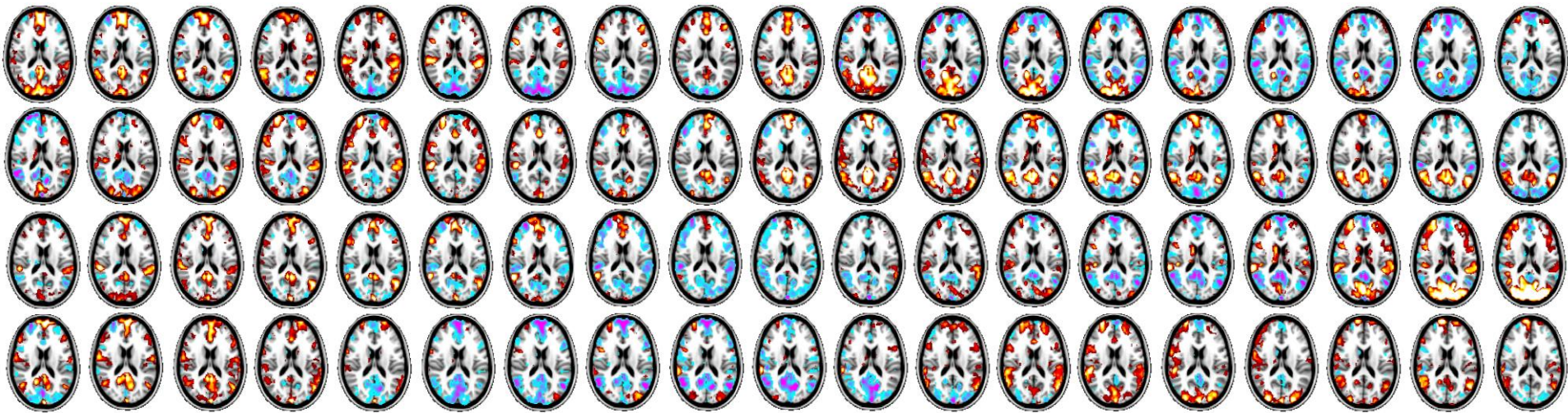


Clasificación de estados cerebrales usando neuroimágenes funcionales

Clase 1:

Medición no invasiva de la actividad cerebral a gran escala en humanos



Enzo Tagliazucchi (tagliazucchi.enzo@gmail.com)

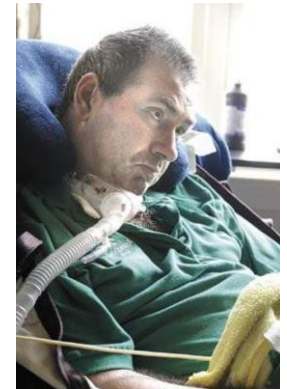


universidad de buenos aires - exactas
departamento de Física

Idea del curso:

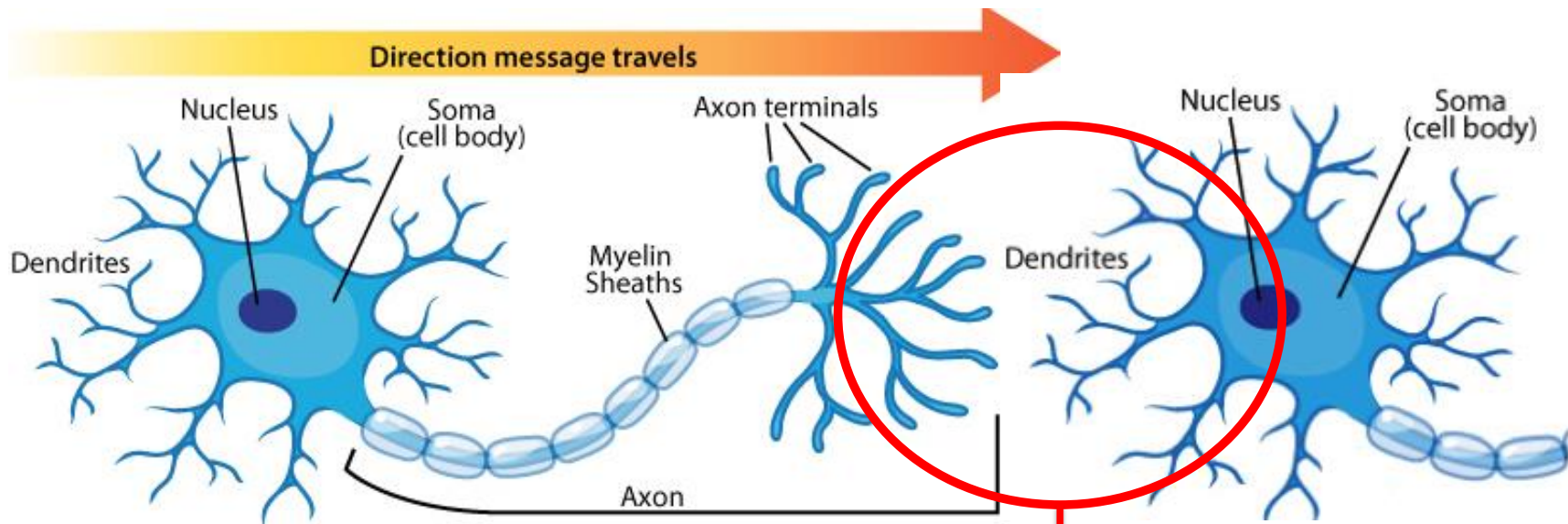
Un desafío entre dos personas. Una tiene que demostrarle a la otra que es *consciente*:

1. Pudiendo hablar y conversar 
2. Sin hablar 
3. Sin usar músculos del cuello para abajo 
4. Sin usar ningún músculo del cuerpo 

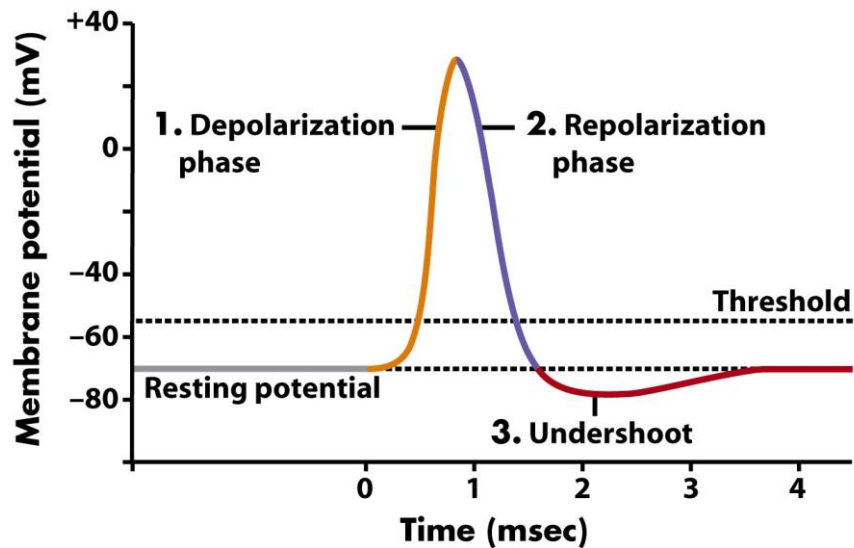


Idea: *bypass* de los músculos del cuerpo, mirar directo al cerebro en búsqueda de signos de consciencia.

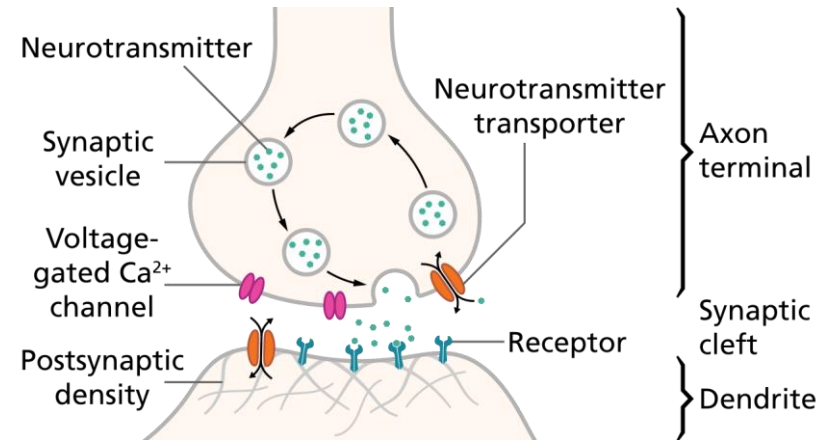
- Primera clase: introducción a las neuroimágenes funcionales + demostración práctica de preprocesado de datos funcionales.
- Segunda clase: introducción a la idea de conectividad cerebral (funcional y anatómica) + demostración sobre obtención de conectividad funcional (Python)
- Tercera clase: introducción básica a conceptos de machine learning + desarrollo de un clasificador para distinguir vigilia de sueño profundo (Python + scikit-learn)
- Cuarta clase: más métodos de machine learning (feature selection, mapeo de relevancia de features, clasificadores multi clase) cómo medir significancia estadística de clasificadores, etc)
- Quinta clase: temas pendientes + charla general sobre investigación actual en conciencia + preguntas + evaluación



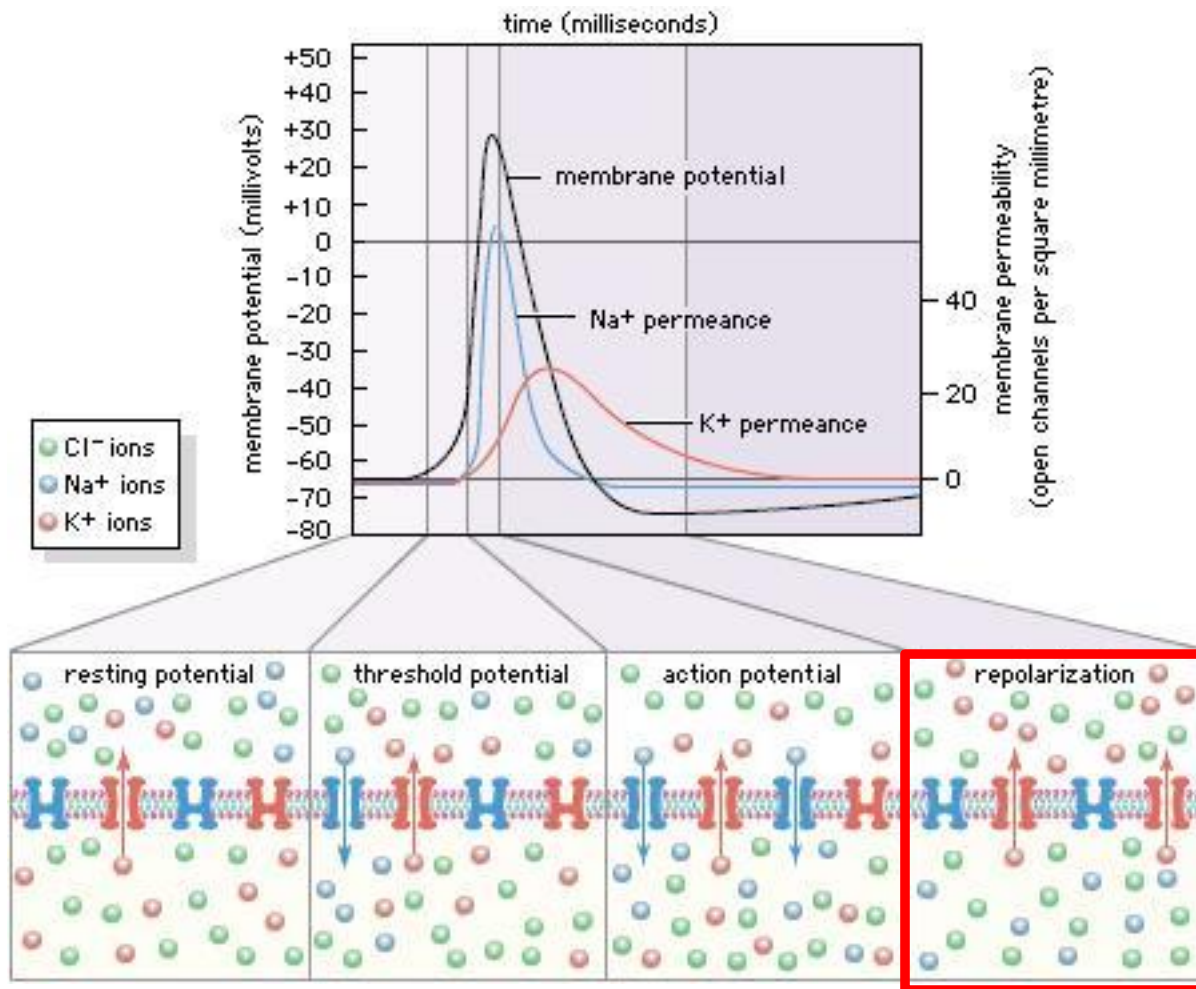
Potencial de acción



Comunicación "química"



Generación del potencial de acción

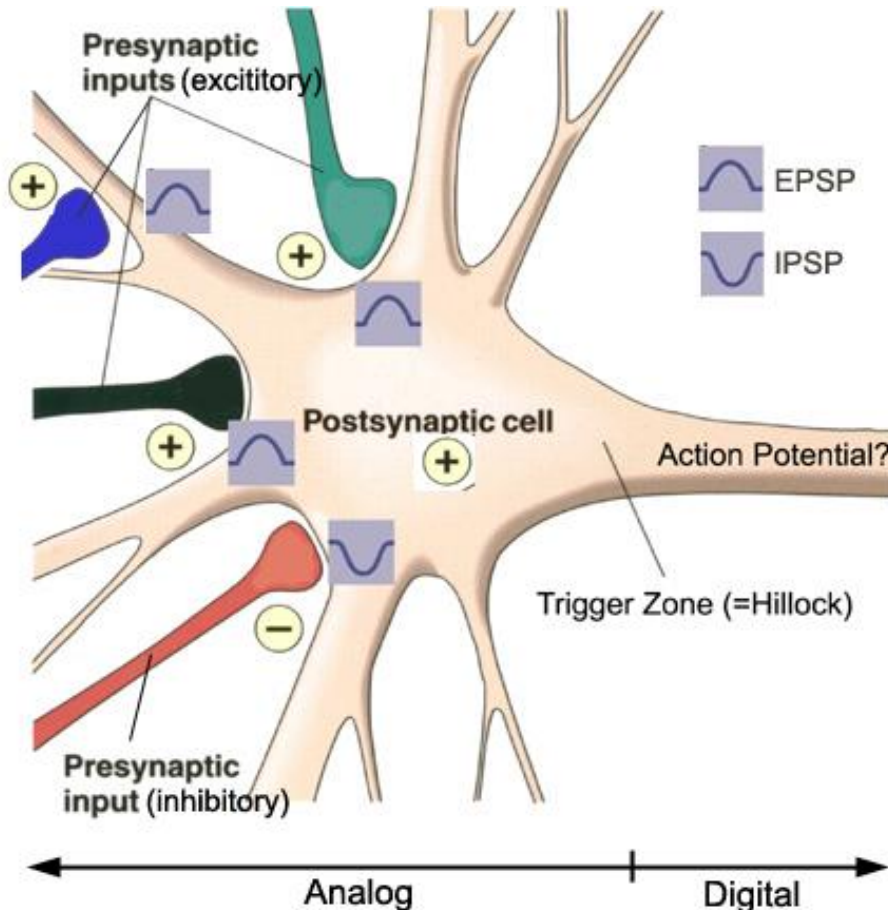


1. El interior de la célula tiene más carga negativa que el exterior
2. Los neurotransmisores abren canales de Na⁺ que ingresan a la célula llevando la diferencia de potencial más cerca de 0.
3. Se da origen a un proceso exponencial (*depolarización*, inicio del potencial de acción).
4. La apertura de canales de K⁺ vuelve a disminuir la carga negativa dentro de la célula.
5. La acción de "bombas" de Na⁺ y K⁺ reestablece el equilibrio.

Consumo de energía (ATP)
3 Na⁺ por 2 K⁺ = 1 ATP

Las neuronas integran señales analógicas

(y producen una señal digital)

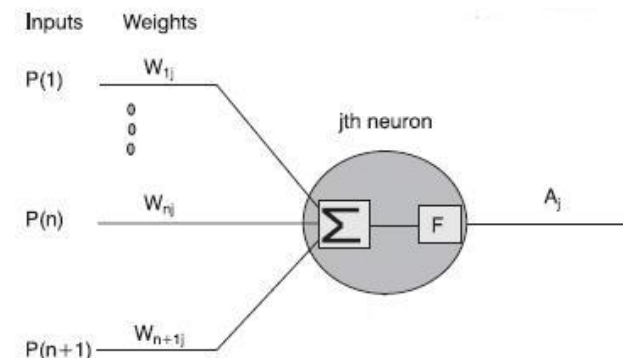


EPSP: Neurotransmisor excitatorio (e.g. glutamato).

