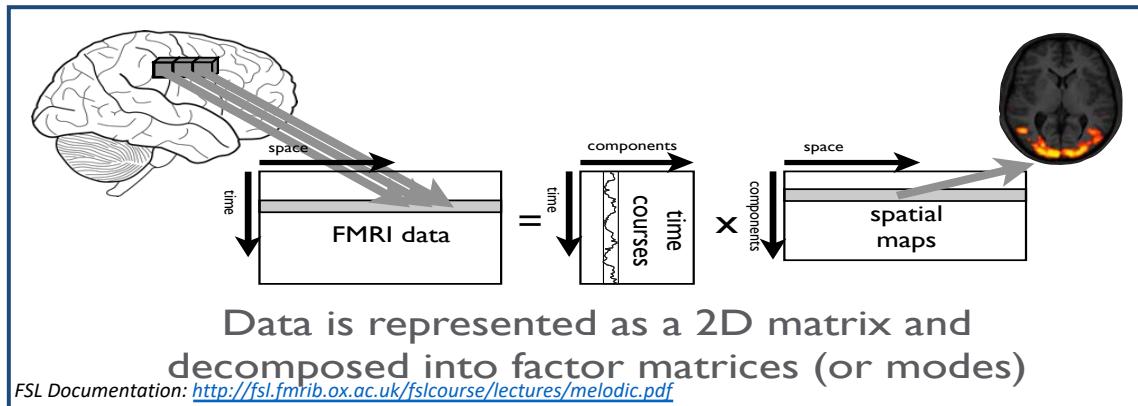


0



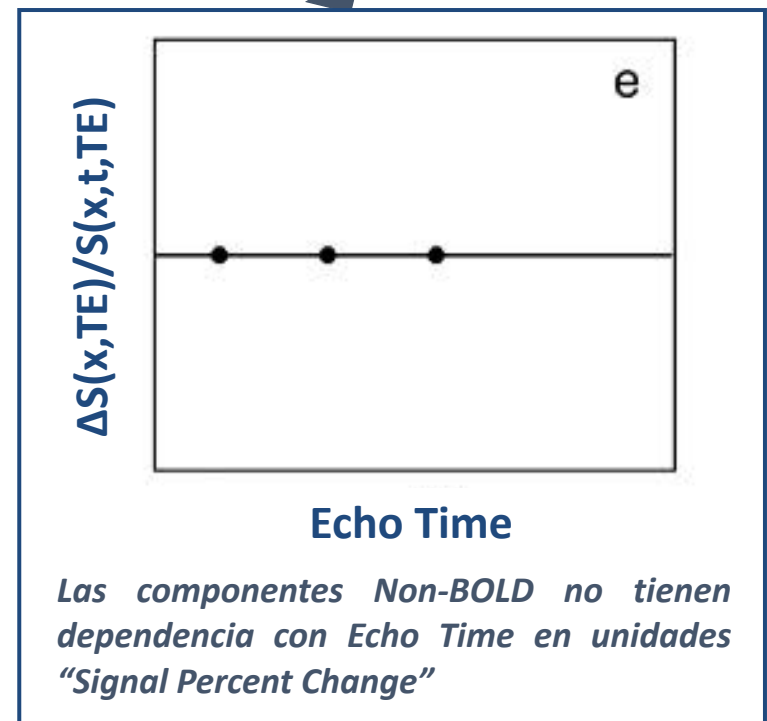
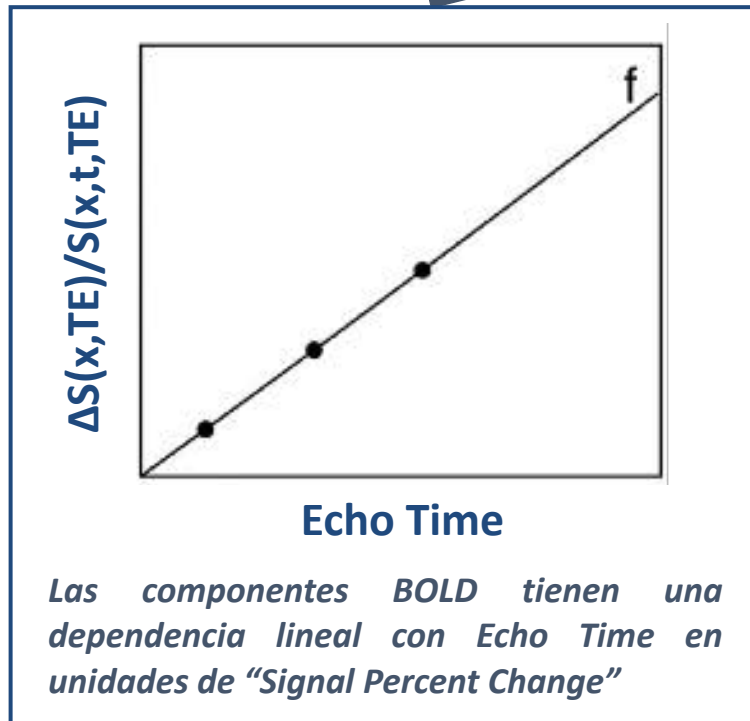
OPTIMALLY COMBINED

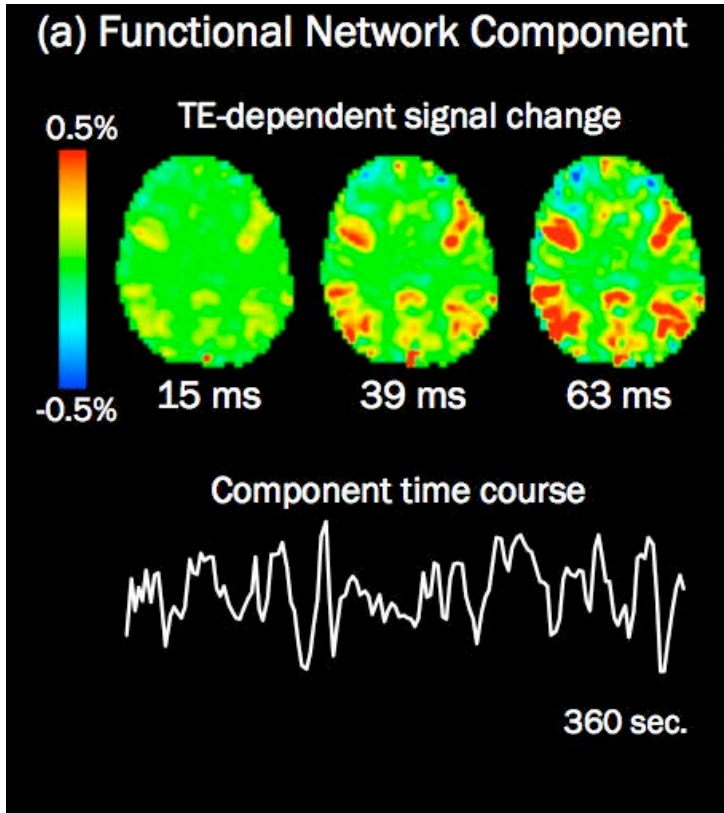
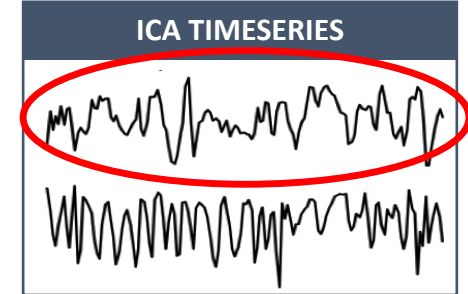
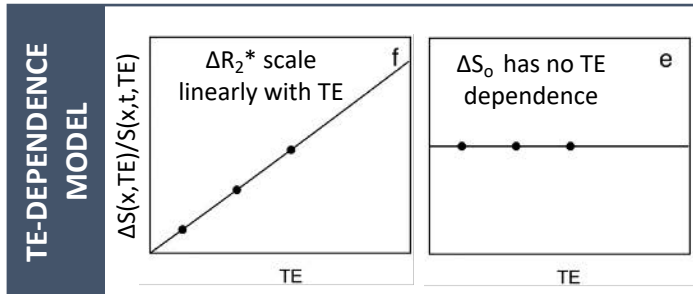
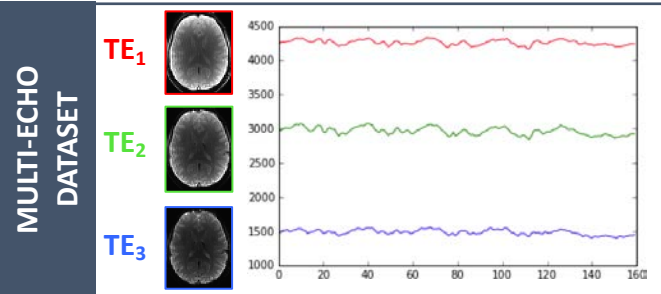
# Multi-Echo fMRI – ME-ICA



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

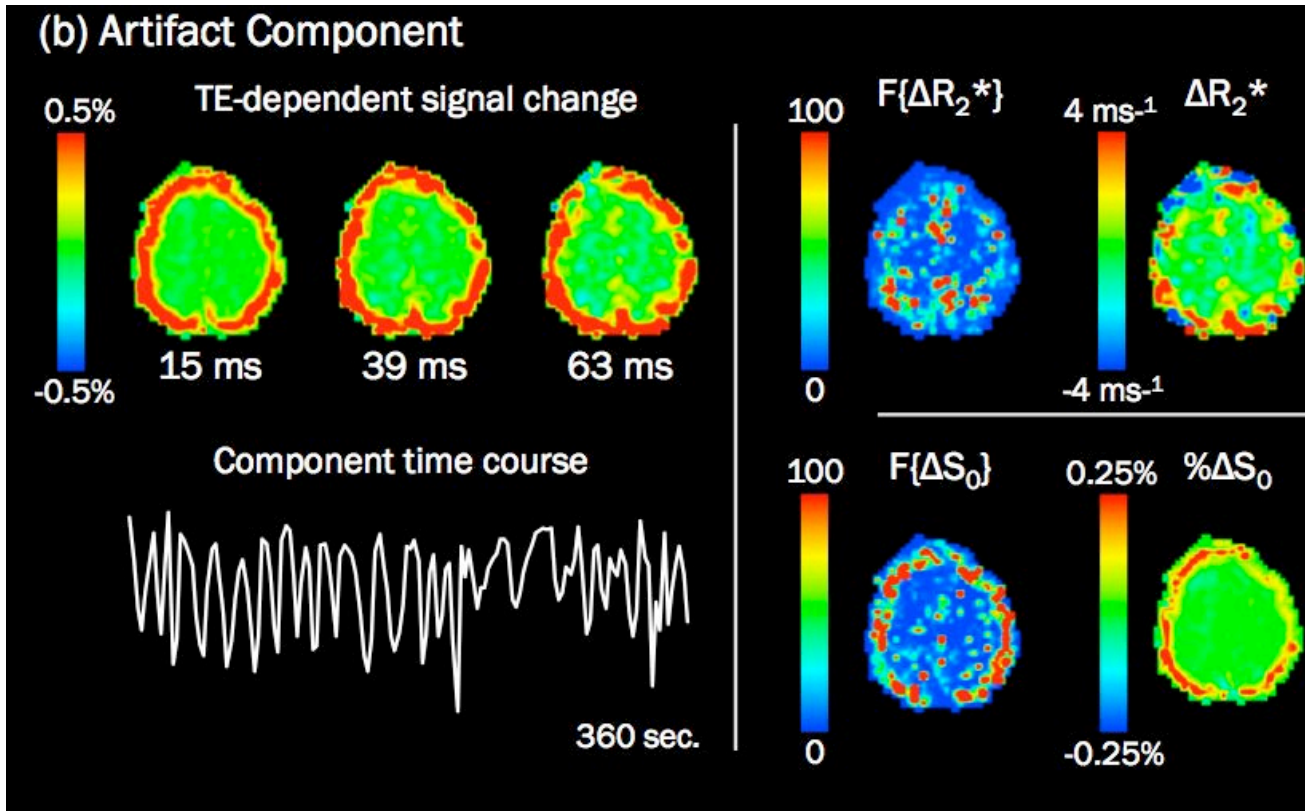
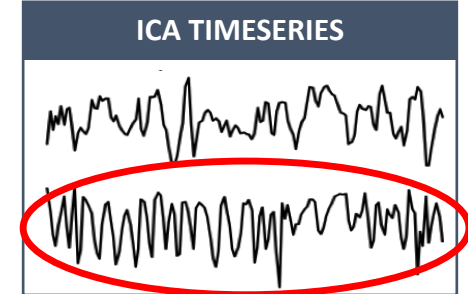
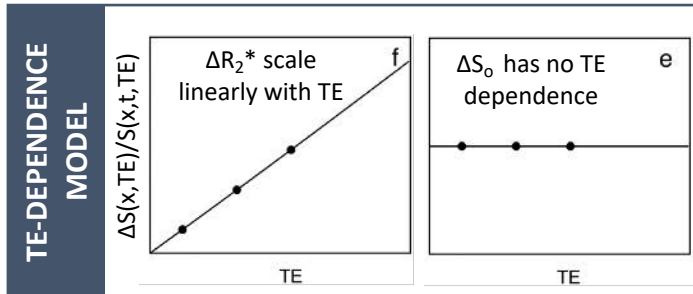
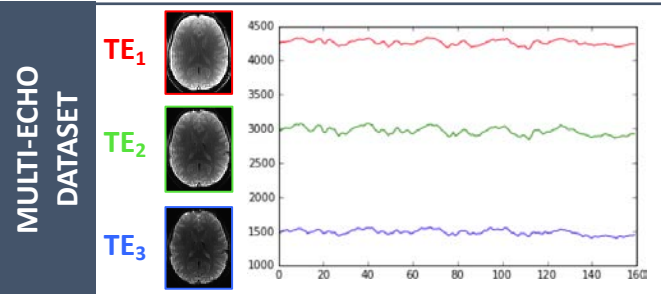
(Origen Neuronal)                      (Artefactos/Ruido)





