



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Επεξεργασία Ιατρικών Απεικονίσεων από Λειτουργικό Μαγνητικό Συντονισμό

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωάννης Ι. Καφάτος

Επιβλέπων : Γεώργιος Ματσόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2015



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Επεξεργασία Ιατρικών Απεικονίσεων από Λειτουργικό Μαγνητικό Συντονισμό

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωάννης Ι. Καφάτος

Επιβλέπων : Γεώργιος Μασόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 15^η Σεπτεμβρίου 2015.

.....
Γεώργιος Μασόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Ε.Μ.Π.

.....
Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2015

.....
Ιωάννης Ι. Καφάτος

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Ιωάννης Ι. Καφάτος , 2015

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι έδωσαν την δυνατότητα στους ερευνητές να μελετήσουν τον ανθρώπινο εγκέφαλο εν λειτουργία, με σκοπό την διεύρυνση των γνώσεων γύρω από αυτό το περίπλοκο και ταυτόχρονα όμως εξαιρετικά ενδιαφέρον θαύμα της φύσης. Μία από τις πιο σύγχρονες τέτοιες μεθόδους είναι και η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή fMRI. Ακόμα πιο σύγχρονη εφαρμογή αυτής της μεθόδου είναι η resting-state fMRI, δηλαδή fMRI σε κατάσταση ηρεμίας. Η μέθοδος αυτή μελετά την λειτουργία του εγκεφάλου ενώ το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή ενώ δεν εκτελεί, ηθελημένα τουλάχιστον, κάποια δραστηριότητα είτε εγκεφαλική είτε σωματική.

Το ενδιαφέρον που αναπτύχθηκε την τελευταία δεκαετία για τέτοιου είδους μελέτες οφείλεται κυρίως στην σύνδεση των αποτελεσμάτων αυτών των αναλύσεων με νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος του Alzheimer, η νόσος Parkinson, η σκλήρυνση κατά πλάκας και το ALS. Διάφορα resting-state δίκτυα περιοχών του εγκεφάλου αναγνωρίστηκαν ενώ φάνηκαν και οι πρώτες ενδείξεις ότι μία διαταραχή στην προεπιλεγμένη λειτουργία του εγκεφάλου ίσως να αντικατοπτρίζει μία εν δυνάμει νοητική βλάβη.

Αυτή η διπλωματική εργασία ασχολείται με την ανάλυση resting-state fMRI δεδομένων με χρήση της μεθόδου των ανεξαρτήτων συνιστωσών. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης περιοχών του εγκεφάλου που συνιστούν τα resting-state δίκτυα. Σκοπός της εργασίας είναι αρχικά η έρευνα του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας ή Default Mode Network στις συνιστώσες της ανάλυσης, έπειτα η δημιουργία ενός προτύπου αναφοράς του δικτύου αυτού και τέλος η δοκιμή του προτύπου αυτού σε νέα δεδομένα.

Η εργασία αποτελείται από δύο τμήματα. Στο πρώτο γίνεται επισκόπηση της θεωρίας που έχει αναπτυχθεί γύρω από το fMRI και την ανάλυση δεδομένων τέτοιου τύπου ενώ έπειτα, στο δεύτερο τμήμα της εργασίας, γίνεται πρακτική εφαρμογή μεθόδων ανάλυσης σε συγκεκριμένα fMRI δεδομένα ενώ ακολουθεί και η εξαγωγή και παρουσίαση των αποτελεσμάτων των μεθόδων αυτών.

Λέξεις Κλειδιά

Εγκέφαλος, Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, Κατάσταση Ηρεμίας, Ανάλυση Ανεξαρτήτων συνιστωσών, Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας, Δίκτυα Κατάστασης Ηρεμίας.

Abstract

Modern neuroimaging techniques has enabled researchers to study the human brain while functioning, in order to gain even more knowledge about this complex and in the same time fascinating machinery of nature. One of the latest such methods is the functional Magnetic Resonance Imaging or fMRI. Even more recent application of this method is the resting-state fMRI. This method studies the functioning of the brain while the person is at rest, ie while not running, at least intentionally, any activity, either cerebral or physical.

Interest developed in the last decade for such studies is mainly due to the association of the results of these assays with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's , Parkinson's, multiple sclerosis and ALS. Various resting-state brain areas and networks identified which appeared gave the first signs that a disturbance in brain function may reflects as a potential cognitive impairment.

This thesis deals with the analysis of resting-state fMRI data using the method of independent component analysis. This method allows the creation of brain activation maps constituting the resting-state networks. The purpose of this paper is initially identify the Default Mode Network in the components of the analysis, then to create a reference model of the network and finally to test this model on some new data.

The work consists of two parts. The first provides an overview of the theory developed around fMRI and analyzing data of this type and the second part of the work deals with the practical analysis on specific fMRI data followed by the try to extract and present the results of the methods described above.

Key words

Brain, Magnetic Resonance Imaging, functional Magnetic Resonance Imaging, Resting-State, Independent Component Analysis, Default Mode Network, Resting-state Networks.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γεώργιο Ματσόπουλο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου αυτή τη διπλωματική εργασία και για το γεγονός ότι μου έδωσε την δυνατότητα να ασχοληθώ με αυτό το εξαιρετικά ενδιαφέρον θέμα και τον υποψήφιο διδάκτωρα Κωνσταντίνο Μπρόμη για την πολύτιμη βοήθεια και την καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κ. Δημήτριο Κουτσούρη και τον κ. Νικόλαο Ουζούνογλου. Τέλος θα ήθελα ιδιαίτερω να ευχαριστήσω τους γονείς μου που στάθηκαν δίπλα μου με τη βοήθεια, την στήριξη και κυρίως την υπομονή τους καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : Ο ανθρώπινος εγκέφαλος	
1.1 Γενικές πληροφορίες	10
1.2 Κύτταρα νευρικού συστήματος	11
1.3 Υποσυστήματα νευρικού συστήματος	13
1.4 Προστασία νευρικού συστήματος	14
1.5 Υποδιαίρεσεις ενήλικου εγκεφάλου	14
1.6 Λοβοί εγκεφαλικού φλοιού	17
1.7 Άλλες ανατομικές δομές	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	
2.1 Βασικές αρχές ΑΜΣ	19
2.1.1 MR πυρήνες	19
2.1.2 Μετάπτωση – Συχνότητα Larmor	20
2.1.3 Συνολική μαγνήτιση	21
2.1.4 Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός	22
2.1.5 Μαγνητική αποκατάσταση	24
2.1.6 Χρονικοί παράμετροι TR,TE	27
2.2 MRI scanners	27
2.2.1 Ισχυρός μαγνήτης	27
2.2.2 Πηνία βαθμιδωτών πεδίων	28
2.2.3 Συστήμα ραδιοσυχνοτήτων	29
2.3 Κατηγορίες Μαγνητικών Απεικονίσεων	30
2.3.1 Παλμοί ραδιοσυχνοτήτων 90° και 180°	30
2.3.2 T1 αντίθεση	30
2.3.3 T2 αντίθεση	31
2.3.4 Αντίθεση πυκνότητας πρωτονίων	32
2.3.5 Τύποι ακολουθιών	32
2.4 Παραγωγή εικόνας	33
2.4.1 Επιλογή τομής	34
2.4.2 Κωδικοποίηση συχνότητας	35
2.4.3 Κωδικοποίηση φάσης	36
2.4.4 Περιγραφή K-χώρου	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Λειτουργική ΑΜΣ	
3.1 Εικόνα fMRI	39
3.2 BOLD σήμα	40
3.3 Πειραματικός σχεδιασμός	43
3.4 Δημιουργία στατιστικού μοντέλου	43
3.5 Στατιστική συμπερασματολογία	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Κατάσταση Ηρεμίας	
4.1 Εισαγωγή	47
4.2 Σήμα resting-state fMRI	48
4.3 Ανάλυση resting-state fMRI δεδομένων	49
4.3.1 Μέθοδοι με μοντέλο	50
4.3.2 Μέθοδοι χωρίς μοντέλο	50
4.4 Resting-state δίκτυα	51
4.5 Λειτουργική και ανατομική διασύνδεση	54
4.6 Λειτουργική διασυνδεσιμότητα και νόηση	55
4.7 Συσχετισμός με ασθένειες	57

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών	
5.1 Εισαγωγή	59
5.2 Ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών	60
5.2.1 Μοντέλο ICA	60
5.2.2 Περιορισμοί ICA	61
5.3 Η έννοια της ανεξαρτησίας	62
5.3.1 Ορισμός και βασικές ιδιότητες	62
5.3.2 Ασυσχετίστες μεταβλητές	62
5.3.3 Μη-κανονικές μεταβλητές	63
5.4 Αρχές υπολογισμού ICA	63
5.4.1 Μη-κανονικότητα και ανεξαρτησία	63
5.4.2 Μέτρηση μη-κανονικότητας	64
5.5 Αλγόριθμοι υλοποίησης ICA	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Στοιχεία εργασίας	
6.1 Σκοπός της εργασίας	69
6.2 Τύποι και πηγές δεδομένων	70
6.3 Προγραμματιστικό περιβάλλον	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 : Προεπεξεργασία δεδομένων	
7.1 Ποιοτικός έλεγχος	73
7.2 Διόρθωση παραμόρφωσης	74
7.3 Διόρθωση συγχρονισμού τομών	74
7.4 Διόρθωση κίνησης	75
7.5 Χωρική εξομάλυνση	77
7.6 Χωρική κανονικοποίηση	78
7.7 Χρονικό φιλτράρισμα	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 : Εφαρμογή ICA	
8.1 MELODIC	82
8.2 Multi-session ανάλυση	85
8.3 Single-session ανάλυση	88
8.3 Δημιουργία προτύπου	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 : Δοκιμή προτύπου	
9.1 Παρουσίαση αποτελεσμάτων	92
9.2 Συμπεράσματα	97
ΚΩΔΙΚΑΣ	98
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος όπως όλα τα άλλα όργανα είναι αποτέλεσμα της γονιδιακής έκφρασης. Εκτιμάται ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται από περίπου 20.000 γονίδια ενώ από αυτά τα 14.000 εκφράζονται κατά την ανάπτυξη και ωρίμανση του εγκεφάλου [1]. Τα πρώτα σημάδια ανάπτυξης νευρικού συστήματος στο ανθρώπινο έμβρυο εμφανίζονται κατά την τρίτη εβδομάδα της κύησης με τον σχηματισμό της νευρικής πλάκας κατά μήκος της ραχιαίας επιφάνειας του. Αυτή η πλάκα πτυχώνεται και διευρύνεται ώστε να σχηματιστεί ο νευρικός σωλήνας στα άκρα του οποίου τελικά θα δημιουργεί ο εγκέφαλος, στο κεφαλικό άκρο, και η σπονδυλική στήλη στο ουραίο άκρο. Μόλις πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι νευρικά προγονικά κύτταρα μπορούν να βρεθούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα ενηλίκων θηλαστικών συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου [2]. Η νευρογένεση στον ενήλικο εγκέφαλο έχει συνδεθεί με ορισμένες λειτουργίες μνήμης όμως θεωρείται ότι ίσως και να μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα ορισμένων θεραπευτικών μεθόδων για διάφορες παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος συνεχίζει να παράγει νέα νευρικά κύτταρα και κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής του και αυτό μπορεί να υποβοηθηθεί με ένα μεγάλο εύρος δραστηριοτήτων όπως η άσκηση, η εκμάθηση νέων δεξιοτήτων ακόμα και με την εντονότερη κοινωνικοποίηση ενός ατόμου [3].

1.1 Γενικές πληροφορίες

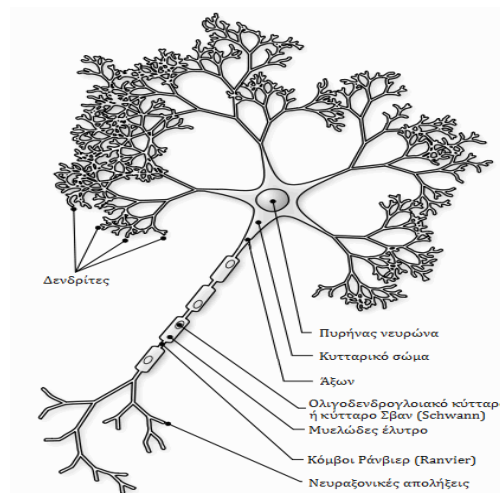
Το κύτταρο θεωρείται ως η θεμελιώδης μονάδα για όλους τους έμβιους οργανισμούς. Ο νευρικός ιστός, όπως όλα τα άλλα όργανα αποτελείται από αυτές τις θεμελιώδεις μονάδες. Τα κύτταρα του νευρικού συστήματος διαχωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τα νευρικά και τα βοηθητικά γλοιακά ή νευρογλοιακά κύτταρα. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελείται κατά βάση από αυτά τα είδη κυττάρων καθώς και αιμοφόρα αγγεία. Ο εγκεφαλικός φλοιός μόνο, ο οποίος αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του εγκεφάλου, συγκροτείται από 15-33 δισεκατομμύρια τέτοια εξειδικευμένα νευρικά κύτταρα, τους νευρώνες ο καθένας από τους οποίους είναι συνδεδεμένος με πολλές χιλιάδες άλλους μέσω συνάψεων. Συνολικά ο αριθμός αυτός φτάνει τα 86 δισεκατομμύρια ενώ άλλα τόσα περίπου είναι και τα μη νευρικά κύτταρα [4]. Κατά μέσο όρο ένας ανθρώπινος εγκέφαλος ζυγίζει περίπου 1.5kg [5] και έχει όγκο 1130cm³ στις γυναίκες και 1260cm³ στους άνδρες αν και υπάρχει γενικά κάποια σχετική διακύμανση μεταξύ διαφορετικών ατόμων [6]. Νευρολογικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων πάντως δεν έχουν δείξει κάποια άμεση συσχέτιση με την αποτελεσματικότητα σε διάφορες μεθόδους μέτρησης της γνωστικής ικανότητας [7].

Ο ρόλος του εγκεφάλου είναι να εξυπηρετεί σαν κέντρο ελέγχου του ανθρώπινου σώματος μέσω του νευρικού συστήματος μέρος του οποίου βέβαια αποτελεί και ο ίδιος. Έχει τη δυνατότητα να δρα πάνω στα υπόλοιπα όργανα του ανθρώπινου σώματος είτε δημιουργώντας πρότυπα ενεργοποίησης μυϊκής δραστηριότητας είτε μέσω της έκκρισης χημικών ουσιών, των ορμονών. Με αυτόν τον συγκεντρωτικό τρόπο λειτουργίας επιτρέπεται η γρήγορη και συντονισμένη αντίδραση

σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Παρόλο που κάποιοι βασικοί τύποι αντιδράσεων όπως τα αντανεκλαστικά εξυπηρετούνται απευθείας από εγγύτερα στο ερέθισμα μέρη του νευρικού συστήματος όπως η σπονδυλική στήλη [8], ο σκόπιμος έλεγχος της συμπεριφοράς σε μία περίπλοκη είσοδο ερεθισμάτων απαιτεί ένα κεντρικό σύστημα επεξεργασίας ώστε να λειτουργήσει αποτελεσματικά.

1.2 Κύτταρα νευρικού συστήματος

Τα νευρικά κύτταρα ή νευρώνες είναι κύτταρα που ειδικεύονται στην υποδοχή, την αγωγή, και τη διαβίβαση ηλεκτροχημικών σημάτων. Αυτή τους η εξειδίκευση αντικατοπτρίζεται και στη μορφολογία τους, στην οργάνωση των συστατικών της κυτταρικής μεμβράνης τους και στη δομική αλλά και λειτουργική πολυπλοκότητα της συναπτικής επαφής μεταξύ τους. Το κυτταρικό σώμα περιέχει τον πυρήνα μέσα στο κυτόπλασμα το οποίο εμπεριέχει τα τυπικά κυτταρικά οργανίδια όπως το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, τα λυσοσώματα, τα μιτοχόνδρια αλλά και ένα σύμπλεγμα Golgi. Τα περισσότερα κυτταρικά μέρη που χρειάζεται ένα νευρώνας για να λειτουργήσει παράγονται στο σώμα του κυττάρου. Η δύο πιο χαρακτηριστικές ιδιομορφίες των νευρώνων είναι η ύπαρξη ενός επιμήκη άξονα και η διακλαδώσεις γύρω από το κυτταρικό σώμα με την ονομασία δενδρίτες. Οι δενδρίτες και το σώμα θεωρούνται η είσοδος δεδομένων του νευρώνα ενώ ο άξονας επάγει νευρικά ερεθίσματα σε άλλους διασυνδεδεμένους με αυτόν νευρώνες είτε σε κάποιο μυϊκό κύτταρο είτε ακόμα και σε κάποιο αδενικό κύτταρο. Ο άξονας είναι μία επιμήκης, κυλινδρική προεξοχή που ενώνεται με το σώμα σε μία κωνική επιφάνεια του όπου συνήθως εγείρονται τα νευρικά ερεθίσματα τα οποία μετέπειτα διαπερνούν κατά μήκος τον άξονα. Στην άλλη άκρη του ο άξονας διαχωρίζεται σε περισσότερες μικρές διακλαδώσεις, τις νευραξονικές απολήξεις. Το σημείο όπου δύο νευρώνες ή ένας νευρώνας και ένα διαφορετικού τύπου κύτταρο επικοινωνούν, ονομάζεται σύναψη. Στις νευραξονικές απολήξεις υπάρχουν κυστίδια όπου αποθηκεύονται χημικές ουσίες, οι νευροδιαβιβαστές, μέσω της απελευθέρωσης των οποίων επιτυγχάνεται η επικοινωνία στη σύναψη [1][3].



Εικόνα 1 : Ένας τυπικός νευρώνας

Υπάρχουν δύο είδη κατηγοριοποίησης των νευρώνων. Πρώτον σύμφωνα με τα μορφολογικά τους δεδομένα και δεύτερον σύμφωνα με τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά. Μορφολογικά η πιο συνηθισμένη μορφή που συναντάται στον εγκέφαλο αλλά και στην σπονδυλική στήλη είναι ο πολυπολικός νευρώνας όπου υπάρχει ένας άξονας και αρκετοί δενδρίτες. Υπάρχει ακόμα ο διπολικός, με ένα άξονα και ένα κύριο δενδρίτη που συναντάται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού, στο εσωτερικό του αυτιού αλλά και στην οσφρητική περιοχή ενώ υπάρχει και ο μονοπολικός όπου ο άξονας και ο δενδρίτης έχουν ενωθεί σε μία προεξοχή από το σώμα. Σε λειτουργικό επίπεδο ο διαχωρισμός αφορά την κατεύθυνση του επαγόμενου σήματος που επιτρέπει ο νευρώνας. Προκύπτουν έτσι τρεις κύριες κατηγορίες : οι προσαγωγοί , οι απαγωγοί και οι ενδιάμεσοι ή συνδετικοί νευρώνες. Οι προσαγωγοί μεταφέρουν την πληροφορία από τους ιστούς και τα όργανα του ανθρωπίνου σώματος προς το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) ενώ οι απαγωγοί νευρώνες αντίθετα μεταφέρουν το σήμα από το ΚΝΣ προς δραστικά κύτταρα όπως τα μυικά. Οι ενδιάμεσοι νευρώνες συνδέουν άλλους νευρώνες μεταξύ τους μέσα στο ΚΝΣ. Υπολογίζεται ότι σε κάθε προσαγωγό νευρώνα που συνδέεται με το ΚΝΣ αντιστοιχούν 10 απαγωγοί και 200.000 ενδιάμεσοι νευρώνες. Κατ' επέκταση στην πλειονότητα τους οι νευρώνες είναι συνδετικοί [9].

Τα νευρογλοιακά κύτταρα περισσότερο υποβοηθούν τη λειτουργία των νευρώνων αλλά εξυπηρετούν και σε άλλες λειτουργίες που αφορούν την ανάπτυξη και την ωρίμανση του εγκεφάλου ενώ παίζουν και σημαντικό ρόλο στην αναδόμηση και επιδιόρθωση έπειτα από κάποια βλάβη. Υπάρχουν τέσσερα είδη νευρογλοιακών κυττάρων ή, διαφορετικά, κυττάρων γλοίας [1]. Τα ολιγοδενδροκύτταρα είναι μια κατηγορία κυττάρων γλοίας τα οποία εκτείνουν αποφυάδες που περιτυλίγουν τους νευράξονες μερικών νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτές οι προεκτάσεις είναι πλούσιες σε μυελίνη, μια λιπαρή μονωτική ουσία. Τα έλυτρα μυελίνης που σχηματίζονται αυξάνουν την ταχύτητα και την αποδοτικότητα της αγωγής. Μια δεύτερη κατηγορία είναι τα κύτταρα Schwann τα οποία εκτελούν μια παρόμοια λειτουργία στο περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Κάθε κύτταρο Schwann συγκροτεί ένα τμήμα του ελύτρου μυελίνης που περιβάλλει τον νευράξονα ενός νευρώνα, εν αντιθέσει με το ολιγοδενδροκύτταρο το οποίο παρέχει διάφορα τμήματα ελύτρου μυελίνης, συχνά σε περισσότερους από έναν νευράξονες. Μια άλλη σημαντική διαφορά μεταξύ κυττάρων Schwann και ολιγοδενδροκυττάρων είναι ότι μόνο τα κύτταρα Schwann μπορούν να καθοδηγήσουν την αναγέννηση νευραξόνων (επιδιόρθωση) μετά από βλάβη. Για το λόγο αυτό και η αποτελεσματική αναγέννηση νευραξόνων στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών περιορίζεται στο ΠΝΣ. Τα μικρογλοιακά κύτταρα είναι μια τρίτη κατηγορία κυττάρων της γλοίας. Τα μικρογλοιακά αποκρίνονται σε τραυματισμό ή σε ασθένεια πολλαπλασιαζόμενα, εγκολπώνοντας κυτταρικά υπολείμματα και πυροδοτώντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Τα αστροκύτταρα είναι η τέταρτη κατηγορία κυττάρων της γλοίας. Είναι τα μεγαλύτερα και ονομάζονται έτσι επειδή έχουν σχήμα αστεριού. Οι προεκβολές με μορφή βραχιόνων μερικών αστροκυττάρων καλύπτουν τις εξωτερικές επιφάνειες των αιμοφόρων αγγείων που διασχίζουν τον εγκέφαλο σχηματίζουν επίσης επαφές με σώματα νευρικών κυττάρων. Αυτά τα ιδιαίτερα αστροκύτταρα διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη μετακίνηση χημικών ουσιών από το αίμα στους νευρώνες του ΚΝΣ, όμως άλλα αστροκύτταρα εκτελούν ποικίλες διαφορετικές λειτουργίες [10].

1.3 Υποσυστήματα νευρικού συστήματος

Το νευρικό σύστημα των σπονδυλωτών επομένως και του ανθρώπου υποδιαιρείται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Σε γενικές γραμμές, το ΚΝΣ είναι το τμήμα του νευρικού συστήματος που βρίσκεται μέσα στο κρανίο και τη σπονδυλική στήλη. Αντίστοιχα το ΠΝΣ είναι το τμήμα που βρίσκεται έξω από το κρανίο και τη σπονδυλική στήλη. Το ΚΝΣ αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Ο εγκέφαλος είναι το τμήμα του ΚΝΣ που βρίσκεται στο κρανίο ενώ ο νωτιαίος μυελός είναι το τμήμα που βρίσκεται στη σπονδυλική στήλη. Το ΠΝΣ υποδιαιρείται στο σωματικό νευρικό σύστημα (ΣΜΣ) και το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ). Το ΣΜΣ είναι το τμήμα του ΠΝΣ που αλληλεπιδρά με το εξωτερικό περιβάλλον. Αποτελείται από προσαγωγά νεύρα που μεταφέρουν αισθητικά σήματα από το δέρμα, τους σκελετικούς μυς, τους συνδέσμους, τα μάτια, τα αυτιά και τα λοιπά, προς το ΚΝΣ και απαγωγά νεύρα που μεταφέρουν κινητικά σήματα από το ΚΝΣ στους σκελετικούς μυς. Το ΑΝΣ είναι το τμήμα του ΠΝΣ που ρυθμίζει το εσωτερικό περιβάλλον του σώματος. Αποτελείται από τα προσαγωγά νεύρα που μεταφέρουν αισθητικά σήματα από τα εσωτερικά όργανα στο ΚΝΣ και τα απαγωγά νεύρα που μεταφέρουν κινητικά σήματα από το ΚΝΣ στα εσωτερικά όργανα. Το ΑΝΣ έχει δύο είδη απαγωγών νεύρων: τα συμπαθητικά και τα παρασυμπαθητικά. Η συμβατική θεώρηση των αντίστοιχων λειτουργιών των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών συστημάτων τονίζει τρεις σημαντικές αρχές [11] :

- Τα συμπαθητικά νεύρα υποκινούν, οργανώνουν και κινητοποιούν ενεργειακούς πόρους σε απειλητικές καταστάσεις, ενώ τα παρασυμπαθητικά νεύρα δρουν ώστε να διατηρήσουν την ενέργεια.
- Κάθε αυτόνομο όργανο στόχος δέχεται αντιτιθέμενες συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές πληροφορίες, και επομένως ότι η δραστηριότητά του ελέγχεται από τα σχετικά επίπεδα συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής δραστηριότητας.
- Οι συμπαθητικές αλλαγές είναι ενδεικτικές ψυχολογικής διέγερσης, ενώ οι παρασυμπαθητικές αλλαγές είναι ενδεικτικές ψυχολογικής χαλάρωσης.