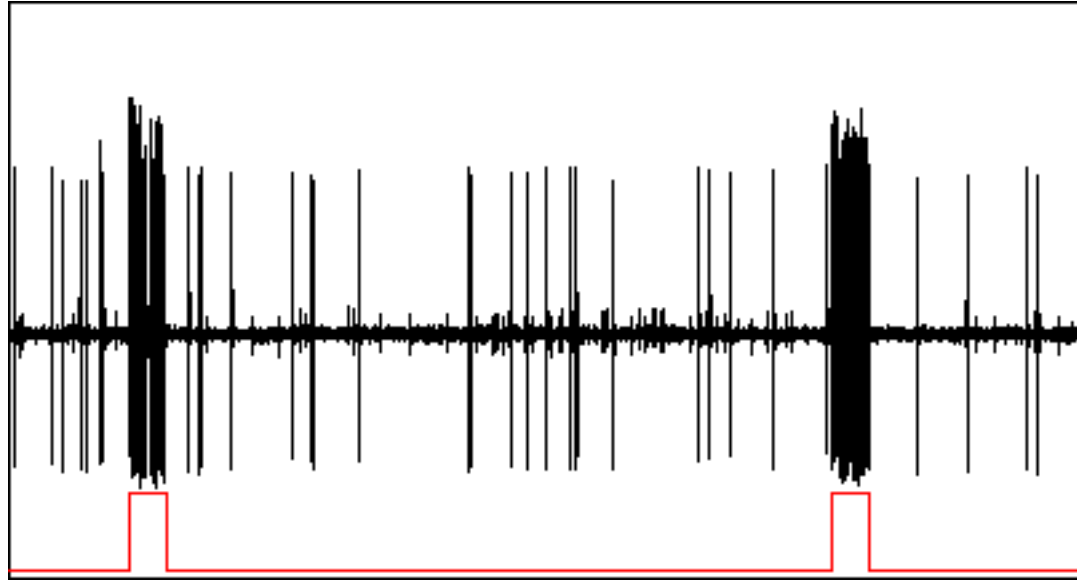
Actúa sobre los canales para disminuir el potencial de reposo de la neurona (*más positivo*)

IPSP: Neurotransmisor inhibitorio (e.g. GABA).

Actúa sobre los canales para aumentar el potencial de reposo de la neurona (*más negativo*).

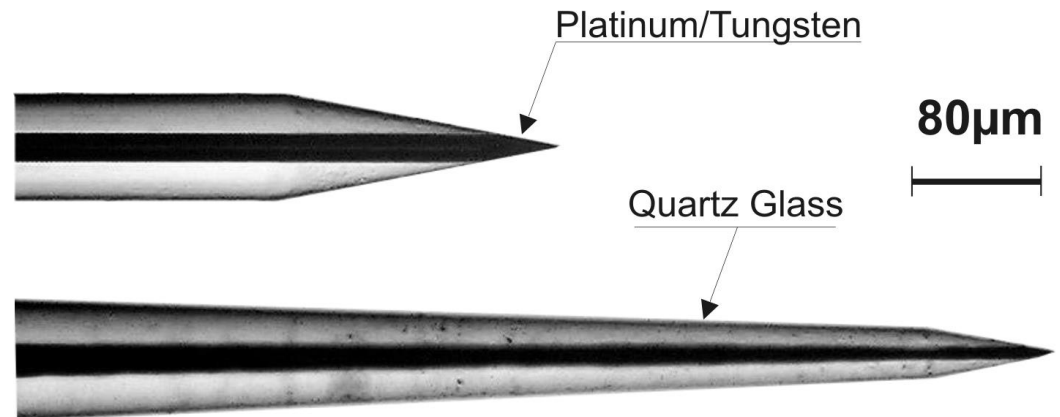


Medición en neuronas individuales



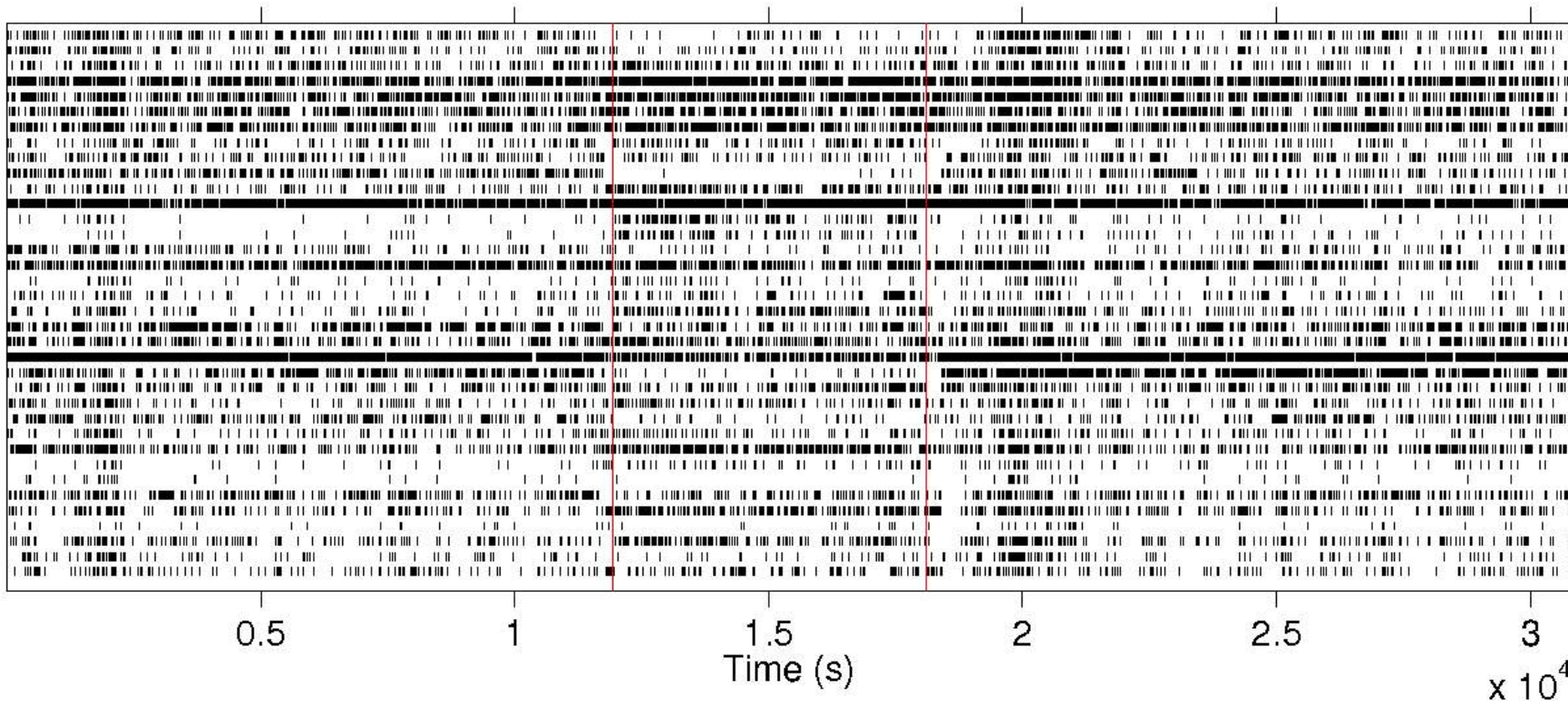
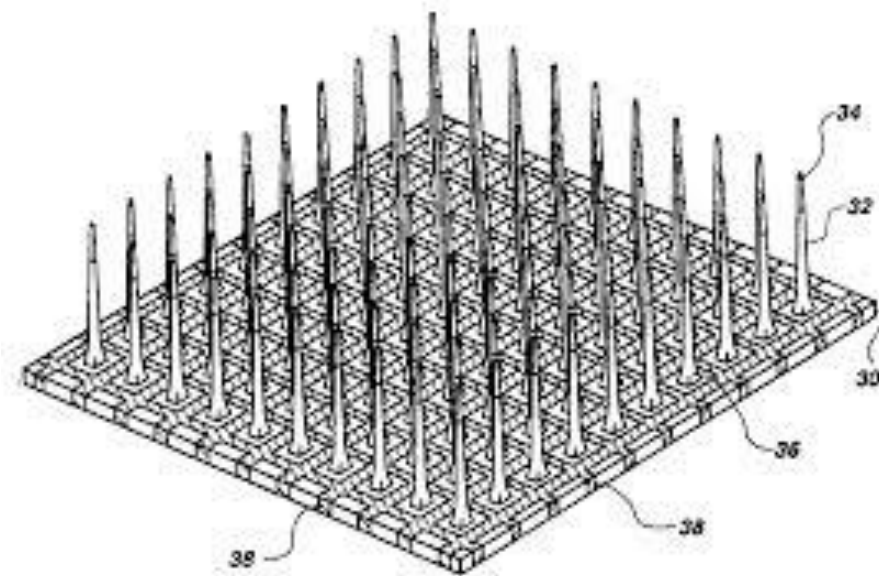
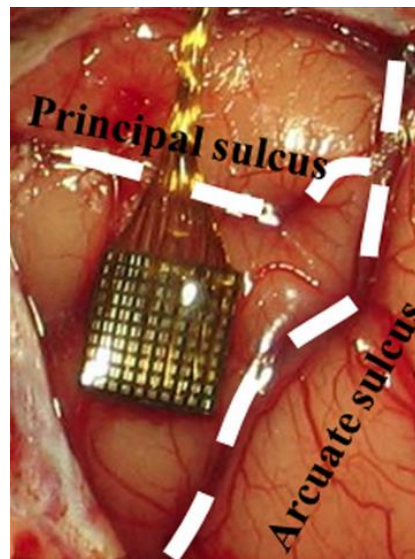
Tren de "spikes"

Existen diversos métodos para usar electrodos y medir actividad de neuronas individuales

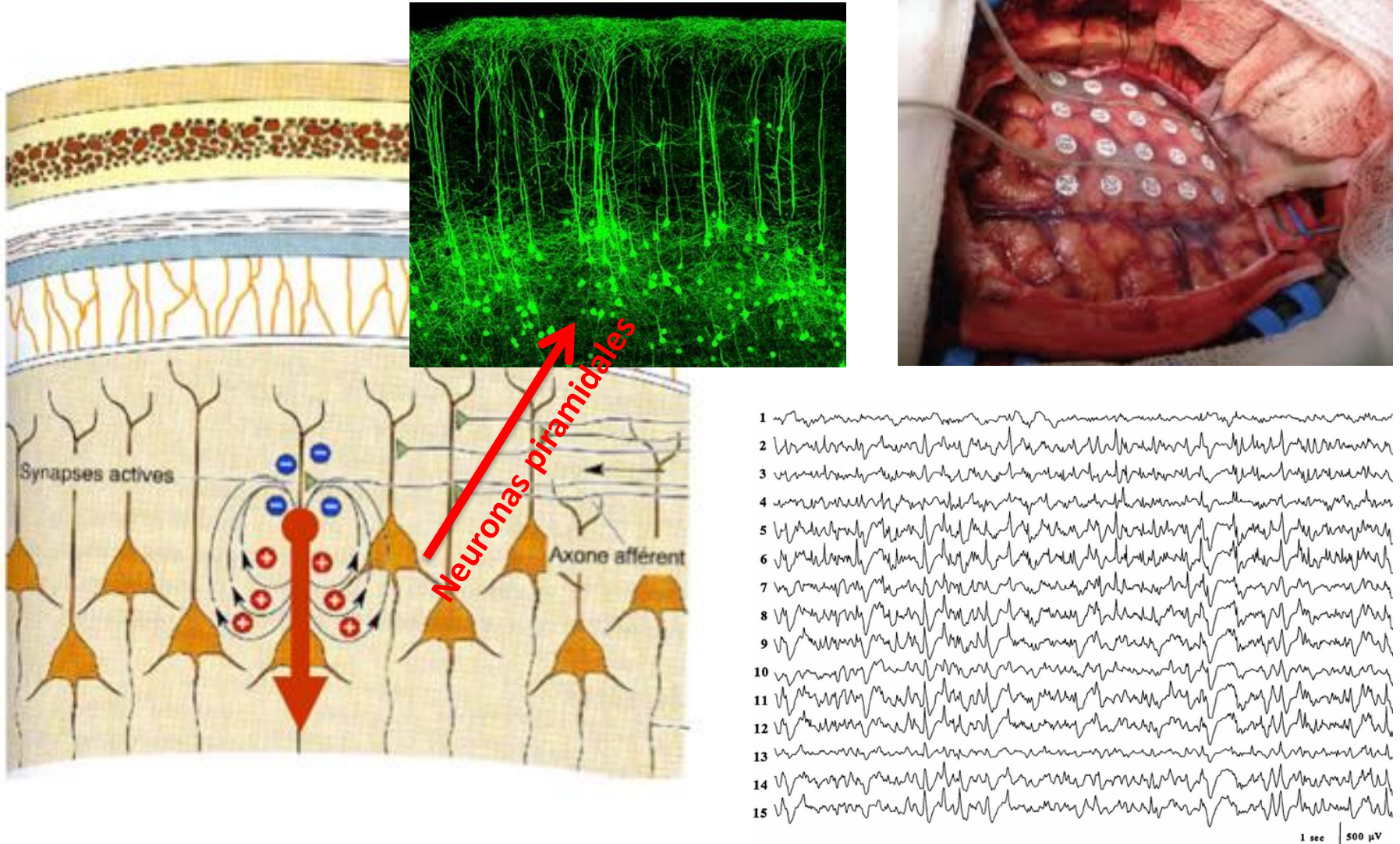


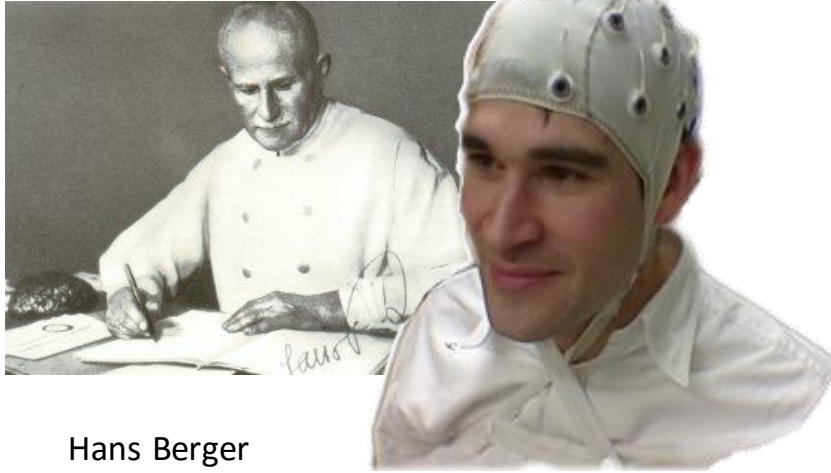
Multiunit electrode array (MUA)

Método invasivo



El flujo de iones (Na^+) hacia el interior de la célula (*corriente primaria*) genera una corriente que se conduce por el volumen del cerebro (*corriente secundaria*).



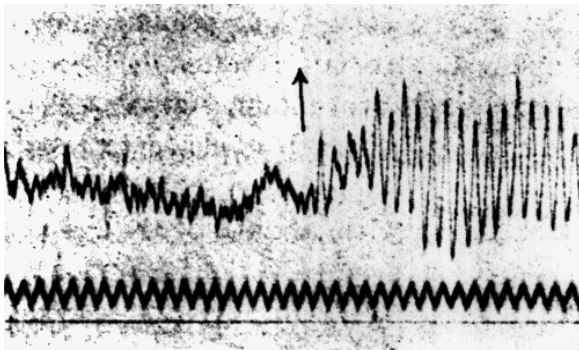


Hans Berger
(1873-1941)

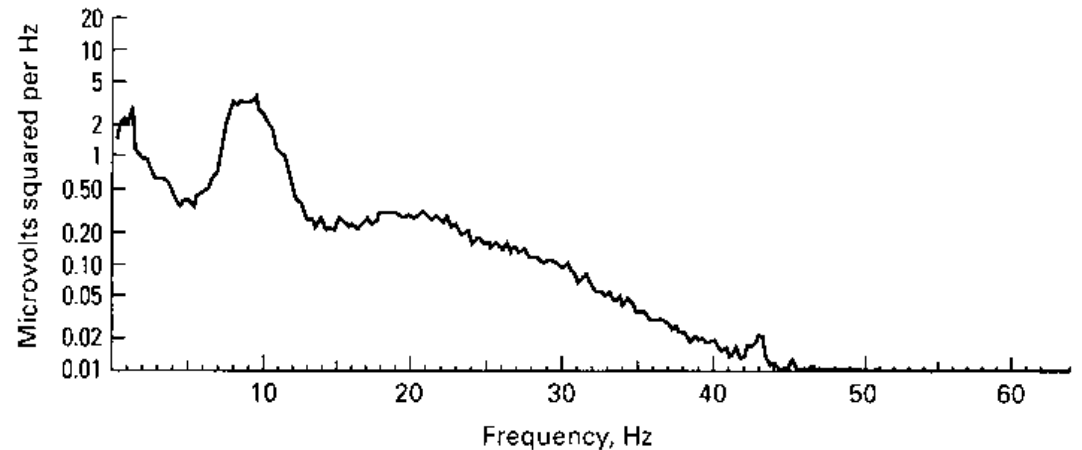


Actividad rítmica (8-12 Hz – **Ritmo Alfa**)