**Kappa ( $\kappa$ ) = 210**

**Rho ( $\rho$ ) = 10**

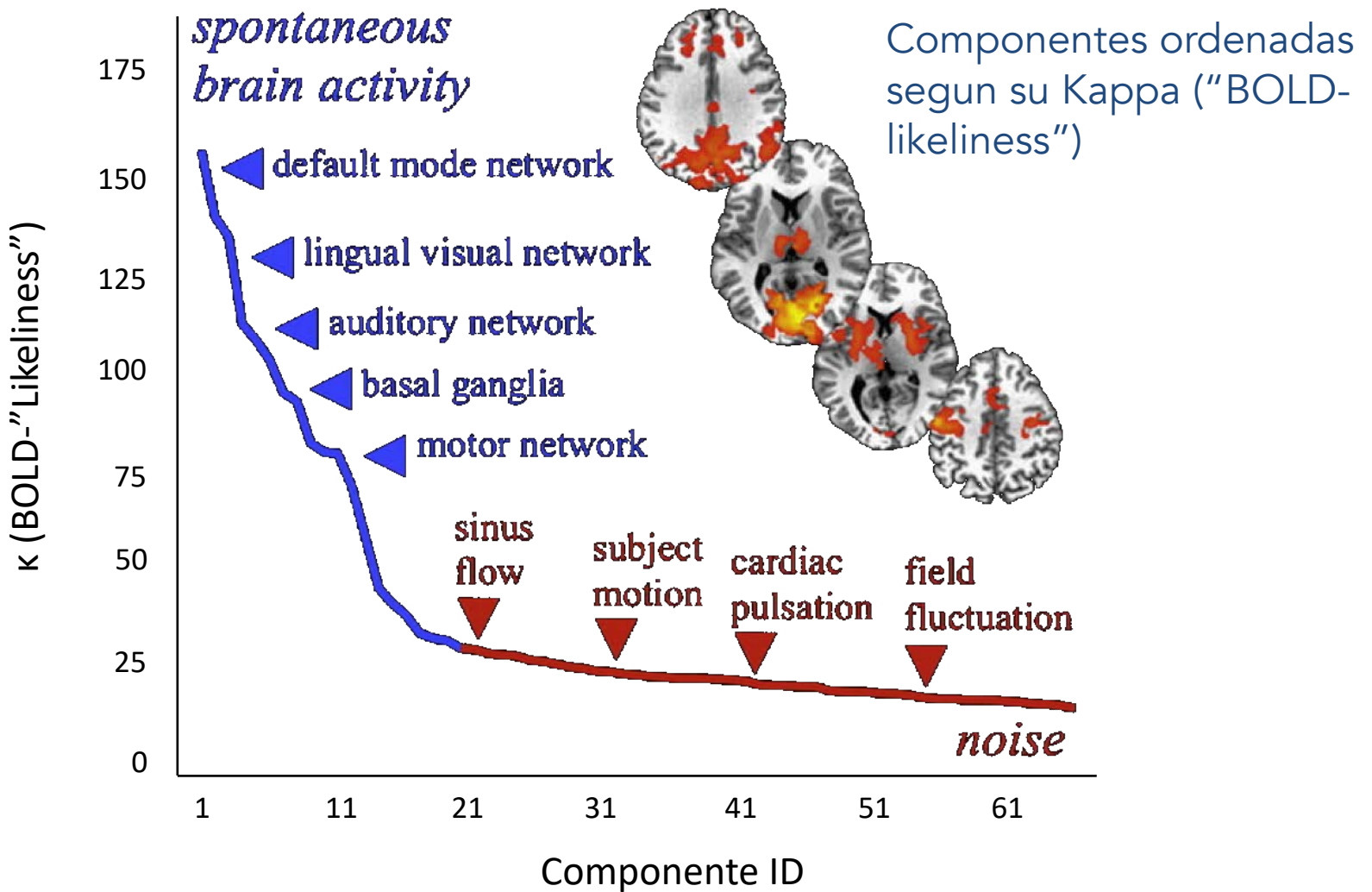


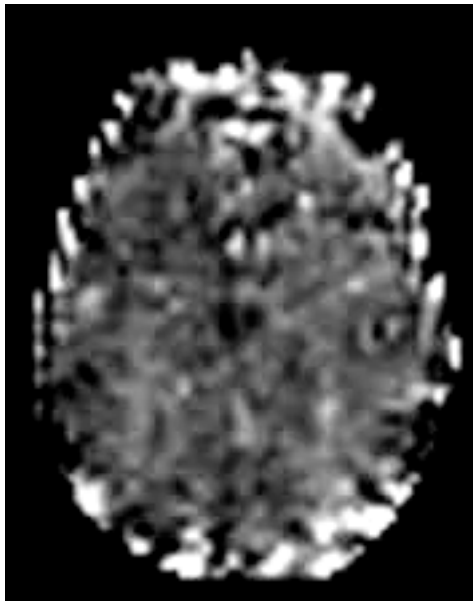
**Kappa ( $\kappa$ ) = 32**

**Rho ( $\rho$ ) = 81**

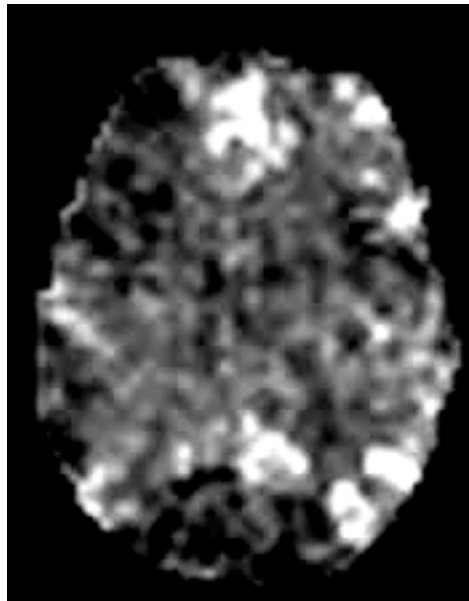
*Kundu et al., NeuroImage 2012*



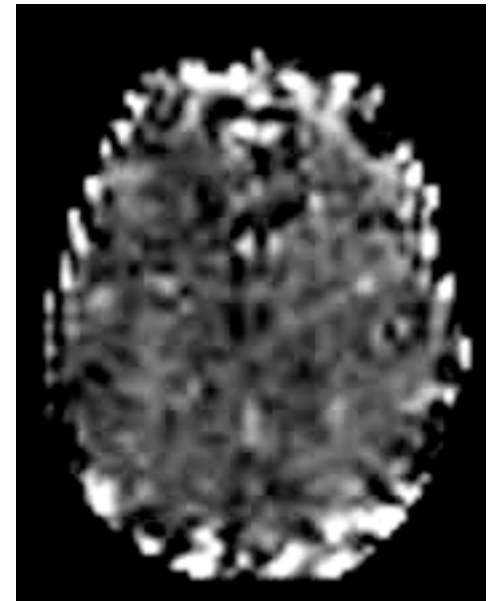




=



+



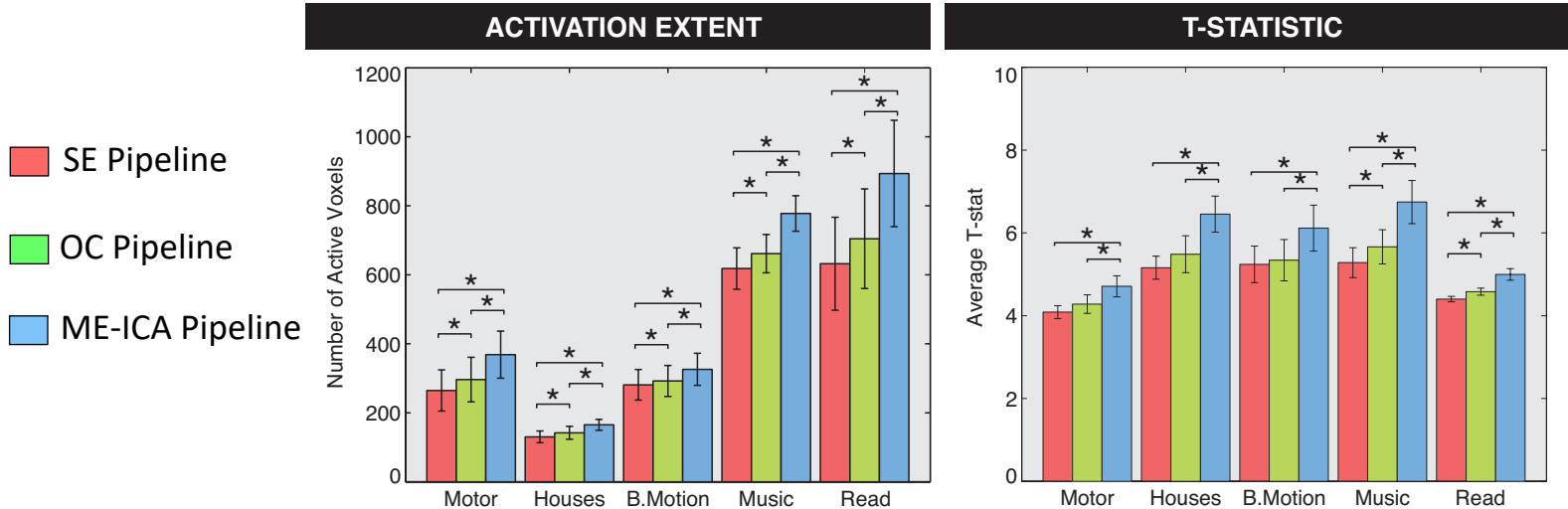
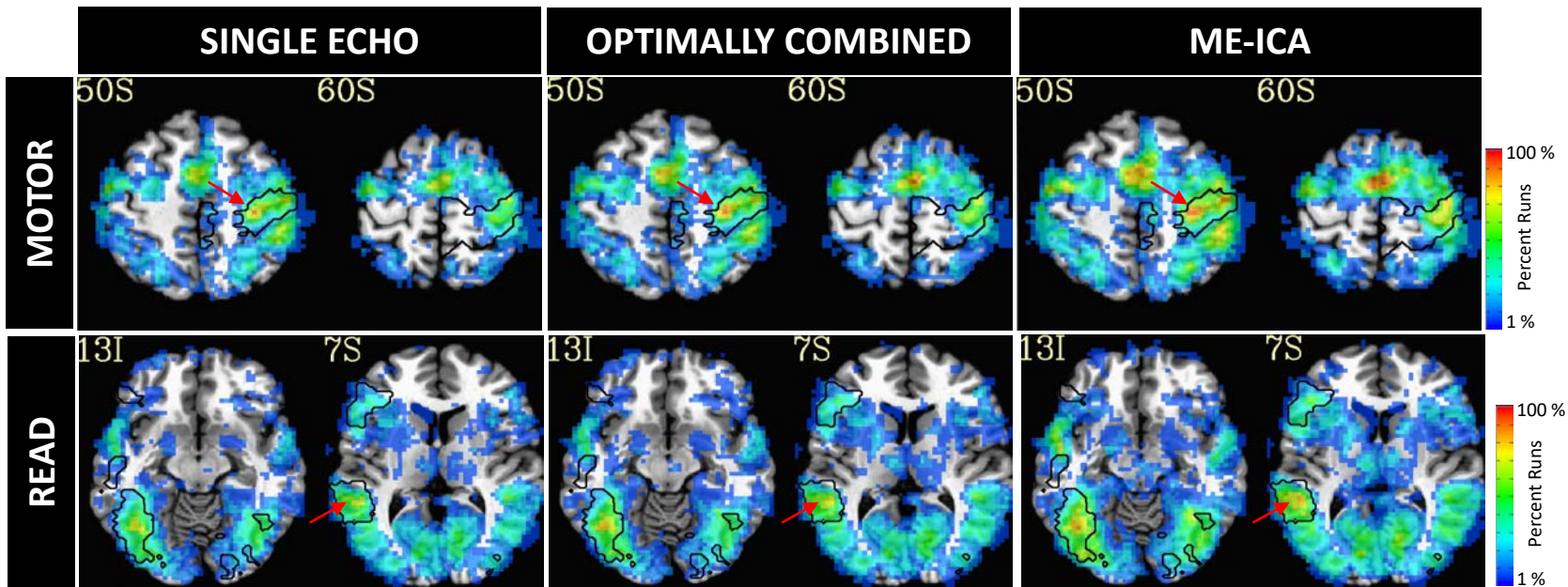
fMRI Series Temporales =

**BOLD**

+

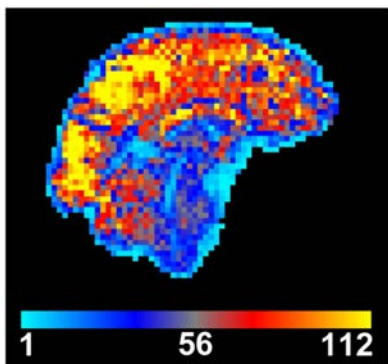
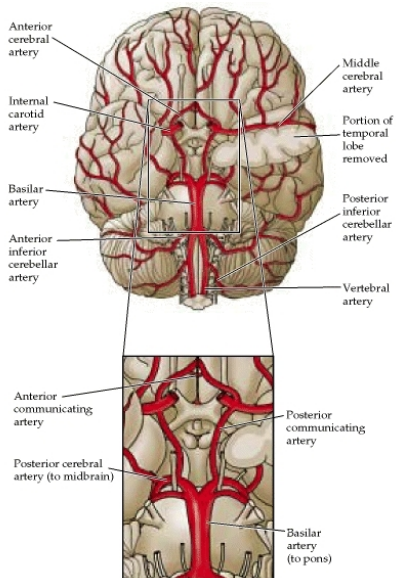
**NON BOLD**

# Multi-Echo fMRI – Mejoras para Experimentos con Tarea

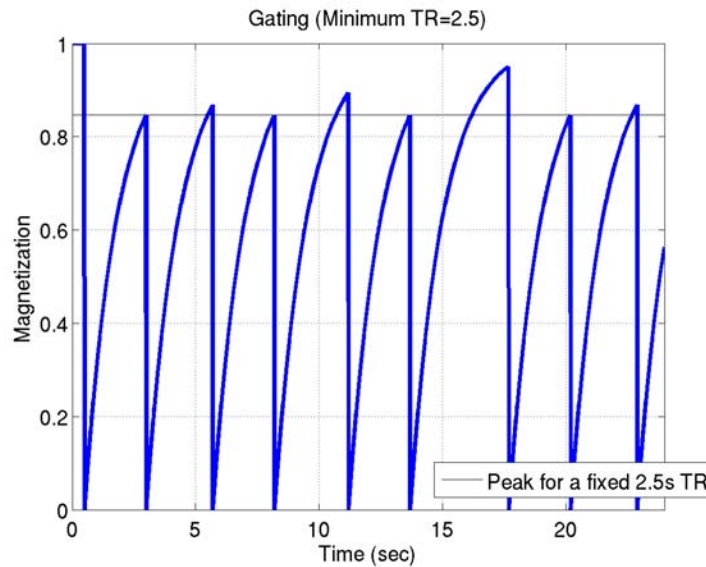
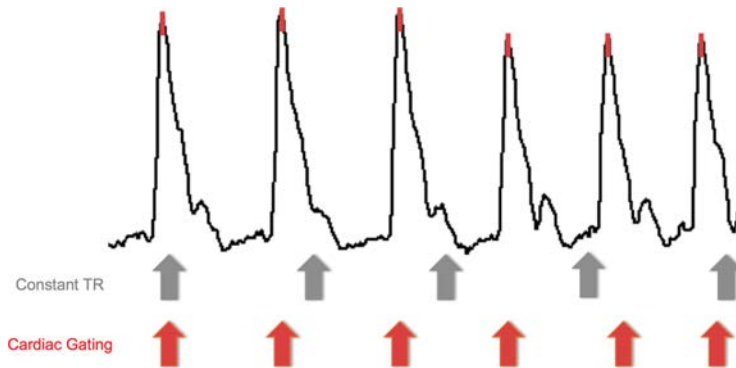