Τα περισσότερα από τα νεύρα του ΠΝΣ προβάλλουν από το νωτιαίο μυελό, αλλά υπάρχουν 12 εξαιρέσεις που είναι τα 12 ζευγάρια κρανιακών νεύρων, τα οποία προβάλλουν από τον εγκέφαλο. Αυτά αριθμούνται κατά σειρά από μπρος προς τα πίσω. Τα κρανιακά νεύρα περιλαμβάνουν τα καθαρώς αισθητικά νεύρα όπως τα οσφρητικά νεύρα (I) και τα οπτικά νεύρα (II), αλλά τα πιο πολλά περιέχουν και αισθητικές και κινητικές ίνες. Το μακρύτερο κρανιακό νεύρο είναι το πνευμονογαστρικό νεύρο (X), το οποίο περιέχει κινητικές και αισθητικές ίνες που κατευθύνονται προς και από το έντερο. Οι λειτουργίες των διάφορων κρανιακών νεύρων συχνά αξιολογούνται από τους νευρολόγους καθώς αποτελούν τη βάση για κάποια διάγνωση. Επειδή οι λειτουργίες και οι θέσεις των κρανιακών νεύρων είναι συγκεκριμένες, η δυσλειτουργία τους παρέχει άριστες ενδείξεις για τη θέση και την έκταση όγκων και άλλων παθολογικών καταστάσεων του εγκεφάλου.

1.4 Προστασία νευρικού συστήματος

Ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός είναι τα πιο προφυλαγμένα όργανα στο σώμα. Περιβάλλονται από οστά και καλύπτονται από τρεις προστατευτικές μεμβράνες, τις τρεις μήνιγγες. Η εξωτερική μήνιγγα είναι μια σκληρή μεμβράνη που αποκαλείται σκληρή μήνιγγα (*dura mater*). Ακριβώς κάτω από τη σκληρή μήνιγγα είναι η λεπτή αραχνοειδής μήνιγγα. Κάτω από την αραχνοειδή μήνιγγα υπάρχει ένα κενό διάστημα αποκαλούμενο υπαραχνοειδής χώρος, ο οποίος περιέχει πολλά μεγάλα αιμοφόρα αγγεία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό και κάτω από αυτόν βρίσκεται η ενδότερη μήνιγγα, η λεπτεπίλεπτη λεπτή μήνιγγα (*pia mater*), η οποία προσκολλάται στην επιφάνεια του ΚΝΣ.

Επίσης προστατευτικό για το ΚΝΣ είναι το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ), το οποίο γεμίζει τον υπαραχνοειδή χώρο, τον κεντρικό διάυλο του νωτιαίου μυελού, και τις κοιλίες του εγκεφάλου. Ο κεντρικός (νωτιαίος) διάυλος είναι ένα μικρό κεντρικό κανάλι που διατρέχει κατά μήκος το νωτιαίο μυελό. Οι εγκεφαλικές κοιλίες είναι οι τέσσερις μεγάλες εσωτερικές κοιλότητες του εγκεφάλου: οι δύο πλάγιες κοιλίες, η τρίτη κοιλία, και η τέταρτη κοιλία. Ο υπαραχνοειδής χώρος, ο κεντρικός διάυλος και οι εγκεφαλικές κοιλίες επικοινωνούν μέσω μιας σειράς ανοιγμάτων διαμορφώνοντας μια ενιαία δεξαμενή. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στηρίζει τον εγκέφαλο και μειώνει την ένταση σε περιπτώσεις πρόσκρουσης[11].

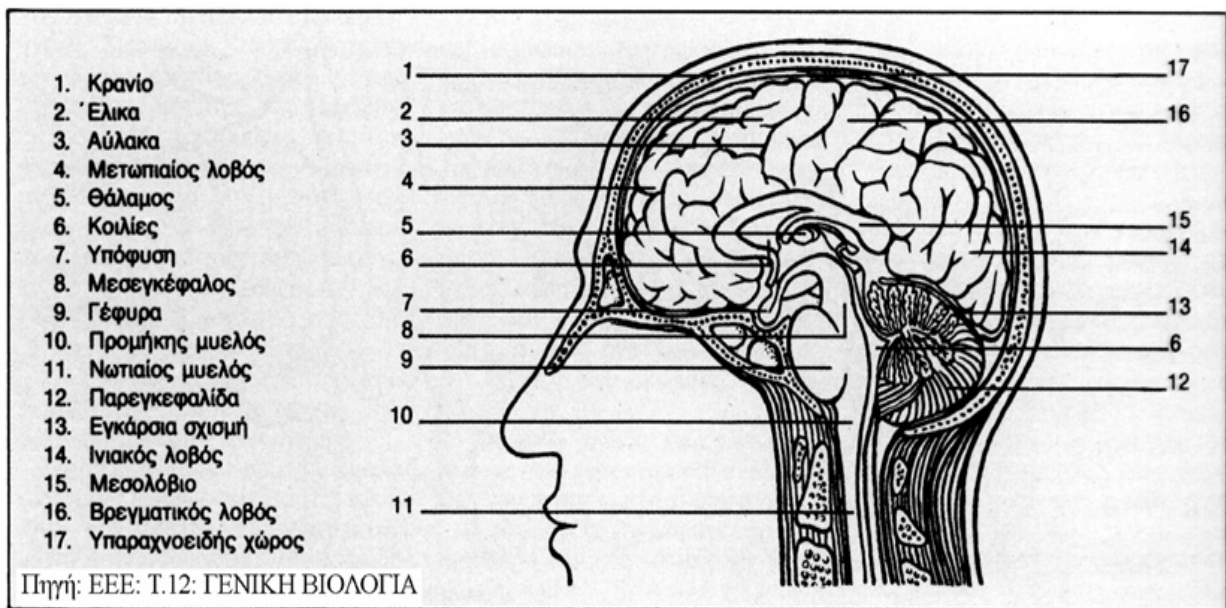
Ο αιματο-εγκεφαλικός φραγμός, τέλος, πρόκειται για ένα φαινόμενο συνέπεια της ιδιαίτερης δομής των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων. Στο υπόλοιπο του σώματος, τα κύτταρα που συγκροτούν τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων στοιβάζονται χαλαρά. Κατά συνέπεια, τα περισσότερα μόρια εύκολα διαπερνούν διαμέσου αυτών στον περιβάλλοντα ιστό. Στον εγκέφαλο αντίθετα τα κύτταρα των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων στοιβάζονται σε πυκνή διάταξη, δημιουργώντας κατά συνέπεια ένα εμπόδιο στη δίοδο πολλών μορίων, ιδιαίτερα πρωτεϊνών και άλλων μεγάλων μορίων. Ο αιματο-εγκεφαλικός φραγμός όμως δεν εμποδίζει τη δίοδο όλων των μεγάλων μορίων. Μερικά μεγάλα μόρια που είναι κρίσιμα για τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου (πχ. η γλυκόζη) μεταφέρονται ενεργά διαμέσου των τοιχωμάτων των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων [3].

1.5 Υποδιαιρέσεις ενήλικου εγκεφάλου

Οι πέντε κύριες υποδιαιρέσεις του ενήλικου εγκεφάλου είναι τελικός, ο διάμεσος, ο μέσος, ο οπίσθιος και ο έσχατος εγκέφαλος [11]. Οι τελευταίες τέσσερις αναφέρονται συχνά από κοινού ως εγκεφαλικό στέλεχος.

Ο έσχατος εγκέφαλος είναι το πιο ουραίο τμήμα του εγκεφάλου. Αποτελείται από τον προμήκη μυελό (*medulla oblongata*) και το κάτω τριτημόριο της τέταρτης κοιλίας. Ο προμήκης μυελός αποτελεί συνέχεια του νωτιαίου μυελού προς τον εγκέφαλο ενώ τα όρια μεταξύ τους δεν είναι σαφή. Αποτελεί επίσης κέντρο ή ενδιάμεσο σταθμό της κινητικής οδού, καθώς και κέντρο ρύθμισης σημαντικού αριθμού ζωτικών λειτουργιών. Περιέχει τα κέντρα που αφορούν την

λειτουργία του αναπνευστικού, της ρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας, την πρόληψη της τροφής αλλά και προστατευτικών αντανακλαστικών .



Εικόνα 2 : Οι κυριότερες ανατομικές δομές του εγκεφάλου

Ο οπίσθιος εγκέφαλος περικλείει πολλές ανιούσες και κατιούσες οδούς και μέρος του δικτυωτού σχηματισμού. Αυτές οι δομές δημιουργούν μια διόγκωση στην κοιλιακή επιφάνεια του εγκεφαλικού στελέχους, που καλείται γέφυρα. Η γέφυρα είναι το ένα κύριο τμήμα του οπίσθιου εγκεφάλου. Το άλλο είναι η παρεγκεφαλίδα μια μεγάλη πτυχωτή δομή στη ραχιαία επιφάνεια του εγκεφαλικού στελέχους. Πρόκειται για σημαντική αισθητικό-κινητική δομή. Η παρεγκεφαλιδική βλάβη διαταράσσει την ικανότητα ελέγχου των κινήσεων με ακρίβεια και την προσαρμογή τους στις μεταβαλλόμενες συνθήκες. Εντούτοις, το γεγονός ότι η παρεγκεφαλιδική βλάβη προκαλεί επίσης ποικίλα γνωστικά ελλείμματα σημαίνει ότι οι λειτουργίες της παρεγκεφαλίδας δεν περιορίζονται μόνο στον αισθητικό-κινητικό έλεγχο.

Ο μέσος εγκέφαλος αποτελείται από την καλύπτρα και το τετράδυμο πέταλο. Το τετράδυμο πέταλο είναι η ραχιαία επιφάνεια του μέσου εγκεφάλου. Η καλύπτρα είναι το τμήμα του μέσου εγκεφάλου που βρίσκεται κοιλιακά του τετράδυμου πετάλου. Εκτός από το δικτυωτό σχηματισμό και τις διερχόμενες οδούς, η καλύπτρα περικλείει τρεις ζωνόχρωμες δομές που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους βιοψυχολόγους : την περιωδραγωγό φαιά ουσία, τη μέλαινα ουσία και τον ερυθρό πυρήνα. Η περιωδραγωγός φαιά ουσία είναι η φαιά ουσία που βρίσκεται γύρω από τον υδραγωγό του εγκεφάλου, τον αγωγό που συνδέει την τρίτη με την τέταρτη κοιλία. Έχει ειδικό ενδιαφέρον λόγω του ρόλου της στη μεσολάβηση των αναλγητικών δράσεων των οπιοειδών φαρμάκων. Η μέλαινα ουσία και ο ερυθρός πυρήνας είναι και οι δύο σημαντικά τμήματα του αισθητικο-κινητικού συστήματος.

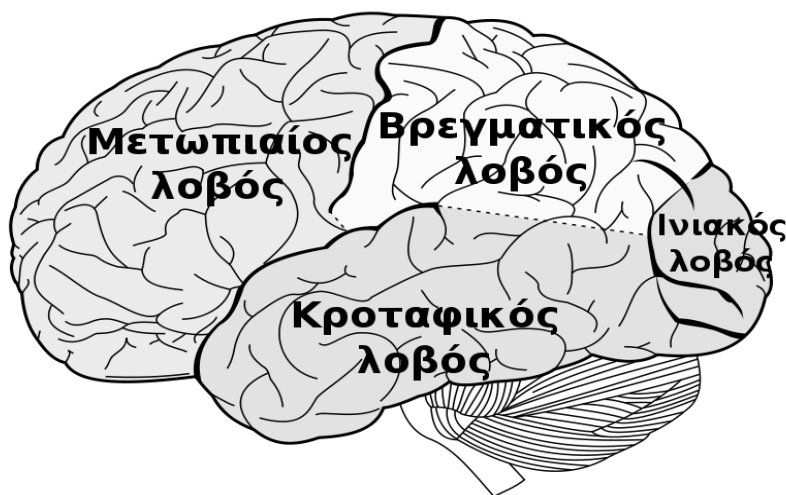
Ο διάμεσος εγκέφαλος αποτελείται κυρίως από δύο δομές : το θάλαμο και τον υποθάλαμο. Ο θάλαμος είναι η μεγάλη δομή που αποτελείται από δύο λοβούς και συγκροτεί την κορυφή του εγκεφαλικού στελέχους. Ο κάθε λοβός βρίσκεται εκατέρωθεν της τρίτης κοιλίας και οι δύο λοβοί ενώνονται με τη διάμεση ουσία (μεσοθαλάμια σύνδεση), που διέρχεται μέσω της κοιλίας. Ορατά στην επιφάνεια του θαλάμου είναι λευκά πέταλα (στιβάδες) που αποτελούνται από εμμύελους νευράξονες. Ο θάλαμος περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά ζευγάρια πυρήνων, το μεγαλύτερο μέρος των οποίων προβάλλει στο φλοιό. Μερικοί είναι αισθητικοί πυρήνες αναμετάδοσης - πυρήνες που λαμβάνουν σήματα από αισθητικούς υποδοχείς, τα επεξεργάζονται και τα διαβιβάζουν στη συνέχεια στις κατάλληλες περιοχές του αισθητικού φλοιού [12]. Είναι πλέον σαφές ότι οι αισθητικοί πυρήνες αναμετάδοσης δεν αποστέλλουν μόνο σήματα αλλά δέχονται επίσης σήματα ανατροφοδότησης από τις περισσότερες περιοχές του φλοιού στις οποίες προβάλλουν. Ο υποθάλαμος βρίσκεται ακριβώς κάτω από τον πρόσθιο θάλαμο, όπως υποδηλώνει και το όνομα του. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση διάφορων συμπεριφορών κινητοποίησης. Ασκεί τις δράσεις του εν μέρει με τη ρύθμιση της απελευθέρωσης ορμονών από την υπόφυση, η οποία κρέμεται κάτω από την κοιλιακή επιφάνεια του εγκεφάλου.

Εκτός από την υπόφυση, δύο άλλες δομές εμφανίζονται στην κάτω επιφάνεια του υποθάλαμο: το οπτικό χιάσμα και τα μαστία. Το οπτικό χιάσμα είναι το σημείο στο οποίο ενώνονται τα οπτικά νεύρα που προέρχονται από κάθε μάτι. Ο σχηματισμός με τη μορφή του Χ δημιουργείται επειδή μερικοί από τους νευράξονες του οπτικού νεύρου διέρχονται στην άλλη πλευρά του εγκεφάλου μέσω του οπτικού χιάσματος. Τα μαστία, που θεωρούνται συχνά ως μέρος του υποθαλάμου, είναι ένα ζευγάρι σφαιρικών πυρήνων που βρίσκονται στην κάτω επιφάνεια του υποθαλάμου, ακριβώς πίσω από την υπόφυση.

Ο τελικός εγκέφαλος, το μεγαλύτερο τμήμα του ανθρώπινου εγκεφάλου, διαμεσολαβεί για τις πιο σύνθετες λειτουργίες του εγκεφάλου. Αποτελείται από τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια τα οποία καλύπτονται από ένα στρώμα ιστού που καλείται εγκεφαλικός φλοιός. Ο ανθρώπινος εγκεφαλικός φλοιός έχει πάχος 2-4mm και διαδραματίζει κεντρικό ρόλο σε όλες τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες όπως η μνήμη, η προσοχή, η αντίληψη, η σκέψη, η γλώσσα και η συνείδηση ενώ διακρίνεται σε φαιά και λευκή ουσία. Η φαιά ουσία είναι τα σώματα των νευρώνων και οι μη-μυελινωμένες ίνες τους ενώ η λευκή ουσία που βρίσκεται κάτω από τη φαιά ουσία αποτελείται από τους μυελινωμένους άξονες που συνδέουν διαφορετικές περιοχές του ΚΝΣ. Στους ανθρώπους, ο εγκεφαλικός φλοιός είναι έντονα πτυχωτός. Οι πτυχώσεις έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιφάνειας του εγκεφαλικού φλοιού χωρίς αύξηση του γενικού όγκου του εγκεφάλου. Οι μεγάλες εγκοπές σ' έναν πτυχωτό φλοιό καλούνται σχισμές και οι μικρές καλούνται αύλακες. Τα επάρματα μεταξύ σχισμών και αυλάκων καλούνται έλικες. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια διαχωρίζονται σχεδόν πλήρως από τη μεγαλύτερη των σχισμών : τη διαμήκη σχισμή. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια συνδέονται άμεσα μόνο μέσω μερικών οδών που διέρχονται από τη διαμήκη σχισμή. Αυτές οι οδοί που συνδέουν τα ημισφαίρια καλούνται εγκεφαλικοί σύνδεσμοι με μεγαλύτερο αυτών το μεσολόβιο.

1.6 Λοβοί εγκεφαλικού φλοιού

Δύο κύρια σημεία αναφοράς στην πλευρική επιφάνεια κάθε ημισφαιρίου είναι η κεντρική αύλακα και η πλάγια σχισμή. Αυτές οι αύλακες μερικώς χωρίζουν κάθε ημισφαίριο σε τέσσερις λοβούς : το μετωπιαίο λοβό, το βρεγματικό λοβό, τον κροταφικό λοβό και τον ινιακό λοβό. Μεταξύ των μεγαλύτερων ελίκων είναι η προκεντρική έλικα, η μετακεντρική έλικα, και η άνω κροταφική έλικα, οι οποίες βρίσκονται στο μετωπιαίο, στο βρεγματικό και κροταφικό λοβό αντίστοιχα [13].



Εικόνα 3 : Οι τέσσερις μεγάλοι λοβοί του εγκεφαλικού φλοιού

Η κύρια λειτουργία του ινιακών λοβών είναι αρκετά απροκάλυπτη. Οι άνθρωποι βασιζόμαστε σε μεγάλο βαθμό στην ανάλυση των οπτικών πληροφοριών που καθοδηγούν τη συμπεριφορά μας και ο ινιακός φλοιός αλλά και μεγάλες περιοχές του γειτονικού φλοιού σχετίζονται με την εκτέλεση αυτής της λειτουργίας.

Στον βρεγματικό λοβό υπάρχουν δύο μεγάλες λειτουργικές περιοχές. Η μετακεντρική έλικα αναλύει τις αισθήσεις που προέρχονται από το σώμα (πχ μέσω αφής), ενώ οι υπόλοιπες περιοχές του φλοιού στα πίσω τμήματα των βρεγματικών λοβών παίζουν ρόλο στην αντίληψη της θέσης τόσο των αντικειμένων όσο και του σώματος μας και στην κατεύθυνση της προσοχής μας.

Ο φλοιός του κροταφικού λοβού έχει τρεις γενικές λειτουργικές περιοχές. Η άνω κροταφική έλικα εμπλέκεται στην ακοή και γλώσσα, η κάτω κροταφική έλικα αναγνωρίζει σύνθετα οπτικά σχήματα ενώ το έσω τμήμα του κροταφικού λοβού (που δε διακρίνεται συνήθως από τη έξω πλευρά) είναι σημαντικό για ορισμένες μορφές μνήμης.

Τέλος, ο μετωπιαίος λοβός έχει δύο διακριτές λειτουργικές περιοχές. Η προκεντρική έλικα και ο γειτονικός μετωπιαίος φλοιός έχει κινητική λειτουργία, ενώ ο μετωπιαίος φλοιός που βρίσκεται μπροστά από τον κινητικό φλοιό εκτελεί σύνθετες γνωσιακές λειτουργίες, όπως σχεδιασμός διαδοχικών αποκρίσεων, εκτίμηση των αποτελεσμάτων δυνητικών σχημάτων συμπεριφοράς και υπολογισμός της σημασίας της συμπεριφοράς των άλλων [11].

1.7 Άλλες ανατομικές δομές

Περίπου το 90% του ανθρώπινου εγκεφαλικού φλοιού είναι νεοφλοιός (νεοχιτώνιο). Πρόκειται για φλοιό οργανωμένο σε έξι στιβάδες που εμφανίσθηκε σχετικά πρόσφατα κατά την πορεία της εξέλιξης. Συμβατικά, οι στιβάδες του νεοφλοιού είναι αριθμημένες από το I έως το VI [14], ξεκινώντας από την επιφάνεια. Ο ιππόκαμπος είναι μια σημαντική περιοχή του φλοιού που δεν είναι νεοφλοιός και έχει μόνο τρεις στιβάδες. Ο ιππόκαμπος βρίσκεται στο έσω όριο του εγκεφαλικού φλοιού καθώς αναδιπλώνεται στον έσω κροταφικό λοβό. Αν και ένα μεγάλο μέρος του υποφλοιικού τμήματος του τελικού εγκεφάλου αποτελείται από τους νευράξονες που προβάλλουν προς και από το νεοφλοιό, υπάρχουν διάφορες μεγάλες υποφλοιικές ομάδες πυρήνων. Μερικοί από αυτούς θεωρούνται μέρος είτε του μεταιχμιακού συστήματος είτε του κινητικού συστήματος των βασικών γαγγλίων.

Το μεταιχμιακό σύστημα είναι ένα κύκλωμα από δομές που βρίσκονται περίπου στο μέσον του εγκεφάλου και περιβάλλουν ως δακτύλιος το θάλαμο. Το μεταιχμιακό σύστημα εμπλέκεται στη ρύθμιση συμπεριφορών που σχετίζονται με κίνητρα, όπου συμπεριλαμβάνονται η φυγή, η λήψη τροφής, η μάχη και η σεξουαλική συμπεριφορά. Κάποιες από τις δομές που αποτελούν το μεταιχμιακό σύστημα είναι τα μαστία, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή, η ψαλίδα, η έλικα του προσαγωγίου και το διάφραγμα.

Τα βασικά γάγγλια (ή βασικοί πυρήνες) είναι μια ομάδα από πυρήνες στον εγκέφαλο που διασυνδέονται με τον εγκεφαλικό φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Οι βασικοί αυτοί πυρήνες είναι ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος τα οποία συνδέονται με μια σειρά νευρικών ινών και καλούνται απο κοινού ραβδωτό, η ωχρά σφαίρα, ο υποθαλαμικός πυρήνας και η μέλαινα ουσία. Τα βασικά γάγγλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκτέλεση εκούσιων κινητικών απαντήσεων. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι μια οδός που ξεκινά από τη μέλαινα ουσία του μέσου εγκεφάλου και προβάλλει στο ραβδωτό. Η νόσος Parkinson, μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ακαμψία, τρόμο και αδυναμία εκούσιας κίνησης, συνδέεται με την εκφύλιση αυτής της οδού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Μέχρι την ανάπτυξη των πιο πρόσφατων απεικονιστικών μεθόδων ο μόνος τρόπος για να μελετηθεί η δομή και η λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου ήταν η εξέταση ατόμων που είχαν υποστεί κάποιου είδους βλάβη, όπως ισχαιμικό επεισόδιο. Αυτές οι αρχικές μελέτες έδειξαν για πρώτη φορά την ύπαρξη τοπικότητας όσον αφορά τις διάφορες εγκεφαλικές λειτουργίες. Φυσικά υπήρχαν σοβαρές δυσκολίες ώστε τα αποτελέσματα τέτοιων ερευνών να επαληθευθούν αξιόπιστα σε αντίστοιχα υγιή άτομα. Υπήρχε λοιπόν η ανάγκη για απευθείας μελέτη της λειτουργικής απεικόνισης της εγκεφαλικής δραστηριότητας υγιών ατόμων. Η ραγδαία πρόοδος του τομέα της Ιατρικής Απεικόνισης τις τελευταίες τρεις περίπου δεκαετίες έθεσε τις βάσεις για αρκετές νέες δυνατότητες προσέγγισης της μελέτης αυτής. Ο κλάδος της Λειτουργικής Νευροαπεικόνισης, ο οποίος δομήθηκε πάνω σε διεπιστημονική συμβολή από τις περιοχές της Νευροανατομίας, της Νευροφυσιολογίας, της Φυσικής και των Μαθηματικών αλλά και της πληροφορικής προτείνει τέτοιες τεχνολογικές μεθόδους απεικόνισης της εγκεφαλικής δραστηριοποίησης. Μερικές από τις πιο γνωστές μεθόδους που αναπτύχθηκαν είναι η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου (Positron Emission Tomography, PET), η Ηλεκτροεγκεφαλογραφία (Electroencephalography, EEG), η Μαγνητοεγκεφαλογραφία (Magnetoencephalography, MEG) και η Απεικόνιση Υπέρυθρης Φασματοσκοπίας (Near Infrared Spectroscopic Imaging, NIRSI). Μερικές από τις προαναφερθείσες μεθόδους απεικόνισης εντοπίζουν ενδοκρανιακές μεταβολές αιματικής ροής σχετιζόμενες με τη νευρωνική δραστηριότητα. Μία ακόμα τέτοια μέθοδος είναι και η λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) η οποία αποτελεί το βασικό άξονα μελέτης της παρούσας εργασίας. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στις αρχές του της απλής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (ΑΜΣ) που θα αναλυθούν παρακάτω.

2.1 Βασικές αρχές ΑΜΣ

2.1.1 MR πυρήνες

Οι βασικές αρχές της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI) βασίζονται στο φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) που οφείλεται με τη σειρά του στην περιστρεφόμενη κίνηση συγκεκριμένων πυρήνων που υπάρχουν στους βιολογικούς ιστούς. Αυτοί είναι γνωστοί ως MR ενεργοί πυρήνες. Οι πυρήνες αυτοί χαρακτηρίζονται από την τάση να ευθυγραμμίζουν τους άξονές περιστροφής τους σε ένα εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Λόγω της ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής, οι πυρήνες που έχουν φορτίο και περιστρέφονται αποκτούν μαγνητική ροπή και μπορούν να ευθυγραμμιστούν με ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 , λειτουργώντας έπειτα σαν ιδιοπεριστρεφόμενοι ραβδόμορφοι

μαγνήτες. Η ευθυγράμμιση αυτή μπορεί να μετρηθεί με το σύνολο των πυρηνικών μαγνητικών ροπών και εκφράζεται με ένα συνολικό διάνυσμα. Η ισχύς της συνολικής μαγνητικής ροπής είναι συγκεκριμένη για κάθε πυρήνα και καθορίζει την ευαισθησία του μαγνητικού συντονισμού. Οι πιο σημαντικοί ενεργοί πυρήνες των βιολογικών ιστών είναι οι ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P [15].

Οι πυρήνες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μία εκ των δύο κατηγοριών σύμφωνα με τον κβαντικό αριθμό των spin τους. Ο κβαντικός αριθμός spin είναι ακέραιος για πυρήνες με ζυγούς μαζικούς αριθμούς και ημιακέραιος για πυρήνες με περιττούς μαζικούς αριθμούς. Οι πυρήνες που έχουν άρτιο μαζικό αριθμό θεωρούνται αφόρτιστοι και τα διανύσματα των spin τους διατάσσονται άτακτα στο χώρο με αποτέλεσμα το σύνολο των spin ενός συνόλου τέτοιων πυρήνων να είναι μηδέν με επακόλουθο να μην παράγουν σήμα MR. Αντίθετα, οι πυρήνες με περιττό αριθμό πρωτονίων ή νετρονίων θεωρούνται φορτισμένοι [16].