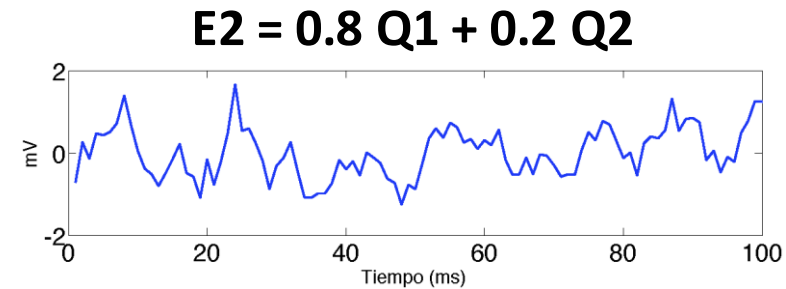
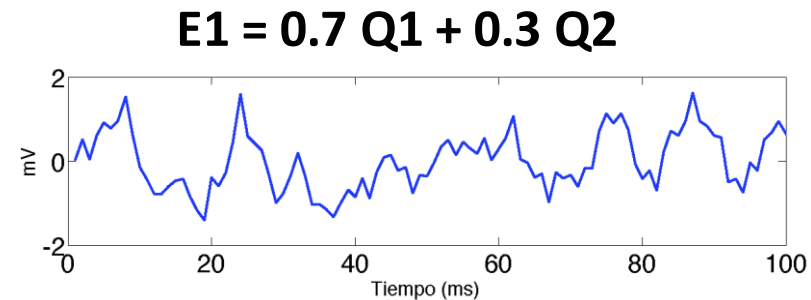
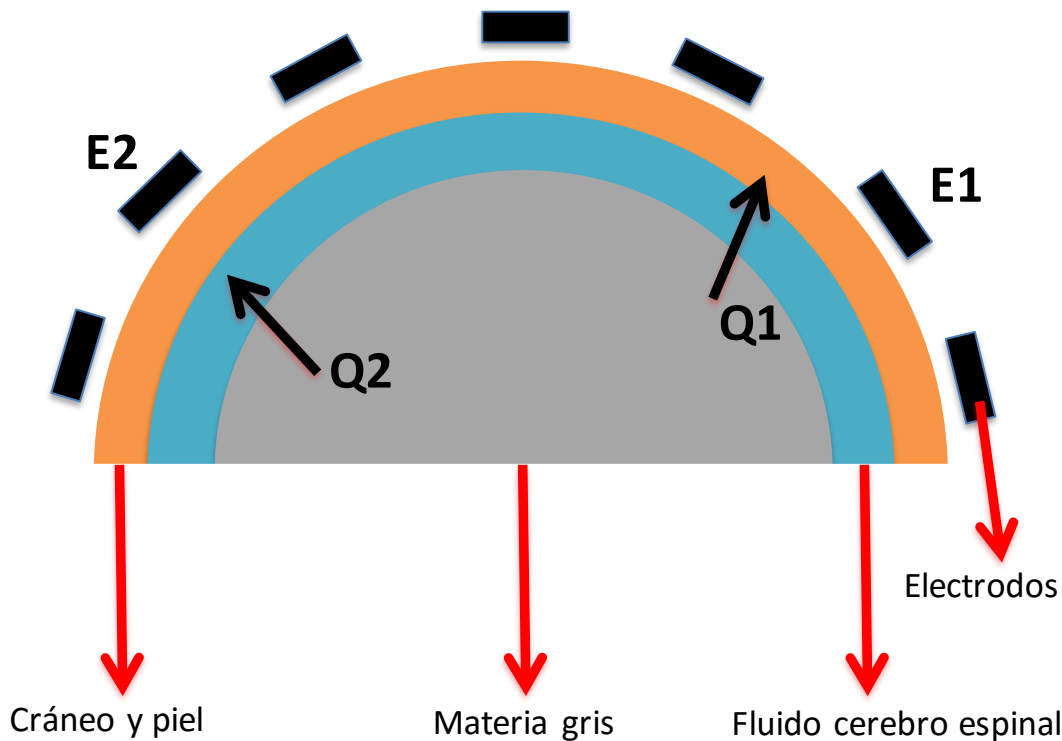
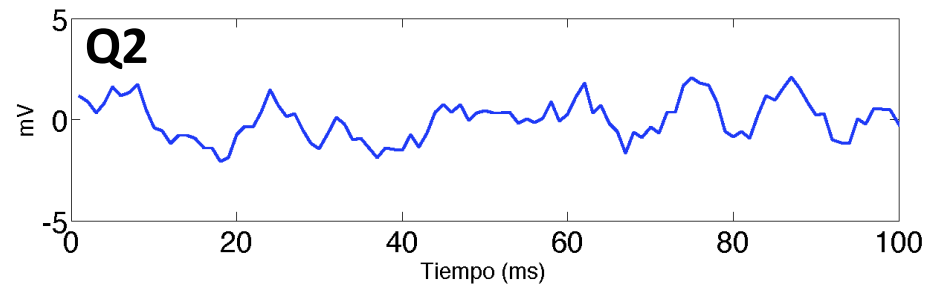
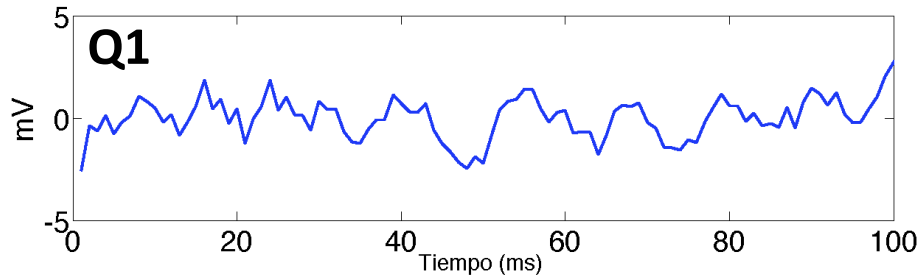
Electroencefalografía (EEG)



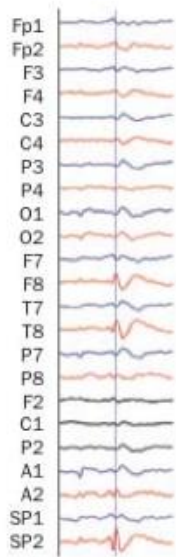
Aumento del ritmo alfa con ojos cerrados y en estado relajado



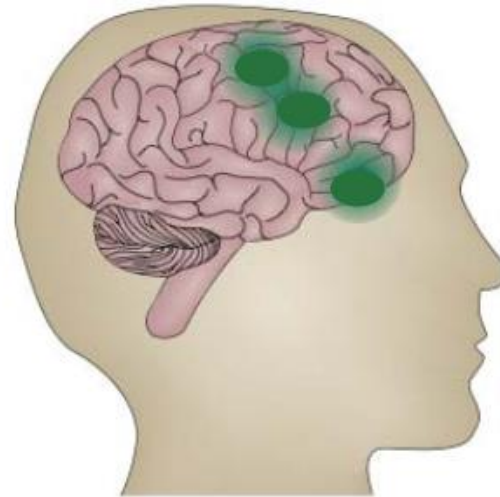
Por qué es difícil usar el EEG para inferir interacción entre áreas del cerebro?



Es necesario *invertir* la conducción por volumen para hallar las fuentes



Forward model



Datos de EEG

Matriz de mezcla

$$\mathbf{Y} = \mathbf{KJ}$$

↑ ↑

Fuentes
(dipolos)

Solución ideal:

Encontrar $\mathbf{J}$ tal que:

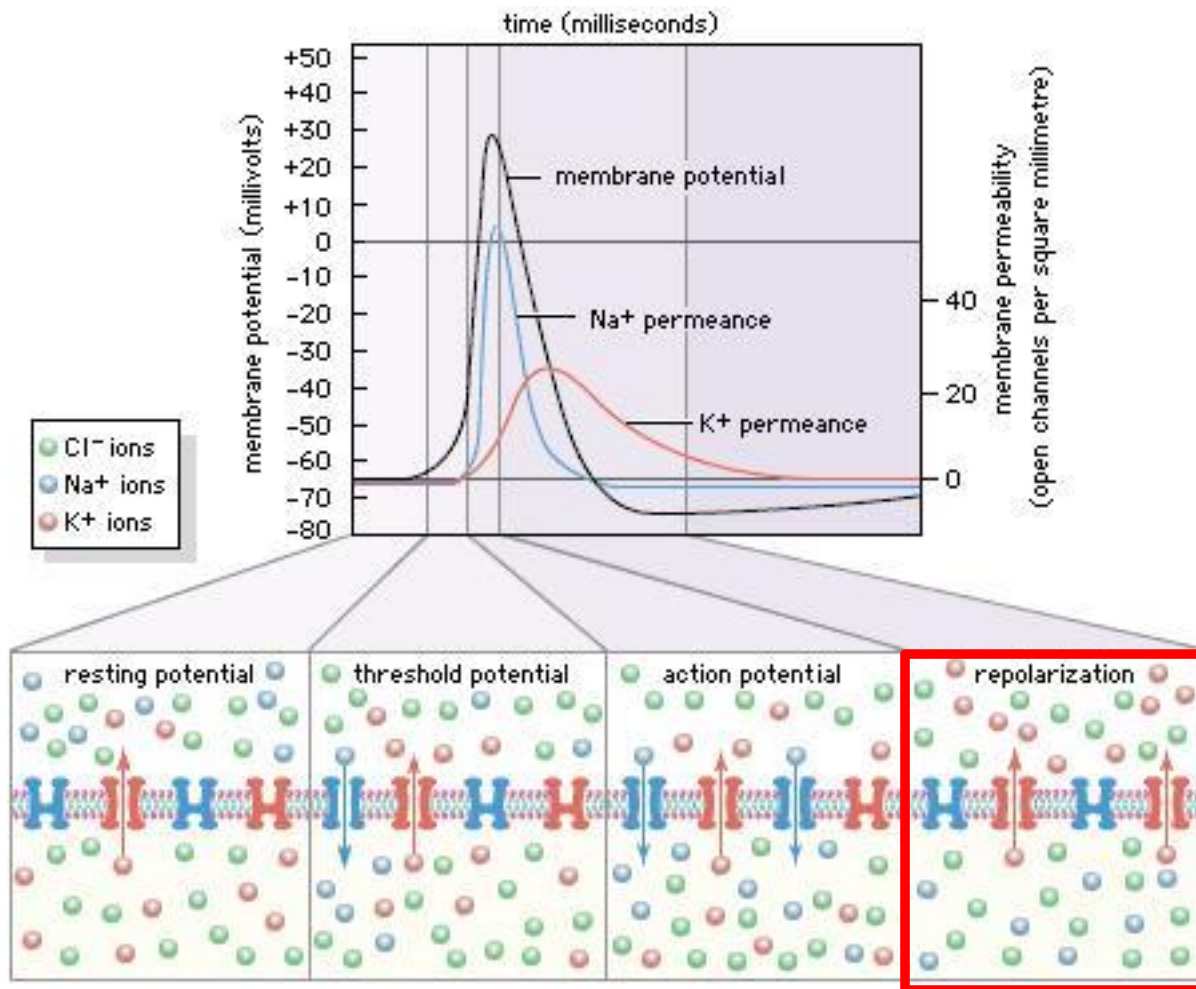
$$\|\mathbf{Y} - \mathbf{KJ}\|^2$$

es mínimo

$\mathbf{Y}$ se mide en el experimento
 $\mathbf{K}$ se infiere de la geometría y
 propiedades físicas del tejido
 $\mathbf{J}$ es desconocido

La solución ideal no existe: hay infinitos posible $\mathbf{J}$
Hay que agregar hipótesis sobre $\mathbf{J}$
Cada hipótesis es un método distinto y hay muchos

Generación del potencial de acción

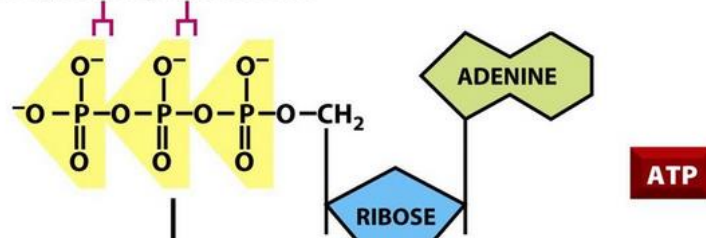


1. El interior de la célula tiene más carga negativa que el exterior
2. Los neurotransmisores abren canales de Na⁺ que ingresan a la célula llevando la diferencia de potencial más cerca de 0.
3. Se da origen a un proceso exponencial (*depolarización*, inicio del potencial de acción).
4. La apertura de canales de K⁺ vuelve a disminuir la carga negativa dentro de la célula.
5. La acción de "bombas" de Na⁺ y K⁺ reestablece el equilibrio.

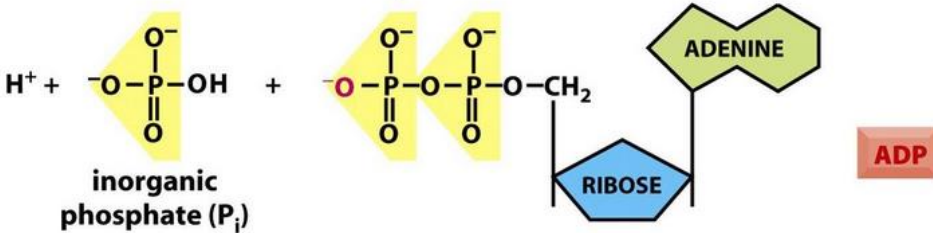
Consumo de energía (ATP)
3 Na⁺ por 2 K⁺ = 1 ATP

Cómo se suministra esa energía?

phosphoanhydride bonds



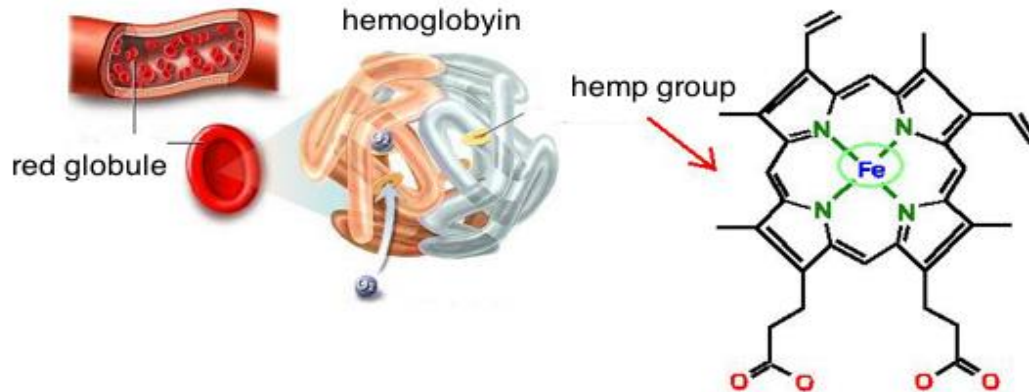
H_2O



Hidrólisis del adenosín trifosfato (ATP)

(Approx. 30 KJ/mol)

Requiere oxígeno

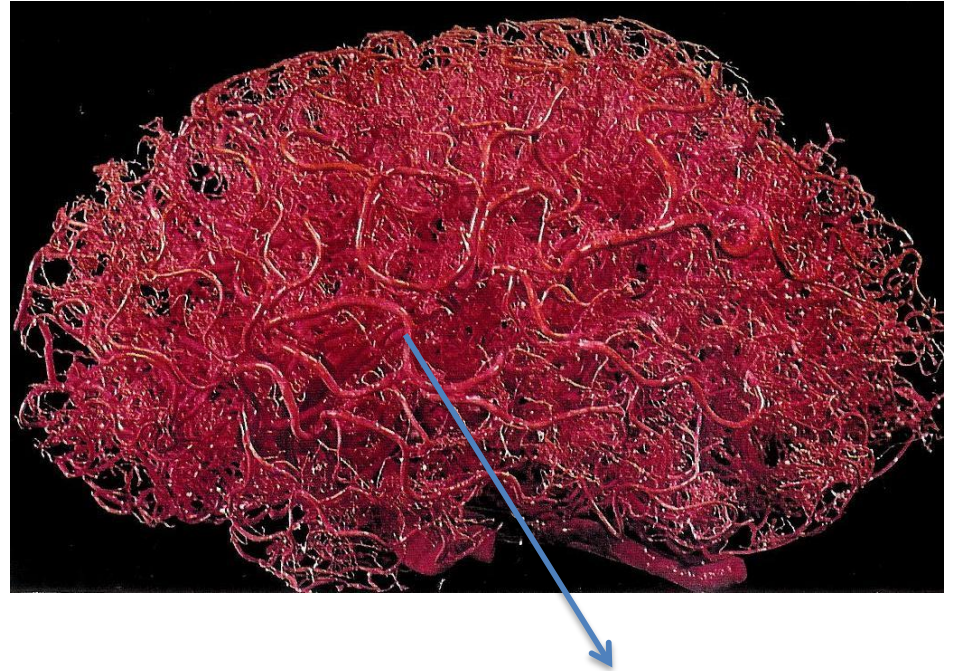


Hemoglobina oxigenada:
diamagnética (repelida por campos magnéticos).

Hemoglobina no-oxigenada:
paramagnética (atraída por campos magnéticos).

Hipótesis:

- ↗ Actividad neuronal
- ↗ Requerimiento energético
- ↗ Hidrólisis de ATP
- ↗ Requerimiento de oxígeno
- ↗ Glóbulos rojos (hemoglobina)
- ↗ Flujo sanguíneo



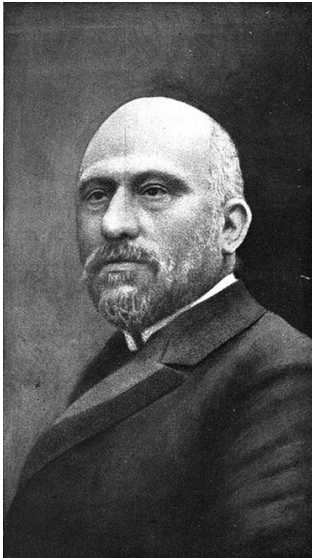
Si medimos el flujo de sangre puede indicarnos la actividad neuronal en esa zona del cerebro.