Gonzalez-Castillo et al., NeuroImage 2016

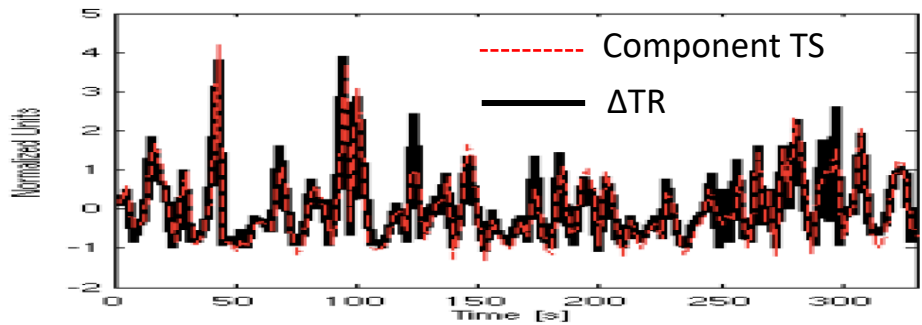
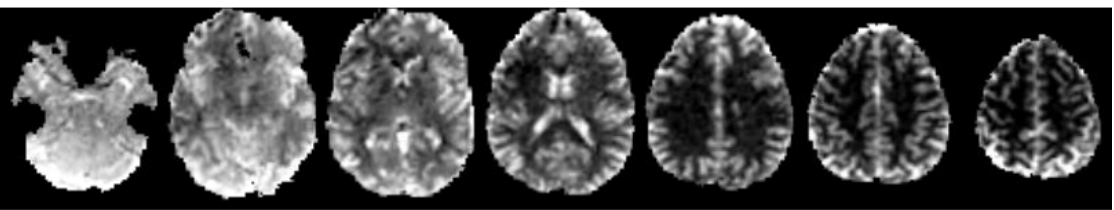
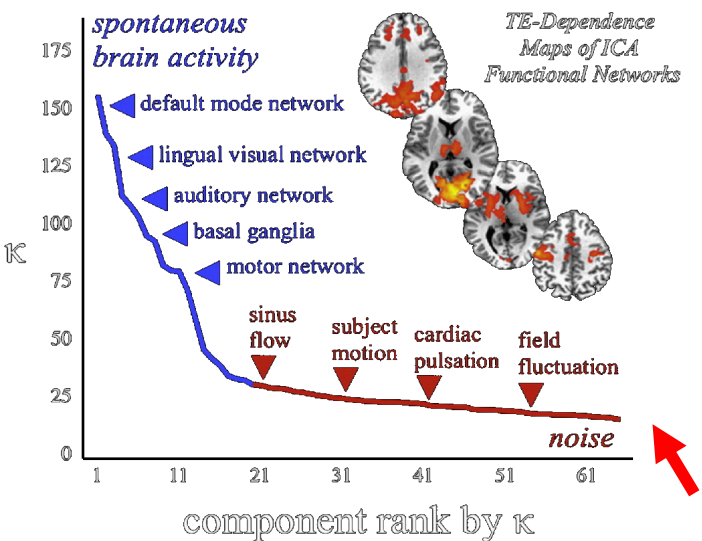
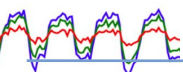
# Multi-Echo fMRI – Mejoras for Cardiac-Gated fMRI



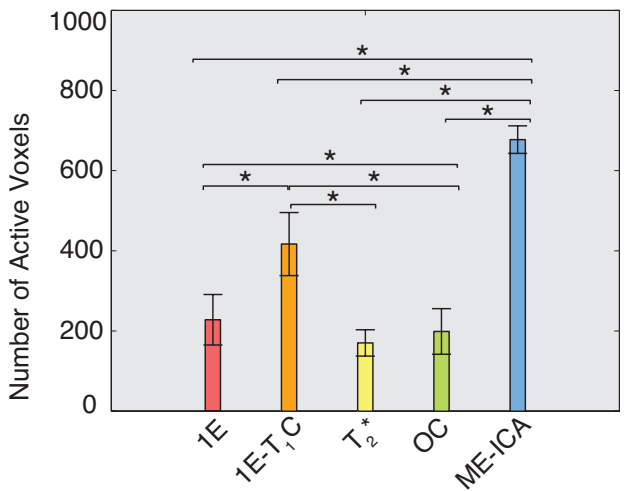
Brooks et al. 2014



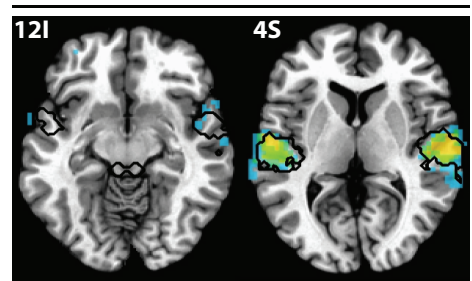
# Multi-Echo fMRI – Mejoras for Cardiac-Gated fMRI (II)



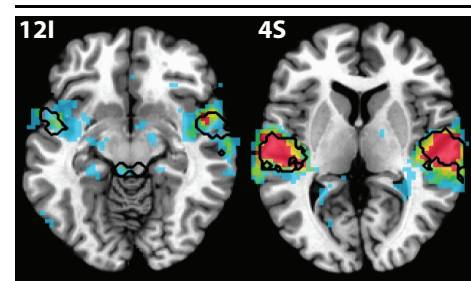
## ACTIVATION EXTENT



## SINGLE-ECHO



## ME-ICA



Gonzalez-Castillo et al., NeuroImage 2016



> 2 mins

OC



detrended OC



> 2 mins

b)

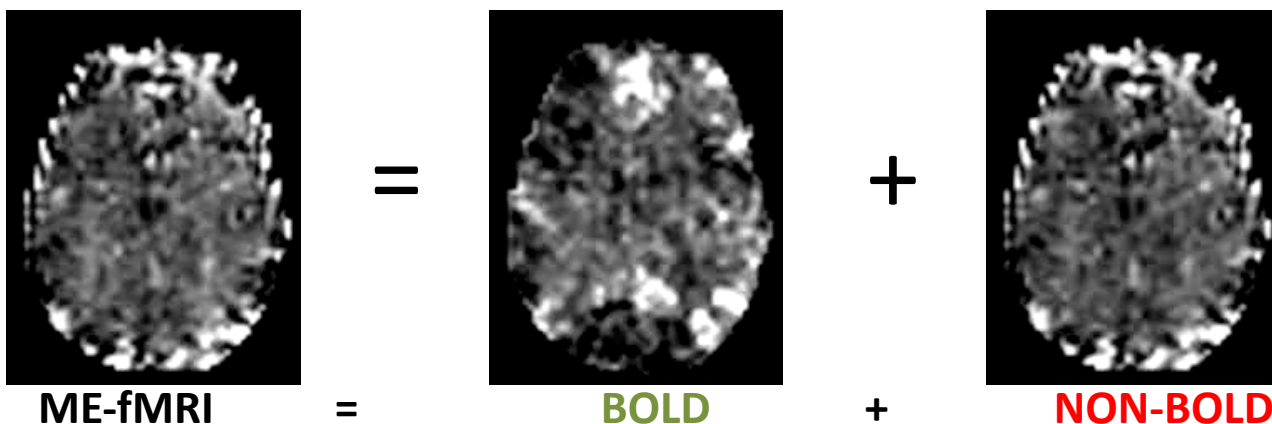
OC



detrended OC



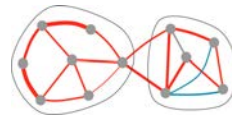
- ❑ Secuencias multi-echo permiten capturar información adicional con mínimo coste en resolución espacial y temporal.
- ❑ Esta información adicional puede usarse para:
  - ❑ Incrementar CNR en regiones con gran pérdida de señal.
  - ❑ Separar automáticamente fluctuaciones de tipo BOLD de aquellas que 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.



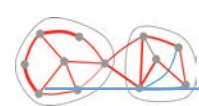
---

# Manifestaciones no tradicionales de procesos neuronales en fMRI

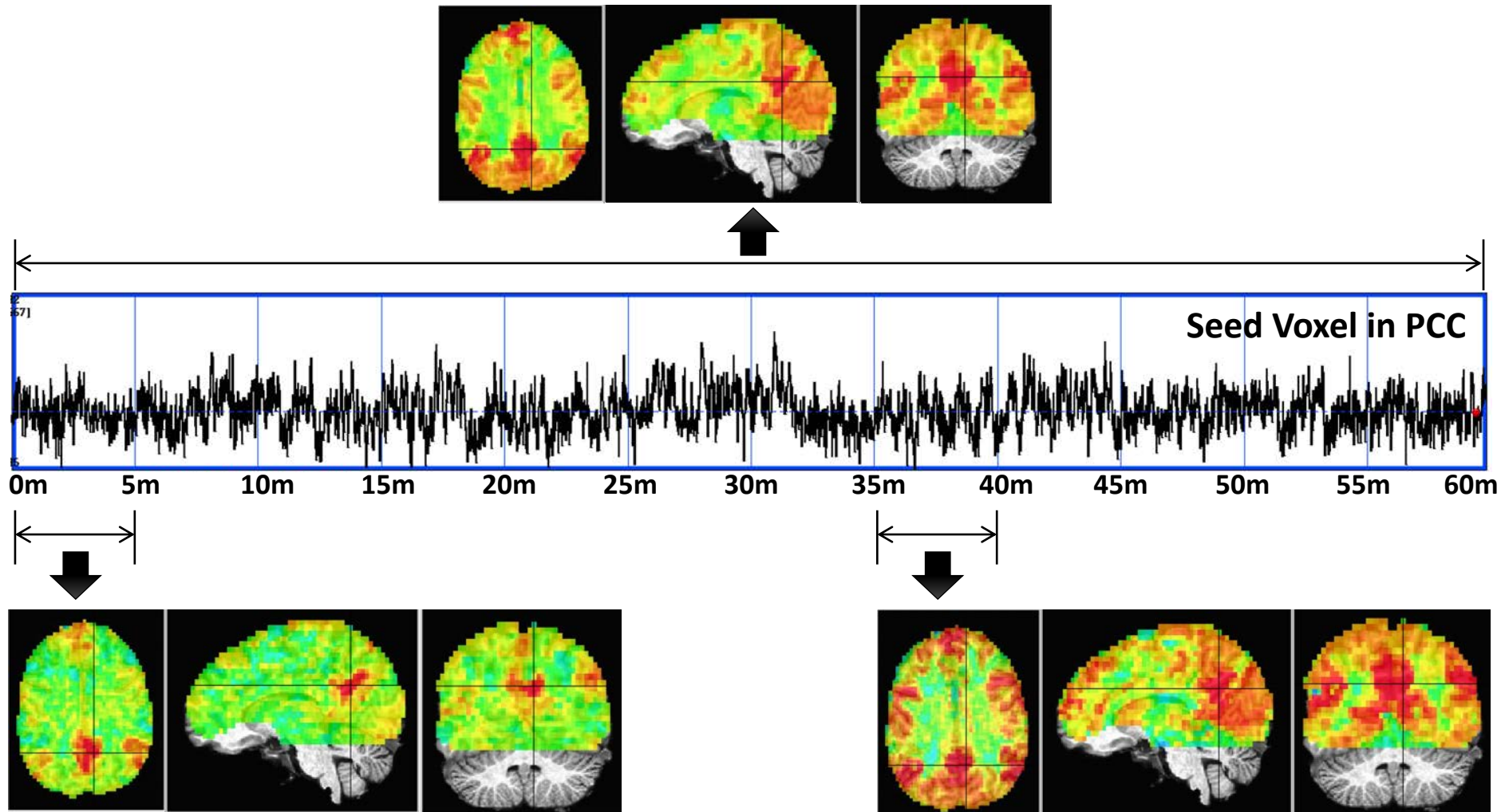
*Conectividad Dinámica y su relación con procesos mentales durante la adquisición de datos*





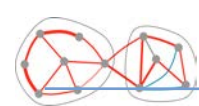


# Conectividad Dinámica – Introducción

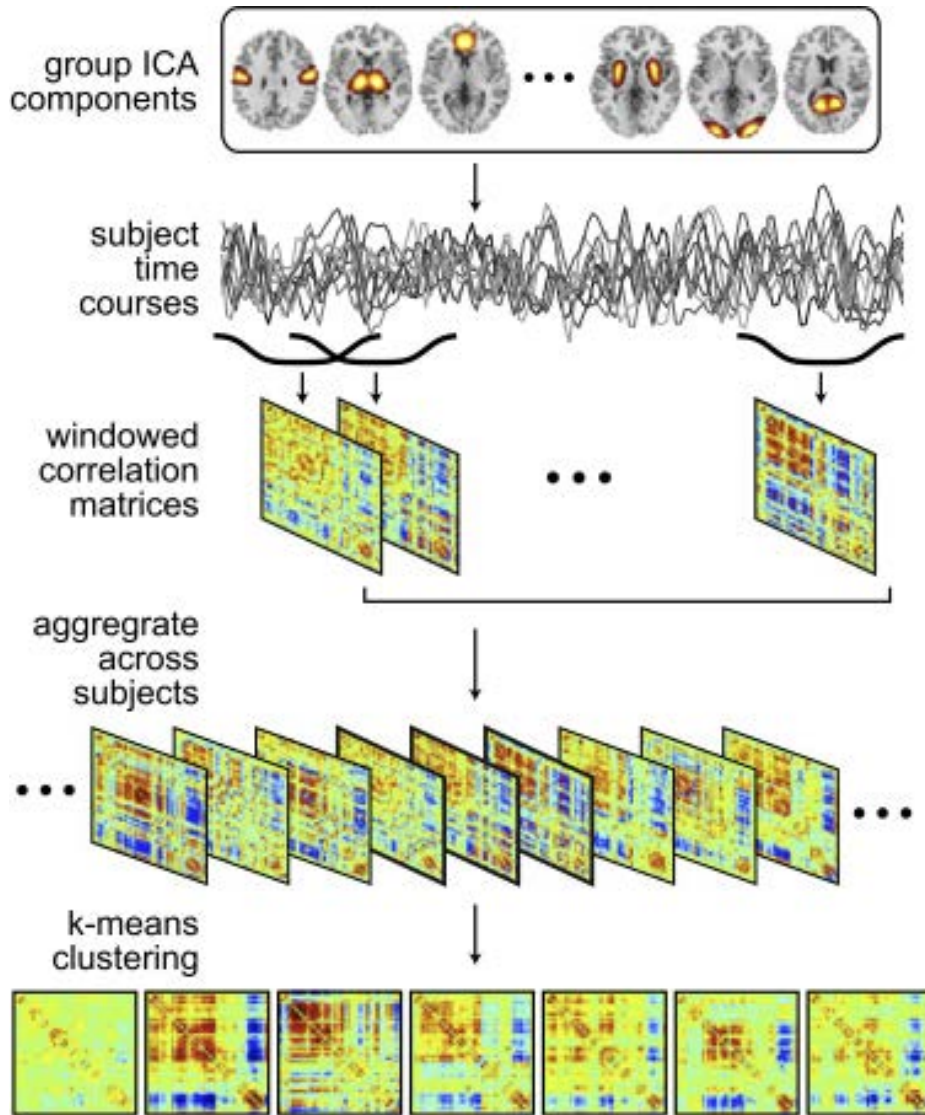


60 Minutos de “Resting State” Continuo | TR = 1s

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



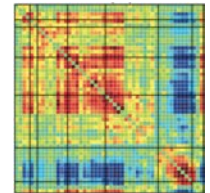
# Conectividad Dinamica – “Functional Connectivity States”



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.