2.1.2 Μετάπτωση – Συχνότητα Larmor

Ο πυρήνας υδρογόνου παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, διότι είναι ο MR ενεργός πυρήνας που χρησιμοποιείται στο κλινικό MRI, διότι βρίσκεται σε μεγάλη αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό. Αποτελείται από ένα πρωτόνιο, το οποίο δημιουργεί σχετικά μεγάλη μαγνητική διπολική ροπή. Το μαγνητικό πεδίο του πρωτονίου δρα σαν μικρός μαγνήτης με βόρειο και νότιο πόλο ίδιας ισχύς. Η μαγνητική διπολική ροπή του κάθε πυρήνα έχει ιδιότητες διανύσματος, όπως μέγεθος και κατεύθυνση. Σε απουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου οι μαγνητικές διπολικές ροπές των πρωτονίων προσανατολίζονται τυχαία. Όταν εφαρμοστεί εξωτερικό ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο οι μαγνητικές ροπές των πρωτονίων ευθυγραμμίζονται με αυτό το μαγνητικό πεδίο. Στην πραγματικότητα οι ροπές των πρωτονίων, δεν προσανατολίζονται απλά παράλληλα ή αντιπαράλληλα με τις δυναμικές γραμμές του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου. Η κίνηση που εκτελούν είναι μία περιστροφική κίνηση που μοιάζει με αυτή της σβούρας και ονομάζεται μετάπτωση. Η συχνότητα μετάπτωσης των πρωτονίων, δηλαδή η ταχύτητα με την οποία τα πρωτόνια περιστρέφονται γύρω από το B_0 , είναι ανάλογη του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και δίνεται από την εξίσωση Larmor : $\omega_0 = \gamma B_0$ όπου γ είναι σταθερά που ονομάζεται γυρομαγνητικός λόγος και ισούται με $2,7 \times 10^8 \text{ rad/s}$ ή $42,57 \text{ Mhz/T}$ για το υδρογόνο.

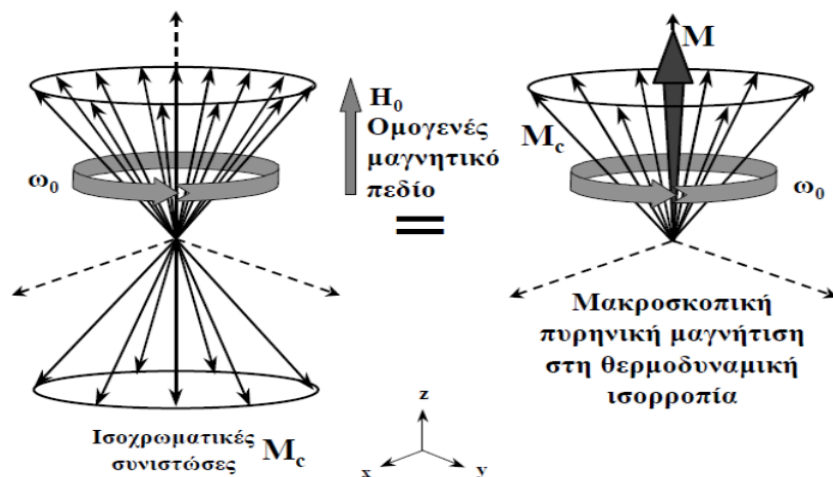
Επομένως, όλα τα πρωτόνια σε μαγνητικό πεδίο ίδιας έντασης μεταπίπτουν στην ίδια συχνότητα Larmor ω_0 όχι σε μια οποιαδήποτε συχνότητα. Αυτό είναι γνωστό ως συνθήκη συντονισμού. Διαφορετικοί MR ενεργοί πυρήνες έχουν διαφορετικούς γυρομαγνητικούς λόγους και γι' αυτό έχουν διαφορετικές συχνότητες μετάπτωσης στην ίδια ένταση μαγνητικού πεδίου. Τέλος, όπως είναι φυσικό το υδρογόνο έχει διαφορετική συχνότητα μετάπτωσης σε διαφορετικές εντάσεις πεδίων. Μερικές χαρακτηριστικές περιπτώσεις εντάσεων μαγνητικού πεδίου που χρησιμοποιούνται στη πράξη να είναι σε μT τα $127,71 \text{ MHz}$ ενώ σε $1,5 \text{ T}$ συχνότητα Larmor $63,86 \text{ MHz}$ [17]

2.1.3 Συνολική μαγνήτιση

Η ιδιοπεριστροφή του πρωτονίου είναι κβαντισμένο μέγεθος επομένως όταν αυτό υποβληθεί σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο η ροπή το αναγκάζει να μεταπίπτει σε μία από τις δύο ενεργειακές καταστάσεις. Η μια κατάσταση είναι, σχεδόν, παράλληλα με το κύριο μαγνητικό πεδίο και είναι γνωστή ως spin-up. Η άλλη κατάσταση είναι αντί-παράλληλα με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και ονομάζεται spin-down. Εφόσον το μικροσκοπικό μαγνητικό πεδίο του πρωτονίου βρίσκεται σε γωνία με το εξωτερικό πεδίο, η άκρη του διανύσματος καταγράφει έναν κύκλο (μεταπτωτικό μονοπάτι) γύρω από την κατεύθυνση του πεδίου. Το πρωτόνιο ανάλογα πόση ενέργεια έχει θα καθορίσει και ποια κατεύθυνση θα έχει η μετάπτωσή του. Η αντί-παράλληλη κατεύθυνση (διεγερμένη κατάσταση) απαιτεί ελαφρώς περισσότερη ενέργεια από την παράλληλη κατεύθυνση (μηδενική ή σταθερή κατάσταση). Τα πρωτόνια, όμως, μπορούν να μεταπηδήσουν μεταξύ των δύο καταστάσεων απλά αποκτώντας ή χάνοντας ενέργεια με τη μορφή φωτονίου. Η διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο καταστάσεων είναι ανάλογη της έντασης του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B_0 και της θερμοκρασίας. Έτσι μπορούμε να υπολογίσουμε αυτή τη διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο καταστάσεων καθώς και τη συχνότητα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας (φωτόνιο) που απαιτείται η οποία είναι η συχνότητα Larmor. Αυτό σημαίνει ότι η συχνότητα μετάπτωσης του πρωτονίου σε ένα μαγνητικό πεδίο είναι η ίδια με τη συχνότητα της ακτινοβολίας που απαιτείται για να προκαλέσει μεταφορά του πρωτονίου μεταξύ των δύο καταστάσεων.

Στην θερμοδυναμική ισορροπία τα πρωτόνια είναι όλα εκτός φάσης το ένα με το άλλο και έτσι τα διανύσματα των μαγνητικών ροπών είναι ομοιόμορφα κατανεμημένα γύρω από το μεταπτωτικό μονοπάτι. Εφόσον υπάρχουν τεράστιο πλήθος πρωτονίων στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς αποτελούμαστε κυρίως από νερό, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι κάθε ένα διάνυσμα θα αντιπροσωπεύει τη μέση μαγνητική ροπή μιας μεγάλης ομάδας πρωτονίων που όλα θα μεταπίπτουν στην ακριβώς ίδια συχνότητα, αντί τη μαγνητική ροπή ενός πρωτονίου. Αυτό μερικές φορές αναφέρεται ως «ισοχρωματική» M_c των πρωτονίων ή «spin».

Το αθροιστικό διάνυσμα των μαγνητικών ροπών μιας ομάδας πυρήνων ονομάζεται συνολική μαγνήτιση M , η οποία είναι παράλληλη με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 , όπου συμβατικά την θεωρούμε την z-κατεύθυνση, διότι πάντα υπάρχει ένα πλεόνασμα πρωτονίων προς αυτή την κατεύθυνση. Η συνολική μαγνήτιση M των περιστρεφόμενων πρωτονίων μπορεί να χωριστεί σε δύο ορθογώνιες συνιστώσες. Μία διαμήκη ή z-συνιστώσα και μια κάθετη συνιστώσα που βρίσκεται στο επίπεδο x-y. Η μετάπτωση αντιστοιχεί στην περιστροφή της κάθετης συνιστώσας σχετικά με τον διαμήκη άξονα. Μέσα στο μαγνητικό πεδίο B_0 , υπάρχουν περισσότερα spin παράλληλα με το πεδίο (κατάσταση χαμηλής ενέργειας) από spin αντί-παράλληλα με το εξωτερικό πεδίο (κατάσταση υψηλής ενέργειας), λόγω αυτής της μικρής υπέρβασης ο μακροσκοπικός μαγνητισμός, έχει μια διαμήκη συνιστώσα παράλληλη με το πεδίο. Καθώς τα spin δεν περιστρέφονται σε φάση στην θερμοδυναμική τους ισορροπία, το άθροισμα όλων των μικροσκοπικών κάθετων μαγνητισμών του κάθε spin είναι μια μηδενική εγκάρσια μικροσκοπική μαγνήτιση [18].



Εικόνα 4 : Συνολική Μαγνήτιση M , ισοχρωματικές M_c και γωνιακή ταχύτητα Larmor ω_0 από μικροσκοπική σε μακροσκοπική κλίμακα.

Η μελέτη και η περιγραφή της κίνησης του διανύσματος της ολικής μαγνήτισης M απλουστεύεται σημαντικά αν αντί για ένα σταθερό καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων χρησιμοποιηθεί ένα κατάλληλο σύστημα στρεφόμενων συντεταγμένων. Και στα δύο συστήματα ο άξονας z έχει την ίδια κατεύθυνση με το μαγνητικό πεδίο B_0 . Στο στρεφόμενο σύστημα το σύστημα των συντεταγμένων περιστρέφεται γύρω από τον άξονα z με συχνότητα ίση με τη συχνότητα Larmor. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στο συντονισμό τα spin να είναι ακίνητα ως προς στο σύστημα αυτό, ενώ εκτός-συντονισμού τα spin να μεταπίπτουν με συχνότητα η οποία είναι η διαφορά μεταξύ των συχνοτήτων τους και της συχνότητας συντονισμού, δηλαδή κινούνται με μεγαλύτερη ή μικρότερη συχνότητα από τη συχνότητα συντονισμού και φαίνεται σαν να κερδίζουν ή να χάνουν φάση, αντίστοιχα. Στο εξής θα καλούμε z , x και y τους άξονες στο σταθερό σύστημα συντεταγμένων και z' , x' και y' τους άξονες στο στρεφόμενο σύστημα [19].

2.1.4 Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός

Στο φαινόμενο αυτό οφείλεται η απεικονιστική δυνατότητα της σύγχρονης MRI τεχνικής. Η λέξη πυρηνικός αναφέρεται στο χώρο από τον οποίο προέρχεται το σήμα, τους πυρήνες δηλαδή των ατόμων της ύλης. Η λέξη μαγνητικός, αναφέρεται στην ιδιότητα του χώρου με την οποία συσχετίζεται το φαινόμενο, που είναι το μαγνητικό πεδίο των πυρήνων των ατόμων της ύλης, ενώ η λέξη συντονισμός αναφέρεται στον τρόπο που καταγράφεται το σήμα [17].

Η έννοια του συντονισμού προϋποθέτει έναν πομπό και έναν δέκτη. Συγκεκριμένα, το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) είναι ένα φαινόμενο διπλού χρόνου. Αρχικά, οι πυρήνες των ατόμων της περιοχής ενδιαφέροντος αποτελούν τους δέκτες και διεγείρονται κατά την αλληλεπίδραση τους με τους παλμούς ραδιοσυχνότητας που εκπέμπονται από τα πηνία εκπομπής, τα οποία με την σειρά τους αποτελούν τους πομπούς. Στην συνέχεια, οι πυρήνες γίνονται πομποί, διότι αποδιεγείρονται κατά την αλληλεπίδραση τους με το γειτονικό

μοριακό περιβάλλον εκπέμποντας παλμούς ραδιοσυχνότητας που λαμβάνονται από τα πηνία λήψης, τα οποία αποτελούν τους δέκτες. Κατά το φαινόμενο αυτό, στον πρώτο χρόνο οι πυρήνες διεγείρονται μαγνητικά με τους παλμούς ραδιοσυχνότητας (RF). Στον δεύτερο χρόνο, οι πυρήνες επιστρέφουν στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας με την αποδιέγερση τους. Αναλυτικότερα, για να εμφανιστεί συντονισμός στο πρωτόνιο του υδρογόνου θα πρέπει να εφαρμοστεί ένας παλμός RF ακριβώς στη ίδια συχνότητα Larmor του υδρογόνου. Άλλοι MR ενεργοί πυρήνες που έχουν ευθυγραμμιστεί με το B_0 δεν συντονίζονται, επειδή οι μεταπτωτικές τους συχνότητες είναι διαφορετικές με του υδρογόνου. Η εφαρμογή ενός RF παλμού που προκαλεί συντονισμό ονομάζεται διέγερση. Κατά τη διάρκεια της διέγερσης το πρωτόνιο απορροφά ενέργεια και πηδάει σε μια κατάσταση υψηλότερης ενέργειας spin-down. Άρα, αυξάνεται ο αριθμός του πληθυσμού των αντί- παράλληλων πυρήνων. Όσο αυξάνουμε την ένταση του εξωτερικού πεδίου τόσο μεγαλύτερη γίνεται η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών (spin-up και spin-down). Αυτό έχει σαν συνέπεια, να απαιτείται μεγαλύτερη ενέργεια (υψηλότερες συχνότητες) για να έχουμε συντονισμό.

Η διέγερση τροποποιεί τα επίπεδα ενέργειας και τις φάσεις περιστροφής των spin των πρωτονίων. Το πρώτο αποτέλεσμα του συντονισμού είναι ότι τα spin των ενεργών πυρήνων κινούνται εκτός της ευθυγράμμισης από το B_0 . Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή ενός απλού παλμού RF που αρχικά είναι ανοικτός και έπειτα σβήνει (σκληρός παλμός) δημιουργώντας μια γωνία νεύσης (flip angle) σχηματιζόμενη από το άνυσμα της μαγνήτισης σε σχέση με το εγκάρσιο επίπεδο. Το μέγεθος της γωνίας νεύσης εξαρτάται από το πλάτος και τη διάρκεια του RF παλμού και δίνεται από τον τύπο: $\alpha = \gamma B_1 t_p$ όπου B_1 είναι η ένταση του RF παλμού και t_p είναι η διάρκεια του παλμού. Στο MRI επειδή ο χρόνος είναι ένας κρίσιμος παράγοντας, για να πετύχουμε διαφορετικές γωνίες νεύσης αλλάζουμε την ένταση του παλμού. Κατά τη διάρκεια της διέγερσης, ο διαμήκης μαγνητισμός (άξονας-z) μειώνεται και μια εγκάρσια μαγνήτιση εμφανίζεται. Ο διαμήκης μαγνητισμός αντιπροσωπεύει τη διαφορά στον αριθμό των spin στην παράλληλη και αντί-παράλληλη κατάσταση. Ο εγκάρσιος μαγνητισμός αντιπροσωπεύει τα spin που έρχονται σε συνοχή φάσης. Εάν θεωρήσουμε μια διέγερση με γωνία 90° , όταν ο παλμός RF σβήσει, δεν θα υπάρχει διαμήκη μαγνήτιση, δηλαδή θα έχουμε ίσο ποσοστό παράλληλων και αντί-παράλληλων spin. Θα έχουμε μόνο εγκάρσια μαγνήτιση, δηλαδή όλα τα spin θα είναι σε φάση, που σημαίνει ότι θα περιστρέφονται στο εγκάρσιο επίπεδο στη συχνότητα Larmor. Αν αφήσουμε για διπλάσιο χρόνο (ή διπλασιάσουμε την ένταση) τον RF παλμού πριν σβήσει, η συνολική μαγνήτιση θα στραφεί κατά 180° . Αυτός ο παλμός ονομάζεται παλμός- 180° .

Το δεύτερο αποτέλεσμα του συντονισμού είναι ότι όλα τα spin του πυρήνα του υδρογόνου είναι σε φάση, δηλαδή περιστρέφονται όλα από την ίδια θέση στο μεταπτωτικό μονοπάτι γύρω από πεδίο B_0 . Ο μαγνητισμός στον σώμα είναι πολύ μικρός ($1\mu T$) συγκριτικά με το κύριο μαγνητικό πεδίο ($\sim 1,5T$). Αυτό στην πραγματικότητα είναι αδύνατο να μετρηθεί ενώ είναι σε ισορροπία, δηλαδή παράλληλα με το B_0 . Για αυτόν το λόγο είναι απαραίτητο να το στρέψουμε κατά 90° στον x-y επίπεδο (γνωστό ως εγκάρσιο επίπεδο) όπου δεν έχουμε άλλο πεδίο. Σύμφωνα με τον νόμο του

Faraday αν ένα πηνίο-δέκτης ή κάποιος αγωγίμος βρόγχος τοποθετηθεί στην περιοχή του κινούμενου μαγνητικού πεδίου, μια τάση προκαλείται σε αυτό το πηνίο. Στο MRI η τάση που προκαλείται στο πηνίο είναι το λεγόμενο MR Σήμα. Το MR σήμα δημιουργείται από τη μετάπτωση της μαγνήτισης M , με την εφαρμογή ενός παλμού 90° , στο εγκάρσιο επίπεδο, όπου εκεί αποκτά φάση και τέμνει το πηνίο επάγοντας τάση στα άκρα του πηνίου ανάλογη του M_{xy} η οποία δίνεται από τύπο:

$$V(t) = A M_{xy}(t) \cos \omega_0 t = A M_{xy}(0) e^{-t/T_2} \cos \omega_0 t$$

όπου το A εξαρτάται από τις γεωμετρικές παραμέτρους του πηνίου για τη λήψη του σήματος και $M_{xy}(t)$ είναι η τιμή της εγκάρσιας μαγνήτισης σε χρόνο t μετά το τέλος εφαρμογής του παλμού RF 90° . Σε πραγματικές συνθήκες μέτρησης, όπου το B_0 ο δεν είναι απόλυτα ομογενές τότε ο χρόνος T_2 στη προηγούμενη σχέση γίνεται T_2^* . Η συχνότητα του RF παλμού 90° που χρησιμοποιείται πρέπει να είναι η συχνότητα Larmor εξαιτίας της συνθήκης συντονισμού. Ο RF παλμός δημιουργεί το μαγνητικό πεδίο εντός του πηνίου εκπομπής, το οποίο είναι κάθετο στο B_0 και ταλαντώνεται στη συχνότητα Larmor. Στο περιστρεφόμενο σύστημα, αυτό το πεδίο είναι ένα στατικό πεδίο, το πεδίο B_1 , το οποίο είναι ευθυγραμμισμένο κατά μήκος του x' στο εγκάρσιο επίπεδο.

Με βάση τα παραπάνω, η μαγνήτιση M γίνεται ένα ικανοποιητικό σήμα, το οποίο μπορεί να καταγραφεί. Το πλάτος του σήματος μειώνεται εκθετικά στο μηδέν σε μόνο λίγα δευτερόλεπτα επειδή τα πρωτόνια αστραπιαία χάνουν τη φάση τους αλληλεπιδρώντας μεταξύ τους. Αυτό το σήμα είναι γνωστό ως Ελεύθερη Επαγόμενη Διάσπαση (FID-Free Induction Decay). Το FID σήμα δεν μετρείται απευθείας στην MR απεικόνιση, αντί γι' αυτό δημιουργούμε ηχώ (echo), μια μεθοδολογία που θα αναλυθεί σε παρακάτω παράγραφο του ίδιου κεφαλαίου.

2.1.5 Μαγνητική αποκατάσταση

Όταν παύει η εφαρμογή του παλμού τότε όλο το σύστημα, το οποίο είχε διαταραχθεί, επιστρέφει στην αρχική του κατάσταση. Η εγκάρσια μαγνήτιση αρχίζει να μειώνεται ενώ η επιμήκης μαγνήτιση αυξάνεται. Τα δύο φαινόμενα καλούνται επιμήκης μαγνητική αποκατάσταση ή μοριακός μαγνητικός συντονισμός T_1 και εγκάρσια μαγνητική αποκατάσταση ή μοριακός μαγνητικός περιορισμός T_2 .

Η αύξηση της επιμήκους μαγνήτισης M_z οφείλεται στο ότι ύστερα από την παύση του παλμού ένας αριθμός πρωτονίων επιστρέφει στη χαμηλή ενεργειακή κατάσταση απελευθερώνοντας ενέργεια στο περιβάλλον. Για να χάσουν ενέργεια τα πρωτόνια αλληλεπιδρούν με τους περιβάλλοντες ιστούς το οποίο μπορεί να απορροφήσει την ενέργεια και να την διασκορπίσει σε αυτό μέσω της ροής του αίματος. Αυτή είναι γνωστή ως spin-πλέγμα αποκατάσταση (spin-lattice relaxation), που χαρακτηρίζεται από τον spin-πλέγμα χρόνο αποκατάστασης T_1 . Η διαδικασία αποκατάστασης της επιμήκους μαγνήτισης M_z περιγράφεται από μια αύξουσα εκθετική συνάρτηση του χρόνου:

$$M_z(t) = M_z(0) \left(1 - e^{-\frac{t}{T1}}\right)$$

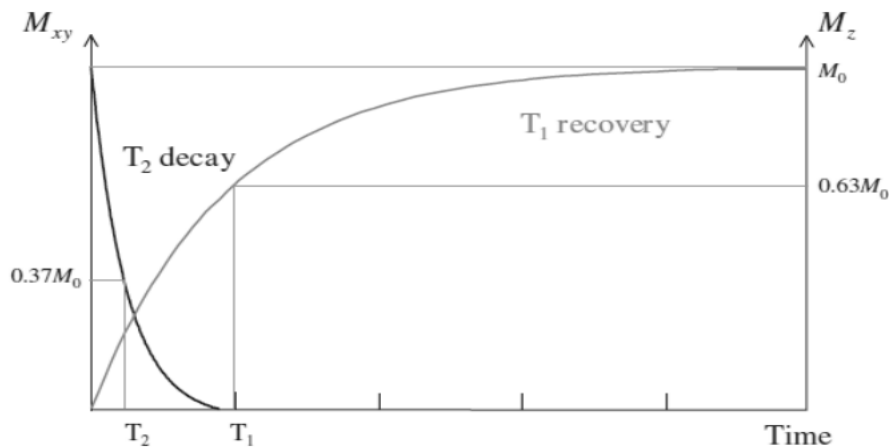
όπου $M_z(t)$ είναι η επιμήκης μαγνήτιση σε χρόνο t και $M_z(0)$ η αρχική επιμήκης μαγνήτιση. Το πόσο γρήγορη είναι διαδικασία της επιμήκους μαγνητικής αποκατάστασης περιγράφεται από τη χρονική παράμετρο T1. Η παράμετρος T1 ονομάζεται και χρόνος επιμήκους μαγνητικής αποκατάστασης. Είναι μια χρονική σταθερά που εκφράζει τον χρόνο που απαιτείται για την επίτευξη του 63% της αρχικής επιμήκους μαγνήτισης. Η T1 είναι ανάλογη του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B_0 . Επίσης εξαρτάται και από τη θερμοκρασία μέτρησης. Στους ανθρώπινους ιστούς η T1 είναι πάντα μεγαλύτερη από την T2. Ως ρυθμός επιμήκους μαγνητικής αποκατάστασης ορίζεται το αντίστροφο της T1, δηλαδή το $1/T1$.

Η μείωση της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} είναι το αποτέλεσμα της απώλειας της συνοχής της φάσης μεταξύ των πρωτονίων ύστερα από την παύση του παλμού. Η απώλεια της συνοχής της φάσης οφείλεται σε μικρές διαφορές στη συχνότητα μετάπτωσης των πρωτονίων λόγω των εσωτερικών και εξωτερικών ανομοιογενειών του πεδίου. Οι εσωτερικές ανομοιογένειες δημιουργούνται λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ των πρωτονίων καθώς κινούνται στους ιστούς. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι αυτό αποκαλούμε spin-spin αποκατάσταση, και χαρακτηρίζεται από τον spin-spin χρόνο αποκατάστασης T2, ο οποίος είναι σε αντίθεση με την T1, ανεξάρτητος της έντασης του πεδίου. Σε ένα μη ιδανικό περιβάλλον δύο πρωτόνια θα έρθουν κοντά μεταξύ τους και καθένα από αυτά βιώνει ένα ελαφρώς υψηλότερο ή χαμηλότερο μαγνητικό πεδίο, καθώς η μαγνητική ροπή του άλλου πρωτονίου προστίθεται ή αφαιρείται από το κύριο πεδίο. Έτσι οι μεταπτωτικές τους συχνότητες αλλάζουν ακαριαία για να ταιριάζουν με το «νέο» πεδίο, και κάθε πρωτόνιο θα χάνει φάση σε σχέση με τη συχνότητα Larmor. Όταν απομακρύνονται επιστρέφουν ξανά στη συχνότητα Larmor, αλλά οι γωνιακές φάσεις που αποκτούν κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης είναι αντιστρέψιμες. Με την πάροδο του χρόνου κάθε πρωτόνιο θα αλληλεπιδράσει με πολλές χιλιάδες άλλα πρωτόνια, και οι γωνιακές φάσεις γίνονται όλο και μεγαλύτερες μέχρι όλα τα πρωτόνια να είναι εκτός φάσης το ένα με το άλλο. Το διανυσματικό άθροισμα των μαγνητικών ροπών, το οποίο είναι το σήμα που ανιχνεύουμε στον MR δέκτη, σταδιακά μειώνεται από ένα μέγιστο με την εφαρμογή του παλμού διέγερσης μέχρι το μηδέν. Εφόσον οι κινήσεις τους είναι τυχαίες, η απώλεια φάσης είναι μια εκθετική διαδικασία διάσπασης και περιγράφεται από τον τύπο:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T2}}$$

όπου $M_{xy}(t)$ είναι η εγκάρσια μαγνήτιση σε χρόνο t και $M_{xy}(0)$ η εγκάρσια μαγνήτιση αμέσως μετά τη παύση του παλμού RF. Η χρονική σταθερά που περιγράφει τη μείωση της εγκάρσιας μαγνήτισης είναι η T2. Συγκεκριμένα η T2 ονομάζεται και χρόνος εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης και ορίζεται ως ο χρόνος που απαιτείται ώστε η εγκάρσια μαγνήτιση να μειωθεί στο 37% της αρχικής

της τιμής. Η T_2 είναι ανεξάρτητη του μαγνητικού πεδίου B ο στο οποίο μετριέται, εξαρτάται όμως από τη θερμοκρασία μέτρησης. Ο ρυθμός εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης ισούται με $1/T_2$.