Alta resolución espacial

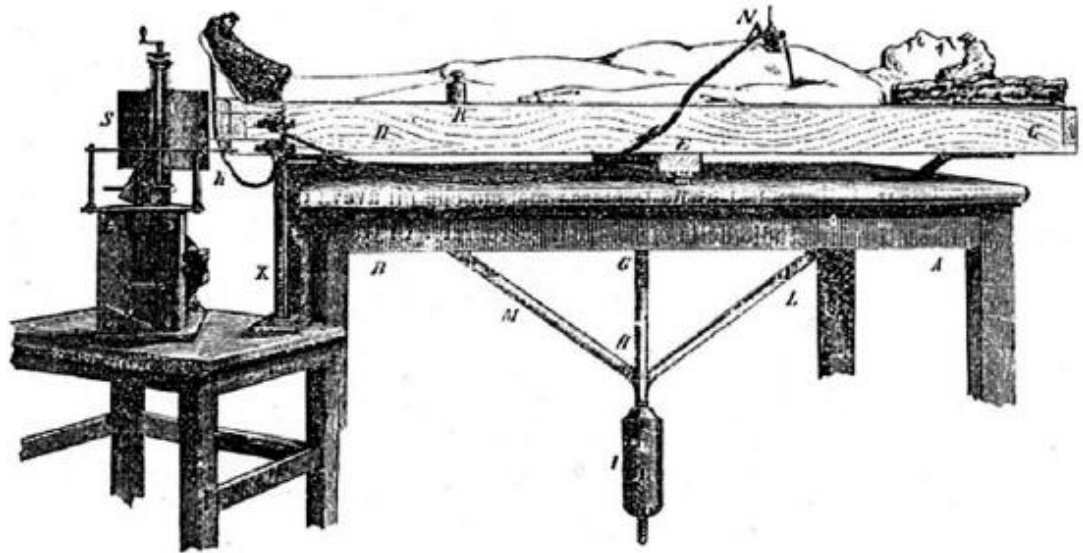
Baja resolución temporal

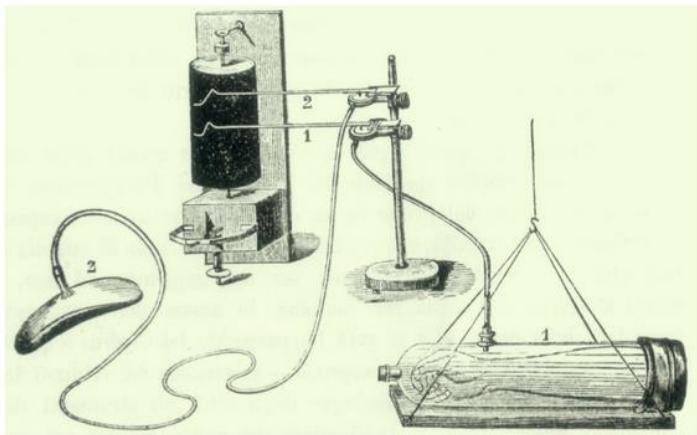
Desde que sabemos que el cerebro se asocia al pensamiento que intentamos medir los cambios físicos en el cerebro asociados con dicho pensamiento.

Es posible “pesar el pensamiento”?

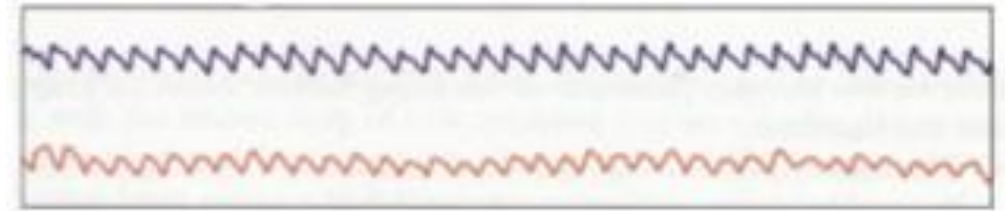


Angelo Mosso
(1846 – 1910)

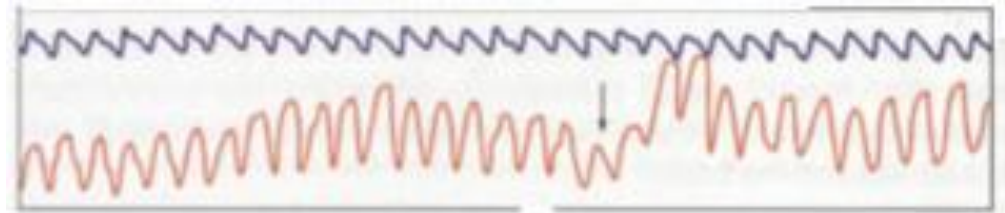




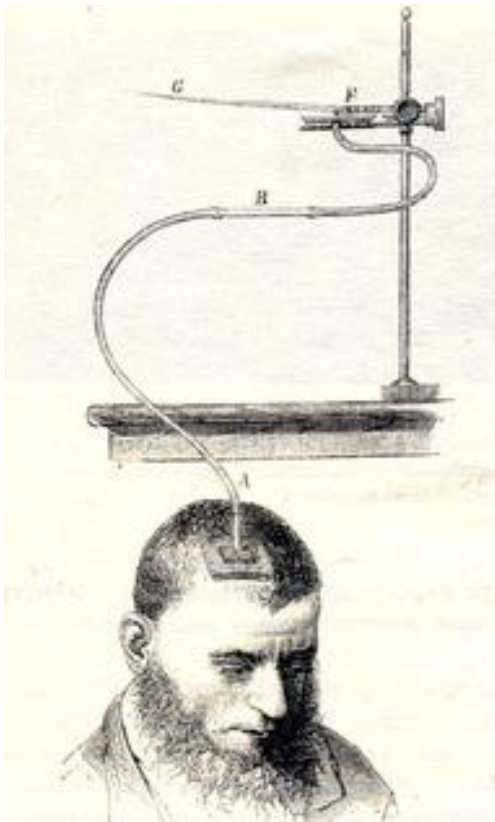
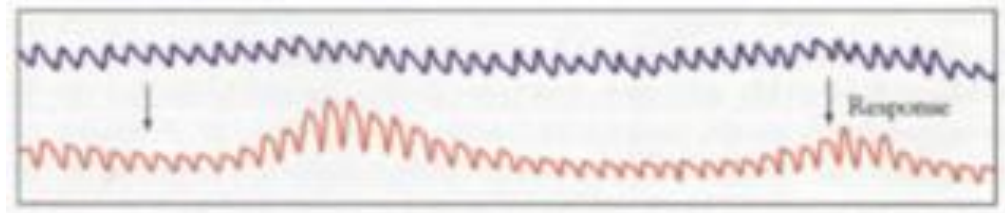
Descanso



Campanas de la iglesia



Aritmética mental (8 x 12?)

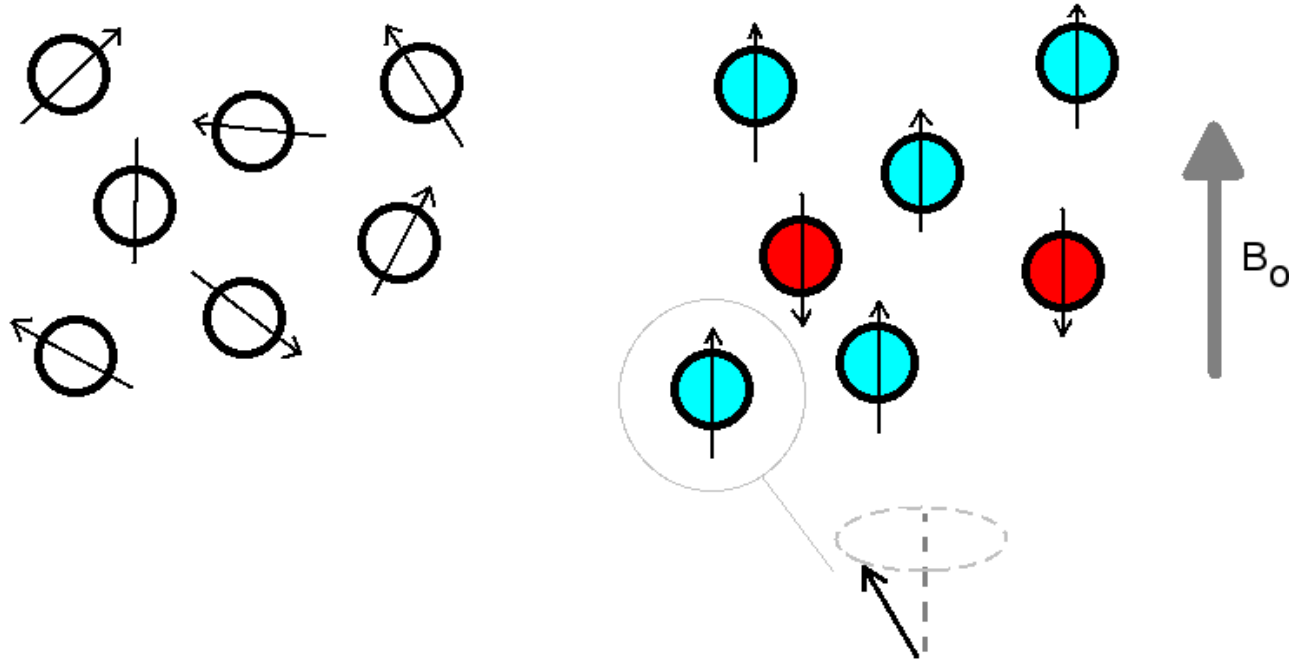


La conclusión de Mosso: la estimulación sensorial y la actividad cognitiva cambian el flujo sanguíneo en el cerebro

100 años en el futuro:



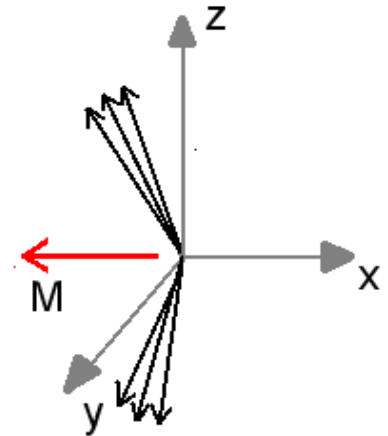
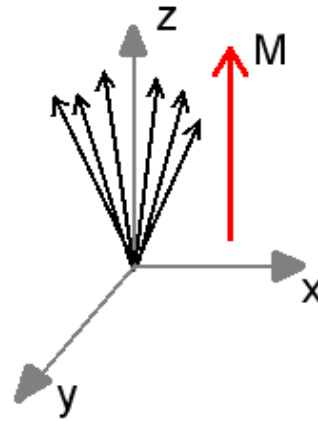
Introducción a la física de la resonancia nuclear



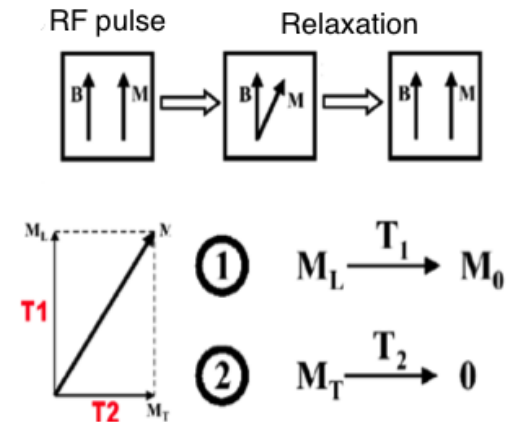
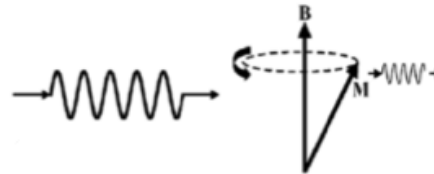
Los protones son pequeños imanes que se alinean con un campo magnético externo y “preceden”

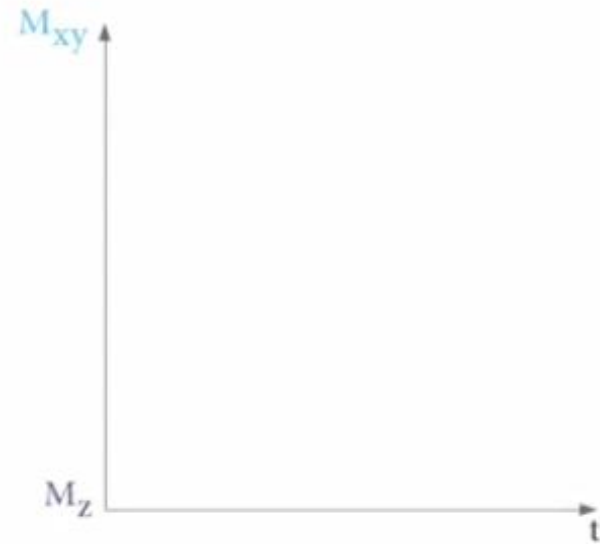
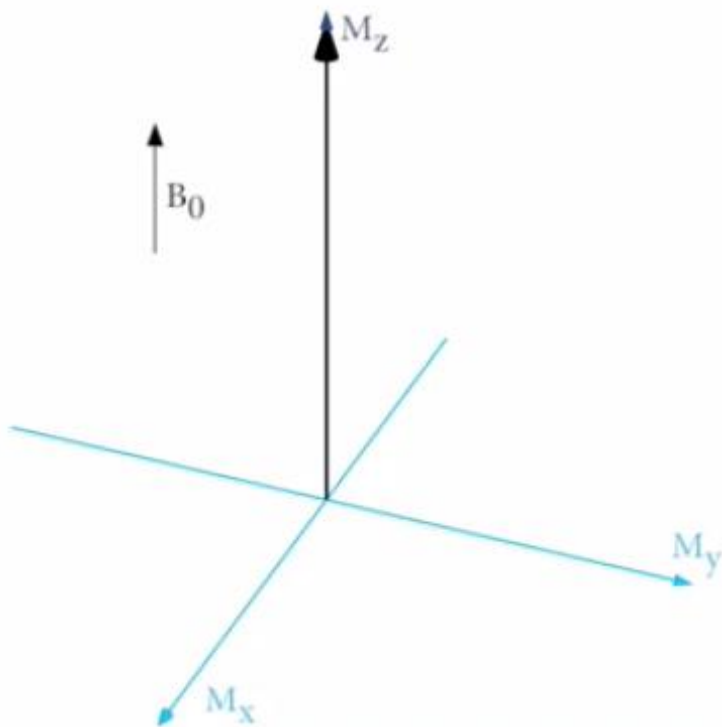
Frecuencia de precesión $\leftarrow \nu = \gamma B_0$

La aplicación de un pulso de radiofrecuencia *inclina* a los spines en la dirección del pulso

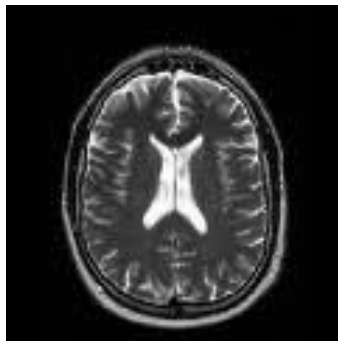
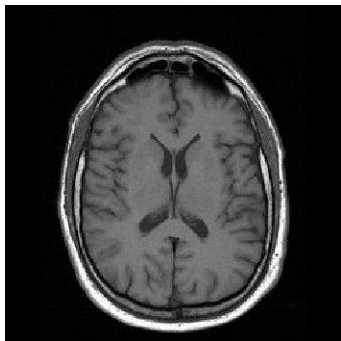
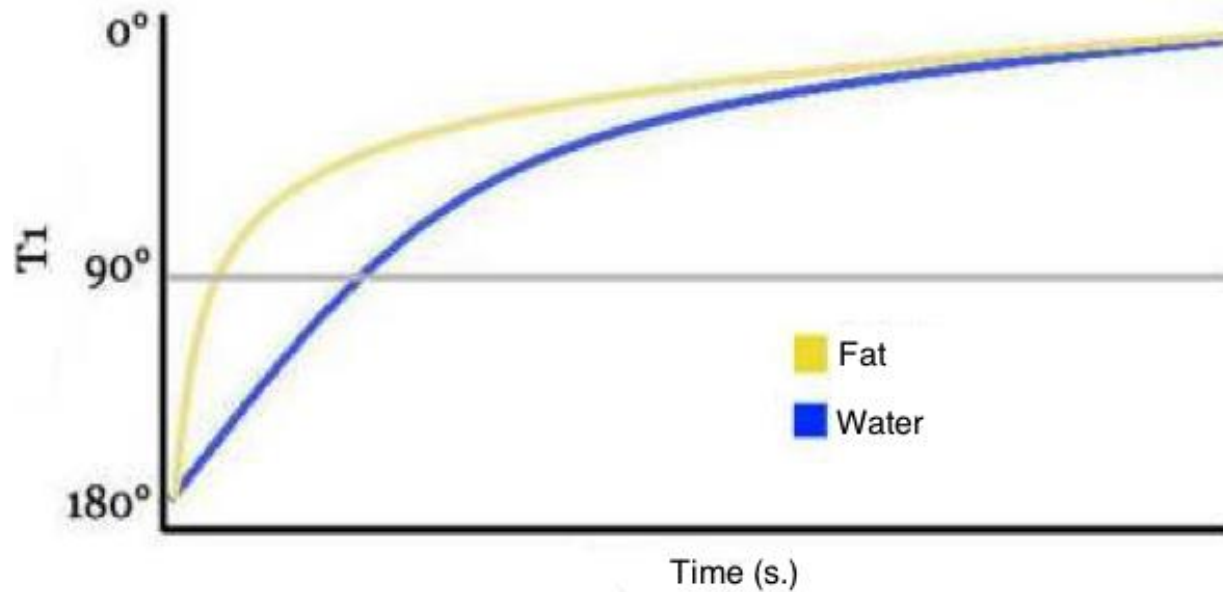


Al terminar el pulso los spines vuelven a alinearse con el campo B_0 , devolviendo la energía en forma de ondas de radio





Midiendo las constantes de decaimiento longitudinal y transversal (T_1 y T_2) es posible determinar la densidad de protones