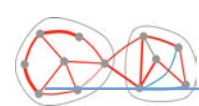
**FUNCTIONAL CONNECTIVITY STATES (FC STATES)**



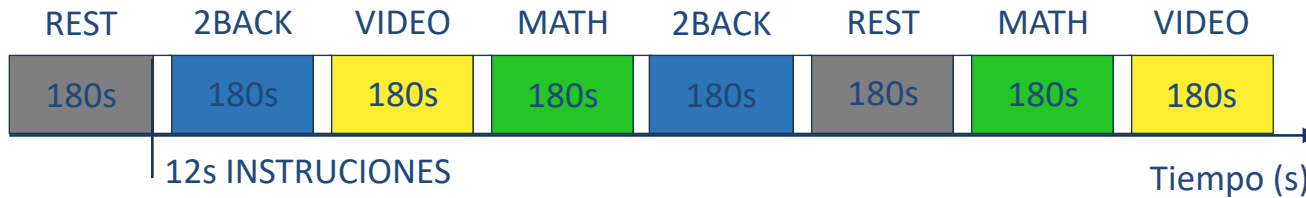
**ESTADOS MENTALES/  
COGNITIVOS**



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            12

*Seleccionar la respuesta correcta entre las dos presentados abajo.*

**VIDEO**

Video of a yellow fish near a red cross on a coral reef.

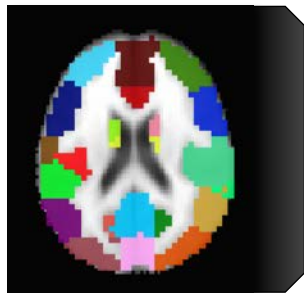
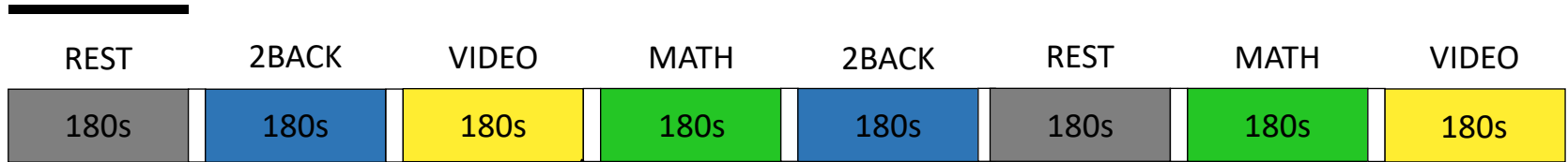
*Presionar botón cuando una cruz roja aparece encima de un determinado pez.*

## DETALLES EXPERIMENTALES

- 22 Participantes
- 7T Siemens | 32 Ch Coil
- MP-RAGE 1mm<sup>3</sup>
- GRE-EPI
  - TR/TE = 1.5s/25ms
  - Resolución = 2mm<sup>3</sup>
  - #Volúmenes = 1017
  - Cobertura completa a excepción del cerebelo.



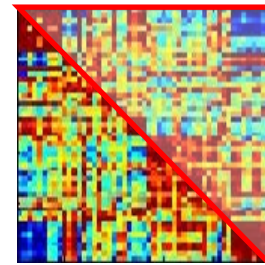
**WINDOW LENGTH = 180 Seconds**



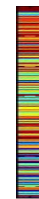
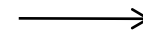
# Timeseries



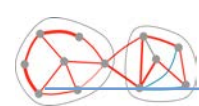
Tiempo [s]



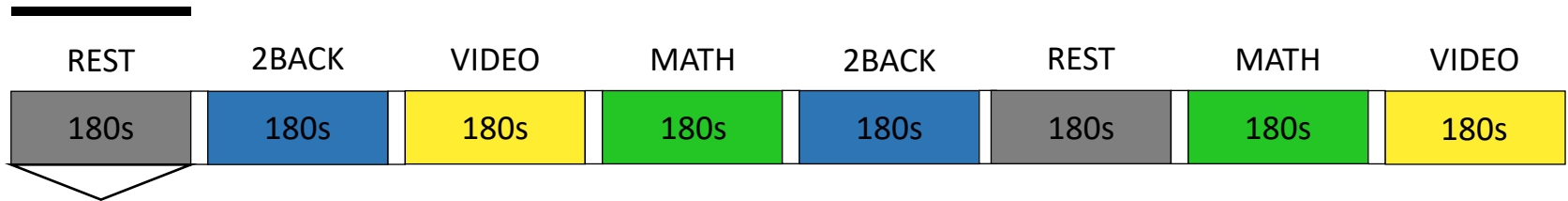
Matiz de  
Conectividad



CONNECTIVITY  
SNAPSHOT

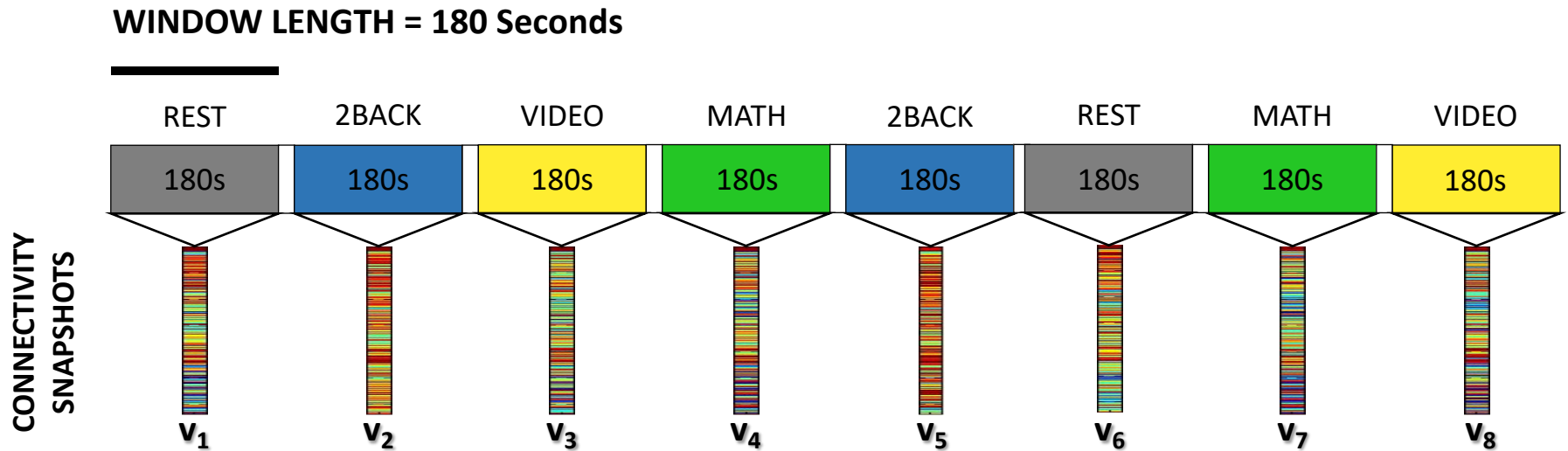
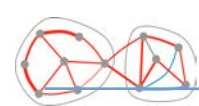


**WINDOW LENGTH = 180 Seconds**

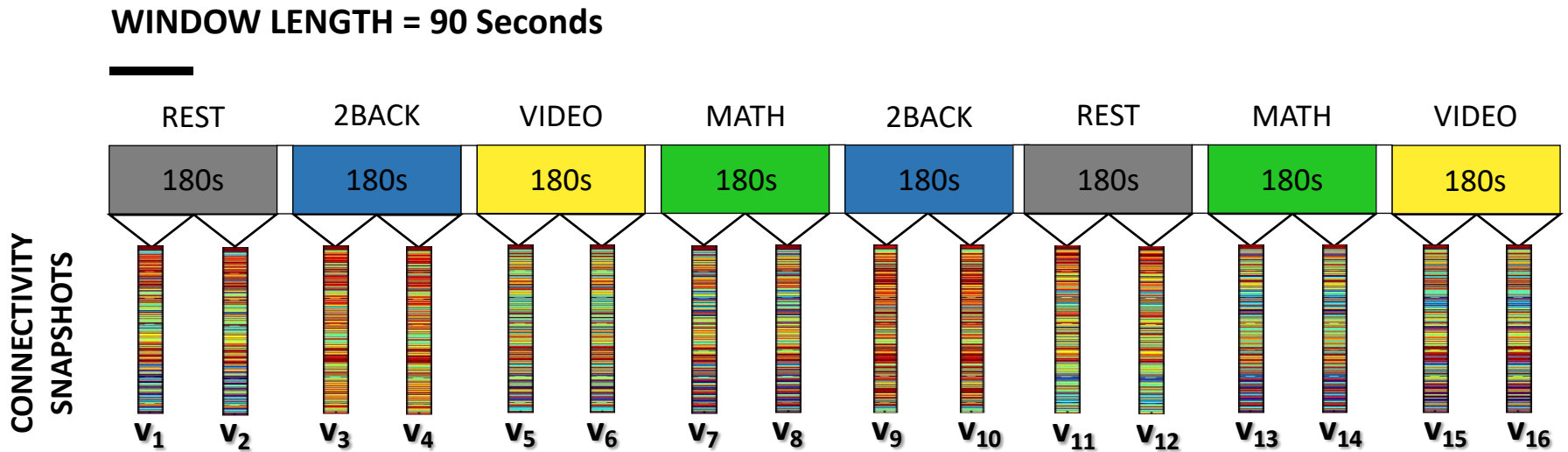
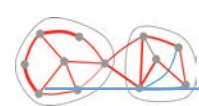


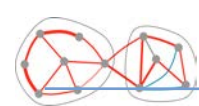
CONNECTIVITY  
SNAPSHOT

*Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015*

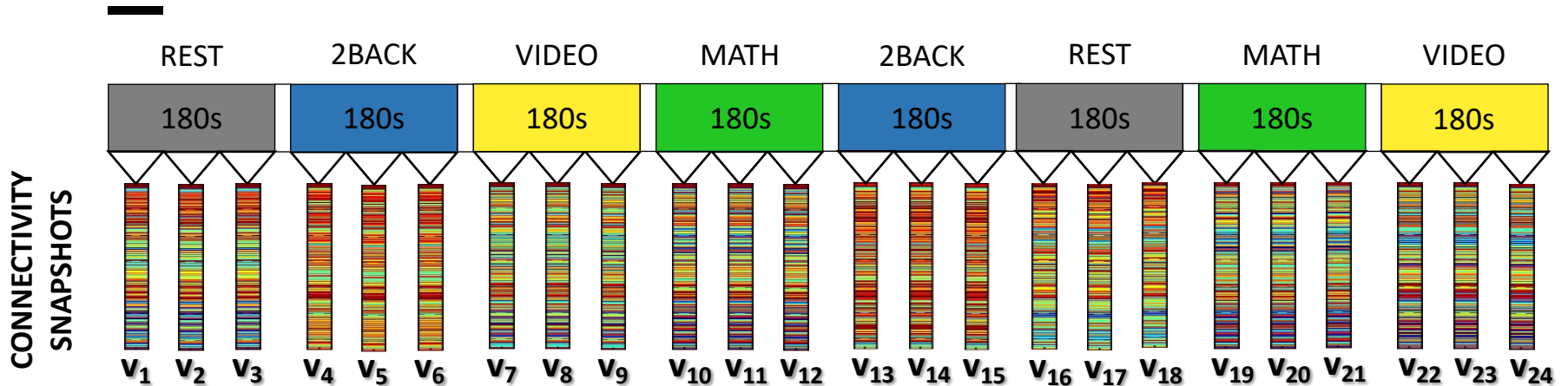








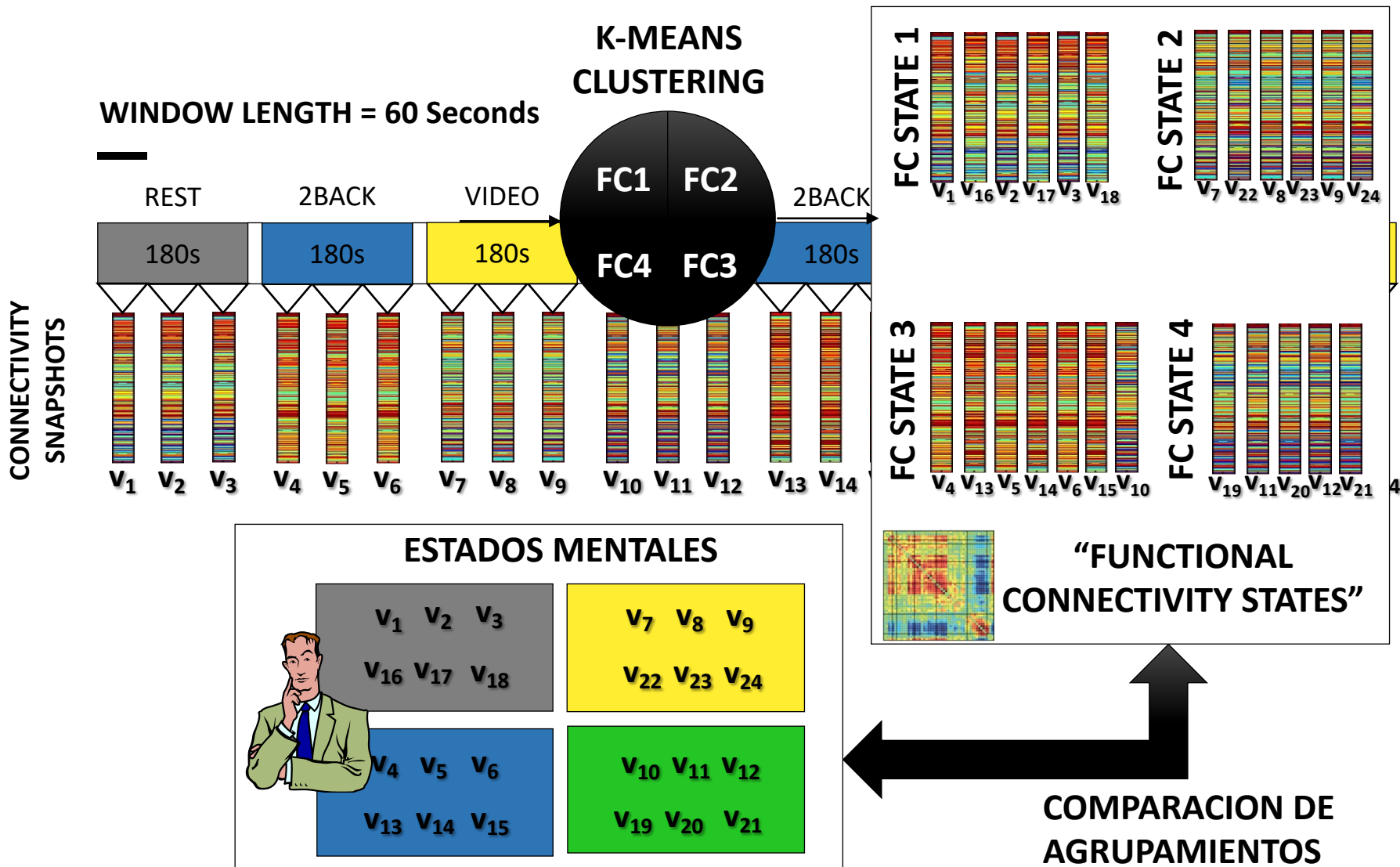
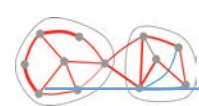
**WINDOW LENGTH = 60 Seconds**