Εικόνα 5 : Οι δύο καμπύλες μαγνητικής αποκατάστασης T_1 (διαμήκης) και T_2 (εγκάρσιας)

Εκτός από τις ανομοιογένειες που οφείλονται στην τυχαία θερμική κίνηση των πρωτονίων, συνυπάρχουν ανομοιογένειες του κύριου μαγνητικού πεδίου B_0 που συνεισφέρουν και αυτές στην απώλεια της συνοχής της φάσης μεταξύ των πρωτονίων. Οι ανομοιογένειες είναι περιοχές με μαγνητικό πεδίο που δεν αντιστοιχεί στο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Μερικές περιοχές έχουν ελαφρώς μεγαλύτερη ένταση μαγνητικού πεδίου από το κύριο, ενώ άλλες περιοχές έχουν ένταση μαγνητικού πεδίου ελαφρώς μικρότερη από το κύριο μαγνητικό πεδίο. Επομένως, όταν ένας πυρήνας βρεθεί σε μια ανομοιογενή περιοχή με μεγαλύτερη ένταση μαγνητικού πεδίου, η συχνότητα μετάπτωσης του πυρήνα αυξάνεται. Αντίστοιχα, συμβαίνει και με τους πυρήνες που θα βρεθούν από μια ανομοιογενή περιοχή με μικρότερη ένταση πεδίου, δηλαδή η συχνότητα μετάπτωσης του πυρήνα μειώνεται. Η σχετική αυτή επιτάχυνση και επιβράδυνση, ως συνέπεια των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου και των διαφοροποιήσεων στη συχνότητα μετάπτωσης σε βασικούς ιστούς προκαλεί άμεση απώλεια φάσης των spin των πυρήνων, καθώς και εξασθένηση σήματος. Η εξασθένηση του σήματος σε αυτή την περίπτωση περιγράφεται από μια διαφορετική χρονική σταθερά, την T_2^* . Η T_2^* είναι πάντα μικρότερη της T_2 .

Η επιμήκης και η εγκάρσια μαγνητική αποκατάσταση είναι δύο ανεξάρτητα φαινόμενα τα οποία λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα αλλά η χρονική τους διάρκεια είναι πολύ διαφορετική. Η απώλεια της συνοχής της φάσης των πρωτονίων συμβαίνει πολύ γρήγορα και ως εκ τούτου η εγκάρσια μαγνήτιση μηδενίζεται ταχύτατα εντός μερικών εκατοντάδων ms. Η επιμήκης μαγνητική αποκατάσταση είναι πολύ πιο αργή, της τάξεως των sec [17].

2.1.6 Χρονικοί Παράμετροι TR, TE

Μια ακολουθία παλμού αποτελείται από αρκετές παραμέτρους, οι κυριότερες από αυτές είναι οι χρόνοι TR και TE, οι οποίοι περιγράφονται παρακάτω. Ο χρόνος επανάληψης (repetition time, TR) είναι ο χρόνος από την εφαρμογή ενός RF παλμού μέχρι την εφαρμογή του επόμενου RF παλμού και μετριέται σε ms. Ο TR καθορίζει την ποσότητα της αποκατάστασης που επιτρέπεται να συμβεί μεταξύ του τέλους του ενός RF παλμού και την εφαρμογή του επόμενου. Γι' αυτό ο TR καθορίζει την ποσότητα της T1 αποκατάστασης που έχει εμφανιστεί. Ο χρόνος ηχούς (echo time, TE) είναι ο χρόνος από την εφαρμογή του RF παλμού μέχρι την κορυφή του σήματος που επάγεται από το πηνίο και μετριέται, και αυτός, σε ms. Ο TE καθορίζει πόση διάσπαση της εγκάρσιας μαγνήτισης (M_{xy}) επιτρέπεται να συμβεί πριν το σήμα διαβαστεί. Γι' αυτό το λόγο, ο TE ελέγχει την ποσότητα της T2 αποκατάστασης που εμφανίζεται [20].

2.2 MRI Scanners

Ένα σύστημα Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) αποτελείται από τρία βασικά μέρη:

1. Ισχυρό Μαγνήτη
2. Πηνία Βαθμιδωτών Πεδίων
3. Σύστημα Ραδιοσυχνοτήτων (πηνία εκπομπής/λήψης)

ενώ είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ένα σύστημα MRI περιβάλλεται από ένα «κλωβό Faraday» για την εξουδετέρωση των παρεμβάσεων ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων, παραγόμενων από εξωτερικές πηγές, όπως ραδιοκυμάτων και άλλων ηλεκτρικών συσκευών.

2.2.1 Ισχυρός μαγνήτης

Ο ισχυρός μαγνήτης δημιουργεί ένα ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο B_0 . Οι εντάσεις των πεδίων αυτών στην πράξη κυμαίνονται από $0,7T$ ως $7T$. Τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά τους είναι η ένταση και η ομοιογένεια του. Όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου τόσο μεγαλύτερο είναι το σήμα που λαμβάνεται (μεγάλο Signal to Noise Ratio, SNR). Ακόμη όσο πιο ομοιογενές είναι το μαγνητικό πεδίο τόσο λιγότερα είναι τα τεχνικά σφάλματα. Τρία είναι τα διαφορετικά είδη μαγνητών που παράγουν αυτά τα πεδία : οι μόνιμοι μαγνήτες, οι ηλεκτρομαγνήτες και οι υπεραγώγιμοι μαγνήτες. Οι πιο κοινά χρησιμοποιούμενοι μαγνήτες είναι οι υπεραγώγιμοι μαγνήτες. Αυτοί αποτελούνται από ένα πηνίο που περιέχει υπεραγώγιμο ψυκτικό ήλιο και είναι βυθισμένο σε υγρό άζωτο. Αυτοί παράγουν ισχυρά ομογενή πεδία, αλλά είναι ακριβοί και απαιτούν τακτική συντήρηση (δηλαδή συμπλήρωση ηλίου στη δεξαμενή). Στην περίπτωση απώλειας υπεραγωγιμότητας η ηλεκτρική ενέργεια διαχέεται ως θερμότητα. Αυτή η θέρμανση προκαλεί ταχύ βρασμό του υγρού ηλίου, το οποίο μετατρέπεται σε ένα πολύ υψηλού όγκου αέριο ήλιο. Για να αποφευχθούν τα θερμικά εγκαύματα και η ασφυξία, οι υπεραγώγιμοι μαγνήτες έχουν

συστήματα ασφαλείας, δηλαδή σωλήνες εκκένωσης αερίου, οι οποίοι παρακολουθούν το ποσοστό του οξυγόνου και της θερμοκρασίας μέσα στο δωμάτιο του MRI. Επιπλέον, η πόρτα ανοίγει προς τα έξω, σε περίπτωση υπερπίεσης μέσα στο δωμάτιο. Οι υπεραγώγιμοι μαγνήτες λειτουργούν συνεχώς. Για να περιορίσουμε τους περιορισμούς στην εγκατάσταση του μαγνήτη, η συσκευή έχει ένα σύστημα θωράκισης που είναι είτε παθητικό (μεταλλικό) είτε ενεργό (ένα εξωτερικό υπεραγώγιμο πηνίο του οποίου το πεδίο αντιτίθεται σε εκείνο του εσωτερικού πηνίου) για να μειωθεί η αδέσποτη ένταση του πεδίου.

Επίσης πολύ σημαντικό είναι και η ομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου του μαγνήτη. Είναι εκφρασμένη σε μέρη ανά εκατομμύριο σε ένα δοσμένο σφαιρικό όγκο. Το μέγεθος αυτού του όγκου δίνεται ως η διάμετρος ενός σφαιρικού όγκου (DSV). Για παράδειγμα, ένας 1,5T μαγνήτης με μια μέγιστη διακύμανση των $7,5\mu T$ ($0,0000075T$), δηλαδή το μέγιστο εύρος του μισού μέγιστου της σηματοκορυφής (FWHM), μέσα σε 40cm DSV έχει ανομοιογένεια δοσμένη από τον τύπο:

$$\text{Ανομοιογένεια (ppm)} = \frac{FWHM(T)}{\text{Ονομαστική Ισχύς Πεδίου (T)}} \times 10^6 = 5 \text{ ppm}$$

Τα δελτία των κατασκευαστών αναφέρουν συχνά μια ανομοιογένεια σε μια σειρά από διαφορετικές DSVs. [17]

2.2.2 Πηνία βαθμιδωτών πεδίων (Gradient Coils)

Τρία είναι τα είδη πηνίων βαθμιδωτών πεδίων που υπάρχουν σε ένα σύστημα MRI, το πηνίο X, το πηνίο Y και το πηνίο Z. Καθένα από αυτά παράγει μια γραμμική διακύμανση στην ένταση του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του αντίστοιχου άξονα. Αυτή η διακύμανση, στην ένταση του μαγνητικού πεδίου, προστίθεται στο κύριο μαγνητικό πεδίο, το οποίο είναι πολύ πιο ισχυρό. Η διακύμανση παράγεται από ζεύγη πηνίων, τοποθετημένα σε κάθε χωρική κατεύθυνση. Η κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου δεν τροποποιείται. Προσθέτοντας αυτά στο B_0 , η γραμμική διακύμανση παράγεται στο συνολικό πλάτος του μαγνητικού πεδίου στην κατεύθυνση όπου εφαρμόζονται. Επίσης, αυτή η διακύμανση τροποποιεί τη συχνότητα συντονισμού, σε αναλογία με την ένταση του μαγνητικού πεδίου, στην οποία αυτά υποβλήθηκαν (σύμφωνα με την εξίσωση Larmor : όσο ισχυρότερο είναι το πεδίο, τόσο γρηγορότερα αυτά μεταπίπτουν). Αυτή, λοιπόν, η διακύμανση στη συχνότητα Larmor προκαλεί διακύμανση και διασπορά των φάσεων των spin. Η ένταση των βαθμιδωτών πεδίων επηρεάζει την χωρική διακριτική ικανότητα, το πεδίο απεικόνισης και το πάχος τομής. Οι χρησιμότητες των πεδίων αυτών είναι: (α) επιλογή της θέσης τομής, (β) η επιλογή του πάχους τομής και (γ) η χωρική κωδικοποίηση του σήματος (κωδικοποίηση φάσης και συχνότητας).

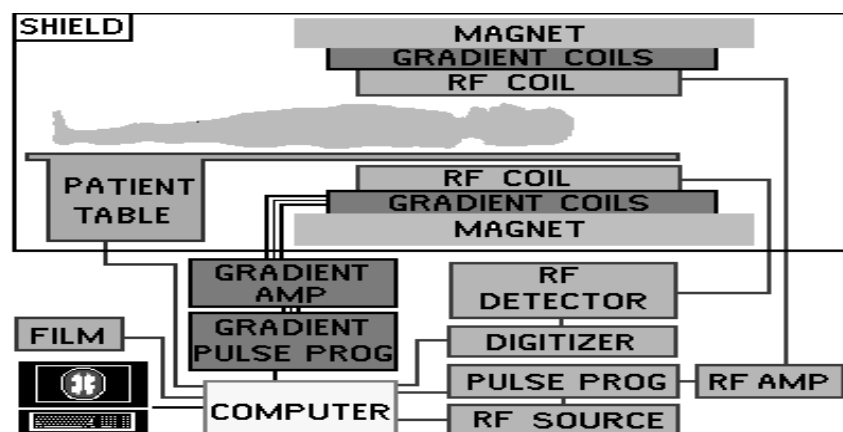
Οι εναλλαγές των εντάσεων στα πηνία αυτά παράγουν δυνάμεις Lorentz που προκαλούν δονήσεις στα πηνία κλίσης και στα στηρίγματά τους. Αυτές οι δονήσεις είναι η κύρια πηγή του χαρακτηριστικού θορύβου MRI. Επίσης, τα βαθμιδωτά πηνία, λόγω των γρήγορων εναλλαγών τους, επάγουν ρεύματα Eddy (δινορεύματα) τα οποία αντιστέκονται στα βαθμιδωτά πεδία και

προκαλούν φθορά στο προφίλ των πηνίων. Υπάρχουν, όμως, αρκετοί μέθοδοι για να μειωθούν τα αποτελέσματα των δινορευμάτων όπως η θωράκιση των ενεργών βαθμιδωτών πηνίων και η βελτιστοποίηση του προφίλ του ηλεκτρικού ρεύματος που στέλνεται στα βαθμιδωτά πηνία, το οποίο αυξάνεται και φθίνει για να αντισταθμίσει τα δινορεύματα [21].

2.2.3 Σύστημα ραδιοσυχνότητας

Το σύστημα ραδιοσυχνότητας περιλαμβάνει το σύνολο των στοιχείων για τη μετάδοση και τη λήψη των κυμάτων RF που εμπλέκονται στη διέγερση πυρήνων, επιλογή φέτας, εφαρμογή κλίσης (gradient) και την απόκτηση σήματος. Τα πηνία είναι μια ζωτική συνιστώσα στην απόδοση του συστήματος RF. Ανάλογα με τις δυνατότητες τους χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: (α) πηνία λήψης, (β) πηνία εκπομπής και (γ) πηνία λήψης και εκπομπής. Συγκεκριμένα, κατά την εκπομπή, τα πηνία εκπομπής έχουν ως στόχο να παραδώσουν ομοιόμορφη διέγερση σε όλο τον προς σάρωση όγκο. Κατά τη λήψη, τα πηνία αυτά πρέπει να είναι ευαίσθητα και να έχουν την καλύτερη δυνατή αναλογία σήματος προς θόρυβο (SNR). Επιπλέον, υπάρχουν διάφοροι τύποι των παραπάνω πηνίων και είναι: τα πηνία όγκου, τα πηνία επιφάνειας, τα τεταρτοκυκλικά πηνία, τα σωληνοειδή και τα Phased-array πηνία [22].

Για την καλύτερη απόδοση του συστήματος RF η βελτιστοποίηση αυτού είναι αυτοματοποιημένη και πραγματοποιείται σε διάφορα στάδια πριν από μια ακολουθία απεικόνισης. Βελτιστοποίηση γίνεται στη ρύθμιση της ακριβούς συχνότητας Larmor, διότι τροποποιείται ελαφρώς με την παρουσία του ασθενούς στο μαγνητικό πεδίο. Επίσης, η ισχύς της μετάδοσης ρυθμίζεται και βελτιστοποιείται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς και του πηνίου εκπομπής ώστε να ληφθούν οι επιθυμητές γωνίες αναστροφής. Τέλος, το πηνίο λήψης ρυθμίζεται ώστε να αποφευχθεί ο κορεσμός του σήματος ή αντίστροφα να αποφευχθεί μια αδύναμη ενίσχυση με αποτέλεσμα ένα υποβαθμισμένο SNR.



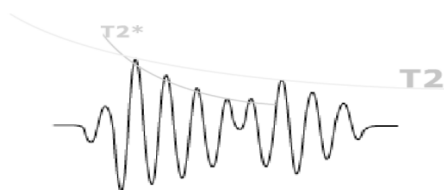
Εικόνα 6 : Σχηματικό διάγραμμα MRI Scanner όπου απεικονίζονται ο ισχυρός μαγνήτης (MAGNET), τα πηνία παραγωγής βαθμιδωτών πεδίων (GRADIENT COILS), τα πηνία ραδιοσυχνότητας (RF COILS) καθώς και άλλα ηλεκτρονικά και υπολογιστικά συστήματα απαραίτητα για την λειτουργία του σαρωτή.

2.3 Κατηγορίες μαγνητικών απεικονίσεων

2.3.1 Παλμοί ραδιοσυχνότητας 90° και 180°

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα μετά από έναν παλμό 90° η συνολική μαγνήτιση M στρέφεται στο εγκάρσιο επίπεδο. Κατά τη διάρκεια της μετατόπισης της M στο εγκάρσιο επίπεδο, η διαμήκης μαγνήτιση ελαττώνεται ενώ η εγκάρσια αυξάνεται. Όταν ο πομπός RF σβήσει, συμβαίνει το αντίθετο αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα, η εγκάρσια μαγνήτιση διασπάται, ενώ η διαμήκης ανακάτται. Τα πηνία λήψης λαμβάνουν το σήμα στο εγκάρσιο επίπεδο, όσο ο πομπός RF είναι ανοικτός, εξαιτίας των διακυμάνσεων του διανύσματος του εγκάρσιου μαγνητισμού. Αυτό το σήμα ταλαντώνεται σε συχνότητα συντονισμού (συχνότητα Larmor) και η μορφή του σήματος είναι και μια καμπύλη εξασθένισης που περιγράφεται σαν μια εκθετική καμπύλη. Όταν δεν υπάρχουν πηνία βαθμίδωσης (gradient) αυτό το σήμα ονομάζεται Ελεύθερη Επαγωγική Διάσπαση (FID). Το FID σήμα διασπάται γρηγορότερα από το T_2 και μειώνεται εκθετικά με σταθερά χρόνου T_2^* , η οποία οφείλεται στις στατικές ανομοιογένειες των μαγνητικών πεδίων, οι οποίες επιταχύνουν την απώλεια φάσης των spin.

Ένας παλμός RF 180° μπορεί να ξαναφέρει σε φάση τα spin και να αντιστρέψει τις ανομοιογένειες του στατικού μαγνητικού πεδίου B_0 . Μετά από έναν παλμό RF 90° τα spin χάνουν τη φάση τους, σε χρόνο $TE/2$, και η εγκάρσια μαγνήτιση μειώνεται. Εάν εφαρμόσουμε έναν 180° RF παλμό, τα spin ξαναέρχονται σε φάση, σε χρόνο TE , και η εγκάρσια μαγνήτιση εμφανίζεται ξανά. Σε χρόνο TE (Echo Time) το σήμα δεν είναι τόσο ψηλό όσο η αρχική ευαισθησία της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} . Γνωρίζουμε ότι ο παλμός RF 180° αντιστρέφει την απώλεια φάσης που συμβαίνει λόγω των ανομοιογενειών του στατικού πεδίου, αλλά δεν αναστρέφει την χαλάρωση spin-spin. Επομένως, η απώλεια του σήματος οφείλεται σε καθαρά T_2 αποτελέσματα. Η μορφή του σήματος δημιουργείται ενώνοντας τα μέγιστα των echos μετά από τους παλμούς RF 180°, το οποίο αντιστοιχεί στην T_2 καμπύλη εξασθένισης.



Εικόνα 7 : Η μορφή του σήματος εξασθένισης σε χρόνο T_2 και T_2^*

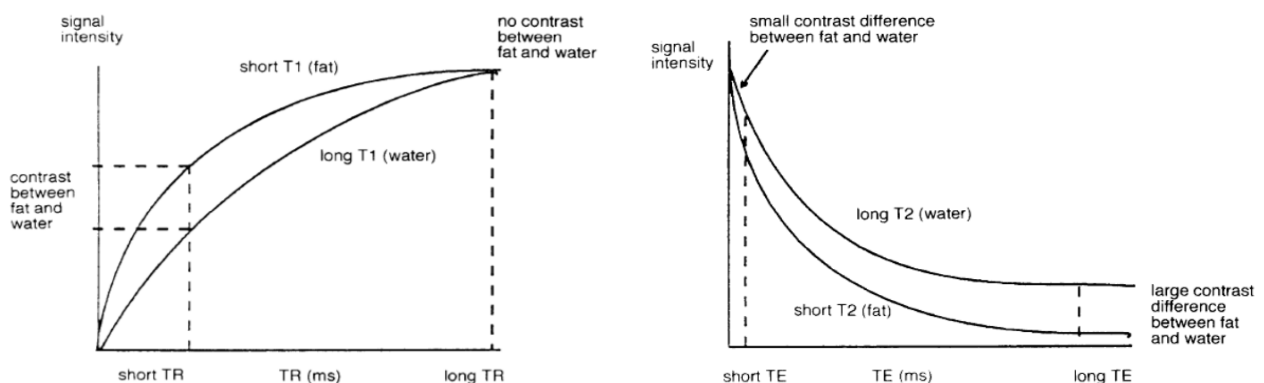
2.3.2 T_1 αντίθεση

Η σταθερά επιμήκους μαγνητικής αποκατάστασης T_1 του λίπους είναι μικρότερος από του νερού και επομένως το διάνυσμα του λίπους ευθυγραμμίζεται με το κύριο μαγνητικό πεδίο B_0 γρηγορότερα σε σχέση με το νερό. Άρα, η διαμήκης συνιστώσα μαγνητισμού του λίπους είναι μεγαλύτερη από του νερού. Ο 90° RF παλμός διέγερσης στρέφει τις διαμήκεις συνιστώσες του

λίπους και του νερού στο εγκάρσιο επίπεδο. Καθώς, η διαμήκης συνιστώσα του λίπους είναι μεγαλύτερη από του νερού πριν από τον παλμό RF, και μετά από αυτόν η εγκάρσια συνιστώσα του λίπους είναι μεγαλύτερη του νερού. Αυτό έχει ως συνέπεια, το λίπος να έχει υψηλό σήμα και να εμφανίζεται φωτεινό (άσπρο) στην T1 εικόνα αντίθεσης. Αντίθετα συμβαίνει με το νερό, δηλαδή έχει χαμηλότερο σήμα και εμφανίζεται σκοτεινό (μαύρο) στην T1 εικόνα αντίθεσης. Τέτοιες εικόνες ονομάζονται T1-weighted εικόνες. Μια T1-weighted εικόνα λοιπόν είναι αυτή που η αντίθεση εξαρτάται, κυρίως, από τις διαφορές στους χρόνους T1 μεταξύ λίπους και νερού. Χρειάζεται να χρησιμοποιήσουμε μικρό TR ώστε ούτε το λίπος ούτε το νερό να έχουν ικανοποιητικό χρόνο να ευθυγραμμιστούν με το κύριο μαγνητικό πεδίο και ούτε να ανακάμψει πλήρως η διαμήκης συνιστώσα τους, καθώς και μικρό TE για να μην υπάρξει επιρροή από T2 φαινόμενα. Με αυτό τον τρόπο ενισχύουμε τις T1 διαφορές μεταξύ των ιστών. Οι T1-weighted εικόνες, συνήθως έχουν τέλεια αντίθεση. Σε αυτές τις εικόνες τα υγρά είναι μαύρα, το νερό που βρίσκεται μέσα στους ιστούς είναι γκρι και οι λιπώδεις ιστοί είναι άσπροι.

2.3.3 T2 αντίθεση

Ο T2 χρόνος του λίπους είναι μικρότερος από αυτού του νερού, επομένως η εγκάρσια συνιστώσα μαγνητισμού του λίπους διασπάται γρηγορότερα. Το μέγεθος του εγκάρσιου μαγνητισμού στο νερό είναι μεγάλο και αυτό έχει ως συνέπεια το νερό να έχει υψηλό σήμα και να φαίνεται άσπρο στην T2 εικόνα αντίθεσης. Όμως, από την άλλη μεριά, το μέγεθος του εγκάρσιου μαγνητισμού στο λίπος είναι μικρό, γι' αυτό το λόγο έχει χαμηλό σήμα και φαίνεται μαύρο στην T2 εικόνα αντίθεσης. Αυτές οι εικόνες ονομάζονται T2-weighted εικόνες. Οι εικόνες αυτές απαιτούν μεγάλο TR και μεγάλο TE τέτοιο ώστε και το νερό και το λίπος να έχουν χρόνο να διασπαστούν. Σε αντίθετη περίπτωση, εάν δηλαδή το TE είναι πολύ μικρό, ούτε το λίπος ούτε το νερό έχουν χρόνο να διασπαστούν με αποτέλεσμα οι διαφορές στους χρόνους τους να μην υποδεικνύονται στην εικόνα. Στις εικόνες T2-weighted τα υγρά έχουν την μεγαλύτερη ευαισθησία και εμφανίζονται άσπρα, ενώ το νερό και το λίπος που βρίσκονται μέσα στους ιστούς είναι γκρι [19].



Εικόνα 8 : Αντίθεση T1 και T2 μεταξύ λίπους και νερού συναρτήσει του χρόνου επανάληψης TR

2.3.4 Αντίθεση πυκνότητας πρωτονίων

Μια εικόνα πυκνότητας πρωτονίων (proton density, PD) είναι αυτή που η διαφορά στον αριθμό των πρωτονίων ανά μονάδα όγκου στον ασθενή είναι ο καθοριστικός παράγοντας στην διαμόρφωση της αντίθεσης στην εικόνα. Η PD-weighted είναι πάντα παρούσα σε όλες τις εικόνες, μέχρι ένα σημείο. Με σκοπό να πετύχουμε PD-weighted εικόνα, οι επιδράσεις της T1 και T2 αντίθεσης πρέπει να μειωθούν, έτσι ώστε η PD-weighted εικόνα να κυριαρχήσει. Ένα μεγάλο TR επιτρέπει και στο λίπος και στο νερό να ανακτήσουν πλήρως το διαμήκη μαγνητισμό τους, και ως εκ τούτου μειώνει την T1-weighted). Ένα μικρό TE δε δίνει χρόνο στο νερό ούτε στο λίπος να διασπαστούν και γι' αυτό μειώνεται η T2-weighted. Σε μια PD-weighted εικόνα δεν θα έχουμε μεγάλη αντίθεση μεταξύ της φαιάς και λευκής ουσίας, ενώ το ENY θα είναι αρκετά σκοτεινό και το λίπος αρκετά φωτεινό [17].

Γενικά, σε κάθε εικόνα, η αντίθεση εξαιτίας της έμφυτης πυκνότητας πρωτονίων μαζί με τους μηχανισμούς T1 και T2 συμβαίνουν ταυτόχρονα και συμβάλλουν στην αντίθεση της εικόνας. Με σκοπό να σταθμίσουμε μια εικόνα έτσι ώστε μια διεργασία να κυριαρχήσει, οι άλλες διεργασίες πρέπει να μειώνονται.