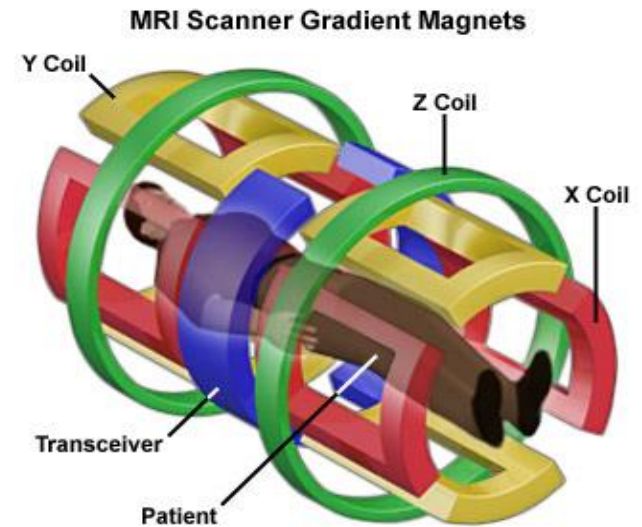
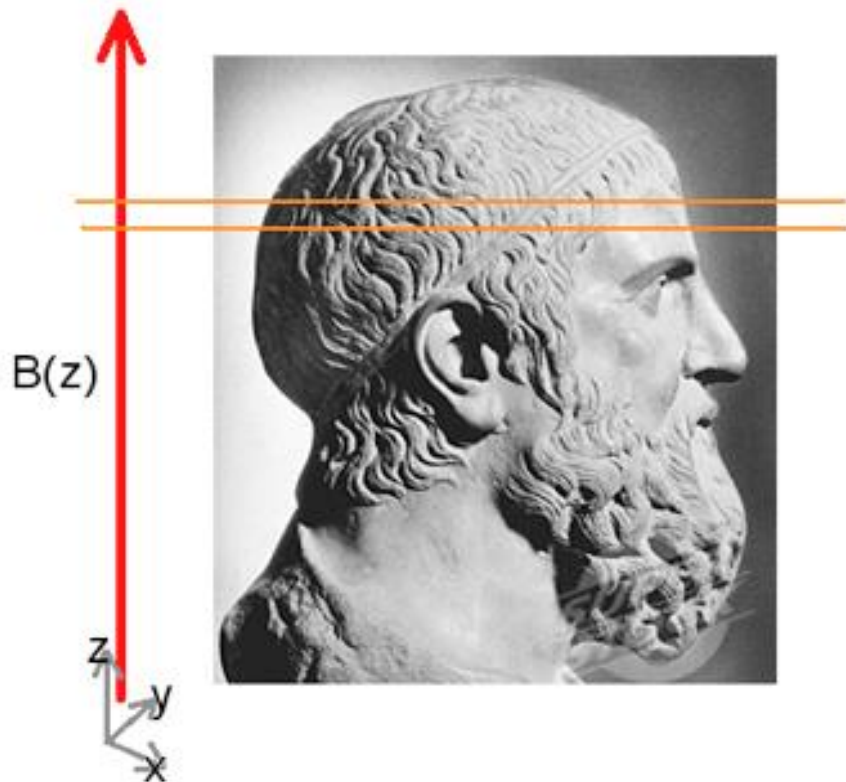
T1 (izquierda) y T2 (derecha)

En principio, deberíamos poder obtener mapas espaciales que indiquen para cada punto del espacio las constantes de decaimiento

Solución: introducir un gradiente

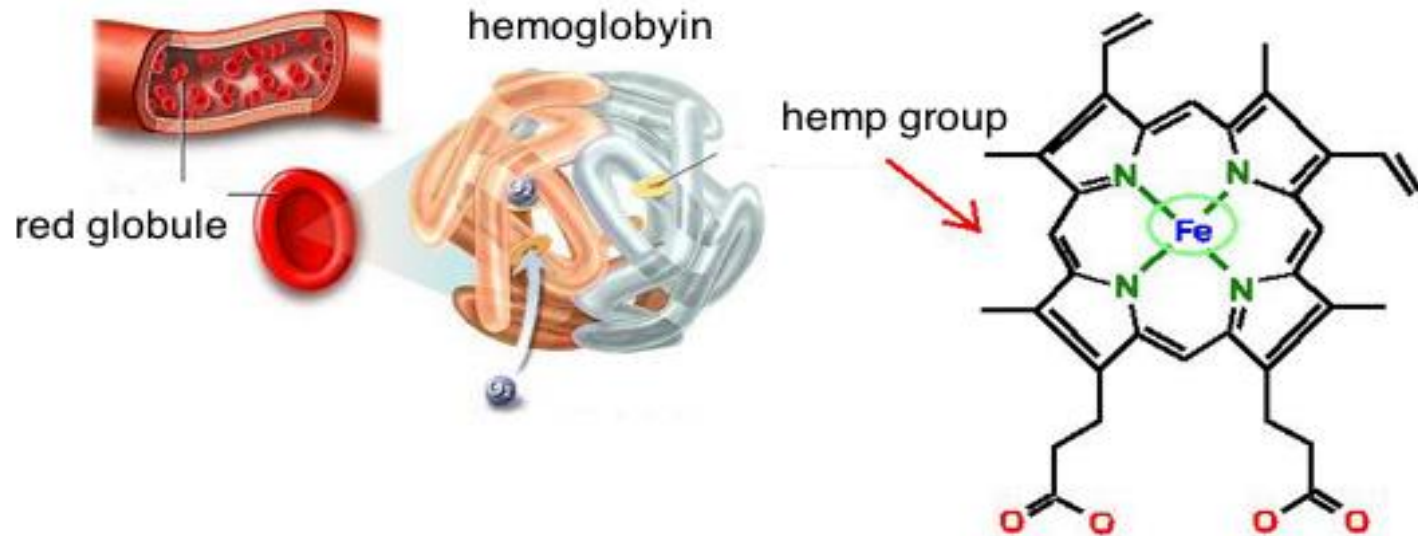
Ahora la frecuencia de resonancia depende de la coordenada z y es posible excitar solo los protones que estén en esa *rebanada*

$$\nu(z) = \gamma B(z)$$

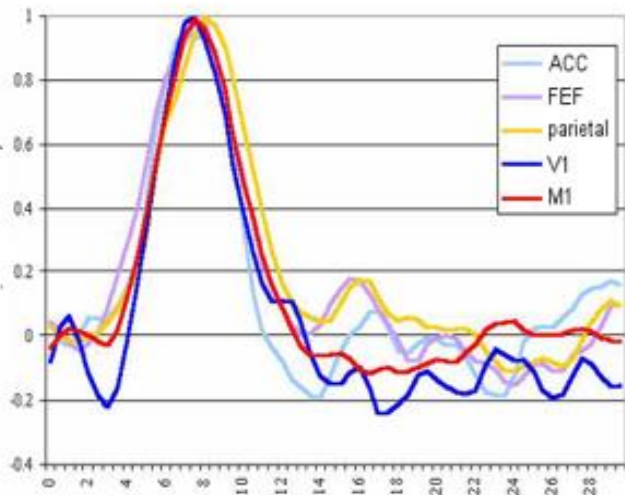




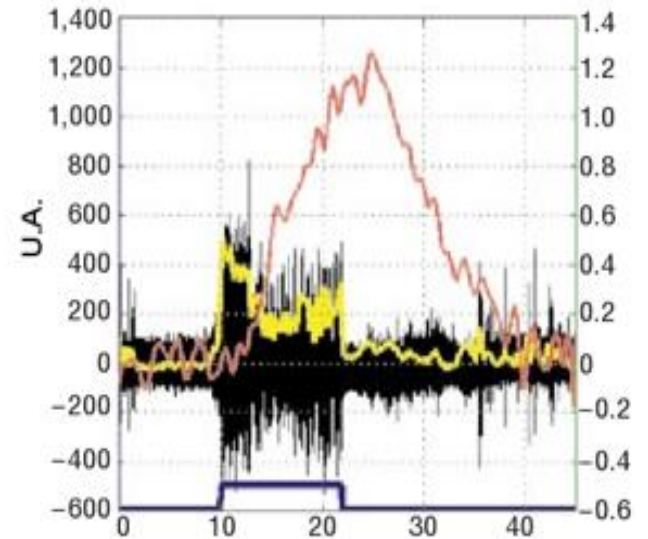
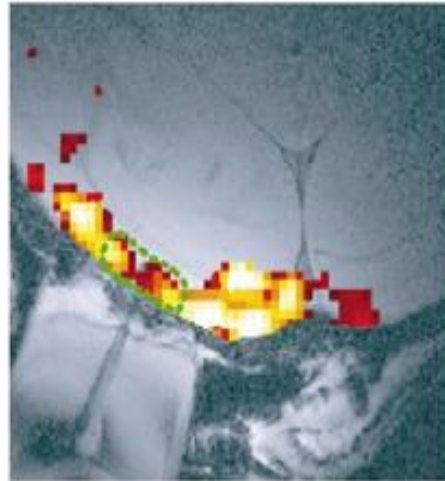
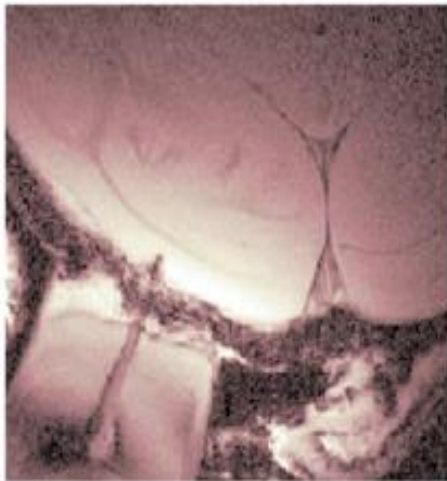
De la física a la neurociencia



El cambio en las propiedades magnéticas de la hemoglobina oxigenada afecta el campo magnético del resonador y la constante de decaimiento transversal ($T2^*$)

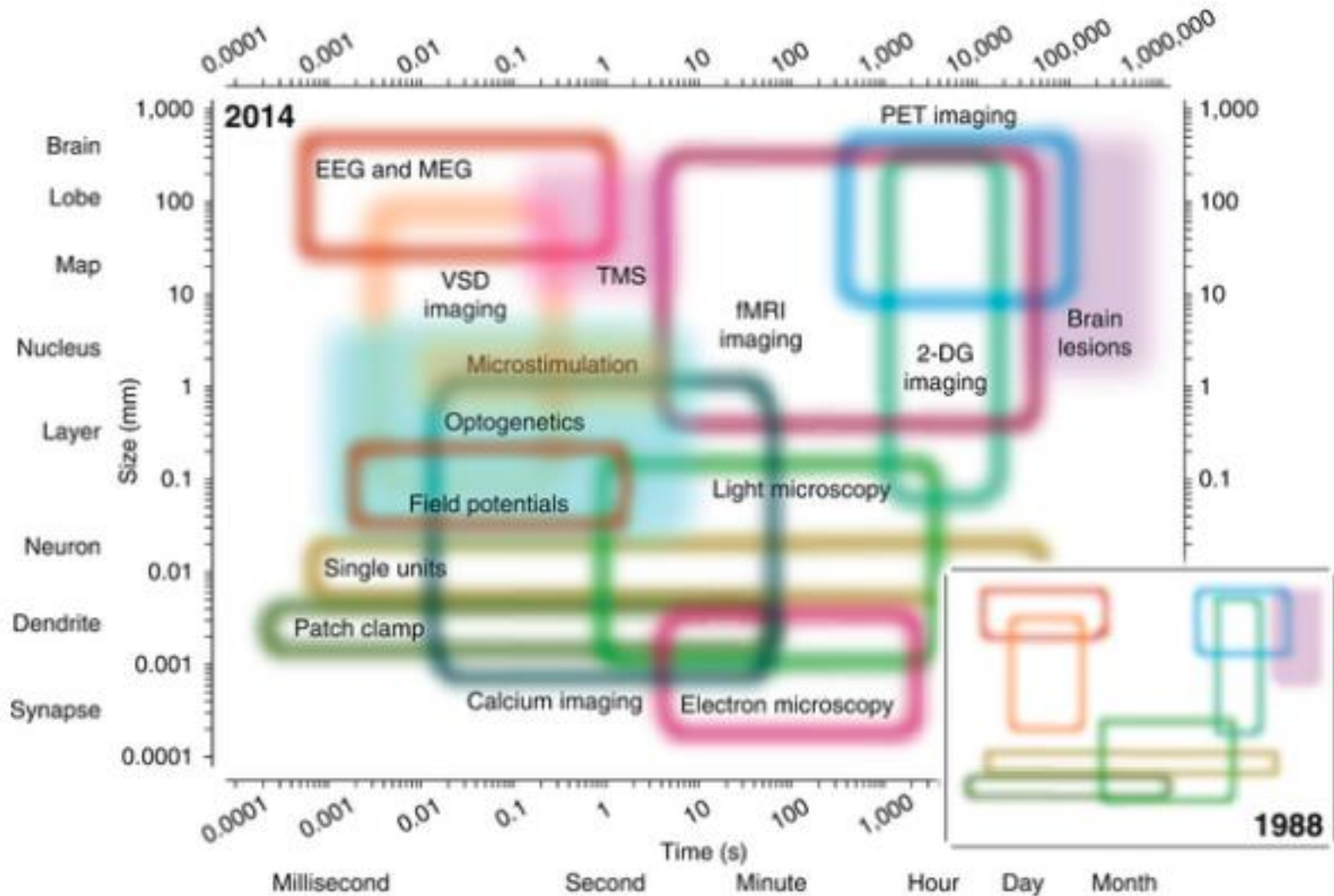


**Función de respuesta
hemodinámica
(hemodynamic response function)**

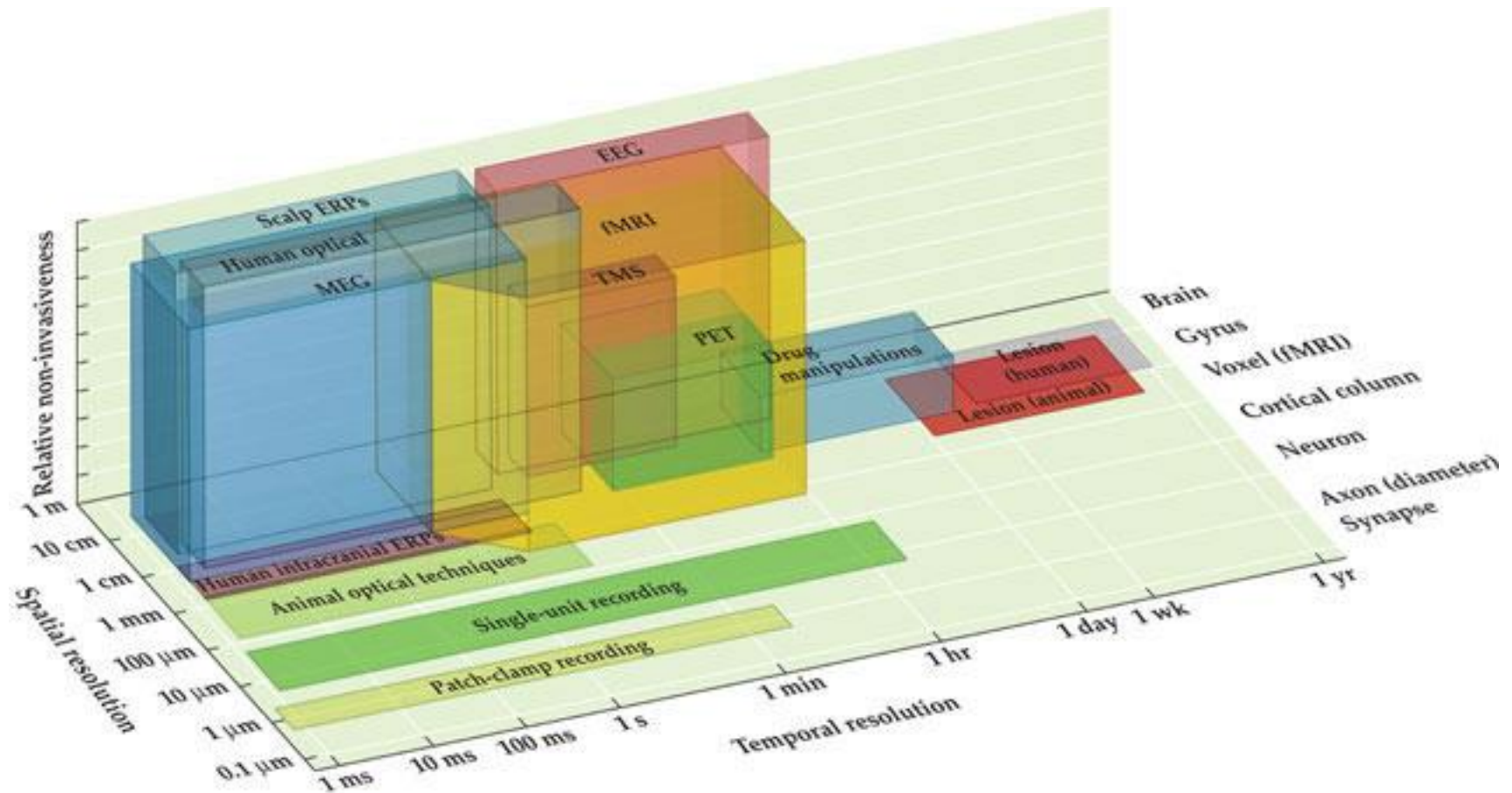


**Alta resolución espacial (1 mm)
Relativamente baja resolución temporal (1 s.)**

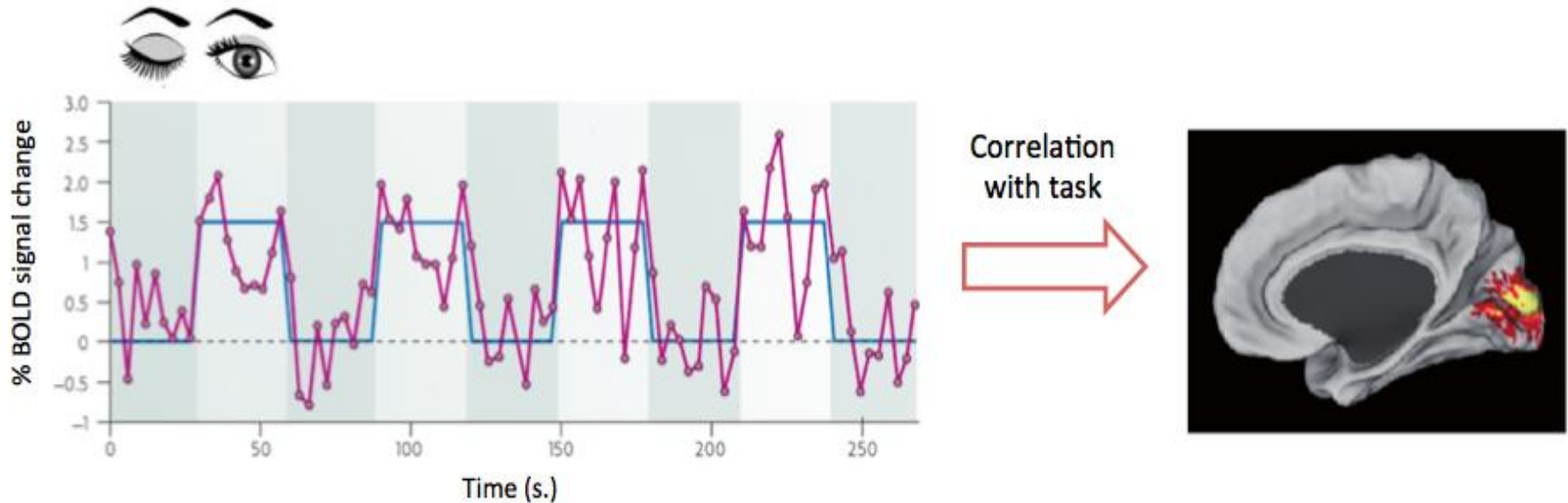
Resoluciones



Qué tan invasivas son las técnicas (limitación en humanos)