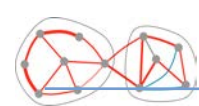


Duración	180s	90s	60s	45s	30s	22.5s
# Ventanas	8	16	24	32	48	64
# Volúmenes en Ventana	120	60	40	30	20	15

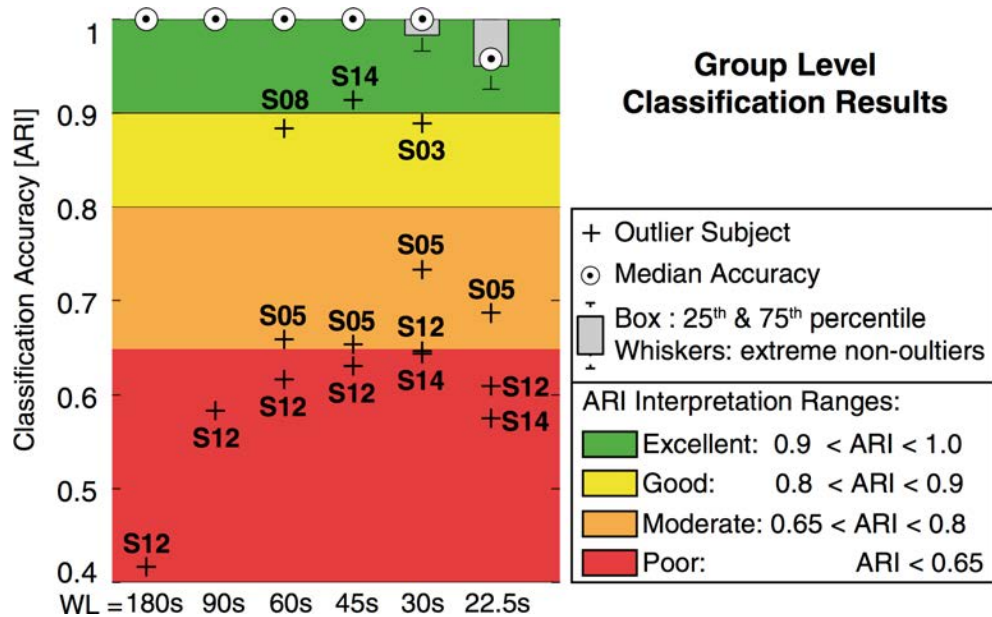
Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015



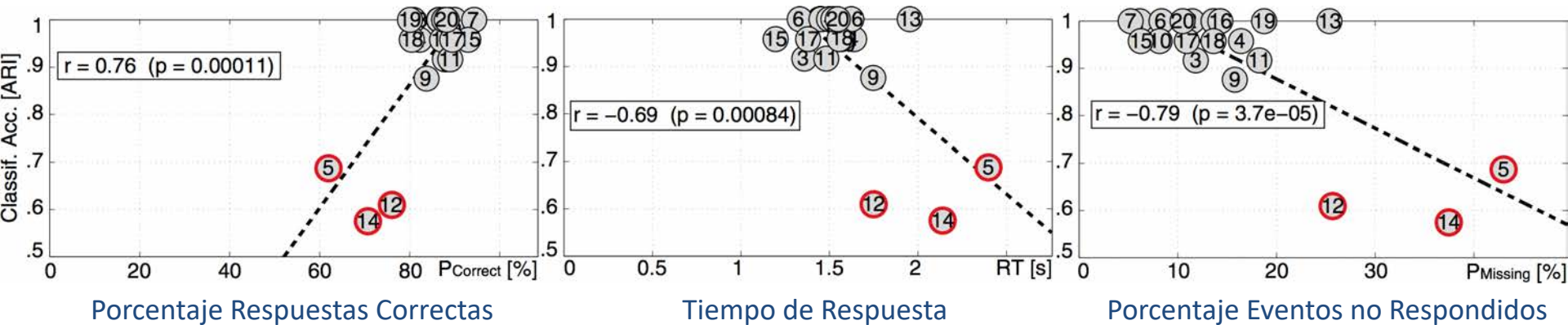




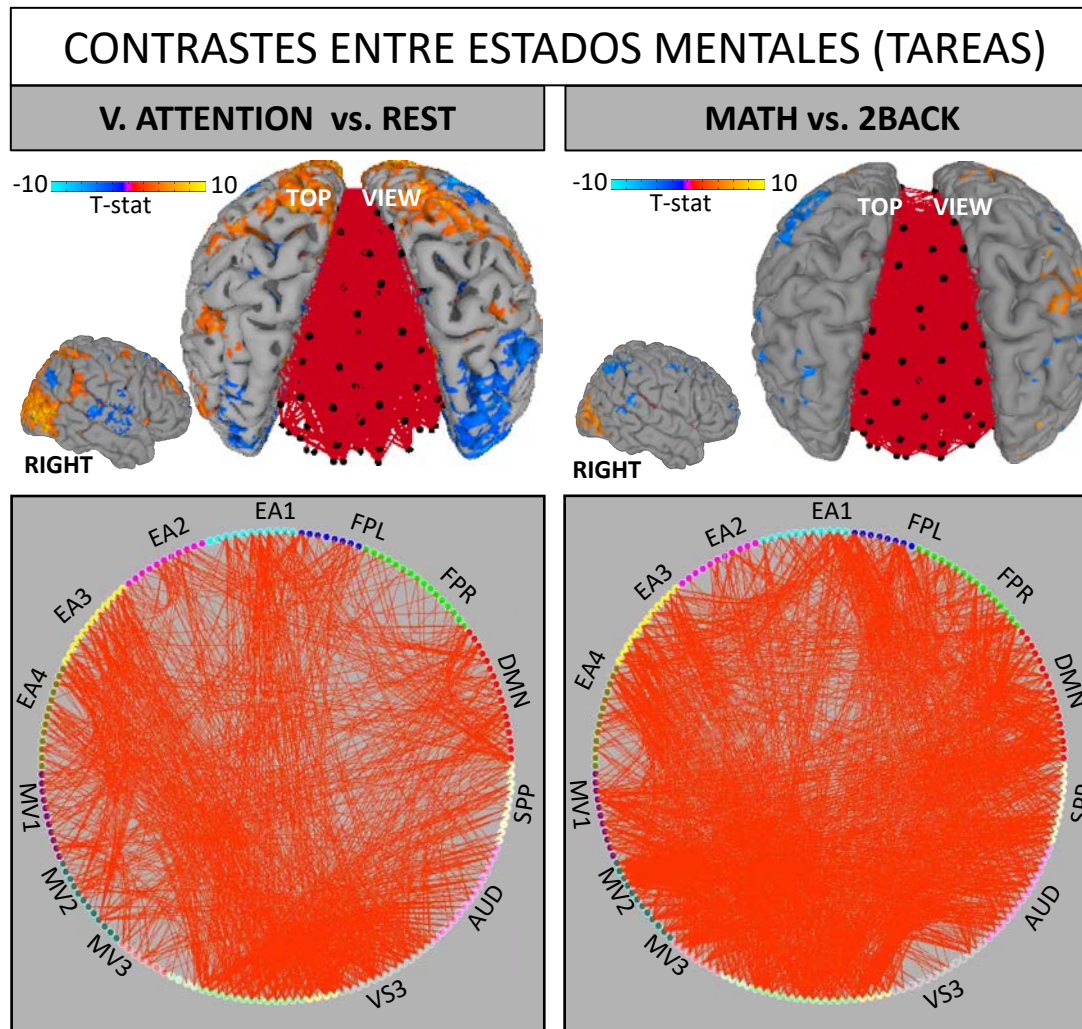
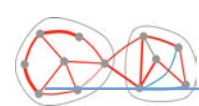
# Conectividad Dinámica – Resultados (I)



## Calidad de la Clasificación Vs. Medidas Conductuales



Gonzalez-Castillo et al., PNAS 2015

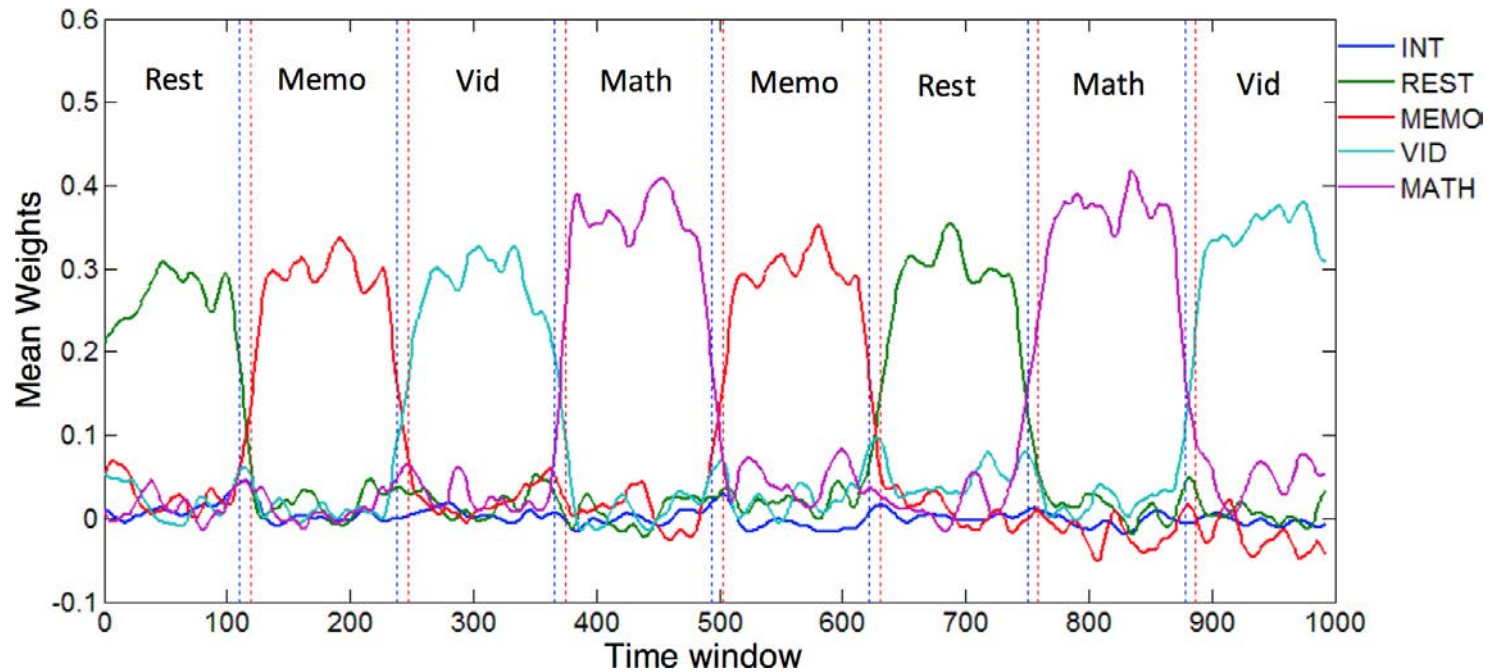


Gonzalez-Castillo et al., OHBM 2017 (Submitted)



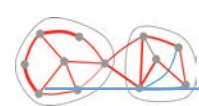
- (1) Obtener patrón de conectividad representativo de cada estado.
- (2) Descomposición Lineal de instantáneas de conectividad en función de estos patrones.