2.3.5 Τύποι ακολουθιών

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω το FID σήμα δεν μετρίεται απευθείας στην MR απεικόνιση, αντί γι' αυτό δημιουργούμε ηχώ (echo) χρησιμοποιώντας μία ακολουθία παλμών ραδιοσυχνότητας συγκεκριμένων χαρακτηριστικών κάθε φορά. Στην MRI χρησιμοποιούμε δύο είδη ακολουθιών δημιουργίας echo, την gradient (βαθμίδα) echo (GE) και την spin echo (SE). Στην περίπτωση SE η ακολουθία ξεκινάει με έναν RF παλμό διέγερσης 90° , ενώ στην περίπτωση της GE με έναν μικρότερης γωνίας (α).

Στην GE ακολουθία, εφαρμόζουμε ένα λοβό αρνητικής βαθμίδας αμέσως μετά τον παλμό διέγερσης. Αυτός προκαλεί αστραπιαία απώλεια φάσης στην εγκάρσια μαγνήτιση, πολύ μεγαλύτερη από την κανονική FID. Μετά τον αρνητικό λοβό εφαρμόζουμε μια θετική βαθμίδα, η οποία, απλά, αντιστρέφει το βαθμιδωτό μαγνητικό πεδίο. Τα spin που μεταπίπτουν σε χαμηλή συχνότητα, εξαιτίας της θέσης τους στη βαθμίδα, θα μεταπίπτουν τώρα σε υψηλότερη συχνότητα επειδή η βαθμίδα θα προστεθεί στο κύριο πεδίο, και αντίστροφα. Τα spin που προηγουμένως έχαναν φάση τώρα αρχίζουν να ξαναέρχονται σε φάση, και έπειτα από ένα βασικό χρόνο θα επιστρέψουν όλα σε φάση κατά μήκος του άξονα y' σχηματίζοντας μία gradient echo (GE). Όμως, η θετική βαθμίδα αντισταθμίζει μόνο την απώλεια φάσης εξαιτίας του λοβού αρνητικής βαθμίδας, δεν επικεντρώνεται στην απώλεια φάσης εξαιτίας των ανομοιογενειών του κύριου πεδίου B_0 ή της spin-spin αποκατάστασης (spin-spin relaxation). Το ύψος της echo (S GE) καθορίζεται, λοιπόν, από την καμπύλη διάσπασης FID, η οποία εξαρτάται από την T_2^* [22].

Στην spin echo ακολουθία αφήνουμε τα spin να χάνουν τη φάση τους φυσικά μετά τον παλμό 90° σε ένα βασικό χρόνο. Έπειτα εφαρμόζουμε έναν παλμό 180° γύρω από τον y' άξονα. Αυτός δεν αλλάζει τις μεταπτωτικές συχνότητες των spin, αλλά αντιστρέφει τις γωνιακές τους φάσεις. Τα spin

που ήταν σε χαμηλότερη ένταση μαγνητικού πεδίου θα χάνουν τη φάση τους με την αντίθετη φορά του ρολογιού, διότι ο παλμός 180° τα στρέφει πάνω και τώρα εμφανίζονται να είναι σε υψηλότερο μαγνητικό πεδίο και είναι σαν να έχουν χάσει τη φάση τους με τη φορά του ρολογιού. Παρόμοια λειτουργούν τα spin που χάνουν τη φάση τους με τη φορά του ρολογιού, τα οποία εμφανίζονται τώρα να είναι σε χαμηλότερο μαγνητικό πεδίο και μοιάζουν σαν να έχουν χάσει τη φάση τους με την αντίθετη φορά του ρολογιού. Υποθέτοντας ότι τα spin δεν κινούνται πάρα πολύ γρήγορα μέσα στον όγκο της εικόνας, θα συνεχίζουν να βιώνουν τις ίδιες ανομοιογένειες μαγνητικού πεδίου και συνεχίζουν να χάνουν τη φάση τους στην ίδια κατεύθυνση. Μετά από χρόνο που ισοδυναμεί με το χρόνο μεταξύ του 90° και 180° παλμού, όλα τα spin θα έρθουν σε φάση κατά μήκος του y' άξονα σχηματίζοντας την spin echo. Το ύψος της echo εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την T_2 [23].

2.4 Παραγωγή εικόνας

Παραπάνω αναλύθηκε με ποιόν τρόπο παράγεται ένα NMR σήμα και πώς παίρνουμε την πληροφορία από τους ιστούς. Για να μπορούμε να καθορίσουμε από πού προέρχεται το σήμα πάνω στην εικόνα και να εντοπίσουμε τα voxels από τα οποία προέρχεται το NMR σήμα απαιτούνται 3 βήματα [17]:

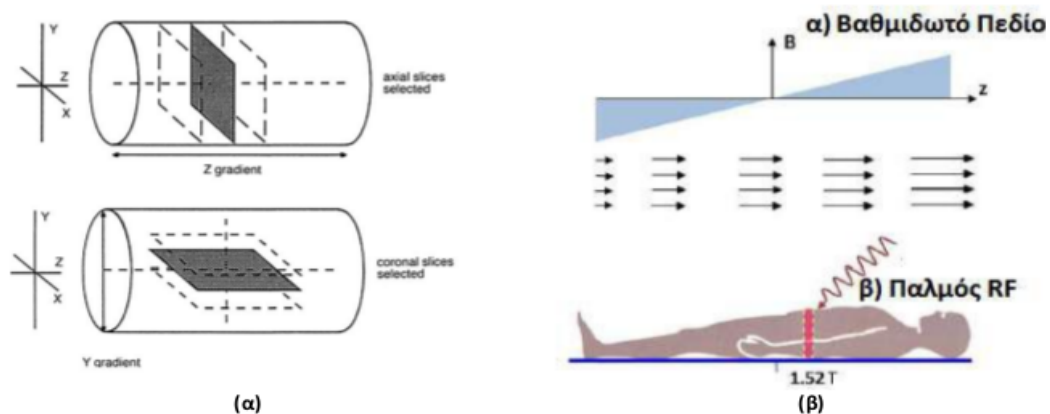
- Επιλογή της επιθυμητής τομής
- Κωδικοποίηση του σήματος κατά μήκος των γραμμών της εικόνας (κωδικοποίηση συχνότητας)
- Κωδικοποίηση του σήματος κατά μήκος των στηλών της εικόνας (κωδικοποίηση φάσης)

Τα παραπάνω βήματα αποδίδονται με τη βοήθεια των βαθμίδων (gradients). Οι βαθμίδες αυτές τροποποιούν το κύριο μαγνητικό πεδίο. Δημιουργούνται από τα πηνία βαθμιτών πεδίων που βρίσκονται μέσα στην οπή (bore) του μαγνήτη. Το ηλεκτρικό ρεύμα ενός gradient πηνίου επάγει ένα βαθμιδωτό μαγνητικό πεδίο γύρω του, το οποίο είτε αφαιρείται είτε προστίθεται στο κύριο μαγνητικό πεδίο το οποίο τροποποιείται έτσι γραμμικά πάνω στον εκάστοτε άξονα κάθε φορά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η ένταση του μαγνητικού πεδίου και κατά συνέπεια η μεταπτωτική συχνότητα που βιώνουν οι πυρήνες που είναι τοποθετημένοι κατά μήκος του άξονα που εφαρμόζεται το gradient να μπορεί να προβλεφθούν. Αυτό ονομάζεται χωρική κωδικοποίηση. Η ένταση του μαγνητικού πεδίου στο ισόκεντρο του bore του μαγνήτη είναι πάντα το ίδιο όπως το B_0 (π.χ. 1T, 1.5T, 3T) ακόμη και όταν τα gradients είναι σε εφαρμογή. Όταν έχουμε εφαρμογή των gradients, η ένταση του μαγνητικού πεδίου αφαιρείται ή προστίθεται στο B_0 σε σχέση με το ισόκεντρο.

2.4.1 Επιλογή τομής (slice selection)

Όταν ένα από τα gradient πηνία τίθεται σε λειτουργία τότε ένα συγκεκριμένο σημείο κατά μήκος του άξονα του gradient έχει μια συγκεκριμένη συχνότητα μετάπτωσης. Η φέτα εντοπίζεται σε αυτό το συγκεκριμένο σημείο κατά μήκος του άξονα του gradient. Επομένως, μια φέτα μπορεί να διεγερθεί επιλεκτικά από τα εκπεμπόμενα ραδιοκύματα (RF) με ένα εύρος συχνοτήτων που συμπίπτουν με τις συχνότητες Larmor των spin για μια συγκεκριμένη φέτα που επιλέχθηκε από το εφαρμοζόμενο gradient πηνίο. Ο συντονισμός των πυρήνων στη φέτα συμβαίνει επειδή εκπέμπεται η κατάλληλη RF για αυτή τη θέση. Οι πυρήνες που εντοπίζονται σε άλλες φέτες κατά μήκος του gradient δεν συντονίζονται, επειδή συχνότητα μετάπτωσής τους είναι διαφορετική εξαιτίας της παρουσίας του gradient. Το επιλεγμένο επίπεδο σάρωσης καθορίζει ποιο από τα gradient χρησιμοποιήθηκε για την επιλογή της φέτας κατά τη διάρκεια της ακολουθίας του παλμού. Συγκεκριμένα:

- Το gradient Z, τροποποιεί την ένταση του πεδίου κατά μήκος του Z-άξονα στον μαγνήτη, άρα επιλέγει εγκάρσιες τομές.
- Το gradient X, τροποποιεί την ένταση του πεδίου κατά μήκος του X-άξονα του μαγνήτη, δηλαδή επιλέγει οβελιαίες τομές.
- Το gradient Y, τροποποιεί την ένταση του πεδίου κατά μήκος του Y-άξονα στον μαγνήτη και επομένως επιλέγει στεφανιαίες τομές.
- Πλάγιες τομές επιλέγονται κάνοντας χρήση 2 gradients σε συνδυασμό.



Εικόνα 9 : (α) Τα X και Y gradients ως επιλογείς τομής, (β) Επιλογή εγκάρσιας τομής

Προκειμένου να επιτευχθεί το πάχος σε μία τομή, πρέπει να μεταδοθεί ένα φάσμα συχνοτήτων ώστε να διεγερθούν όλα τα spin των πυρήνων που βρίσκονται σε διαφορετικά σημεία στο χώρο. Αυτό το φάσμα των συχνοτήτων ονομάζεται εύρος ζώνης εκπομπής παλμών RF (transmit bandwidth). Πιο συγκεκριμένα, το πάχος τομής καθορίζεται από την κλίση του πεδίου του αντίστοιχου gradient και το εύρος ζώνης εκπομπής. Οι λεπτές τομές χρειάζονται απότομη κλίση στο

πεδίο G και στενό εύρος ζώνης εκπομπής ενώ η χρήση τους συμβάλλει στην βελτίωση της χωρικής ανάλυσης της εικόνας. Αντίθετα, οι πιο παχιές φέτες απαιτούν μια ελαφριά κλίση στο πεδίο G και μεγάλο εύρος ζώνης εκπομπής, ενώ η χρήση τους συμβάλλει στην μείωση χωρικής ανάλυσης της εικόνας.

Μια τομή, επομένως, διεγείρεται με τη μετάδοση ενός RF παλμού με μία κεντρική συχνότητα η οποία θα διεγείρει το μέσον της τομής, ενώ τα σημεία (εκατέρωθεν του κεντρικού σημείου) θα διεγείρονται από συχνότητες μέσα από το εύρος ζώνης εκπομπής και το πάχος της τομής θα καθορίζει την κλίση του gradient. Το κενό μεταξύ των τομών καθορίζεται, επίσης, από την κλίση του gradient και από το πάχος της φέτας. Το μέγεθος του κενού είναι σημαντικό για τη μείωση των ψευδενδείξεων στην εικόνα. Στις spin echo (SE) ακολουθίες, η επιλογή τομής του gradient ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της εφαρμογής του 90° παλμού διέγερσης και κατά τη διάρκεια του 180° -παλμού για να διεγείρει και για να ξανά-συντονίσει τα spin των πυρήνων κάθε τομής επιλεκτικά. Στις gradient echo (GE) ακολουθίες το gradient επιλογής τομής ενεργοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια του 90° -παλμού και όχι του 180° -παλμού.

2.4.2 Κωδικοποίηση συχνότητας

Εφόσον μια τομή επιλεγεί, το σήμα που προέρχεται από αυτή πρέπει να βρίσκεται κατά μήκος δύο αξόνων των εικόνων. Το σήμα βρίσκεται, συνήθως, κατά μήκος του μεγάλου άξονα της ανατομίας με βάση μια διαδικασία γνωστή ως κωδικοποίηση συχνότητας (frequency encoding, FE). Όταν το gradient κωδικοποίησης συχνότητας (FEG) ενεργοποιηθεί, η ένταση του μαγνητικού πεδίου και κατά συνέπεια, η συχνότητα μετάπτωσης του σήματος κατά μήκος στον άξονα του gradient, τροποποιείται με γραμμικό τρόπο. Άρα η θέση πηγής του σήματος μπορεί να βρεθεί κατά μήκος στον άξονα του gradient σύμφωνα με τη συχνότητά του. Η κατεύθυνση της κωδικοποίησης της συχνότητας μπορεί να επιλεγεί από τον χειριστή έτσι ώστε να κωδικοποιεί το σήμα κατά μήκος του

μεγάλου άξονα της ανατομίας. Συγκεκριμένα:

- Στις στεφανιαίες και οβελιαίες εικόνες, ο μεγάλος άξονας της ανατομίας βρίσκεται κατά μήκος του z-άξονα του μαγνήτη και επομένως το Z-gradient εκτελεί την κωδικοποίηση της συχνότητας.
- Στις εγκάρσιες εικόνες, ο μεγάλος άξονας της ανατομίας, συνήθως, βρίσκεται κατά μήκος του οριζόντιου άξονα του μαγνήτη και επομένως το X-gradient εκτελεί την κωδικοποίηση της συχνότητας. Όμως, απεικονίζοντας το κεφάλι ο μεγάλος άξονας της ανατομίας, συνήθως, βρίσκεται κατά μήκος του πρόσθιου-οπίσθιου άξονα του μαγνήτη έτσι ώστε σε αυτή την περίπτωση το Y-gradient θα εκτελέσει την κωδικοποίηση της συχνότητας.

Το gradient κωδικοποίησης συχνότητας ενεργοποιείται όταν το σήμα λαμβάνεται και γι' αυτό συχνά ονομάζεται gradient ανάγνωσης (readout gradient). Η echo συχνά κεντράρεται στο μέσον του gradient της κωδικοποίησης συχνότητας, έτσι ώστε το gradient να ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια του επανασυγχρονισμού φάσης και της απώλειας φάσης της echo. Ο βαθμός κλίσης του

gradient κωδικοποίησης συχνότητας καθορίζει το μέγεθος της ανατομίας που καλύπτεται κατά μήκος του άξονα κωδικοποίησης συχνότητας κατά τη διάρκεια της σάρωσης. Αυτό ονομάζεται field of view (FOV).

2.4.3 Κωδικοποίηση φάσης

Το σήμα σε αυτή τη διαδικασία πρέπει να βρίσκεται κατά μήκος του εναπομείναντα άξονα της εικόνας και συγκεκριμένα κατά μήκος του μικρού άξονα της ανατομίας. Αυτή η εντόπιση του σήματος ονομάζεται κωδικοποίηση φάσης (phase encoding, PE). Όταν το gradient κωδικοποίησης φάσης (PEG) ενεργοποιείται, η ένταση του μαγνητικού πεδίου και επομένως η συχνότητα μετάπτωσης των πυρήνων τροποποιείται κατά μήκος του άξονα του gradient. Όπως η ταχύτητα της μετάπτωσης των πυρήνων αλλάζει, έτσι συμβαίνει και με

τη συσσωρευμένη φάση στις μαγνητικές ροπές κατά μήκος του μεταπτωτικού μονοπατιού. Οι πυρήνες που έχουν επιταχυνθεί εξαιτίας της παρουσίας του gradient κινούνται πιο μπροστά γύρω από το μεταπτωτικό τους μονοπάτι απ' ό,τι αν δεν είχε εφαρμοστεί το gradient. Οι πυρήνες που έχουν επιβραδυνθεί εξαιτίας της παρουσίας του gradient κινούνται πιο πίσω γύρω από το μεταπτωτικό τους μονοπάτι, απ' ό,τι εάν δεν είχε εφαρμοστεί το gradient. Υπάρχει, έτσι, μια διαφορά φάσης των πυρήνων κατά μήκος του άξονα του gradient. Όταν το gradient κωδικοποίησης φάσης απενεργοποιηθεί, η ένταση του μαγνητικού πεδίου που βιώνεται από τους πυρήνες επιστρέφει στο κύριο μαγνητικό πεδίο B_0 και συνεπώς και η συχνότητα μετάπτωσης όλων των πυρήνων επιστρέφει στη συχνότητα $Larmor$. Όμως, η διαφορά φάσης των πυρήνων παραμένει. Οι πυρήνες «ταξιδεύουν» με την ίδια ταχύτητα γύρω από το μεταπτωτικό τους μονοπάτι, αλλά οι φάσεις τους είναι διαφορετικές. Αυτή η διαφορά στη φάση μεταξύ των πυρήνων χρησιμοποιείται για να καθορίσει τη θέση τους κατά μήκος του gradient κωδικοποίησης φάσης. Το gradient κωδικοποίησης φάσης, συνήθως, ενεργοποιείται μόλις πριν την εφαρμογή του 180° παλμού. Η κλίση του gradient κωδικοποίησης φάσης καθορίζει το βαθμό της διαφοράς φάσης μεταξύ δύο σημείων κατά μήκος του gradient.

2.4.4 Περιγραφή K-χώρου (K-space)

Ο K-χώρος (K-space) είναι ένας χώρος όπου αποθηκεύονται τα δεδομένα που συλλέγονται από το σήμα MR. Είναι ένα χωρικό πεδίο συγκέντρωσης τιμών συχνοτήτων, όπου οι πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα και την χωρική προέλευση ενός σήματος συλλέγονται και αποθηκεύονται. Καθώς η συχνότητα σαν μέγεθος ορίζεται ως η αλλαγή φάσης ανά μονάδα χρόνου και μετράται σε ακτίνια (rad) έτσι η μονάδα μέτρησης του K-space είναι ακτίνια ανά εκατοστό. Ο χώρος αυτός δεν έχει χωρική αντιστοιχία 1 προς 1 με την εικόνα που τελικά θα παραχθεί από τον μαγνητικό τομογράφο, παρά αποτελεί απλώς μια “ενδιάμεση” περιοχή όπου αποθηκεύονται τα δεδομένα μέχρι να ολοκληρωθεί η σάρωση. Ο K-space είναι ορθογώνιος και αποτελείται από δύο άξονες. Τον άξονα συχνότητας K-space, που είναι κεντραρισμένος στη μέση του και κάθετος προς τον άξονα φάσεως και τον άξονα φάσης του K-space που είναι κεντραρισμένος στη μέση μιας σειράς από

οριζόντιες γραμμές, ο αριθμός των οποίων αντιστοιχεί στον αριθμό των κωδικοποιήσεων φάσης που εκτελούνται κατά την διάρκεια της σάρωσης. Κάθε φορά που εκτελείται μία κωδικοποίηση συχνότητας ή φάσης, τα δεδομένα συλλέγονται και αποθηκεύεται σε μια γραμμή του K-space. Οι γραμμές πλησιέστερα προς τον άξονα φάσεως τόσο θετικές όσο και αρνητικές, καλούνται κεντρικές γραμμές. Οι γραμμές οι οποίες απέχουν από τον άξονα φάσης, τόσο θετικές όσο και αρνητικές, ονομάζονται εξωτερικές γραμμές. Το πάνω μισό του K-space χαρακτηρίζεται ως θετικό ενώ το κάτω μισό ως αρνητικό. Η πολικότητα του πηνίου κωδικοποίησης φάσης προσδιορίζει εάν θα συμπληρώνεται το θετικό ή το αρνητικό ήμισυ. Το τμήμα του πεδίου κωδικοποίησης φάσης με θετικές κλίσεις συμπληρώνει τις γραμμές στο θετικό ήμισυ, ενώ οι αρνητικές κλίσεις γεμίζουν τις γραμμές στο αρνητικό μισό. Οι γραμμές αριθμούνται σε σχέση με την θέση τους ως προς τον κεντρικό οριζόντιο άξονα. Έτσι οι θετικές γραμμές ξεκινούν από το πάνω μισό του χώρου, ενώ οι αρνητικές από το κάτω μισό. Οι γραμμές του K-space συμπληρώνονται με διαφορετικό τρόπο και διαφορετική ταχύτητα, ανάλογα με την ακολουθία παλμών που θα χρησιμοποιήσουμε (από αριστερά προς τα δεξιά ή αντίστροφα, από κάτω προς τα πάνω ή αντίστροφα, γραμμικά ή σπειροειδώς). Τέλος, ο K-space είναι συμμετρικός ως προς και τους δύο άξονες, κάτι που ονομάζεται συζυγής συμμετρία. Οι κεντρικές γραμμές του K-χώρου γεμίζουν με δεδομένα που παράγονται μετά την εφαρμογή πλάγιων πεδίων κωδικοποίησης φάσης μικρών κλίσεων, ενώ οι εξωτερικές γραμμές του K-χώρου μετά την εφαρμογή πεδίων κωδικοποίησης φάσης μεγάλων κλίσεων. Οι ενδιάμεσες γραμμές προφανώς συμπληρώνονται από εφαρμογή πεδίων κωδικοποίησης φάσης με ενδιάμεσες τιμές κλίσης.

Κατά τη διάρκεια κάθε TR, το σήμα από κάθε τομή κωδικοποιείται στη φάση και στη συχνότητα. Μια συγκεκριμένη τιμή της μετατόπισης της συχνότητας αποκτιέται σύμφωνα με την κλίση του gradient κωδικοποίησης συχνότητας το οποίο, με τη σειρά του, καθορίζεται από το μέγεθος του FOV. Καθώς το FOV παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια της σάρωσης, η τιμή της μετατόπισης της συχνότητας παραμένει η ίδια.

Μια συγκεκριμένη τιμή της διαφοράς φάσης αποκτιέται σύμφωνα με την κλίση του gradient κωδικοποίησης φάσης. Η κλίση του gradient κωδικοποίησης φάσης θα καθορίσει ποια γραμμή του K-space συμπληρώνεται με τα δεδομένα της κωδικοποίησης φάσης και συχνότητας. Για να συμπληρωθούν διαφορετικές γραμμές του K-space, η κλίση του gradient κωδικοποίησης φάσης πρέπει να τροποποιείται μετά από κάθε TR. Όλες οι επιλεγμένες γραμμές του K-space πρέπει να συμπληρωθούν. Πεδία με ελαφριά κλίση κωδικοποίησης φάσης δεν προκαλούν μεγάλη μετατόπιση φάσης κατά μήκος του άξονα τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η διέγερση των μαγνητικών ροπών με RF παλμούς ή η αναπροσαρμογή μέσω επιβολής ενός πεδίου gradient να είναι πιο αποτελεσματική και το προκύπτον σήμα να έχει επομένως μεγάλο πλάτος. Στην αντίθετη περίπτωση πεδία με μεγάλη κλίση κωδικοποίησης φάσης προκαλούν μεγάλη μετατόπιση φάσης κατά μήκος του άξονα τους. Αυτό έχει ως συνέπεια, η διέγερση των μαγνητικών ροπών με RF παλμούς ή η αναπροσαρμογή μέσω επιβολής ενός πεδίου gradient να είναι αναποτελεσματική και το προκύπτον σήμα να έχει μικρότερο πλάτος.

Οι διάφορες συχνότητες στο σήμα MR τοποθετούνται στον K-space ως προς τον άξονα συχνότητας. Το κέντρο του επιστρεφόμενου σήματος MR (της ηχούς) αντιπροσωπεύει το μέγιστο πλάτος σήματος καθώς όλες οι μαγνητικές ροπές είναι σε φάση σε αυτό το σημείο, ενώ εκατέρωθεν του κέντρου οι μαγνητικές ροπές έχουν κάποια διαφορά φάσης μεταξύ τους και συνεπώς το πλάτος του σήματος είναι λιγότερο. Το πλάτος των συχνοτήτων επομένως καταγράφεται σε σχέση με τον άξονα συχνότητας, έτσι ώστε το κέντρο της ηχούς να τοποθετείται κεντρικά στον άξονα της συχνότητας. Τα τμήματα του σήματος τα οποία αντιστοιχούν σε μαγνητίσεις που υπολείπονται φάσης (rephasing) και προπορεύονται φάσης (dephasing) καταγράφονται αντίστοιχα στην αριστερή και τη δεξιά πλευρά του άξονα συχνότητας.