Mapeando funciones a zonas cerebrales utilizando fMRI



Objetivo: Inferir la correlación entre la serie temporal del modelo y la serie temporal empírica para cada voxel (mínima unidad de resolución del aparato)

Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data

Tal Yarkoni, Russell A Poldrack, Thomas E Nichols, David C Van Essen & Tor D Wager

[Affiliations](#) | [Contributions](#) | [Corresponding author](#)

Nature Methods **8**, 665–670 (2011) | doi:10.1038/nmeth.1635

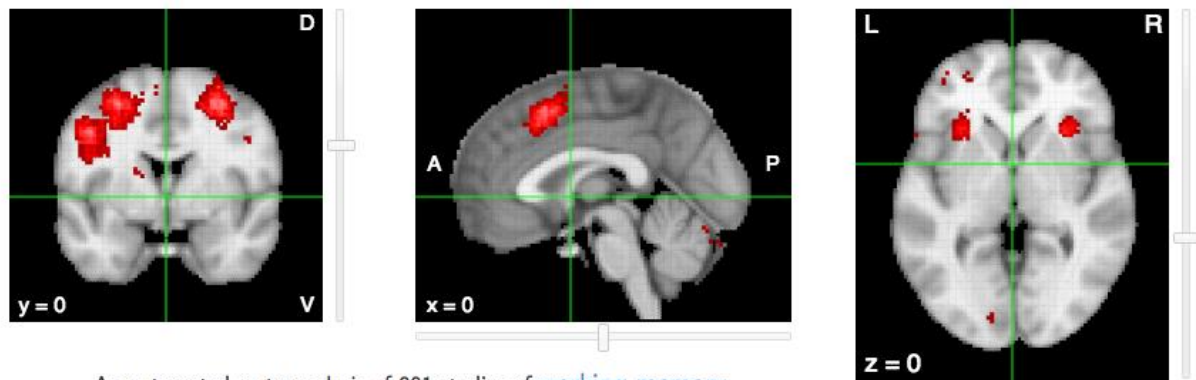
Received 24 January 2011 | Accepted 24 May 2011 | Published online 26 June 2011

www.neurosynth.org

neurosynth.org

Neurosynth is a platform for large-scale, automated synthesis of functional magnetic resonance imaging (fMRI) data.

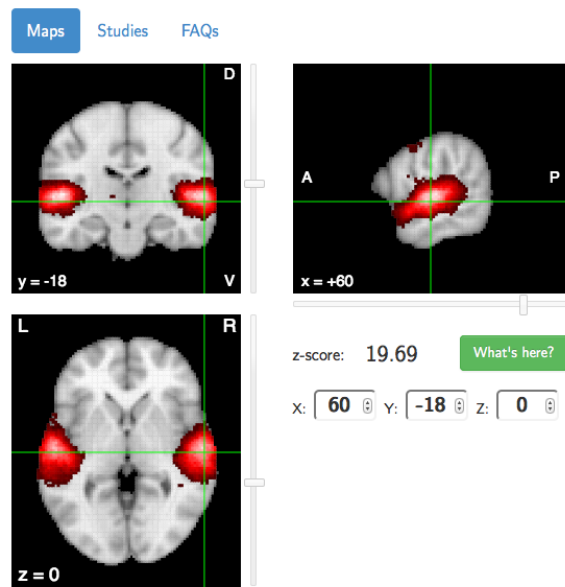
It takes thousands of published articles reporting the results of fMRI studies, chews on them for a bit, and then spits out images that look like this:



An automated meta-analysis of 901 studies of [working memory](#)

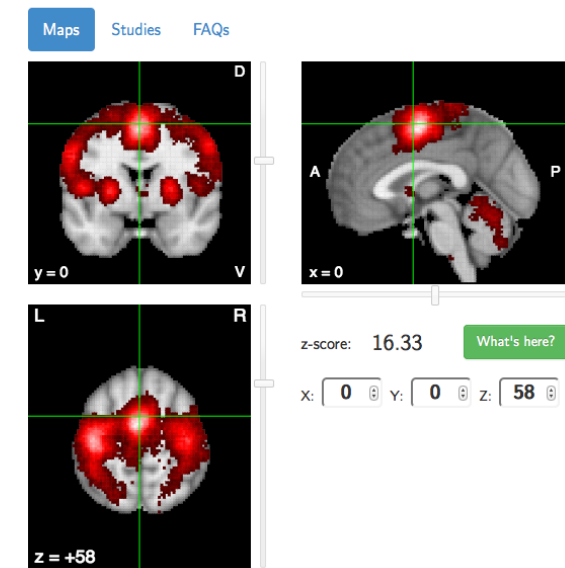
auditory

An automated meta-analysis of 1055 studies



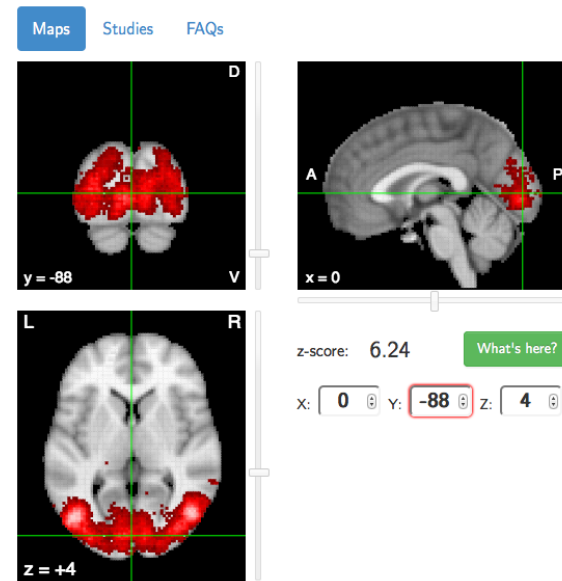
motor

An automated meta-analysis of 2081 studies



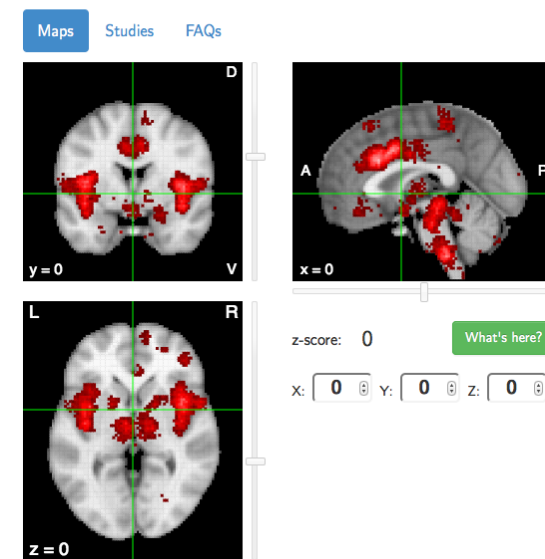
visual

An automated meta-analysis of 2549 studies



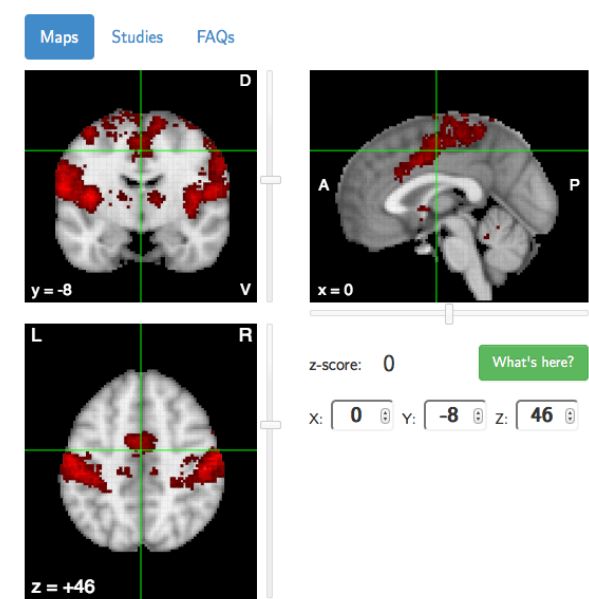
pain

An automated meta-analysis of 420 studies



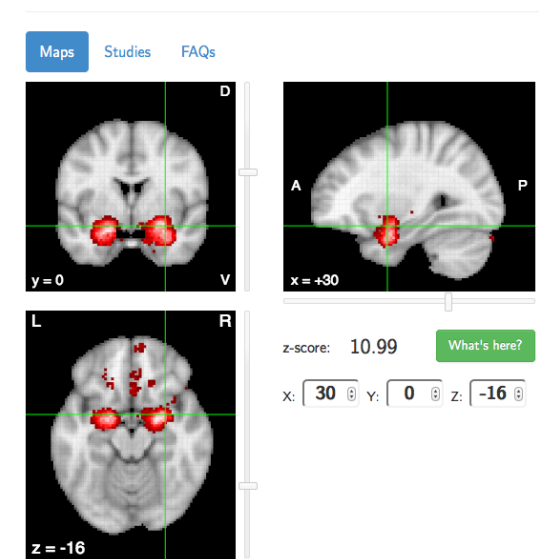
somatosensory

An automated meta-analysis of 571 studies



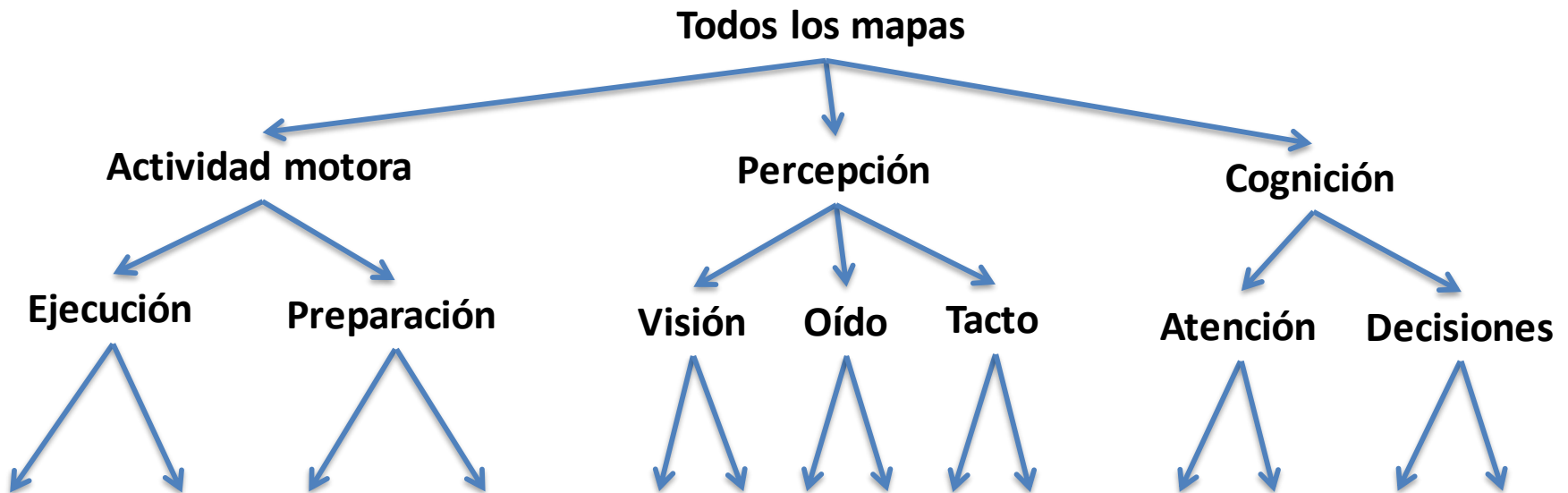
fear

An automated meta-analysis of 298 studies



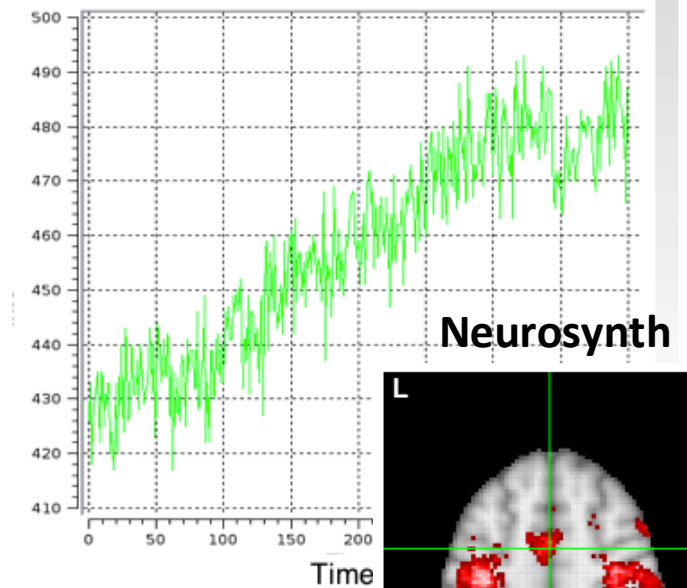
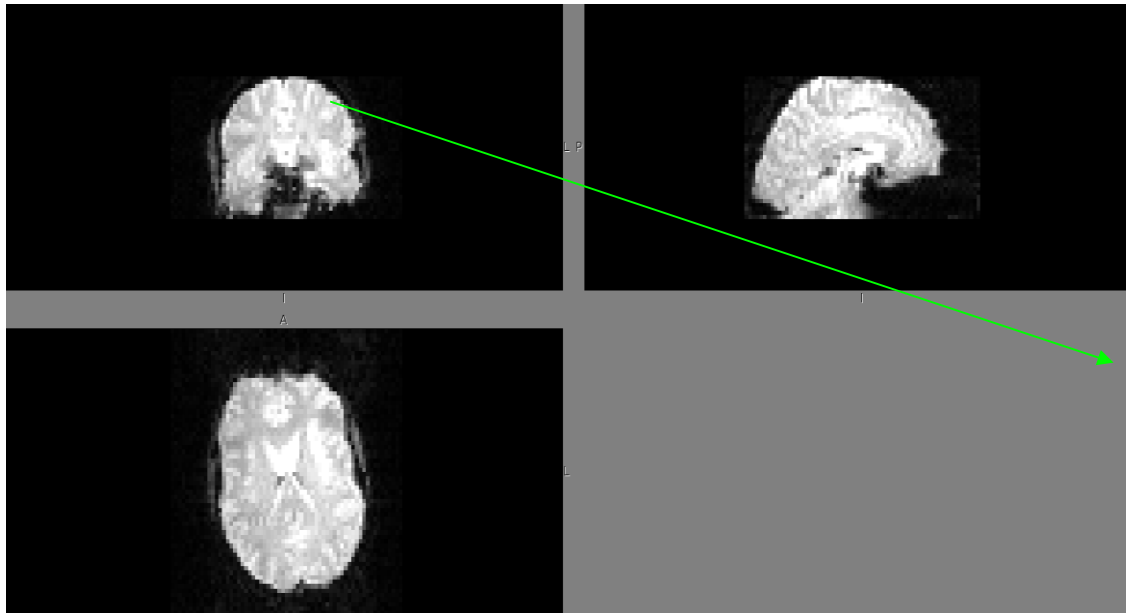
Posible práctica final (extensible a trabajo de licenciatura / doctorado)

1. Bajar toda la base de datos de mapas de Neurosynth
2. Aplicar algoritmos de *clustering jerárquico* o basados en redes complejas (próxima clase) a los mapas para identificar la relación entre distintos sistemas cerebrales en base a los mapas espaciales