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

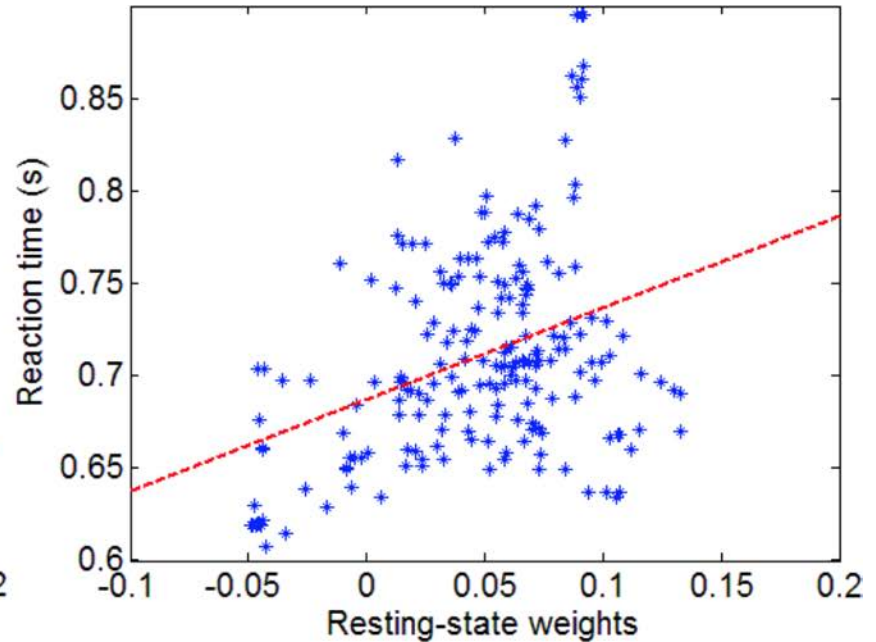
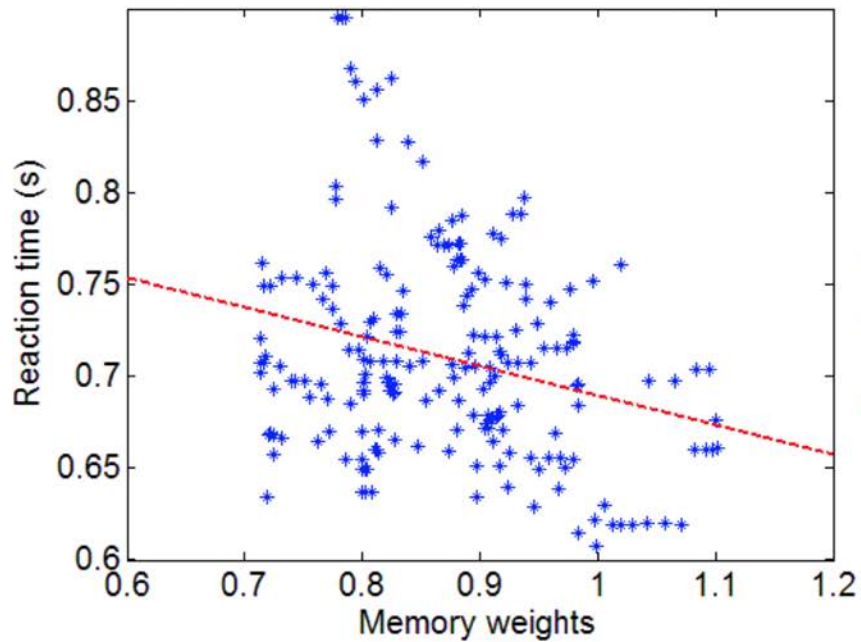


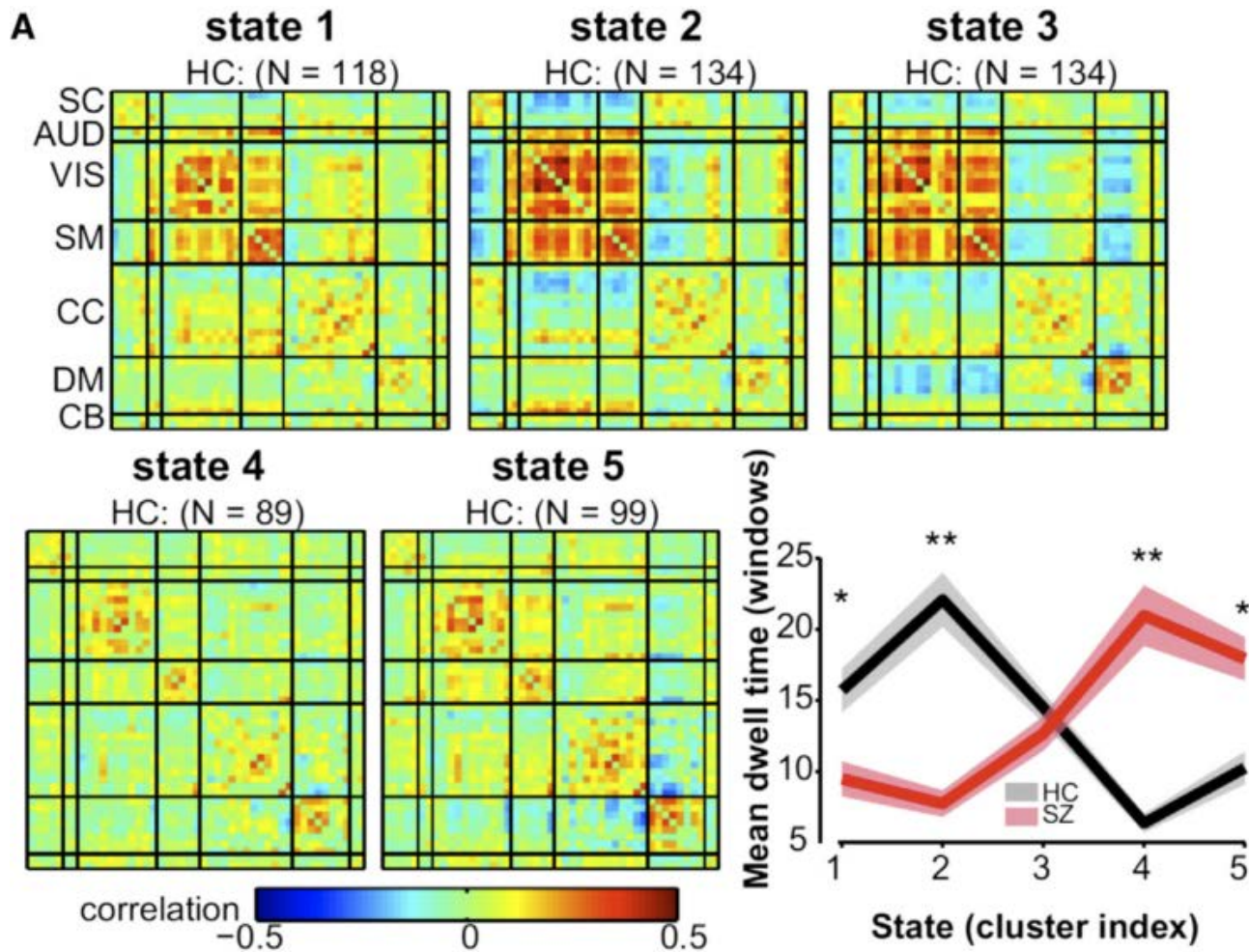
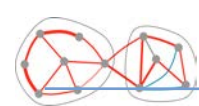
Xu et al. (Under Preparation)



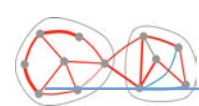


- (3) Evaluar si el nivel de presencia de cada patrón esta relacionado con medidas conductuales al nivel de ventana-a-ventana





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

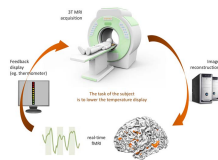


- A pesar de la bien conocida estabilidad a largo plazo de redes “resting state”, la conectividad funcional BOLD exhibe un rico comportamiento dinámico en la escala de segundos a minutos → Una nueva dimensión a explorar.
  - Patrones de conectividad en pequeñas ventanas temporales cambian de forma significativa 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 Michat Ramot, LBC, NIMH, NIH  
En revisión en Nature Neuroscience

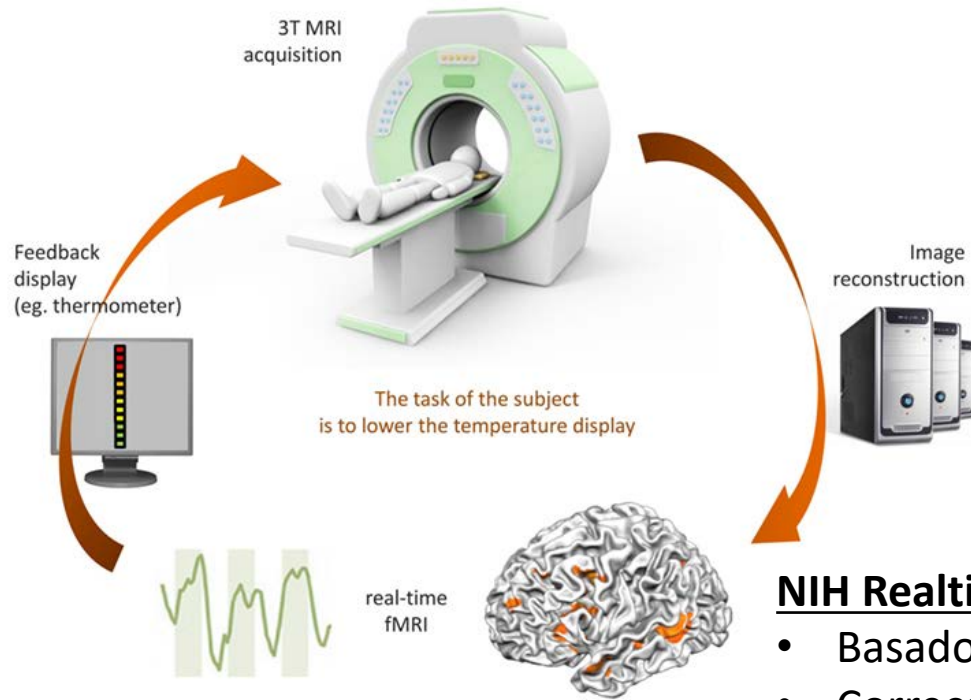


# fMRI-Neurofeedback – Introducción (I)

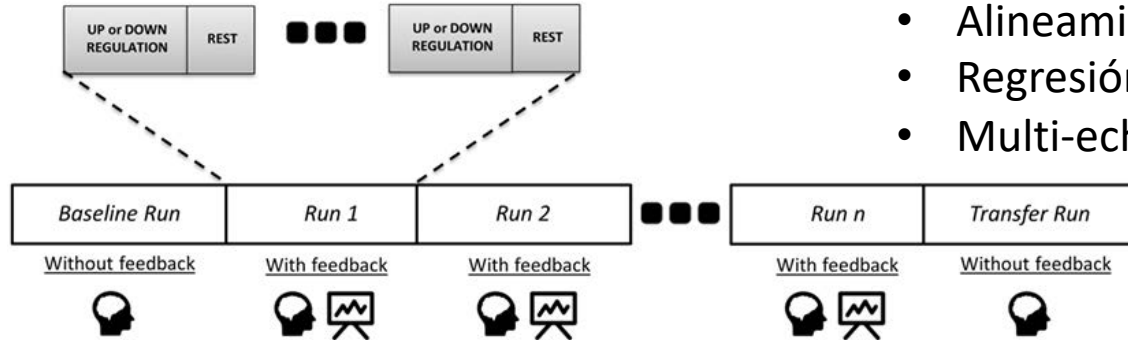
A

**OBJETIVO:** Actividad  
o Conectividad

**METODO:**  
Explicito/Encubierto  
Continuo/Discontinuo



B

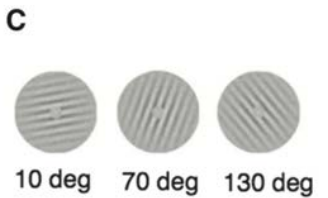
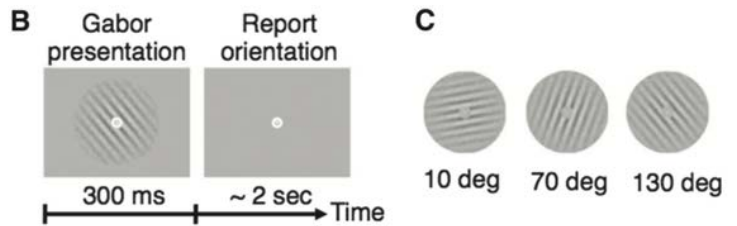
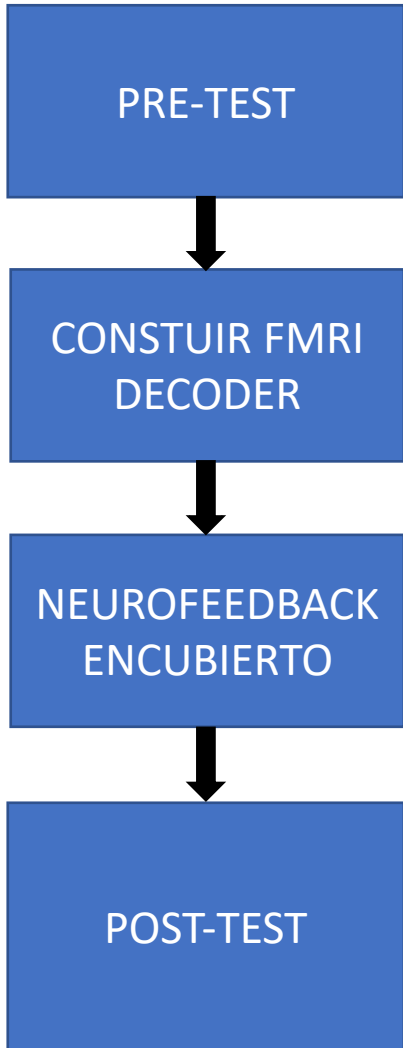


## **NIH Realtime:**

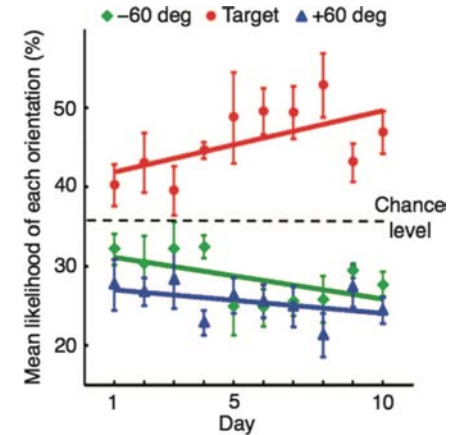
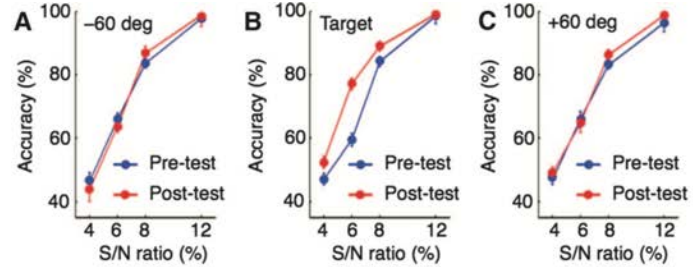
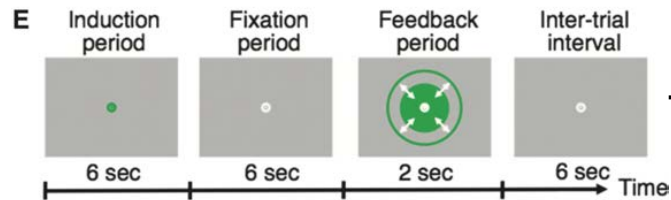
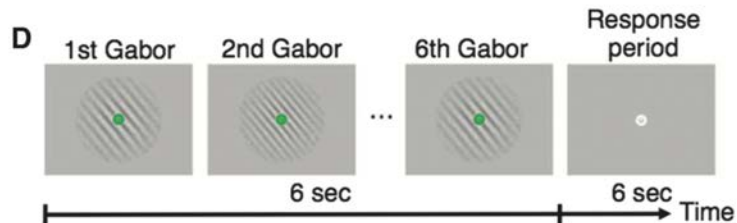
- Basado en AFNI
- Corrección de movimiento
- Alineamiento de ROIs
- Regresión incremental
- Multi-echo (combinación)

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).