Όταν συμπληρωθεί ο K-χώρος μετά από μια σειρά παλμών, αρκεί ένας αντίστροφος δυδιάστατος μετασχηματισμός Fourier, για να πάρουμε την τελική εικόνα από το σήμα MR. Ο μετασχηματισμός αυτός αποκωδικοποιεί την χωρική προέλευση του σήματος από την φάση και τη συχνότητα, και από τον K-space (συχνότητα – φάση) πηγαίνει στην 2D εικόνα (οριζόντια απόσταση – κατακόρυφη απόσταση).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

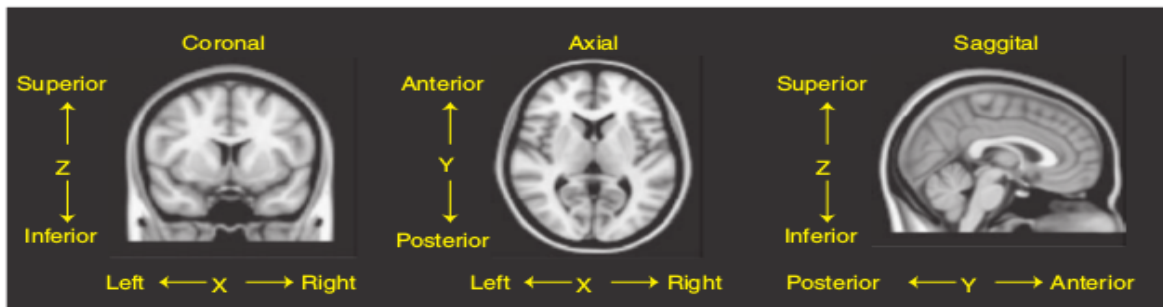
Λειτουργικό MRI

Για να κατανοηθεί καλύτερα ο συσχετισμός των νοητικών λειτουργιών με τις διάφορες εγκεφαλικές διεργασίες, σε φυσιολογικά άτομα, απαιτείτο μία μέθοδος με την οποία οι ερευνητές θα μπορούσαν να απεικονίσουν την εγκεφαλική λειτουργία ενώ ο εξεταζόμενος θα εκτελούσε κάποια συγκεκριμένη διανοητική εργασία. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET) για τον σκοπό αυτό. Η PET μετρά τον βαθμό διάσπασης ραδιενεργών ιχνηθετών, στοιχείων που προσκολλούνται σε σημαντικά μόρια βιολογικών ιστών όπως το νερό και η γλυκόζη, μέσα στο ανθρώπινο σώμα και με αυτόν το τρόπο μπορεί να μετρηθεί και η εγκεφαλική λειτουργία. Αυτές οι πρώτες μελέτες έδειξαν ότι διανοητικές λειτουργίες διεγείρουν τοπικά συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Όμως η χρήση PET είχε περιορισμούς κυρίως για λόγους ασφαλείας λόγω της έκθεσης σε ραδιενεργές ουσίες. Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) είναι μια μέθοδος που αποδείχθηκε καταλληλότερη για την ανάπτυξη της γνωστικής επιστήμης. Είναι ασφαλέστερη καθώς πρόκειται για μη επεμβατική μέθοδο χωρίς την έκθεση σε ραδιενεργές ουσίες ή υψηλής ενέργειας ακτινοβολία ενώ MRI scanners είναι πια διαθέσιμα σε όλα σχεδόν τα νοσοκομεία, γεγονός που διευκολύνει την διεξαγωγή έρευνας. Ακόμα χαρακτηριστικά της μεθόδου, όπως η δυνατότητα χωρικής και χρονικής ανάλυσης που παρέχει είναι ικανοποιητικές για αρκετά από τα είδη μελετών [24].

3.1 Εικόνα στο fMRI

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθούμε στην εικόνα και την επεξεργασία αυτής καθώς αυτό είναι απαραίτητο για την καλύτερη κατανόηση του fMRI. Μία ψηφιακή εικόνα είναι ένας πίνακας από αριθμούς που εκφράζουν ένταση και που αντιστοιχούν σε χωρικές συντεταγμένες. Κάθε στοιχείο του πίνακα αναφέρεται σαν “voxel” το οποίο είναι των αντίστοιχο του pixel εκφρασμένο στον χώρο των τριών διαστάσεων. Κάθε στάδιο επεξεργασίας εικόνας είναι ένας μαθηματικός αλγόριθμος που μετασχηματίζει τον πίνακα αυτόν δίνοντας το αποτέλεσμα που θέλουμε. Οι ανατομικές MRI εικόνες είναι 3D, δηλαδή απεικονίζουν ένα στιγμιότυπο ενός όγκου ενώ η fMRI εικόνες είναι 4D καθώς αναπαριστούν την εξέλιξη ενός 3D όγκου στο χρόνο. Αν για παράδειγμα ληφθεί μία απεικόνιση κάθε 2s για 6 λεπτά το αποτέλεσμα θα είναι μία χρονοσειρά από 180 3D εικόνες. Κάποιοι τύποι αρχείων, όπως το NIFTI, επιτρέπουν την αποθήκευση και προβολή των δεδομένων αυτών σαν ένα πίνακα 4D με το χρόνο σαν την τέταρτη διάσταση ενώ άλλα απαιτούν διαφορετικά 3D αρχεία τόσα όσες και οι χρονικές στιγμές λήψης. Τα δεδομένα σε ένα σημείο της κάθε εικόνας αντιστοιχούν σε μία αντίστοιχη περιοχή στο πραγματικό ακτινικό κείμενο. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε συγκεκριμένα συστήματα συντεταγμένων.

Στην απεικόνιση εγκεφάλου κάθε διάσταση ενός 3D πίνακα αντιστοιχεί σε μία διάσταση στο χώρο δηλαδή στον άξονα X, Y και Z αντίστοιχα. Υπάρχει ο λεγόμενος κανονικός-χώρος για το οποίο θα μιλήσουμε παρακάτω όπου κατα σύμβαση ο άξονας X είναι από αριστερά-δεξιά, ο άξονας Y σε από μπροστα-πίσω ενώ ο Z από κάτω-πάνω. Δύο άξονες που ορίζουν ένα επίπεδο ορίζουν και μία τομή.



Εικόνα 10 : Συγκεκριμένα οι άξονες X,Z ορίζουν μια στεφανιαία(Coronal) τομή, οι X,Y ορίζουν μία εγκάρσια(Axial) τομή ενώ οι Y,Z ορίζουν μία οβελιαία(Sagittal) τομή

Αυτά τα συστήματα συντεταγμένων επιτρέπουν την σύνδεση μεταξύ φυσικών δομών με σημεία της εικόνας. Διαφορετικοί άνθρωποι έχουν διαφορετικό εγκέφαλο επομένως κάθε voxel δεν θα αντιστοιχεί ακριβώς σε συγκεκριμένη φυσική δομή στον κάθε εξεταζόμενο. Ακόμα και στο ίδιο άτομο λόγω διαφορετικής τοποθέτησης. Για αυτόν το λόγο ήταν απαραίτητη η δημιουργία ενός κοινού χώρου όπου διαφορετικά άτομα θα μπορούν να ευθυγραμμιστούν έτσι ώστε να γίνει δυνατή η απο κοινού μελέτη αυτών.

Η πρώτη ώθηση προς αυτή την κατεύθυνση ήρθε από την Νευροχειρουργική όπου οι γιατροί ήθελαν έναν κανονικοποιημένο χώρο ώστε να διεξάγουν στερεοτακτικές επεμβάσεις. Τέτοιοι κοινού χώροι ονομάζονται κανονικοί-χώροι με πιο γνωστό τον Talairch ενώ πρόσφατα αναπτύχθηκε απο το Montreal Neurological Institute ένα νέο και πιο ακριβές τέτοιο σύστημα από αρκετά δείγματα MRI εικόνων [24]. Το MNI Standard Space είναι πια το πιο διαδεδομένο σύστημα αναφοράς και αυτό χρησιμοποιήθηκε και στην εργασία αυτή.

3.2 BOLD Σήμα

Όταν ενεργοποιούνται οι νευρώνες κάποιας περιοχής στον εγκέφαλο τότε η αιματική ροή στο σημείο αυτό αυξάνεται. Αυτό το φαινόμενο λέγεται αιμοδυναμική απόκριση, καθώς αυξάνονται και οι απαιτήσεις στο σημείο αυτό σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά. Το fMRI εκμεταλλεύεται αυτό το φαινόμενο ενώ αυτό που παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον είναι ότι η ποσότητα αίματος που αποστέλλεται στην συγκεκριμένη περιοχή είναι περισσότερη από όση χρειάζεται για να αναπληρωθεί το οξυγόνο που χρησιμοποιήθηκε κατα την δραστηριοποίηση των κυττάρων της περιοχής αυτής. Επομένως η συσχετιζόμενη με τη δραστηριότητα αυτή αύξηση στην αιματική ροή

σε μία συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου δημιουργεί πλεόνασμα στην τοπική ποσότητα οξυγόνου. Αυτό το σήμα μετράει το fMRI και ονομάζεται σήμα εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος ή Blood Oxygenation Level Dependent σήμα (BOLD) ενώ η απεικόνιση αυτή αναφέρεται ως BOLD Fmri.

Συγκεκριμένα η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (oxygenated hemoglobin Hb) είναι διαμαγνητική, δηλαδή δεν διαθέτει αδέσμευτα ηλεκτρόνια, επομένως η μαγνητική διπολική ροπή της είναι μηδενική. Αντίθετα, η απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (deoxygenated hemoglobin dHb) είναι παραμαγνητική δηλαδή διαθέτει τόσο αδέσμευτα ηλεκτρόνια όσο και σημαντική μαγνητική διπολική ροπή και επομένως εφόσον η εισαγωγή ενός αντικειμένου με μαγνητική ευαισθησία σε ένα μαγνητικό πεδίο προκαλεί γωνιακή μετατόπιση των φάσεων των spin, η οποία οδηγεί τελικά σε εξασθένηση της εγκάρσιας μαγνήτισης που εξαρτάται από την χρονική σταθερά $T2^*$ και αφού η οξυγόνωση του αίματος επηρεάζει τη μαγνητική ευαισθησία, οι αλληλουχίες των MR παλμών με ευαισθησία στον $T2^*$ θα πρέπει να δείχνουν πιο έντονο MR σήμα στις περιοχές όπου το αίμα παρουσιάζει υψηλή οξυγόνωση και λιγότερο έντονο σήμα στις περιοχές όπου το αίμα παρουσιάζει χαμηλή οξυγόνωση.

Η εξαγωγή οξυγόνου από το αίμα παράγει απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, που χαρακτηρίζεται από παραμαγνητικές ιδιότητες χάρη στα τέσσερα αδέσμευτα ηλεκτρόνια που διαθέτει. Μπορεί επομένως να μεταβάλλει το τοπικό μαγνητικό πεδίο B_0 σε μια περιοχή ιστών. Η ισορροπία των χωρικών και χρονικών μεταβολών στις τοπικές συγκεντρώσεις οξυγονωμένου και απ-οξυγονωμένου σιδήρου επηρεάζει τον τοπικά παρατηρούμενο $T2^*$ χρόνο προκαλώντας αυξομειώσεις στη μαγνητική επιδεκτικότητα, τον βαθμό δηλαδή επίδρασης που έχουν στο τοπικό μαγνητικό πεδίο.

Το αίμα που μεταφέρεται αρτηριακά συνίσταται κυρίως από οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, όμως καθώς η HbO_2 περνά διαμέσου του τριχοειδικού δικτύου, η τοπική συγκέντρωση σε απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη αυξάνεται και συχνά επικρατεί. Συνεπώς, ο $T2^*$ μπορεί να μετρηθεί εντός των αγγείων τόσο σε ένα πλούσιο σε διαμαγνητική HbO_2 περιβάλλον, όπου εμφανίζει μεγαλύτερη τιμή, όσο και σε ένα περισσότερο παραμαγνητικό Hb-περιβάλλον, όπου εμφανίζει χαμηλότερη τιμή. Η κρίσιμη για το fMRI τοπική αντίθεση $T2^*$ καθορίζεται σύμφωνα με τα παραπάνω από την ισορροπία μεταξύ οξυγονωμένης και απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης εντός κάποιων voxel ενδιαφέροντος. Αυξάνοντας τη ροή του οξυγονωμένου αίματος που εισέρχεται στην εγκεφαλική περιοχή ενδιαφέροντος ή μειώνοντας την εξαγωγή οξυγόνου στην ίδια εγκεφαλική περιοχή προκύπτει μια τοπική αύξηση στον $T2^*$ η οποία ακολούθως προκαλεί μια αύξηση της έντασης στην εικόνα. Η αύξηση αυτή αντανακλά ταυτόχρονα μια μείωση της περιεκτικότητας σε απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη [25].

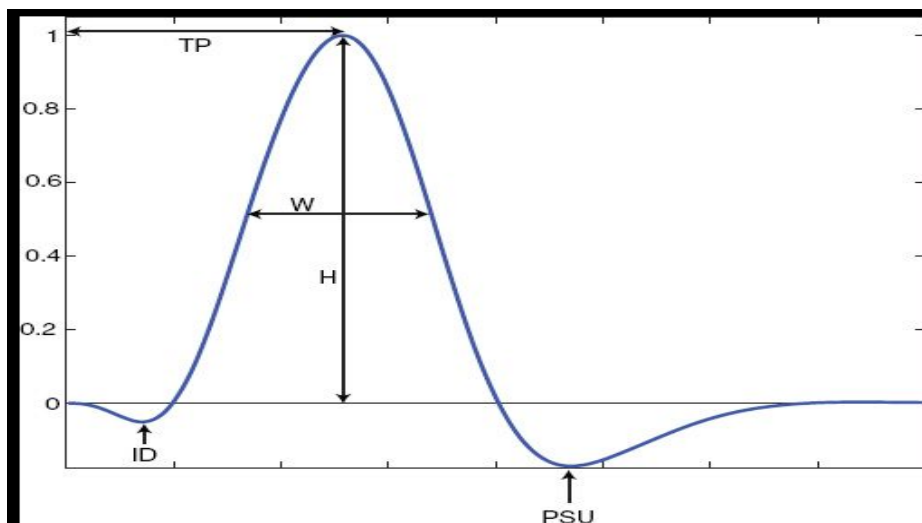
Υπάρχουν δύο στοιχεία που αποτελούν τη βάση για το BOLD fMRI και καθορίζουν το τρόπο με τον οποίο θα αναλυθούν τα δεδομένα που συλλέγονται. Πρώτον, η αιμοδυναμική απόκριση είναι μια αργή λειτουργία της τάξεως των δεκάδων δευτερολέπτων σχετικά με νευρωνική δραστηριότητα που είναι της τάξεως ms. Η άξηση στην αιματική ροή που ακολουθεί την ενεργοποίηση των νευρώνων διαρκεί περίπου 5s ώσπου φτάνει στο μέγιστο σημείο. Αυτή η κορυφή

ακολουθείται από μία μακρά περίοδο πτωτικής φάσης έως ότου επιστρέψει στο αρχικό επίπεδο μετά από 15-20s ενώ κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου φτάνει σε επίπεδα χαμηλότερα από το αρχικό.

Δεύτερον η αιμοδυναμική απόκριση, σαν απλούστευση, συμπεριφέρεται σαν γραμμικό και ανεξαρτήτως χρόνου σύστημα. Αυτό σε γενικές γραμμές σημαίνει ότι η απόκριση σε μία ακολουθία από νευρωνικές διαγέρσεις μπορεί να θεωρηθεί ως το άθροισμα μετατοπισμένων στο χρόνο εκδοχών της απόκρισης. Αυτή η γραμμικότητα δίνει την δυνατότητα δημιουργίας ενός απλού στατιστικού μοντέλου όπου περιγράφεται η χρονοσειρά της αιμοδυναμικής απόκρισης που αναμένεται μετά από ένα συγκεκριμένα σχεδιασμένο στο χρόνο πλάνο νευρωνικής διέγερσης μέσω της συνέλιξης. Σε αυτό το μοντέλο θα αναφερθούμε σε παρακάτω ενότητα του ίδιου κεφαλαίου.

Κύρια χαρακτηριστικά της Συνάρτησης Αιμοδυναμικής Απόκρισης (Hemodynamic Response Function, HRF) είναι τα εξής [24]:

- Ύψος Κορυφής (Height, H) : Είναι χαρακτηριστικό που κυρίως ενδιαφέρει καθώς συνδέεται άμεσα με το μέγεθος και την ένταση της νευρωνικής διέγερσης. Για πρωτογενή αισθητική διέγερση είναι της τάξης του 5% αύξηση, ενώ για γνωστικές λειτουργίες της τάξης του 0,1-0,5% αύξηση.
- Χρονος Κορυφής (Peak Time, TP) : Είναι περίπου 4-6s από την αρχή της διέγερσης.
- Διάρκεια (Width, W): Η HRF ξεκινά 1-2s και επιστρέφει στο κανονικό επίπεδο 12-20s μετά από την αρχή της διέγερσης
- Αρχική Βύθισμα (Initial Dip, ID): Αρκετές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει ένα αρχικό βύθισμα τα πρώτα 1-2s το οποίο θεωρείται ότι οφείλεται στη άμεση κατανάλωση οξυγόνου πριν προλάβουν να γίνουν αλλαγές στον όγκο και στην ροή του αίματος. Σε αρκετές άλλες μελέτες βέβαια δεν έχει παρατηρηθεί αυτό το φαινόμενο.
- Μεταδιεγερτική Αρνητική Καμπύλη (Post-Stimulus Undershoot, PSU) : Μικρή σε πλάτος σε σχέση με τη θετική απόκριση ενώ διαρκεί 20s αλλά και παραπάνω μετά το ερέθισμα.



Εικόνα 11 : Η χαρακτηριστική καμπύλη της αιμοδυναμικής απόκρισης HRF

3.4 Πειραματικός σχεδιασμός

Βασικό στάδιο μίας μελέτης fMRI είναι ο πειραματικός σχεδιασμός. Συγκεκριμένα στο fMRI υπάρχουν δύο βασικές μεθοδολογίες που ακολουθούνται.

Η μία είναι το block-design. Στην μέν πρώτη περίπτωση ελέγχονται δύο ή περισσότερες συνθήκες. Δημιουργείται από πριν ένα προκαθορισμένο σχέδιο ακολουθίας των ερεθισμάτων που προβάλλονται ή ζητούνται από τον εξεταζόμενο κατά την διάρκεια της σάρωσης. Σε κάθε τμήμα (block) εξετάζεται μία από τις παραπάνω συνθήκες. Έτσι γνωρίζοντας την σειρά των blocks αναμένεται συγκεκριμένη απόκριση ανάλογα με το ερέθισμα. Στην συνέχεια η απόκριση που εξαρχής υπολογίστηκε συγκρίνεται με την πραγματική απόκριση που εμπεριέχεται στα δεδομένα που λήφθηκαν. Από την σύγκριση αυτή, και με την βοήθεια ίσως μιάς συνθήκης ελέγχου, μπορεί κανείς να αποφανθεί για τις διαφορές στην ενεργοποίηση περιοχών του εγκεφάλου ανάμεσα σε αυτές τις συνθήκες που μελετάμε.

Η άλλη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται είναι το event-related fMRI. Εδώ τα ερεθίσματα είναι τυχαίας ακολουθίας και δεν υπάρχουν προκαθορισμένη σειρά και τύπος ενώ τυχαίος είναι και ο χρόνος ανάμεσα στα ερεθίσματα. Η απόκριση δεν μπορεί να υπολογιστεί από πριν καθώς έχει άμεση σχέση με το γεγονός/ερέθισμα που έλαβε χώρα την συγκεκριμένη χρονική στιγμή και τον τρόπο που αυτό συναίβει. Η μεθοδολογία μελετά την νευρωνική απόκριση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα λαμβάνοντας όμως υπόψιν και χαρακτηριστικά συμπεριφοράς

3.5 Δημιουργία στατιστικού μοντέλου

Έπειτα από την λήψη των δεδομένων fMRI και μετά από κάποια στάδια προεπεξεργασίας, που θα αναλύθουν σε επόμενο κεφάλαιο, σειρά έχει η ανάλυση αυτών των δεδομένων. Βασικό στάδιο ανάλυσης των δεδομένων fMRI είναι η μοντελοποίηση των χρονοσειρών, δηλαδή η δημιουργία ενός στατιστικού μοντέλου με το οποίο να μπορεί να εκφραστεί η απόκριση μετά από μια σειρά από ερεθίσματα ή δραστηριοποιήσεις σύμφωνα με τα δεδομένα. Εδώ σκοπός είναι ο εντοπισμός των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου και η δημιουργία των χαρτών ενεργοποίησης. Συχνότερα χρησιμοποιημένη μέθοδος για αυτή τη διαδικασία είναι η αυτή των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων.

Οι περισσότερες μελέτες βασίζονται στη συσχέτιση της συνάρτησης της αιμοδυναμικής απόκρισης με τη συνάρτηση που περιγράφει τη διέγερση. Στην περίπτωση αυτή η ενεργοποίηση ορίζεται ως, οι εξαρτώμενες από την διέγερση και το χρόνο, αλλαγές στην φωτεινότητα της εικόνας. Οι μέθοδοι ανάλυσης των εικόνων fMRI με όρους επεξεργασίας σήματος αποτελούνται από δύο βασικά βήματα που είναι η περιγραφή του σήματος και ο εντοπισμός του σήματος.

Η περιγραφή του σήματος στοχεύει στη μοντελοποίηση της αντίδρασης BOLD με χρήση παραμέτρων οι οποίες περιγράφουν το περιεχόμενο της διέγερσης. Ο εντοπισμός του σήματος στοχεύει στον εντοπισμό των σημαντικά ενεργοποιημένων περιοχών και το επιτυγχάνει με τη

χρήση στατιστικών μέτρων. Το αποτέλεσμα του βήματος αυτού είναι η δημιουργία ενός στατιστικού χάρτη. Η τιμή κάθε εικονοστοιχείου του χάρτη αυτού εκφράζει πόσο μοιάζει η χρονοσειρά του συγκεκριμένου εικονοστοιχείου με την αναμενόμενη χρονοσειρά. Εικονοστοιχεία με υψηλές τιμές συσχέτισης έχουν και υψηλή τιμή στο χάρτη ενεργοποίησης ενώ αντίστοιχα χαμηλές τιμές συσχέτισης έχουν χαμηλή τιμή στο χάρτη ενεργοποίησης. Στην περίπτωση αρνητικής ενεργοποίησης έχουμε αρνητικό τιμή στο χάρτη. Η διαδικασία που ακολουθείται περιλαμβάνει την εφαρμογή ενός στατιστικού τεστ το οποίο καθορίζει την παρουσία ή την απουσία ενεργοποίησης.

Μια τεχνική η οποία χρησιμοποιείται στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων fMRI είναι η κατασκευή ενός μοντέλου το οποίο περιγράφει πως η αντίδραση BOLD εξαρτάται από τη διέγερση. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μαθηματικό μοντέλο είναι αυτό των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων. Το μοντέλο αποτελείται από δύο τμήματα: το σήμα ενδιαφέροντος και το τυχαίο σφάλμα. Το πρώτο τμήμα του μοντέλου παραμένει το ίδιο όσες φορές και να επαναληφθεί το πείραμα. Το δεύτερο τμήμα εξηγεί πως μεταβάλλονται τα παρατηρούμενα δεδομένα όταν επαναληφθεί το ίδιο πείραμα, στον ίδιο ασθενή και κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Η μαθηματική μορφή του μοντέλου περιγράφεται από την ακόλουθη σχέση:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

όπου Y είναι ένας $N \times 1$ πίνακας που περιέχει τις χρονοσειρές των εικονοστοιχείων, X είναι ο $N \times p$ πίνακας σχεδίασης που περιέχει τους παλινδρομητές, $\beta (p \times 1)$ είναι οι άγνωστοι συντελεστές των παλινδρομητών και $\varepsilon (N \times 1)$ είναι το σφάλμα. Το σφάλμα ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση

$$\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$$

Οι στήλες του πίνακα X αντικατοπτρίζουν το πως το σήμα ποικίλει στις ενεργοποιημένες περιοχές, δηλαδή τη διέγερση η οποία υπάρχει σε κάθε χρονική στιγμή. Μπορεί να περιέχουν διαφορετικούς τύπους μεταβλητών ενδιαφέροντος όπως παράγοντες που περιγράφουν το σχεδιασμό του πειράματος, κατηγορηματικές μεταβλητές και μεταβλητές σχετικές με την αιμοδυναμική απόκριση. Το βασικό γενικευμένο γραμμικό μοντέλο χρησιμοποιείται κάτω από τις ακόλουθες προϋποθέσεις: (α) τα εικονοστοιχεία είναι ανεξάρτητα, (β) οι χρονικές στιγμές είναι ανεξάρτητες, (γ) η διακύμανση του σήματος σε κάθε χρονική στιγμή είναι η ίδια και (δ) το μοντέλο το οποίο περιγράφεται από τον πίνακα X είναι το ίδιο για όλα τα εικονοστοιχεία. Υπό αυτές τις προϋποθέσεις οι εκτιμητές για τους συντελεστές β μπορούν να υπολογιστούν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων. Οι εκτιμητές των β δίνονται από την σχέση :

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

Οι εκτιμώμενες παράμετροι ορίζουν πόσο καλά το μοντέλο, το οποίο περιγράφηκε μέσω του πίνακα X , ταιριάζει με τις χρονοσειρές του κάθε εικονοστοιχείου.

Στην πράξη ωστόσο, οι παραπάνω προϋποθέσεις δεν ισχύουν πάντα. Για το λόγο αυτό, η έρευνα σχετικά με την στατιστική ανάλυση των δεδομένων fMRI επικεντρώθηκε σε διάφορους τρόπους ανάπτυξης και βετιστοποίησης των μοντέλων προκειμένου να λαμβάνουν υπόψη τους τις χρονικές ή τις χωρικές συσχετίσεις ή και τα δύο.

3.6 Στατιστική συμπερασματολογία

Κατά το στάδιο της στατιστικής συμπερασματολογίας σκοπός είναι να ληφθεί κάποια απόφαση σχετικά με το αν υπάρχει ενεργοποίηση σε κάποιο voxel (ή σε κάποιο σύμπλεγμα από voxels) βάσει του μοντέλου που έχει αναπτυχθεί και της επιλεγμένης μεθόδου εκτίμησης των παραμέτρων. Ο στόχος είναι η δημιουργία ενός χάρτη, μέσω του οποίου ανατίθεται μία τιμή σε κάθε voxel, η οποία αντιπροσωπεύει κατά κάποιον τρόπο την πίστη σχετικά με το κατά πόσο το συγκεκριμένο voxel αντιστοιχεί σε ενεργοποιημένη εγκεφαλική περιοχή. Στο χάρτη αυτόν τελικά εφαρμόζεται καταωφλίωση, έτσι ώστε να γίνει η τελική επιλογή των ενεργοποιημένων περιοχών. Η ανάθεση της προαναφερθείσας τιμής σε κάθε voxel λαμβάνοντας υπόψιν τα δεδομένα της χρονικής ακολουθίας στην κλασική, ή στην Bayesian συμπερασματολογία.