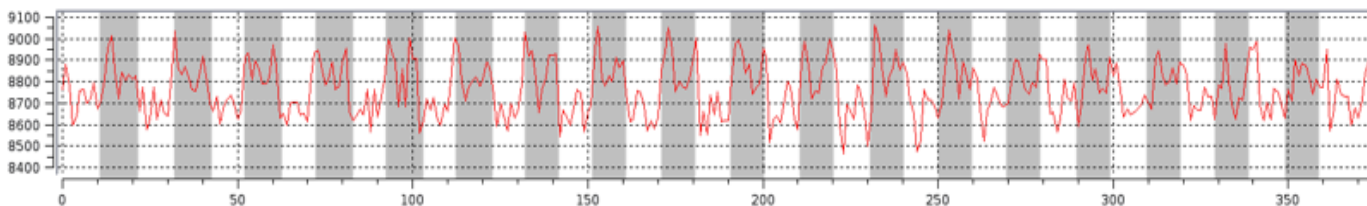
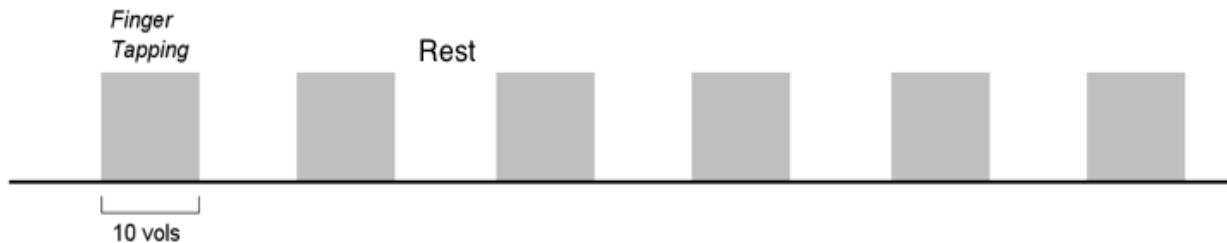
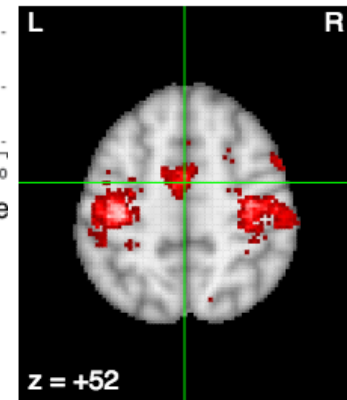


3. Qué regiones aparecen en múltiples mapas y por qué?

Datos crudos en una tarea de *finger tapping*

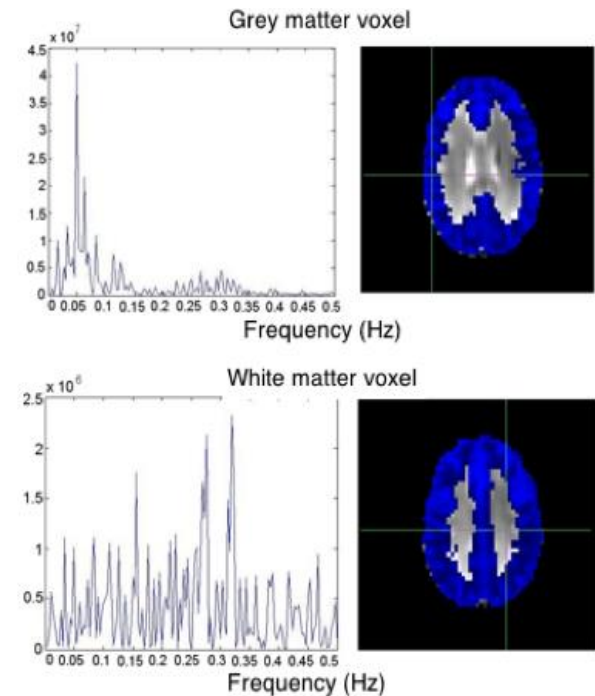
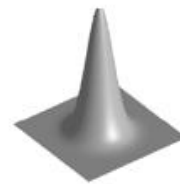
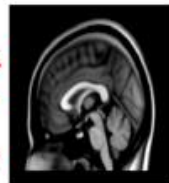
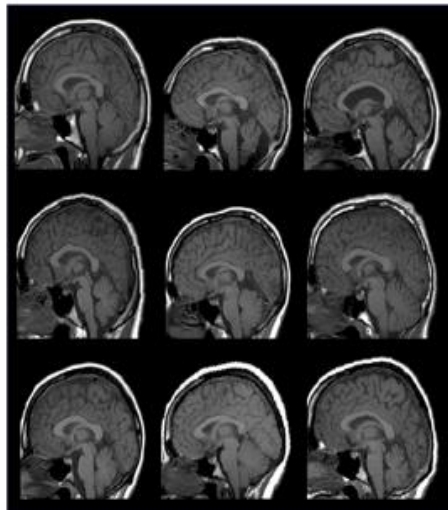
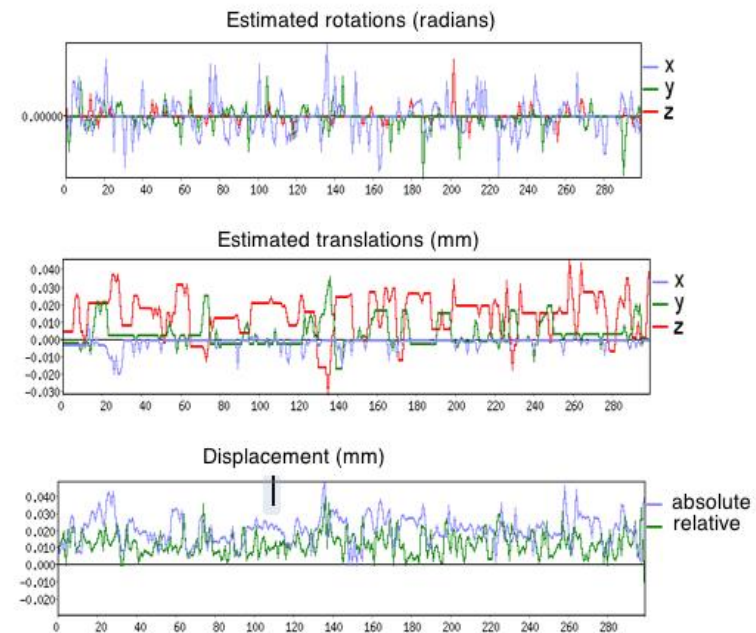


Neurosynth



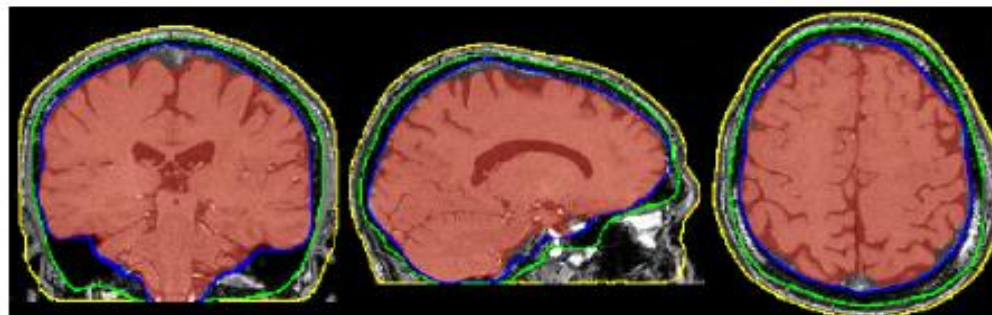
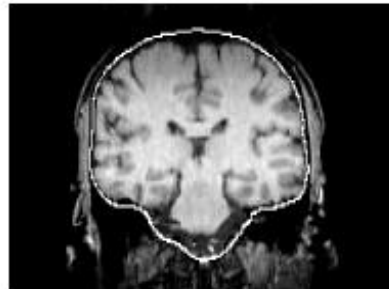
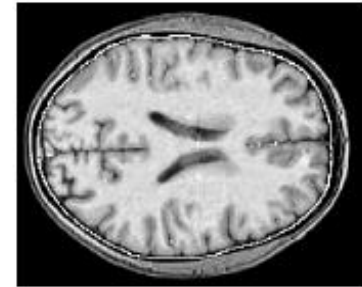
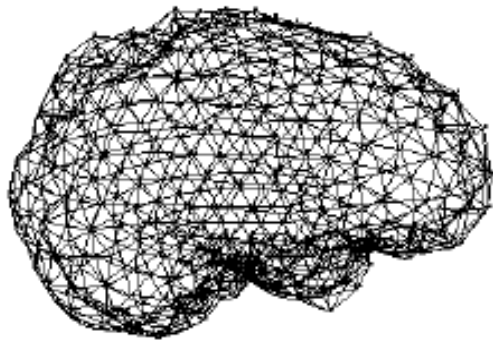
Preprocesado

- Corrección de movimiento
- Filtrado temporal
- Segmentación
- Suavizado espacial
- Normalización



Extracción de cerebro

E.g. Empezar con una "malla" en forma de esfera y agregar nodos hasta expandir y ajustar sobre la superficie donde cambia la intensidad de la imagen

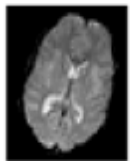


Normalización / corrección de movimiento

O bien, aplicar distintos tipos de transformaciones para llevar las imágenes de un espacio a otro

Llevar las imágenes de un mismo sujeto en un tiempo dado a otro tiempo (corrección de movimiento)

Different spaces



fMRI data

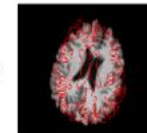


T1 data

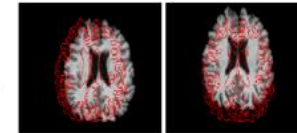


MNI152
template

Rigid body transformations
3 degrees of freedom (free parameters)
3 rotations



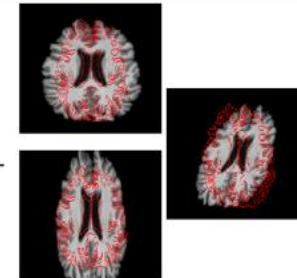
or 6 degrees of freedom
3 rotations + rigid translations



Intra-subject registration
(head motion)

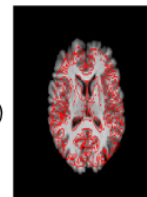
Affine transformations

12 degrees of freedom
(6 from before plus 3 scale changes -
multiplying by a constant in x,y,z +
shearing in 3 directions).



Registration to standard space

Non-linear transformations
(more than 16 degrees of freedom)



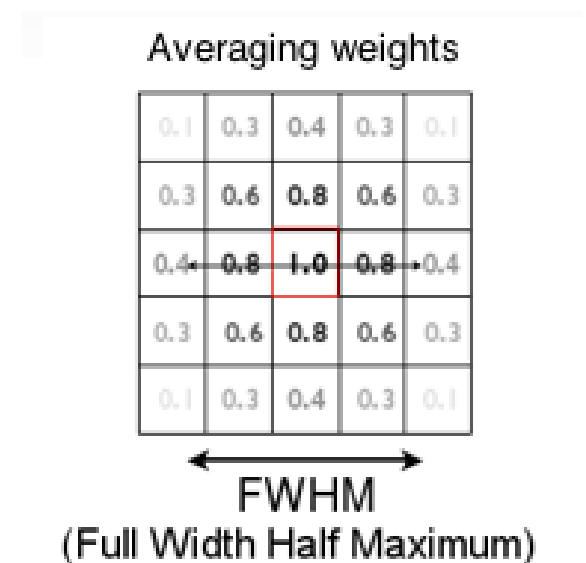
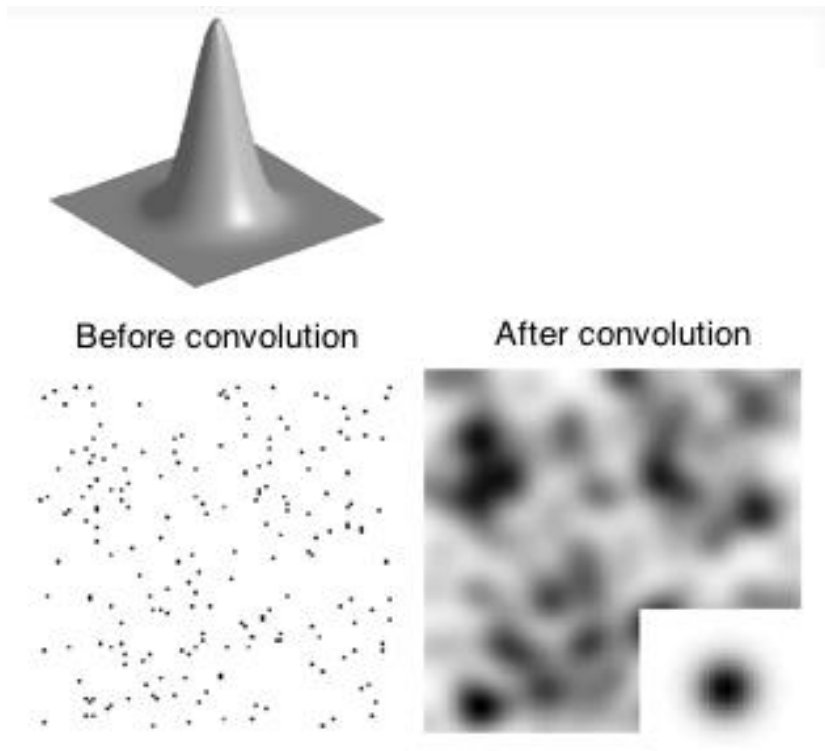
Registering a high resolution brain
to another high resolution brain

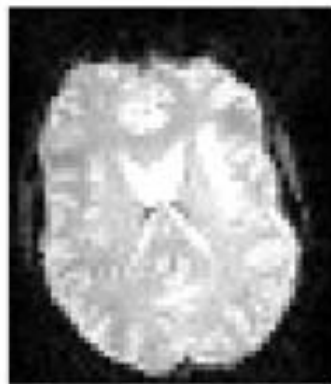
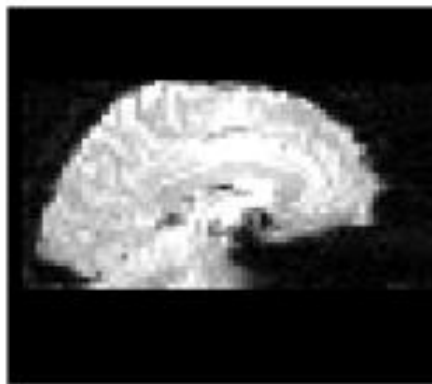
Suavizado espacial

- 1) Reduce la influencia del ruido (el promediado elimina el ruido)
- 2) Suaviza los datos y mejora el *matcheo* entre sujetos
- 3) Requisito teórico para corrección por comparaciones múltiples

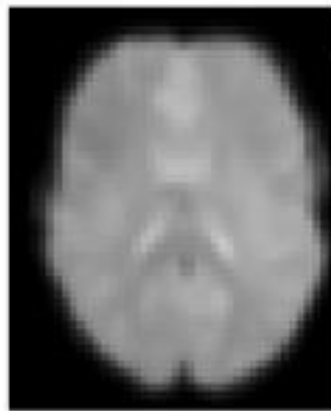
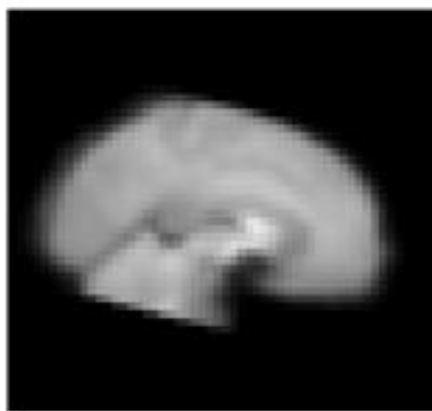
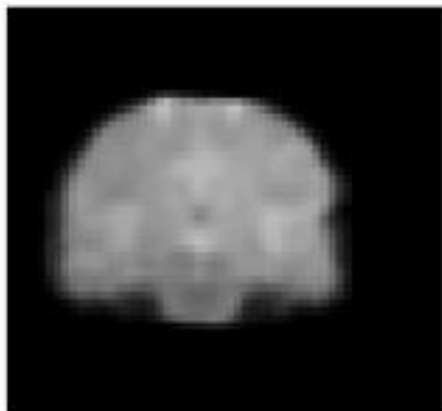
Precaución