# fMRI-Neurofeedback – Aplicación en Autismo (I)

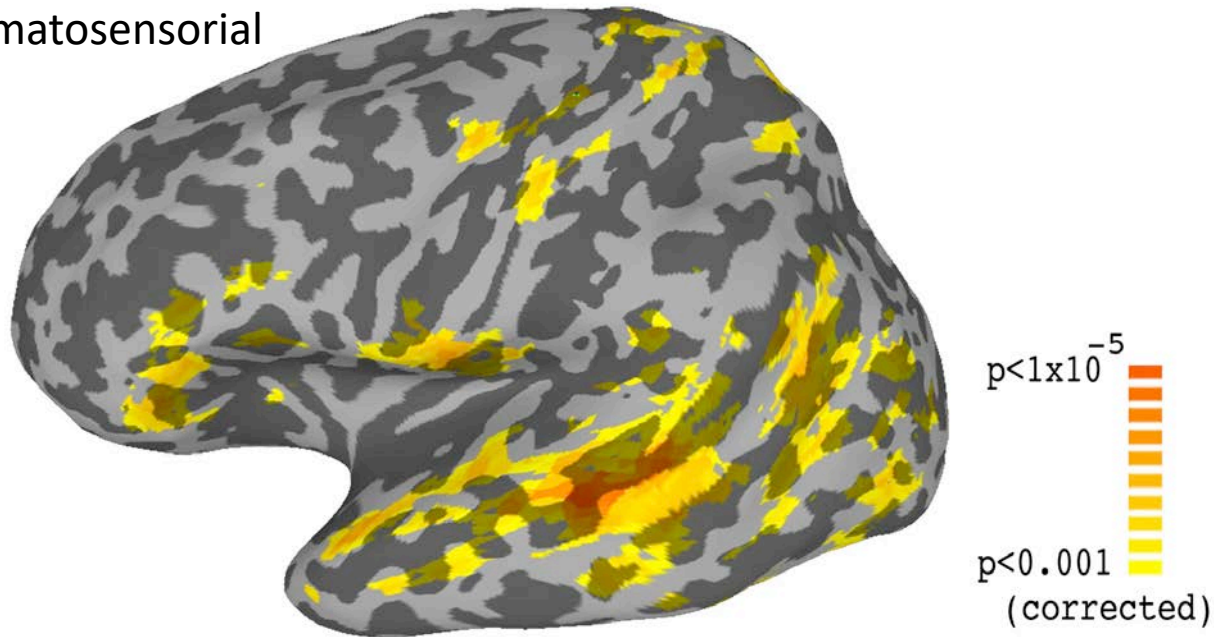
## Motivación:

- 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)

N = 56 ASD, 62 control

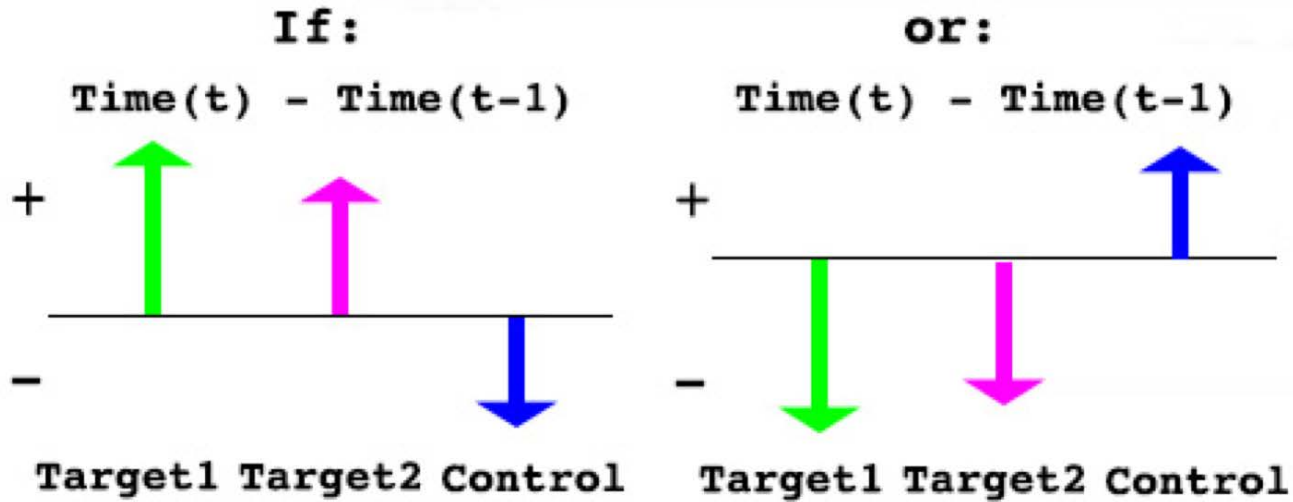
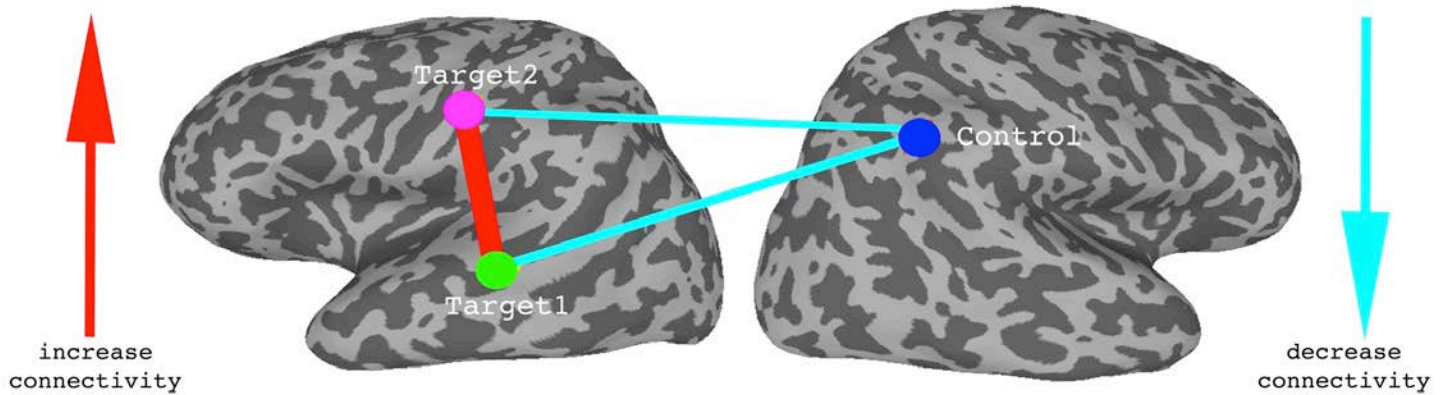
ROI2: Cortex somatosensorial



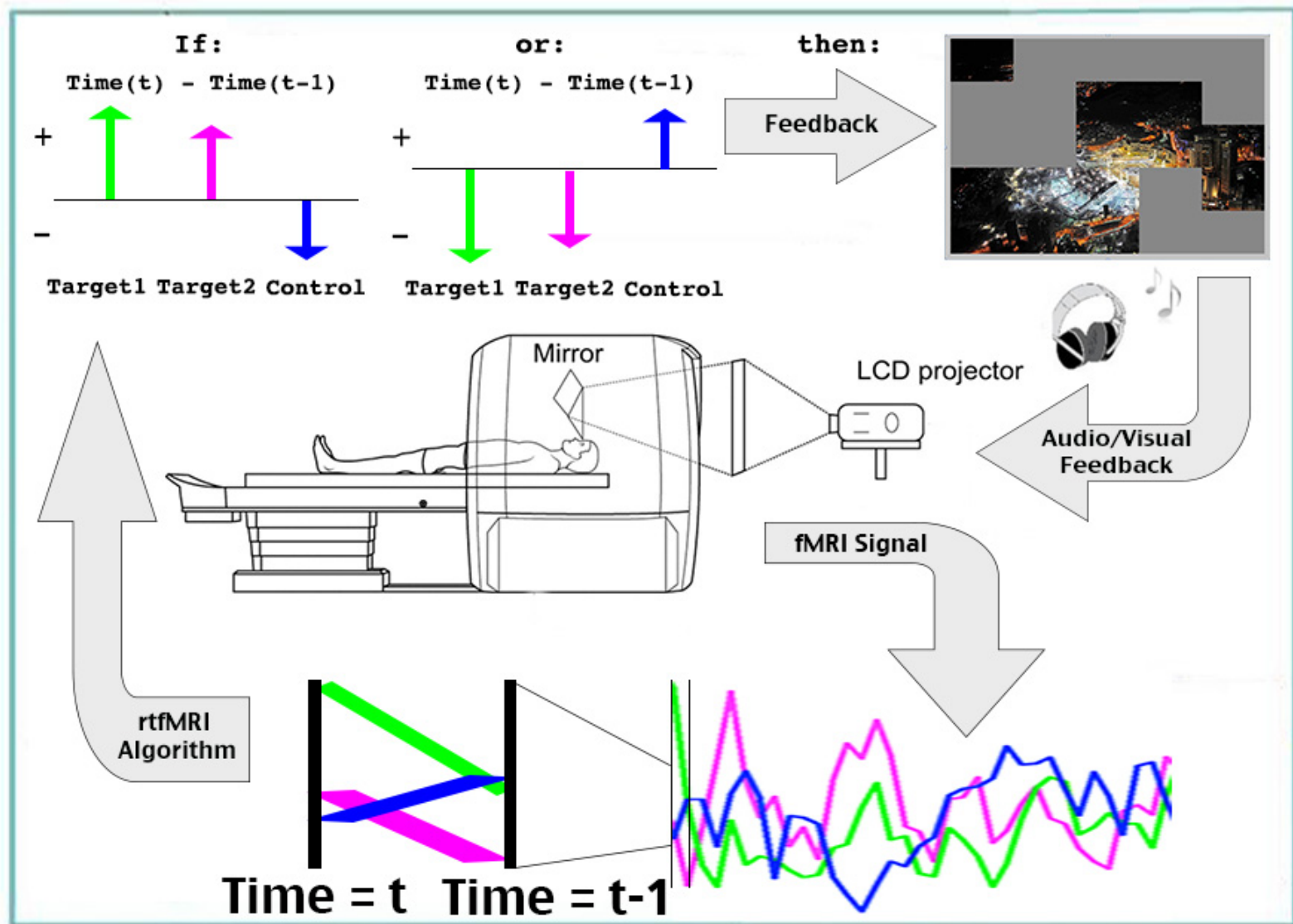
Regiones con hypoconectividad en Autismo y correlación con severidad de síntomas

# fMRI-Neurofeedback – Métrica a controlar

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



# fMRI-Neurofeedback – Detalles del Experimento



## *fMRI-Neurofeedback – Detalles del Experimento (II)*

---



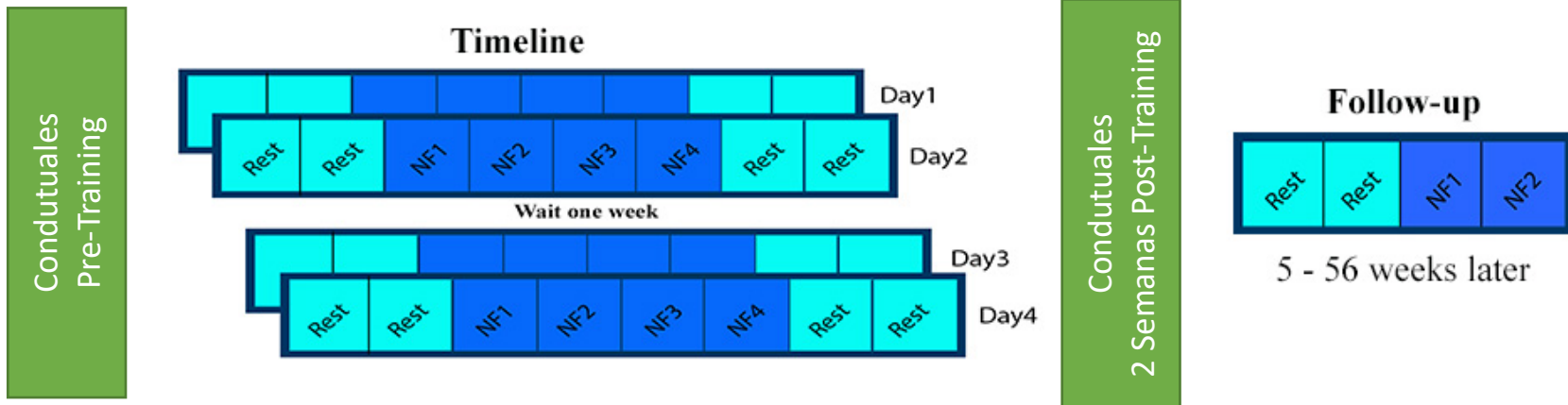


# fMRI-Neurofeedback – Detalles del Experimento (III)

## PARTICIPANTES:

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

## DISEÑO DEL EXPERIMENTO:

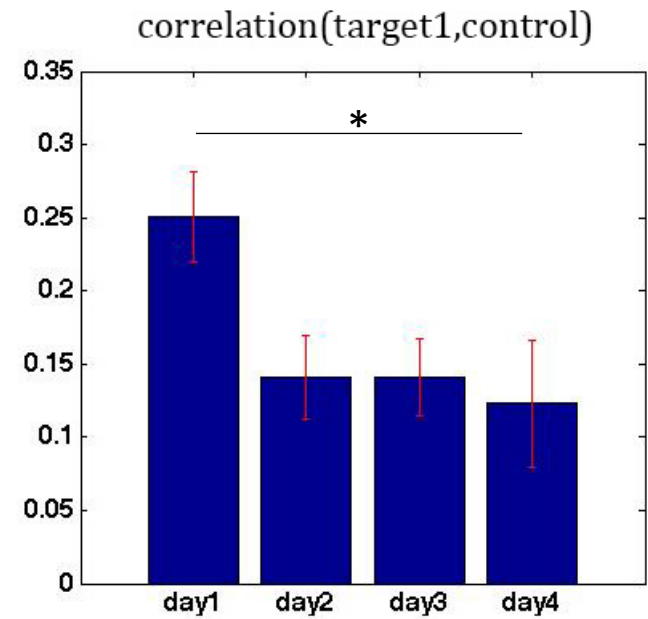
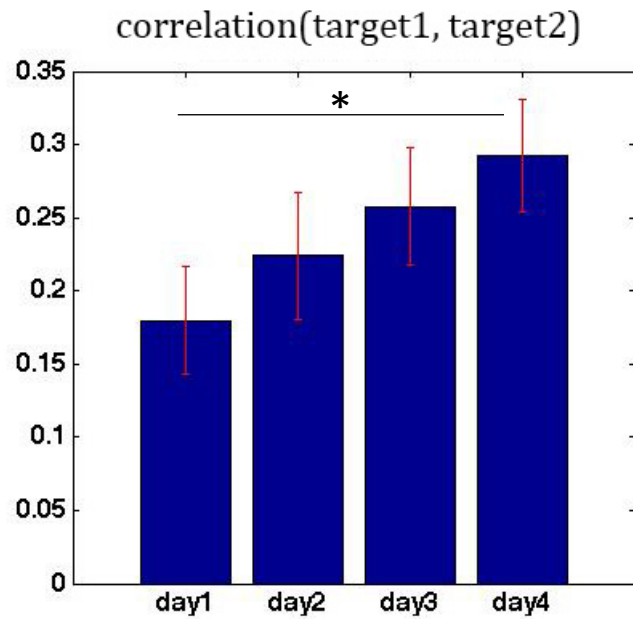
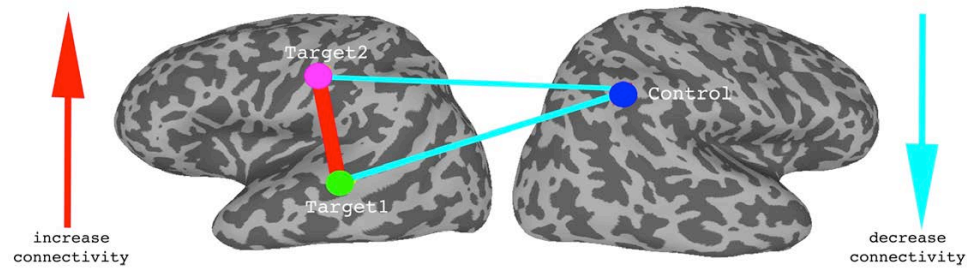