Η κλασική προσέγγιση βασίζεται στον έλεγχο στατιστικών υποθέσεων. Μία στατιστική υπόθεση είναι ένας ισχυρισμός που αναφέρεται στην κατανομή μιας ή περισσοτέρων τυχαίων μεταβλητών. Κατά τη διερεύνηση ενεργοποίησης ορίζονται δύο υποθέσεις, οι οποίες είναι η μηδενική υπόθεση H_0 (απουσία ενεργοποίησης) και η εναλλακτική υπόθεση H_1 (παρουσία ενεργοποίησης). Η απλούστερη μηδενική υπόθεση είναι η υπόθεση μηδενικής παραμέτρου $\beta = 0$, δηλαδή ότι η αντίστοιχη ανεξάρτητη μεταβλητή δεν επηρεάζει τη συμπεριφορά της μεταβλητής απόκρισης. Άλλες υποθέσεις περιλαμβάνουν τη διερεύνηση της διαφοράς δύο παραμέτρων ή της συμπεριφοράς των αποκλίσεών τους. Ο έλεγχος της μηδενικής υπόθεσης έναντι της εναλλακτικής χρησιμοποιεί έναν κανόνα απόφασης που βασίζεται στο παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (τιμή P – P -value), η οποία συγκεντρώνει τις πληροφορίες που έχουμε σχετικά με τα δεδομένα. Για την εξαγωγή της τιμής P χρησιμοποιούνται οι εκτιμήτριες των παραμέτρων (parameter estimates — PEs) για τον υπολογισμό μίας στατιστικής συνάρτησης ελέγχου (συνήθως χρησιμοποιείται η κατανομή T ή η κατανομή F), η οποία χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της διαφοράς των δεδομένων από αυτό που αναμένεται να συμβαίνει αν η μηδενική υπόθεση είναι ακριβής. Σημειώνεται ότι η τιμή P δεν αντιστοιχεί σε πιθανότητα ύπαρξης ενεργοποίησης, αλλά στην πιθανότητα να λάβουμε τα παρατηρηθέντα δεδομένα δοθείσης της απουσίας ενεργοποίησης (δηλαδή δεδομένου ότι ισχύει η μηδενική υπόθεση). Αν η τιμή P είναι αρκετά μικρή (οπότε είναι μάλλον απίθανο να λάβουμε τα δεδομένα από μία περιοχή χωρίς επίδραση) μπορούμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση ότι η επίδραση είναι αμελητέα. Αυτό σχετίζεται άμεσα με το γεγονός ότι η στατιστική απόρριψη μίας υπόθεσης (εν προκειμένω της μηδενικής) είναι μία

ισχυρότερη διατύπωση από τη στατιστική παραδοχή (εν προκειμένω της εναλλακτικής υπόθεσης). Αυτό σημαίνει ότι ουσιαστικά ακόμα κι όταν η τιμή P είναι αρκούντως υψηλή, δε δηλώνουμε αποδοχή της μηδενικής υπόθεσης αλλά αποτυχία απόρριψής της, δηλαδή ότι δεν έχουμε αρκετές ενδείξεις ώστε να την απορρίψουμε.

Τέλος κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων συνηθίζεται η επικάλυψη του χάρτη ενεργοποίησης με μία ανατομική εικόνα, έτσι ώστε να διευκολύνεται η άμεση αναγνώριση των περιοχών στις οποίες παρουσιάζεται ενεργοποίηση. Η επιλογή της ανατομικής εικόνας πρέπει να γίνεται προσεκτικά, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η ταύτισή της με το χάρτη ενεργοποίησης. Για παράδειγμα, όταν μελετάται η ενεργοποίηση ενός ατόμου πρέπει να χρησιμοποιείται ανατομική εικόνα που αντιστοιχεί στο άτομο αυτό, ενώ κατά την ομαδική ανάλυση πρέπει η ανατομική εικόνα να ταιριάζει στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Επιπρόσθετα, καλό είναι και οι δύο εικόνες να έχουν την ίδια χωρική ομαλότητα. Μία πολύ χρήσιμη μέθοδος οπτικοποίησης των αποτελεσμάτων είναι η τρισδιάστατη προβολή των δεδομένων πάνω στον εγκεφαλικό φλοιό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Κατάσταση ηρεμίας

4.1 Εισαγωγή

Ο εγκέφαλος είναι ένα δίκτυο διαχωρισμένων δομικά αλλά λειτουργικά διασυνδεδεμένων περιοχών που συνεχώς ανταλλάσσουν πληροφορίες μεταξύ τους. Είναι ένα αποδοτικά σχεδιασμένο δίκτυο από διαφορετικές περιοχές κάθε μια από τις οποίες έχει το ρόλο της και εκτελεί συγκεκριμένες λειτουργίες ενώ ταυτόχρονα επικοινωνούν συνεχώς μεταξύ τους ανταλλάσσοντας πληροφορίες. Η λειτουργική αυτή διασυνδεσιμότητα ορίζεται σαν η χρονική αλληλεξάρτηση και συσχέτιση νευρωνικών αποκρίσεων διαφορετικών μεταξύ τους ανατομικών δομών [26].

Μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει η δυνατότητα να μελετηθεί το επίπεδο και η μορφολογία αυτής της διασυνδεσιμότητας και σε fMRI δεδομένα λαμβανόμενα ενώ ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας [27]. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται resting-state και τα δεδομένα που αποκομίζουμε από τέτοιες μετρήσεις resting-state δεδομένα. Δημιουργείται έτσι ένα πολύπλοκο ενοποιημένο δίκτυο στο οποίο οι πληροφορίες επεξεργάζονται και μεταφέρονται μεταξύ λειτουργικά συνδεδεμένων δομών. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες μια πληθώρα από μελέτες που έχουν γίνει έχουν δώσει μία αρκετά καλή εικόνα για το ποιές λειτουργίες εκτελεί κάθε περιοχή συγκεκριμένα. Η αντιμετώπιση όμως του ανθρώπινου εγκεφάλου σαν ένα ενοποιημένο δίκτυο λειτουργικά αλληλεπιδρώντων περιοχών μπορεί να προσφέρει νέες γνώσεις για την λειτουργία και την επεξεργασία της πληροφορίας στον εγκέφαλο όσον αφορά την ανθρώπινη συμπεριφορά και το πως επηρεάζει αλλά και αν μπορεί να βελτιώσει κάποια από τα συμπτώματα νευροεκφυλιστικών ασθενειών.

Τα τελευταία χρόνια έχει προκύψει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις μελέτες πάνω σε resting-state δεδομένα με τις οποίες μελετάται αυτή η ενεργοποίηση, από κοινού, διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου ενώ ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Αυτές οι μελέτες έδειξαν αρκετά ενδιαφέροντα αποτελέσματα και νέα ευρήματα για την λειτουργική διασυνδεσιμότητα στον εγκέφαλο και για τα τοπικά δίκτυα που υπάρχουν σε αυτόν ενώ βοήθησαν αρκετά ώστε να κατανοηθεί περισσότερο ο τρόπος λειτουργίας και οργάνωσης της επικοινωνίας της πληροφορίας μέσα στον δίκτυο νευρώνων του ανθρώπινου εγκεφάλου [28]. Σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται μία επισκόπηση των καινούργιων αυτών μεθόδων ανάλυσης και απεικόνισης της λειτουργίας του εγκεφάλου καθώς και αναφορά στο ρόλο που φαίνεται να διαδραματίζουν στην διάγνωση ασθενειών όπως η νόσος του Alzheimer, η άνοια, η σχιζοφρένεια και η σκλήρυνση κατά πλάκας.

Θεωρείται ότι η επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στις πολύπλοκες γνωστικές διεργασίες λόγω της συνεχούς ανταλλαγής πληροφοριών και δεδομένων που απαιτείται. Αυτό καθιστά σημαντική την ανάγκη για κατανόηση της λειτουργικής αυτής διασύνδεσης. Όσον αφορά την λειτουργική νευρο-απεικονιστική, σαν

λειτουργική διασυνδεσιμότητα αποκαλείται η σχέση της από κοινού νευρωνικής ενεργοποίησης διαφορετικών, ανατομικά, περιοχών του εγκεφάλου η οποία με την σειρά της εκφράζει το επίπεδο επικοινωνίας μεταξύ των περιοχών αυτών. Τα τελευταία χρόνια, έπειτα από την ευρέως διαδεδομένη χρήση fMRI απεικονιστικών μεθόδων, οι σύγχρονες μελέτες εξετάζουν αυτή την επικοινωνία μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας. Σε αυτά τα resting-state πειράματα οι εθελοντές, συνήθως, εξεταζόμενοι, τοποθετούνται ώστε να νιώθουν όσο το δυνατόν πιο άνετα μέσα στο μαγνητικό τομογράφο ενώ ζητείται από αυτούς να μὴν σκέφτονται κάτι συγκεκριμένο ενώ λαμβάνονται μετρήσεις της εγκεφαλικά τους δραστηριότητας.

Σε μια τέτοια μελέτη φάνηκε για πρώτη φορά ότι σε κατάσταση ηρεμίας υπάρχει ενεργοποίηση και στην αριστερή και στην δεξιά πλευρά του πρωτογενούς κινητικού δικτύου που σημαίνει ότι υπήρξε ανταλλαγή πληροφοριών σε αυτές τις περιοχές ενώ βρίσκεται κάποιος σε ηρεμία-ακίνησια [29] δημιουργώντας έτσι την υποψία ότι οι συγκεκριμένες περιοχές, που δραστηριοποιούνται κατά κύριο λόγο έπειτα από ηθελημένη κίνηση, λειτουργούν και σε αυτή την κατάσταση ηρεμίας προφανώς εκτελώντας κάποιας άλλης μορφής λειτουργία. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε λαμβάνοντας την χρονοσειρά ενεργοποίησης από ένα voxel της περιοχής του δικτύου κίνησης και συσχετίζοντας την με αυτές όλων των υπολοίπων voxels του εγκεφάλου όπου τελικά σαν αποτέλεσμα παράγεται ένα μοτίβο ενεργοποίησης, ένας χάρτης, που αντικατοπτρίζει την ταυτόχρονη ενεργοποίηση αυτών των περιοχών.

Αρκετές επόμενες μελέτες επιβεβαίωσαν το ίδιο αποτέλεσμα ενώ αυτό δεν περιορίστηκε μονάχα στον κινητικό φλοιό αλλά και σε περιοχές όπως το πρωτογενές οπτικό δίκτυο και το πρωτογενές ακουστικό δίκτυο και άλλα υψηλότερου γνωστικού επιπέδου δίκτυα. Ένα τέτοιο δίκτυο το οποίο είναι και το βασικό αντικείμενο μελέτης αυτής της εργασίας είναι και το Δίκτυο Προεπιλεγμένης/Προκαθορισμένης Λειτουργίας, ΔΠΛ (Default Mode Network, DMN) [30]. Συνοψίζοντας, όλες αυτές οι μελέτες και τα επαναλαμβανόμενα αποτελέσματα έδειξαν ξεκάθαρα ότι σε κατάσταση ηρεμίας ο ανθρώπινος εγκέφαλος όχι μόνο δεν είναι ανενεργός αλλά υπάρχει έντονη δραστηριοποίηση διαφόρων περιοχών του. Τέλος, η μέθοδος αυτή ονομάζεται Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού σε Κατάσταση Ηρεμίας ή resting-state fMRI όπως είναι η διεθνής ορολογία.

4.2 Σήμα resting-state fMRI

Σε resting-state fMRI μετρήσεις ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι χαμηλής συχνότητας (~0,01 - 0,1 Hz) διακυμάνσεων χρονοσειρές, η παρουσία των οποίων απασχόλησε και συνεχίζει να απασχολεί τους μελετητές οι οποίοι προτίνουν είτε ότι αυτές προέρχονται από φυσιολογικές διαδικασίες όπως η αναπνοή ή ο καρδιακός παλμός [31] είτε ότι πρόκειται για ταυτόχρονη και συσχετισμένη αιμοδυναμική απόκριση διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου [32].

Συνήθως τα fMRI δεδομένα έχουν χαμηλή χρονική ανάλυση, περίπου 2-3s ή 0.5 Hz γεγονός που επιτρέπει στις υψηλότερης συχνότητας φαινόμενα όπως η αναπνοή ή ο καρδιακός παλμός να

μεταφράζονται, λόγω της χαμηλής συχνότητας δειγματοληψίας, σε χαμηλότερης συχνότητας χρονοσειρές της τάξης των resting state χρονοσειρών εισάγοντας έτσι θορυβικούς παράγοντες στα δεδομένα αυτά. Παρόλα αυτά η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων των resting-state αναλύσεων αυτών σε πολυάριθμες μελέτες είναι η βάση της πεποίθησης ότι πρόκειται τελικά για αποτελέσματα νευρολογικής υποστάσης. Επίσης τα αποτελέσματα αυτά συσχετίζουν ανατομικές περιοχές με ήδη δεδομένες λειτουργικές συμπεριφορές όπως κίνηση ή όραση. Τα χωρικά μοτίβα που δημιουργούνται επικαλύπτουν περιοχές που γνωρίζουμε ότι εκτελούν μια συγκεκριμένη (ή παραπάνω) διεργασίες. Αυτό δείχνει ότι αυτές η περιοχές σχηματίζουν ένα δίκτυο, ενώ βρίσκεται το άτομο σε κατάσταση ηρεμίας, επικοινωνώντας μεταξύ τους και ανταλλάσσοντας πληροφορίες και δεδομένα. Επίσης ένα στοιχείο που ενισχύει την άποψη ότι πρόκειται για νευρωνικής φύσεως σήμα είναι ότι οι χρονοσειρές αυτών των BOLD σημάτων περιέχουν κυρίως χαμηλών συχνοτήτων συνιστώσες (0.1 Hz) με ελάχιστη συμβολή από υψηλότερων συχνοτήτων σήματα (0.3 Hz) όπως των φυσιολογικών λειτουργιών που αναφερθηκαν παραπάνω [33]. Τέλος, μελετητές παρατήρησαν άμεση σχέση ανάμεσα στα επίπεδα των συσχετίσεων resting-state fMRI χρονοσειρών, και των μοτίβων που δημιουργούνται σαν αποτέλεσμα, με ηλεκτρικής φύσεως μεθόδους μετρήσεις της νευρωνικής διέγερσης [34]. Συνεχώς νέες μελέτες υποστηρίζουν την νευρολογική φύση των resting-state fMRI σημάτων με αποτέλεσμα το πεδίο μελετών πιά να έχει μεταφερθεί και να αφορά πλέον το ποιά είναι τα μοτίβα αυτά που δημιουργούνται και το ρόλο των δικτύων που αυτά αντιστοιχούν. Βέβαια μη-νευρολογική φύσεως σήματα είναι αναπόφευκτο να μίν βρίσκονται σε μιά resting-state μέτρηση εισάγοντας ψευδενδείξεις και τεχνουργήματα που καλείται ο κάθε μελετητής να λάβει υπόψιν του, και να αποφύγει κατά το δυνατόν, μέσω κατάλληλης προεπεξεργασίας των δεδομένων και της μετέπειτα ανάλυσης τους. Γενικά το ολοένα και αυξανόμενο πλήθος νευροαπεικονιστικών μελετών επιβεβαιώνει την άποψη ότι οι διακυμάνσεις BOLD σήματος στον εγκεφαλικό φλοιό και υποφλοιό, σε κατάσταση ηρεμίας, οφείλονται , τουλάχιστον εν μέρει, σε αυθόρμητη νευρωνική διέγερση που παρατηρείται σε χρονικά συσχετιζόμενες fMRI χρονοσειρές ανατομικά διαχωρισμένων περιοχών και αντικατοπτρίζουν την λειτουργική διασύνδεση αυτών των εγκεφαλικών περιοχών [35].

4.3 Ανάλυση resting-state fMRI δεδομένων

Διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί για την ανάλυση και επεξεργασία των resting-state δεδομένων και την διερεύνηση της ύπαρξης λειτουργικής διασύνδεσης μεταξύ τμημάτων του εγκεφάλου. Κάποιες από αυτές είναι μέθοδοι “σπόρου” (seed methods) [29], η ανάλυση κύριας συνιστώσας (principal component analysis, PCA), η αποσύνθεση μοναδικής τιμής (singular value decomposition), η ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών (independent component analysis) [36] και η συσταδοποίηση (clustering). Γενικά οι μέθοδοι που αφορούν την resting-state ανάλυση χωρίζονται σε δύο κατηγορίες : Εξαρτώμενες ή μή από μοντέλο μέθοδοι (model-dependent and model-free methods).

4.3.1 Μέθοδοι με μοντέλο

Ο απλούστερος τρόπος να εξετάσει κανείς τις λειτουργικές διασυνδέσεις μιας συγκεκριμένης περιοχής είναι να συσχετίσει την resting-state χρονοσειρά ενεργοποίησης της περιοχής αυτής με τις χρονοσειρές όλων των άλλων τμημάτων του εγκεφάλου σχηματίζοντας έτσι έναν χάρτη λειτουργικών διασυνδέσεων (functional connectivity-map, fcMap) της περιοχής αυτής [33]. Αυτή η περιοχή ή το συγκεκριμένο voxel που εξετάζεται κάθε φορά καλείται συνήθως “σπορος” (seed). Ένας “σπόρος” επιλέγεται είτε από πριν από τον ίδιο τον ερευνητή είτε από έναν χάρτη ενεργοποίησης ο οποίος μπορεί να προέρχεται από προγενέστερη μελέτη task-related fMRI δηλαδή πείραμα το οποίο εμπεριέχει την δραστηριοποίηση του ίδιου του εξεταζόμενου καθ' υπόδειξη. Για παράδειγμα, αν θέλουμε να επικεντρωθούμε στην λειτουργική διασύνδεση του αριστερού πρωτογενούς κινητικού φλοιού τότε διεξάγουμε ένα πείραμα fMRI όπου απαιτείται εθελούσια κίνηση του αριστερού χεριού έπειτα από κάποιο ερέθισμα και επιλέγοντας τελικά σαν “σπόρο” τα voxels εκείνα τα οποία είχαν την μεγαλύτερη ενεργοποίηση παράπλευρα στην αριστερή προ-κεντρική έλικα. Στην συνέχεια οι resting-state χρονοσειρά της περιοχής που επιλέξαμε σαν “σπόρο” συσχετίζεται με όλα τα υπόλοιπα voxels του εγκεφάλου δίνοντας έτσι το χάρτη λειτουργικών διασυνδέσεων που ζητάμε. Ο χάρτης αυτός θα μας δώσει πληροφορίες όσον αφορά με ποιές άλλες περιοχές του εγκεφάλου είναι διασυνδεδεμένη λειτουργικά η περιοχή “σπόρος” που επιλέχθηκε. Η σχετική απλότητα της μεθόδου αυτής αποτελεί ένα ισχυρό πλεονέκτημα της ενώ αντίθετα ο περιορισμός των χαρτών διασύνδεσης ότι περιέχουν πληροφορίες που αφορούν μόνο την περιοχή που εξετάζεται και όχι του εγκεφάλου σαν ολότητα είναι το βασικό μειονέκτημα της.

4.3.2 Μέθοδοι χωρίς μοντέλο

Το μειονέκτημα της προηγούμενης κατηγορίας μεθόδων, δηλ την μη δυνατότητα να μελετηθούν μοτίβα διασυνδέσεων για ολόκληρο τον εγκέφαλο δύναται να καλύψει η άλλη κατηγορία που εξετάζεται και είναι η model-free μέθοδοι. Με αυτές μπορούμε να εξετάσουμε τον εγκέφαλο σαν ολότητα και να εξάγουμε διάφορα μοτίβα ενεργοποίησης και διασυνδέσεων περιοχών χωρίς να χρειάζεται να επιλέξουμε από πριν συγκεκριμένη περιοχή μελέτης περιορίζοντας έτσι τη αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω διάφορες τέτοιες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί όπως η PCA, η ICA και το clustering. Η ICA μέθοδος, η οποία αποτελεί την και κύρια μέθοδο ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε σε αυτήν την εργασία, αναζητά ένα σύνολο από διαφορετικές πηγές που να εξηγούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τα resting-state μοτίβα ενεργοποίησης που παρατηρούμε που όμως είναι το μέγιστο δυνατό ανεξάρτητες μεταξύ τους. Η ICA είναι μια πανίσχυρη μέθοδος καθώς μπορεί να εφαρμοστεί σε ολόκληρο τον εγκέφαλο εξετάζοντας σε επίπεδο voxel την λειτουργική διασύνδεση ενώ και τα χρονικά εξαρτημένα σήματα των resting-state ανεξαρτήτων χωρικών συνιστωσών μπορούν επιπλέον να απομονωθούν ώστε να εξετασθούν περαιτέρω σε αναλύσεις με διαφορετικά άτομα ή ομάδες ατόμων. Ένα μειονέκτημα της μεθόδου μπορεί να χαρακτηριστεί η δυσκολία ανάγνωσης των ανεξαρτήτων χαρτων ενεργοποίησης καθώς τα αποτελέσματα της μεθόδου αποδίδονται με διαφορετικό, πιο περίπλοκο,

τρόπο από τα συνηθισμένα, όπως πχ τη μεθόδου “σπόρου”, πράγμα που μπορεί να κάνει δυσκολότερη την μεταξύ ομάδων ανάλυση για κλινικούς σκοπούς. Στο επόμενο κεφάλαιο γίνεται εκτενέστερη αναφορά και στην μέθοδο και στον τρόπο με τον οποίο γίνεται η εφαρμογή αυτής στα δεδομένα.

Επιπροσθέτως με τις μεθόδους τύπου ICA υπάρχουν ένα πλήθος από clustering μεθόδους που εφαρμόζονται σε resting-state δεδομένα. Το clustering είναι η ομαδοποίηση δεδομένων σε υπο-ομάδες με μεγαλύτερο βαθμό ομοιότητας και σε άλλες με χαμηλότερο βαθμό. Σκοπός της μεθόδου είναι ο διαχωρισμός των σημείων σε υπο-ομάδες έτσι ώστε να μεγιστοποιείται το επίπεδο ομοιότητας μεταξύ των σημείων σε αυτές χωρίς όμως να επικαλύπτονται μεταξύ τους οι διαφορετικές οι ομάδες.

Παρόλες τις διαφορές των μεθόδων που αναφέρθηκαν φαίνεται να υπάρχει ένας βαθμός επικάλυψης των επιμέρους αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα το ΔΠΛ επανειλημμένα εμφανίζεται και σε ομαδική ICA ανάλυση [36] αλλά και σε seed-based [35] και clustering μελέτες [37]. Τέτοια παραδείγματα επικάλυψης των αποτελεσμάτων διαφορετικών μεθόδων ενισχύουν την απόψη ότι υπάρχουν, διάφορα, λειτουργικά διασυνδεδεμένα δίκτυα στον ανθρώπινο εγκέφαλο που ενεργοποιούνται και σε κατάσταση ηρεμίας.

4.4 Resting-state δίκτυα

Έρευνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας πάνω σε ομάδες ατόμων έδειξαν το σχηματισμό υποδικτύων στον εγκέφαλο, λειτουργικά ισχυρώς συνδεδεμένων μεταξύ τους, τα οποία συχνά αποκαλούνται δίκτυα κατάστασης ηρεμίας (resting-state networks, RSN) [28][36]. Τα δίκτυα αυτά αποτελούνται από ανατομικώς διαχωρισμένες περιοχές του εγκεφάλου, που όμως εμφανίζουν υψηλά επίπεδα λειτουργικής διασυνδεσιμότητας μεταξύ τους σε κατάσταση ηρεμίας. Μέχρι πρόσφατα διάφορες τέτοιου είδους μελέτες αναγνώρισαν αρκετά διαφορετικά δίκτυα. Κάποια από αυτά είναι το δίκτυο κίνησης, το οπτικό δίκτυο, δύο πλευρικά δίκτυα που αποτελούνται από περιοχές που βρίσκονται στο άνω βρεγματικό λοβό και στον άνω μετωπιαίο λοβό, και το επονομαζόμενο δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας που σχηματίζουν το προσφηνοειδές λοβίο και περιοχές στον έσω μετωπιαίο, κάτω βρεγματικό και κροταφικό λοβό [30].

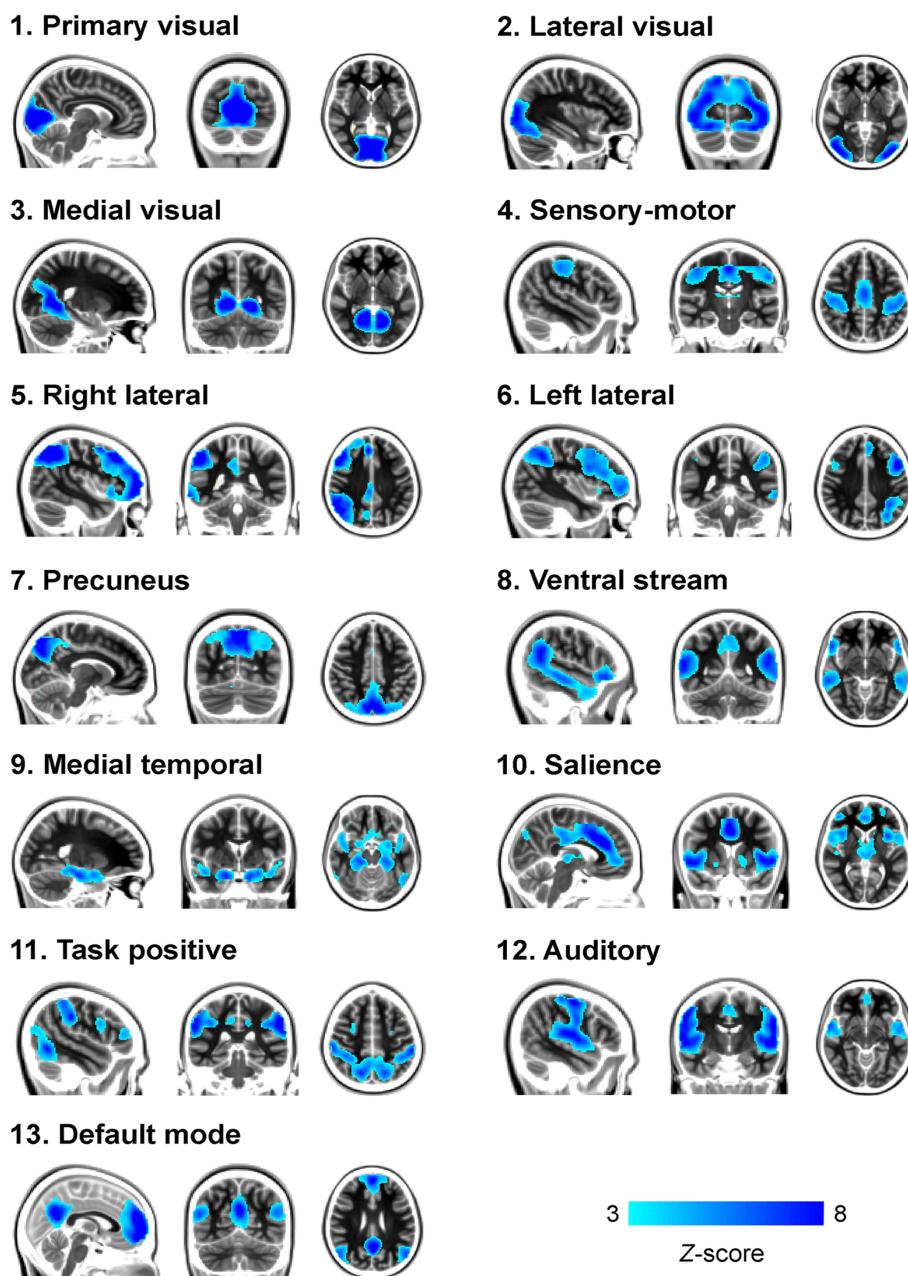
Παρά το γεγονός ότι για την λήψη των εικόνων χρησιμοποιούνται διαφορετικής κατασκευής τομογράφοι (διαφορετικός κατασκευαστής, διαφορετική ένταση μαγνητικού πεδίου κτλ) και ενώ χρησιμοποιούνται και διαφορετικές μέθοδοι ανάλυσης των δεδομένων που λαμβάνονται (μέθοδοι “σπόρου”, ανάλυση αναξαρτήτων συνιστωσών κτλ) τα αποτελέσματα των μελετών επικαλύπτονται μεταξύ τους σε μεγάλο βαθμό γεγονός που ενισχύει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων αυτών.