**El diámetro del nucleo de convolución
no debe ser mayor que el área del
cerebro que nos interesa**





Datos
crudos



Datos con todos los
pasos hasta ahora

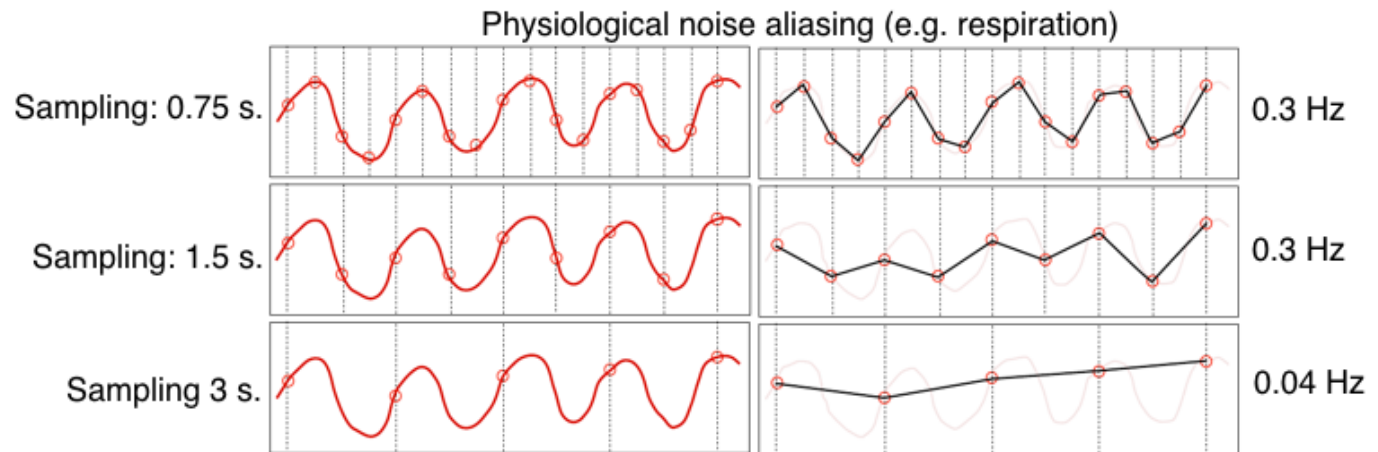
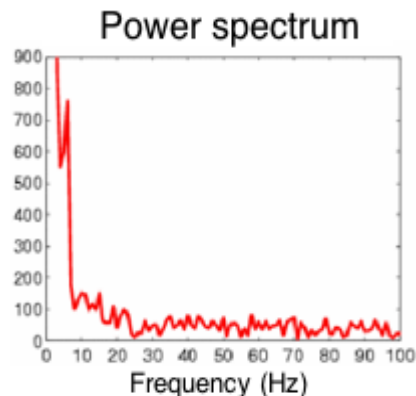
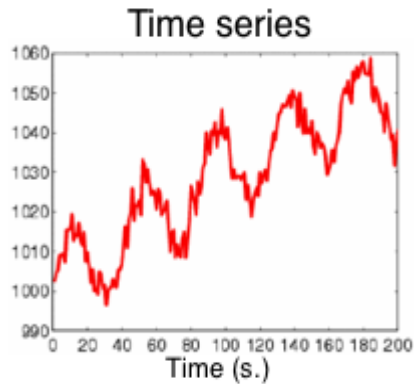
Filtrado temporal

1) Ruido en bajas frecuencias
(principalmente el *drift* del scanner)

Precaución

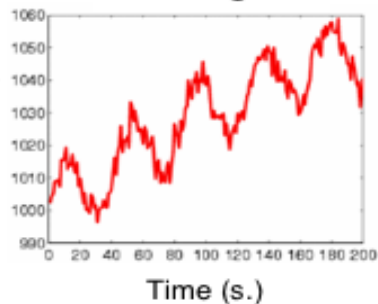
2) Ruido de alta frecuencia (e.g. movimiento residual)

El filtro no debe eliminar frecuencias relevantes para el experimento

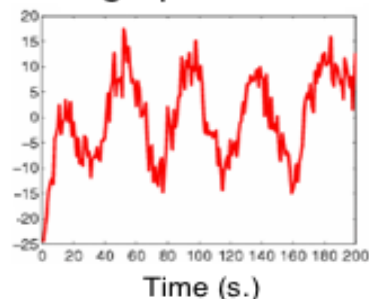


If sampling frequency is below half of the signal we are interested in, the measured signal has very low frequency.

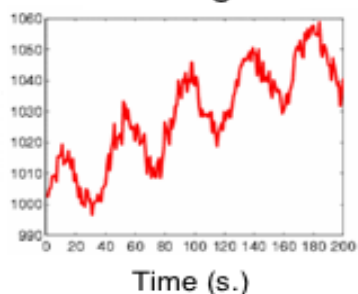
Raw signal



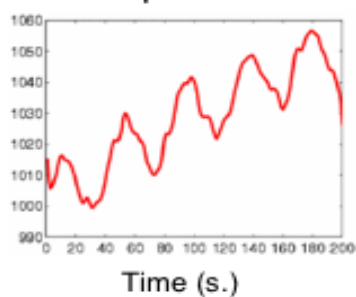
High pass filter



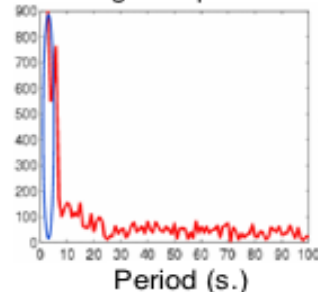
Raw signal



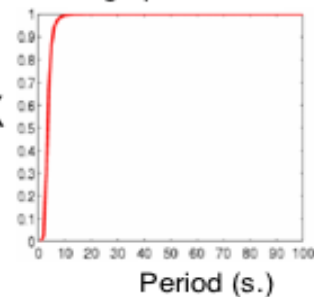
Low pass filter



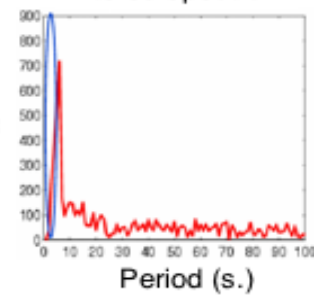
Original spectrum



High pass filter



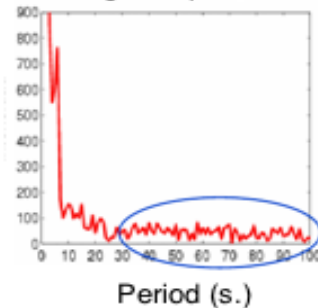
Filtered spectrum



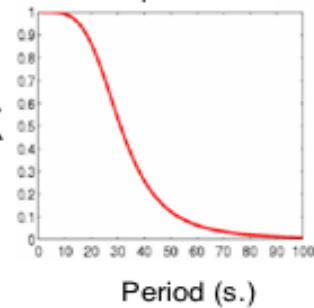
X

=

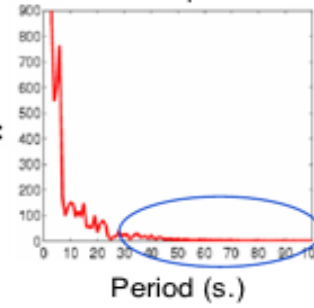
Original spectrum



Low pass filter



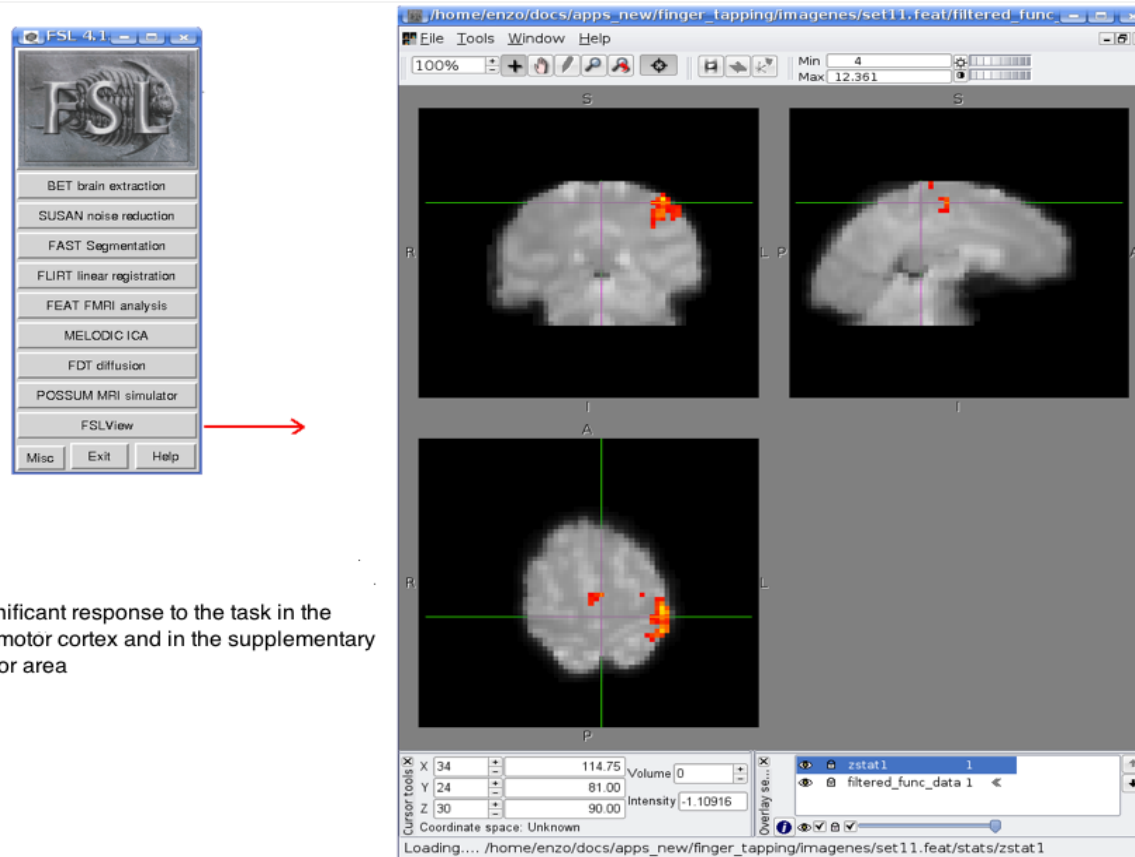
Filtered spectrum



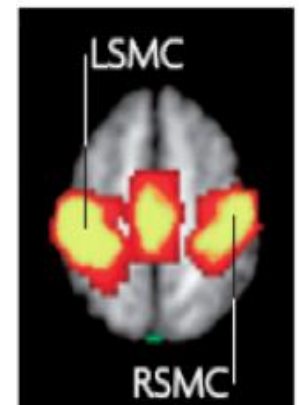
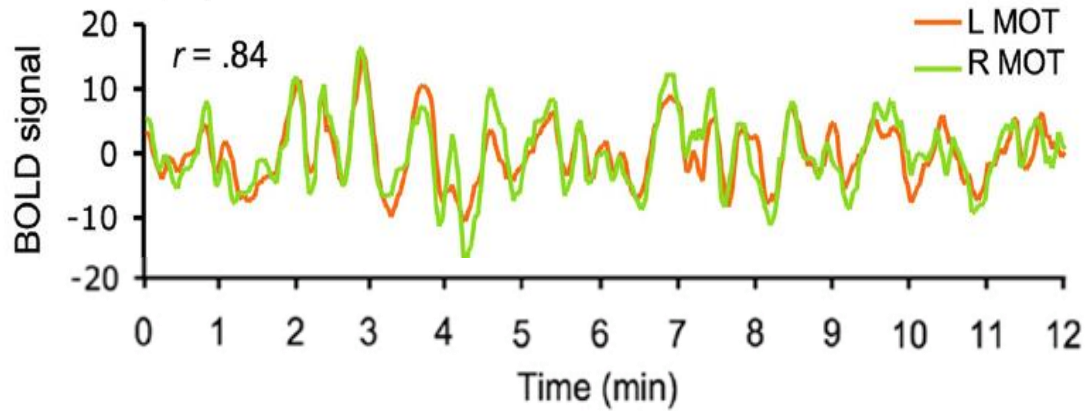
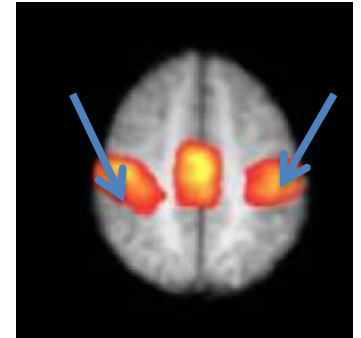
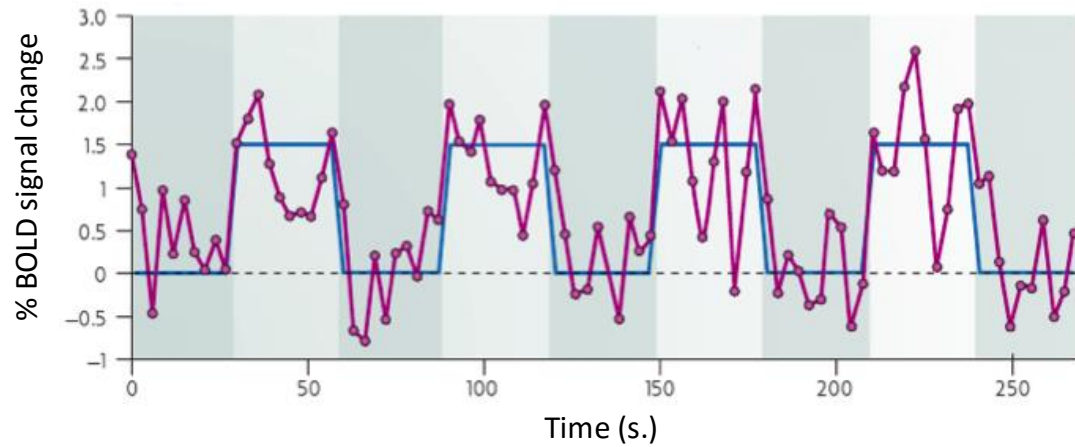
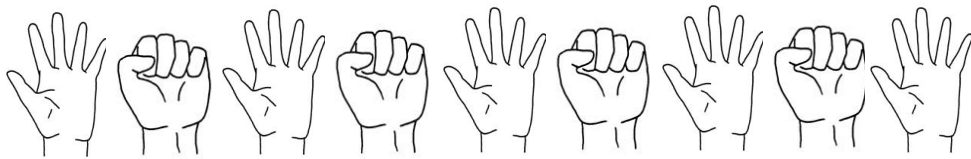
X

=

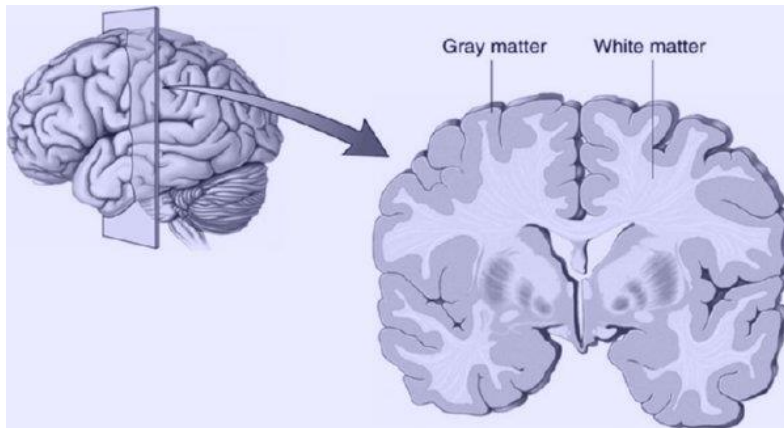
Clase práctica: implementar todos estos pasos y llegar a mapear la zona de la corteza motora involucrada con el movimiento del dedo índice



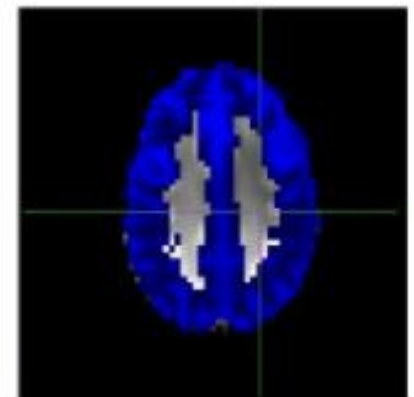
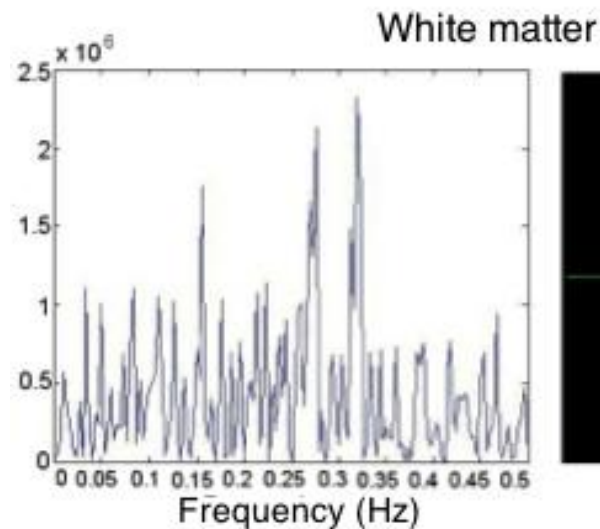
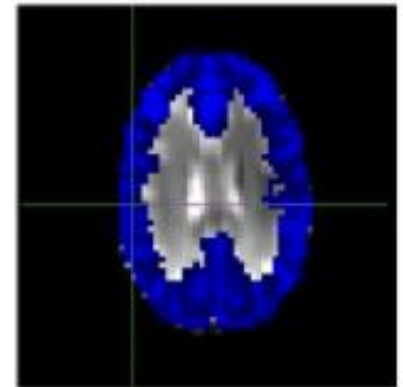
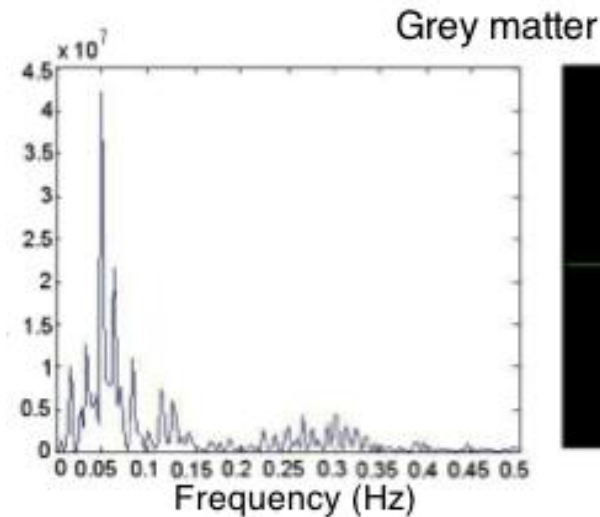
Uso de FSL (**solo en Linux**). Interesados escribirme y la hacemos si hay suficiente gente (tagliazucchi.enzo@googlemail.com)



Actividad cerebral espontánea en el dominio espectral



La actividad cerebral espontánea es lenta (<0.01 Hz)



Próxima clase: conectividad funcional