SRS (Social Behavior Scale): identificar típicos comportamientos sociales en autismo  
BRIEF (Behavioral Rating Inventory of Executive Function)

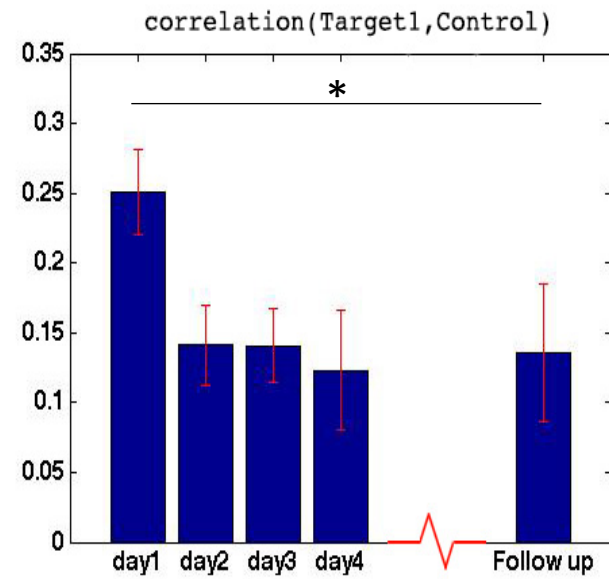
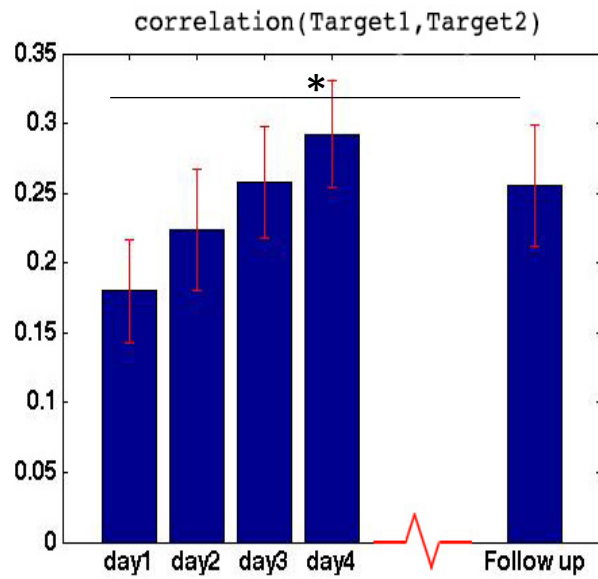
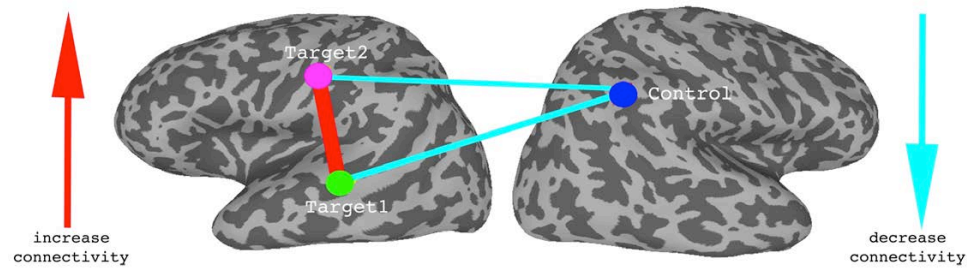
## OBJETIVOS:

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)

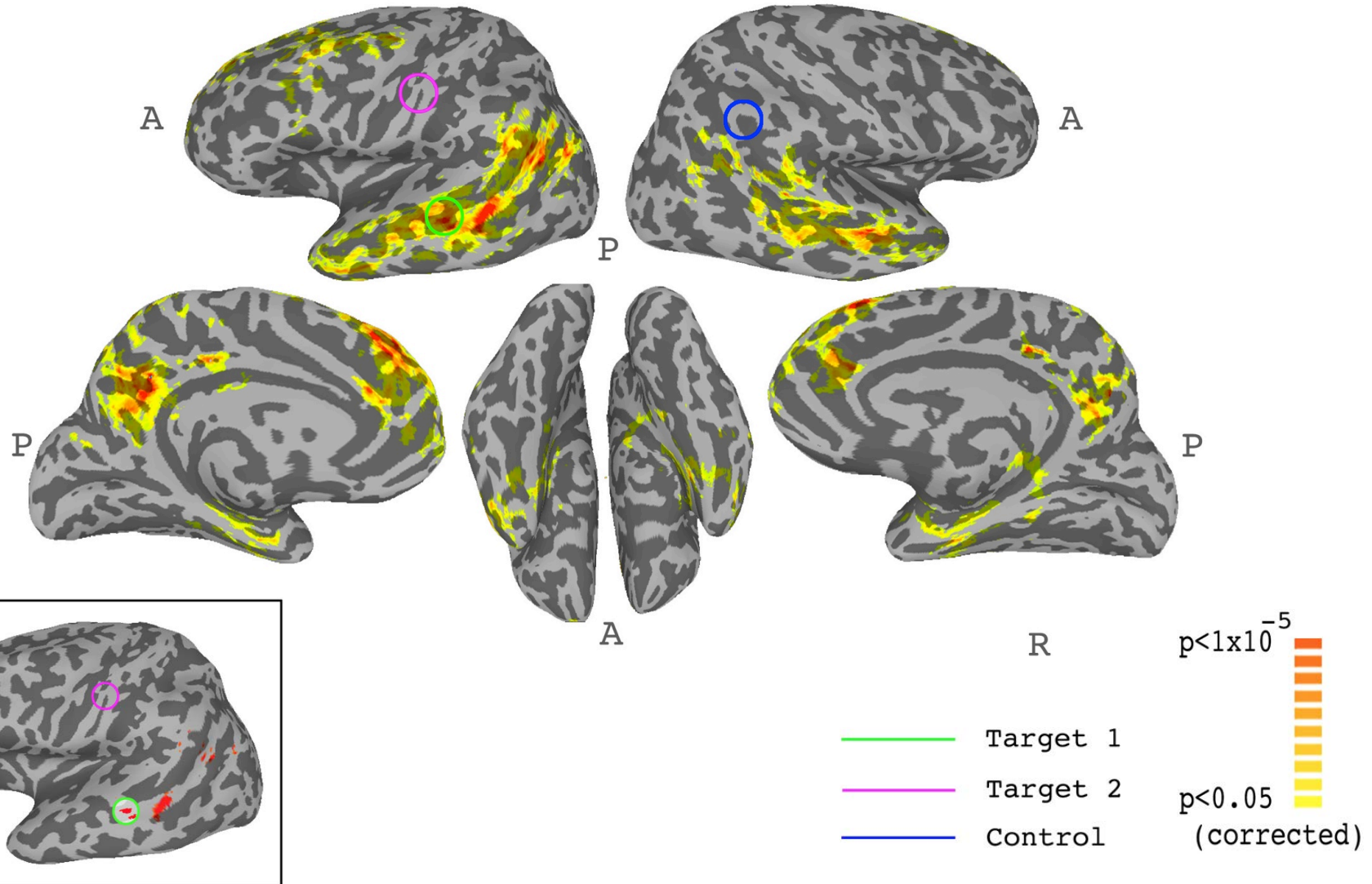


# fMRI-Neurofeedback – Resultados (II)



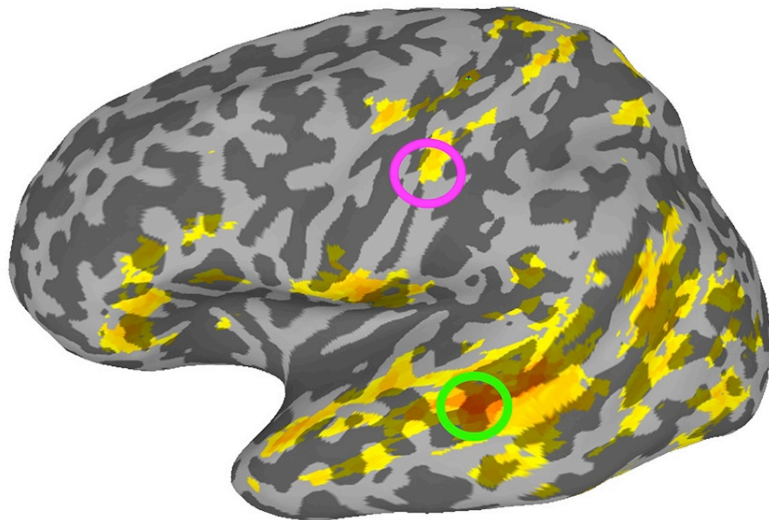
# fMRI-Neurofeedback – Resultados (IV)

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

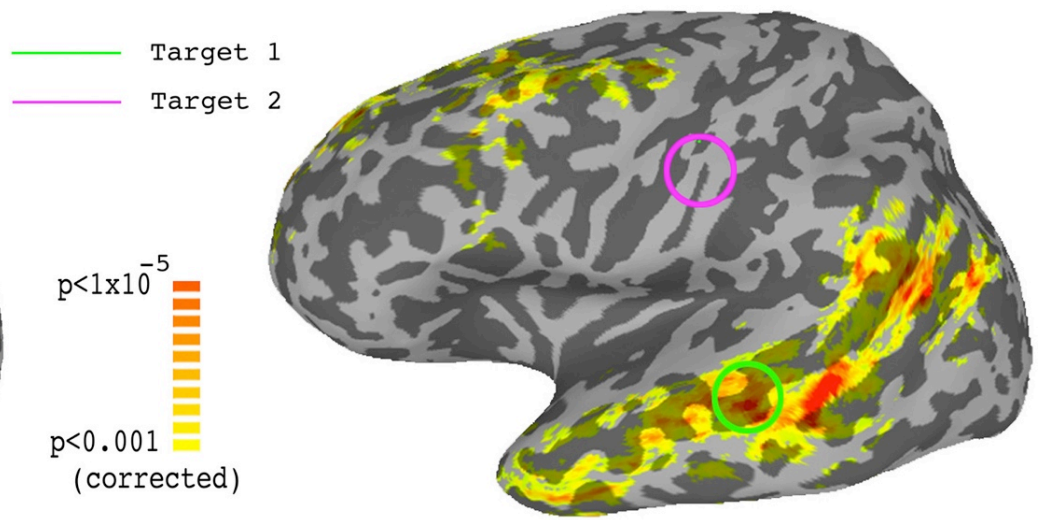


## Comparación Red con Hypo-conectividad en Autismo y Cambios inducidos vía Neurofeedback

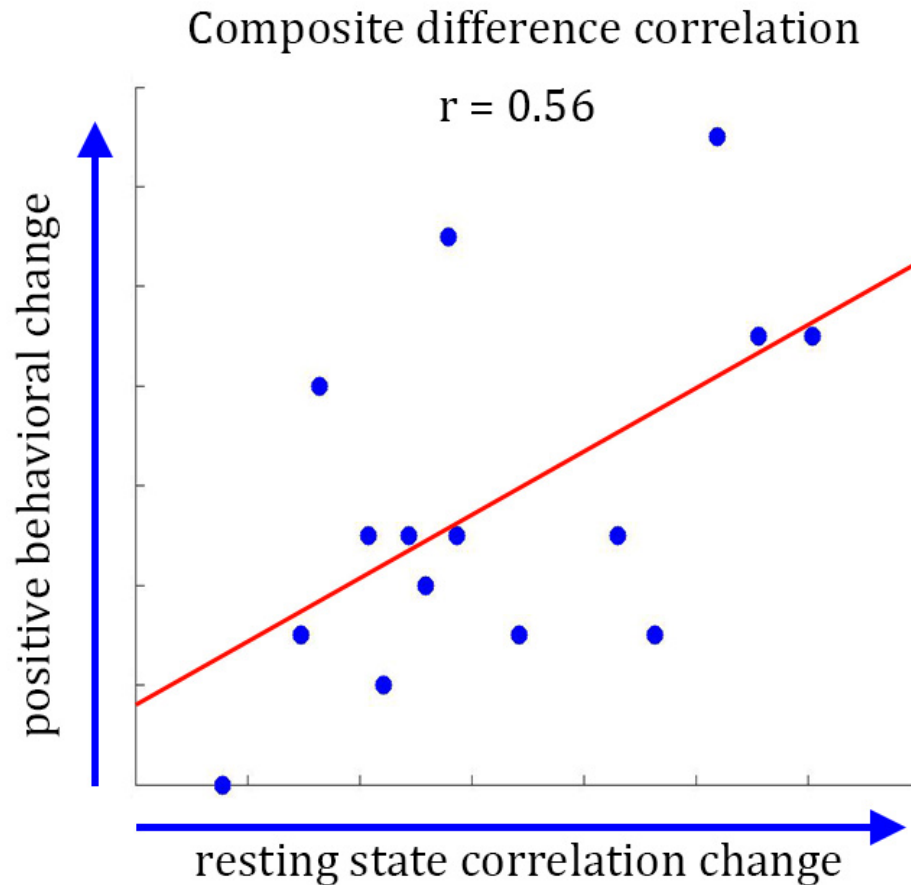
Hypo-conectividad en Autismo



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



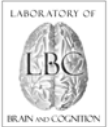
## Scientific and Statistical Computing Core

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