Ένα αρκετά ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι τα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας επικαλύπτουν λειτουργικές περιοχές που ήδη γνωρίζουμε ότι συνεργάζονται σε κάποια συγκεκριμένη λειτουργία. Περιοχές τέτοιες είναι ο πρωτογενής κινητικός φλοιός, ο πρωτογενής οπτικός φλοιός και περιοχές

του βρεγματικού και μετωπιαίου λοβού που γνωρίζουμε ότι συμμετέχουν σε διαδικασίες που απαιτούν η προσοχή και η επαγρύπνηση [33]. Επιπλέον, φαίνεται ότι τα δίκτυα αυτά σε κατάσταση ηρεμίας έχουν και με την σειρά τους μια εσωτερική τοπολογία, χωρίζονται δηλαδή σε υπο-δίκτυα. Για παράδειγμα το οπτικό δίκτυο χωρίζεται σε ένα υποδίκτυο που καλύπτει περιοχές του πρωτογενή οπτικού φλοιού και ένα δεύτερο που καλύπτει περιοχές γύρω από το ραβδωτό του οπτικού φλοιού [28][36][37]. Επίσης λειτουργικές συνδέσεις του πρωτογενή κινητικού δικτύου ηρεμίας διατάσσονται σύμφωνα με την σωματο-τοπική οργάνωση της προκεντρικής έλικας γεγονός που υπονοεί την ύπαρξη σωματο-τοπικά διαχωρισμένων υποδικτύων του δικτύου αυτού. Όλα αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι λειτουργική διασύνδεση σε κατάσταση ηρεμίας σημαίνει σύνδεση μεταξύ περιοχών με λειτουργίες που επικαλύπτουν η μία την άλλη.

Είναι γνωστό ότι οι νευρώνες διεγείρονται, σε μεγάλο βαθμό, αυθόρμητα χωρίς να υπάρχει κάποιο έργο ή δραστηριότητα από το άτομο, ανταλλάσσοντας πληροφορίες με άλλους νευρώνες. Ίσως να μπορεί να θεωρηθεί ότι η λειτουργική διασύνδεση που αναφέρθηκε παραπάνω δημιουργείται με σκοπό να κρατά τα συστήματα αυτά σε εγρήγορση επιταχύνοντας έτσι την ανταλλαγή πληροφοριών και αυξάνοντας την αποδοτικότητα τους. Πράγματι μια πρόσφατη μελέτη έδειξε αυτό ακριβώς, ότι δηλαδή μακροπρόθεσμη κινητική προπόνηση είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της δραστηριότητας σε κατάσταση ηρεμίας του πρωτογενή κινητικού λοβού [38].

Ειδικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το Δίκτυο Προεπιλεγμένης/Προκαθορισμένης Λειτουργίας (ΔΠΛ) ή Default Mode Network (DMN), όπως αναφέρεται διεθνώς, το οποίο αποτελείται κυρίως από τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου και το προσφηνοειδές λοβίο και περιοχές του έσω μετωπιαίου και του κατώτερου βρεγματικού λοβού. Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα ο δίκτυα, το δίκτυο αυτό παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα νευρωνική διέγερσης σε κατάσταση ηρεμίας σε σύγκριση με τη περίπτωση όπου εκτελείται κάποια δραστηριότητα. Σε αυτό το φαινόμενο οφείλει και την ονομασία του το δίκτυο αυτό καθώς θεωρείται ότι πρόκειται για την προεπιλεγμένη/προκαθορισμένη λειτουργία του εγκεφάλου στην οποία βρίσκεται ενώ είναι σε κατάσταση ηρεμίας και από την οποία “εξέρχεται” εξειδικεύοντας την λειτουργία του μέσω άλλων δικτύων κατάλληλότερων για την εκάστοτε λειτουργία που απαιτείται[30]. Ολοκληρώνοντας μια δραστηριότητα επιστρέφει πάλι στη προπιλεγμένη κατάσταση.Αυτά τα αυξημένα επίπεδα νευρωνικής δραστηριότητας έχουν έναν υψηλό βαθμό συσχέτισης σχηματίζοντας ένα ολοκληρωμένο και λειτουργικά διασυνδεδεμένο δίκτυο κατάστασης ηρεμίας [35]. Η δραστηριότητα και η λειτουργική διασυνδεσιμότητα του ΔΠΛ έχουν συνδεθεί με τις βάσεις της ανθρώπινης γνωστικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και της ενσωμάτωσης των νοημάτων αλλά και της συναισθηματικής επεξεργασίας [35], της παρακολούθησης του κόσμου γύρω μας [32] αλλά και την “περιπλάνηση” στο χώρο και στο χρόνο μέσα από το νού [39]. Το γεγονός αυτό καθιστά την ενεργοποίηση της προεπιλεγμένης λειτουργίας και την συνδεσιμότητα του ΔΠΛ ιδιαίτερος ενδιαφέροντα θέματα μελέτης για την εξέταση των γνωστικών δυσλειτουργιών σε νευρολογικής και ψυχιατρικής φύσεως εγκαφαλικές διαταραχές όπως η νόσος του Alzheimer και η σχιζοφρένεια [40][41].



Εικόνα 12 : Τα κυριότερα δίκτυα ηρεμίας που εμφανίζονται σσε διάφορες μελέτες resting-state fMRI :

[1] Πρωτογενές Οπτικό (primary visual), [2] Πλάγιο Οπτικό(lateral visual), [3] Μεσαίο Οπτικό (medial visual), [4] Αισθητικό-κινητικό (sensory-motor), [5] Μνήμη εν-λειτουργία (Δεξίο Ημισφαίριο) (working memory right), [6] Μνήμη εν-λειτουργία (Αριστερό Ημισφαίριο) (working memory left), [7] Προσφηννοειδές (precuneus), [8] Κοιλιακό Ρεύμα (ventral stream), [9] Ιππόκαμπος-Αμυγδαλή (hippocampus-amygdala), [10] Σημαντικότητας (salience), [11] Προσοχής (attention), [12] Ακουστικό (auditory), [13] Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode).

4.5 Λειτουργική και ανατομική διασύνδεση

Τα περισσότερα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας, όπως το ΔΠΛ και τα πλευρικά βρεγματικά-μετωπιαία δίκτυα προσοχής αλλά και το πρωτογενές κινητικό και το πρωτογενές οπτικό δίκτυο αποτελούνται από ανατομικά διαχωρισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Αν δεχτούμε την υπόθεση ότι οι διακυμάνσεις σε δεδομένα resting-state αντικατοπτρίζουν νευρωνική δραστηριότητα και επικοινωνία μεταξύ των περιοχών αυτών που κάθε φορά εμπλέκονται σε ένα τέτοιο δίκτυο τότε αναμένεται να υπάρχει και μία δομική σύνδεση ώστε να υποστηρίζεται η επικοινωνία μεταξύ των περιοχών αυτών.

Ο όρος δομική ή διαρθρωτική σύνδεση στον εγκέφαλο αναφέρεται σε οδούς λευκής ουσίας, και περιγράφει τις δέσμες των εκατομμυρίων των αξόνων μεγάλης απόστασης που διασυνδέουν απευθείας μεγάλες ομάδες διαχωρισμένων νευρώνων. Οι οδοί λευκής ουσίας είναι οι “αυτοκινητόδρομοι πληροφορίας” του εγκεφάλου, επιτρέποντας τη μεταφορά μεγάλης ποσότητας λειτουργικών δεδομένων μεταξύ διαφορετικών περιοχών. Στο πλαίσιο αυτό, όταν η συσχέτιση των resting-state fMRI χρονοσειρών ανατομικά διαχωρισμένων περιοχών του εγκεφάλου πράγματι αντανακλά τη συνεχιζόμενη λειτουργική επικοινωνία μεταξύ τους, θα πρέπει να υπάρχει ένας δομικός πυρήνας συνδέσεων λευκής ουσίας που να διευκολύνει αυτή τη νευρωνική επικοινωνία. Πρόσφατα, μελέτες έδειξαν άμεση συσχέτιση μεταξύ λειτουργικής και δομικής επικοινωνίας στον ανθρώπινο εγκέφαλο συνδιάζοντας fMRI σε κατάσταση ηρεμίας και μεθόδους απεικόνισης τανυστών διάχυσης (diffusion tensor imaging, DTI). Το DTI είναι μία μέθοδος απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού που δίνει την δυνατότητα της ανακατασκευής/αναπαράστασης των οδών λευκής ουσίας μετρώντας το προφίλ της διάχυσης των ελεύθερων μορίων νερού στον εγκεφαλικό ιστό τα οποία τείνουν να διαχέονται κατά μήκος μιας ισχυρά προτιμητέας κατεύθυνσης, στις οδούς λευκής ουσίας, που οφείλεται στην συμπαγή διάταξη των αξονικών δεσμίδων.

Πράγματι, θεωρώντας μια γενική σχέση μεταξύ λειτουργικής και διαρθρωτικής συνδεσιμότητας, τοπικές περιοχές σε κάθε πλευρά ενός αύλακα που είναι δομικά συνδεδεμένες με ίνες μικρής εμβέλειας βρέθηκαν να παρουσιάζουν επίσης ένα υψηλό επίπεδο της λειτουργικής διασύνδεσης [42]. Επιπλέον, όσον αφορά ολόκληρο τον εγκέφαλο, περιοχές με υψηλότερο επίπεδο διαρθρωτικής συνδεσιμότητας έχουν αναφερθεί να παρουσιάζουν και υψηλότερο επίπεδο λειτουργικής διασύνδεσης [43]. Ενώ εστιάζοντας στο δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας, έχει προταθεί ότι συγκεκριμένες οδοί λευκής ουσίας, διασυνδεδεμένοι δομικά, συνδέουν και τις λειτουργικά συνδεδεμένες περιοχές του δικτύου αυτού [44].

Ο συνδυασμός resting-state fMRI δεδομένων με DTI δεδομένα έδειξε το σημαντικό ρόλο του προσαγωγίου φλοιού όσον αφορά τη διασύνδεση των βασικών περιοχών του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας, επιβεβαιώνοντας την άμεση δομική σύνδεση μεταξύ του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου και του έσω μετωπιαίου φλοιού, γνωστό από μελέτες σε ζώα [45]. Επιπλέον, η οργάνωση αυτών των οδών της λευκής ουσίας βρέθηκε να έχει άμεση σχέση με το επίπεδο της λειτουργικής διασύνδεσης μεταξύ των περιοχών αυτών. Εκτός από το σημαντικό ρόλο του προσαγωγίου φλοιού στο ΔΠΛ, έχουν επίσης και άλλες περιοχές βρεθεί να συνδέονται μεταξύ

τους με τις διαρθρωτικές οδούς λευκής ουσίας, όπως ο έσω κροταφικός λοβός και ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, γεγονός που υποδηλώνει μια πιο γενική σχέση μεταξύ της δομικής και λειτουργικής διασυνδεσιμότητας στο ΔΠΛ αλλά και στα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας γενικότερα [44].

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σχεδόν όλες οι λειτουργικά συνδεδεμένες περιοχές, στα πιο συχνά αναφερόμενα resting-state δίκτυα, είναι δομικά διασυνδεδεμένες μέσω των ήδη γνωστών οδών λευκής ουσίας [46]. Αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη ενός γενικού δομικού πυρήνα των δικτύων αυτών. Ωστόσο, αν και η λειτουργική και δομική οργάνωση του εγκεφάλου είναι πιθανό να συνδέονται, σε καμία περίπτωση δεν πρόκειται για μια σχέση ένα-προς-ένα. Η ακριβής τους σχέση παραμένει άγνωστη. Η δομική οργάνωση του δικτύου του εγκεφάλου καλείται να εξυπηρετήσει ένα τεράστιο πλήθος από λειτουργικές διαμορφώσεις και πρότυπα και ο τρόπος με τον οποίο αυτό είναι εφικτό παραμένει άγνωστο. Αυτό απαιτεί μελλοντικές μελέτες δομικής και λειτουργικής φύσεως για να εξετάσει πώς το δίκτυο των διαρθρωτικών δομών του εγκεφάλου είναι σε θέση να υποστηρίζει την ταχεία ανταλλαγή λειτουργικών προτύπων ενεργοποίησης των δικτύων αυτών.

4.6 Λειτουργική διασυνδεσιμότητα και νόηση

Διάφορες μελέτες έχουν άμεσα συνδέσει resting-state πρότυπα λειτουργικής διασυνδεσιμότητας με την γνωστική ικανότητα του ανθρώπου. Κυρίως αυτές εξετάζουν τη σχέση μεταξύ την γνωστικής συμπεριφοράς και συγκεκριμένων δικτύων κατάστασης ηρεμίας. Το ΔΠΛ είναι αυτό στο οποίο επικεντρώνονται οι περισσότερες τέτοιου είδους έρευνες. Η δραστηριοποίηση και η διασυνδεσιμότητα του ΔΠΛ έχει προταθεί ότι συμμετέχει σε διάφορες ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, στην επεξεργασία συναισθημάτων και στην νοητή περιπλάνηση και παρακολούθηση του χώρου γύρω μας αλλά και του χρόνου. Έτσι είναι αναμενόμενο το ΔΠΛ να σχετίζεται με αρκετές υψηλού επιπέδου γνωστικές διαδικασίες και λειτουργίες και διάφορες τέτοιες λειτουργίες του ΔΠΛ έχουν αναφερθεί βασισμένες κυρίως στις λειτουργικές ιδιότητες των περιοχών από τις οποίες αυτό αποτελείται [47]. Προτεινόμενες λειτουργίες του ΔΠΛ περιλαμβάνουν την υποστήριξη της εσωτερικής ψυχικής επεξεργασίας όντας “αποκομμένοι” από τον έξω κόσμο, την σύνδεση αποθηκευμένων προσωπικών εμπειριών με το παρόν, το να σκεφτόμαστε μελλοντικά γεγονότα αλλά και με την αξιολόγηση εναλλακτικών προοπτικών για το παρόν ενώ έχει και ένα ιδιαίτερο ρόλο στην παρακολούθηση του εξωτερικού κόσμου [32].

Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της τοπολογίας των λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου και τη γνωστική ικανότητα, χρησιμοποιώντας μία θεωρητική προσέγγιση μέσω της θεωρίας γράφων. Η οργάνωση ενός δικτύου είναι άμεσα συνδεδεμένη με την απόδοση του, καθώς η τοπολογία καθορίζει το επίπεδο της ευρωστίας του δικτύου, την ικανότητα να ενσωματώνει πληροφορίες και την ικανότητα επικοινωνίας που αυτό προσφέρει. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια σύνδεση μεταξύ της αποτελεσματικής οργάνωσης του δικτύου του εγκεφάλου και την πνευματική απόδοση. Εστιάζοντας σε συγκεκριμένες λειτουργικές

συνδέσεις, το επίπεδο της λειτουργικής διασύνδεσης του ραχιαίο-πλευρικού προμετωπιαίου φλοιού έχει βρεθεί ότι έχει άμεση σχέση με το επίπεδο της πνευματικής απόδοσης. Επιπλέον, υποστηρίζοντας θεωρία αυτή, ότι δηλαδή η νευρωνική απόδοση μεταφράζεται και σε πνευματική απόδοση, μια άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε θετική σχέση μεταξύ του επιπέδου της απόδοσης των λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου και του IQ, εφόσον πιο αποδοτικά οργανωμένα δίκτυα εγκεφάλου βρέθηκαν στους πιο έξυπνους ανθρώπους [46]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι μελέτες αυτές βασίστηκαν σε resting-state fMRI μετρήσεις και όχι σε μετρήσεις όπου έγινε λήψη της μέτρησης κατά την εκτέλεση μιας εργασίας που απαιτεί η μέτρηση του σκορ IQ, γεγονός το οποίο μπορεί να ορίζει το λειτουργικό μοντέλο συνδεσιμότητας ως ένα ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για τη γνωστική απόδοση. Όντως, ηλεκτρο-εγκεφαλικά ευρήματα έχουν δείξει ότι οι υψηλότερου επιπέδου μόρφωσης συμμετέχοντες έχουν κατά μέσο όρο μικρότερου μήκους διαδρομές από ότι αυτοί με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο [48]. Περαιτέρω υποστήριξη παρέχεται από μελέτες δομής του εγκεφάλου, που δείχνουν ότι η ποιότητα των οδών λευκής ουσίας μεταξύ συσχετιζόμενων περιοχών του εγκεφάλου σχετίζεται με την πνευματική απόδοση, καθώς και το επίπεδο της συνολικής κατανομής της λευκής ουσίας μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου επηρεάζει το βαθμό της. Στο σύνολό τους, αν και είναι πολύ νωρίς για να είναι οριστικό, αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι η αποτελεσματικότητα της λειτουργικής και δομικής συνδεσιμότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου μπορεί να σχετίζονται με τις γνωστικές επιδόσεις.

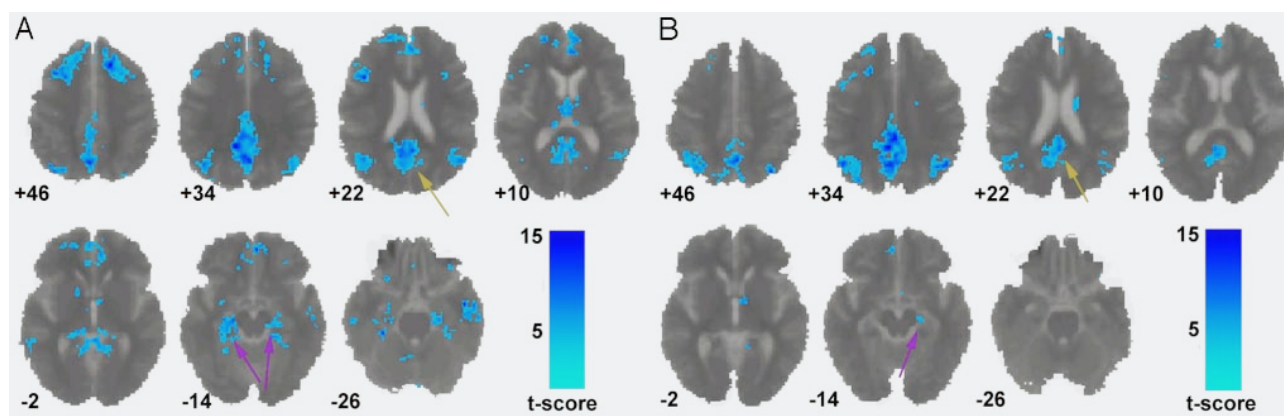
Ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει το μήκος διαδρομής ανάμεσα στα δίκτυα του εγκεφάλου και στην γνωστική ικανότητα, όπως αναφέρεται παραπάνω, δείχνει ότι, όσον αφορά την εγκεφαλική δομή, τα δίκτυα αυτά βελτιστοποιούνται προς την κατεύθυνση αυτή, της σύντομότερης μέσης διαδρομής. Έτσι ο ανθρώπινος εγκέφαλος βελτιστοποιήθηκε έτσι ώστε να υποστηρίζει την δυνατότητα ανταλλαγής μεγάλου όγκου πληροφοριών, αποδοτικά, μεταξύ διαφόρων περιοχών του, οι οποίες αποτελούν τα επιμέρους λειτουργικά δίκτυα, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να επικοινωνούν και αυτά με μεγάλη απόδοση και αποτελεσματικότητα μεταξύ τους. Τελος, η θεωρία γράφων εφαρμοζόμενη σε resting-state fMRI δεδομένα έδειξε ότι εγκέφαλος είναι οργανωμένος σε μία τοπολογία τύπου “μικρού-κόσμου”, άκρως αποτελεσματικής και υψηλής απόδοσης, βελτιστοποιημένος προς μία κατεύθυνση υψηλού επιπέδου πληροφοριακής επεξεργασίας μεταξύ των διαφόρων υποσυστημάτων και υποδικτύων του.

4.7 Συσχετισμός με ασθένειες

Ένα πλήθος από έρευνες μελετούν την δυνατότητα χρήσης των resting-state fMRI μεθόδων στην διερεύνηση της λειτουργικής δυσλειτουργίας σε περιπτώσεις νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων της νόσου του Alzheimer [40][49], της κατάθλιψης [50], της άνοιας [51] και της σχιζοφρένειας [52]. Οι περισσότερες αυτού του είδους έρευνες επικεντρώνονται στο ΔΠΛ ενώ πρόσφατα άρχισε να εξετάζεται ο εγκέφαλος και μέσω της θεωρίας γράφων σαν σύνολο. Επίσης αλλαγές του επιπέδου λειτουργικής διασυνδεσιμότητας σε νευρωνικής φύσεως

ασθένειες όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας [53] και η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση [54] φαίνονται να μεταβάλλουν την λειτουργική δομή του ΔΠΛ καθώς και άλλων resting-state δικτύων. Γενικά όλες αυτές οι νέες μελέτες δείχνουν ότι οι ασθένειες τέτοιου τύπου προσβάλλουν περισσότερο την λειτουργικότητα και διασυνδεσιμότητα ολόκληρων δικτύων του εγκεφαλικού φλοιού παρά συγκεκριμένες περιοχές του.

Πιο συγκεκριμένα η νόσος του Alzheimer έχει συνδεθεί με τη μείωση του επιπέδου διασυνδεσιμότητας στο ΔΠΛ. Χρησιμοποιώντας την μέθοδο ανεξαρτήτων συνιστωσών μελέτες έδειξαν μείωση στην resting-state δραστηριοποίηση στον οπίσθιο βρεγματικό λοβό και στον ιππόκαμπο που σημαίνει και χαμηλότερη συμμετοχή των περιοχών αυτών και στο ΔΠΛ σε ασθενείς της νόσου [49]. Επιπλέον, ασθενείς της νόσου αυτής, φάνηκε να παρουσιάζουν μειωμένη απενεργοποίηση της λειτουργίας του ΔΠΛ σε περιπτώσεις που τους εφιστήθηκε η προσοχή σε κάποια συγκεκριμένη δραστηριότητα, σε σχέση με υγιή άτομα [40]. Επιπλέον, resting-state fMRI μελέτες ανάλυσης γραφημάτων έδειξαν μια μειωμένη συνολική συσταδοποίηση (clustering) του δικτύου του εγκεφάλου των ασθενών με Αλτσχάιμερ σε σύγκριση με ίδιας ηλικίας υγιείς εξεταζόμενους, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη αποτελεσματικότητα της τοπικής επεξεργαστικής δυνατότητας ατόμων που πάσχουν από τη νόσο. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν και μελέτες με μαγνητο-εγκεφαλογράφημα, λειτουργικής σύνδεσης σε κατάσταση ηρεμίας, που αναφέρουν σχετικά μειωμένη ακεραιότητα του δικτύου του εγκεφάλου και της αποτελεσματικότητας του στη νόσο του Alzheimer.



Εικόνα 13 : Δίκτυο Προεπιλογμένης Λειτουργίας σε υγιείς ηλικιωμένους (A) και άτομα ασθενείς της νόσου του Alzheimer (B). Με τα βέλη σημειώνονται και οι διαφορές που παρατηρήθηκαν.

Από την αρχή του ορισμού της, η σχιζοφρένεια έχει επισημανθεί ως πιθανή αποσυνδεδετική νόσος. Η σχιζοφρένεια είναι μια σοβαρή ψυχιατρική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις, απώλεια συναισθήματος και διαταραχής της σκέψης. Ευρείες λειτουργικές ασυνέχειες μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου έχει προταθεί ότι διέπουν αυτά τα συμπτώματα. Η σχιζοφρένεια είναι γνωστό ότι έχει επιπτώσεις στην φαιά και στην λευκή ουσία, με πιο ισχυρές τις επιδράσεις της στον μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό, στις περιοχές οι οποίες

επικαλύπτονται με τις περιοχές του ΔΠΛ. Ως εκ τούτου, εξετάζοντας την προεπιλεγμένη λειτουργία και την οργάνωση του λειτουργικού δικτύου του εγκεφάλου των σχιζοφρενών ασθενών μπορεί κανείς να προσφέρει νέες ιδέες στη διαταραγμένη επικοινωνία του δικτύου του εγκεφάλου αλλά και της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας μεταξύ των υποδικτύων του σε ασθενής της σχιζοφρένειας [52]. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει παρεκκλίνουσα συμπεριφορά του ΔΠΛ και της λειτουργική διασυνδεσιμότητας του σε σχιζοφρενείς ασθενείς. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας μεταξύ του έσω μετωπιαίου φλοιού και του προσφηνοειδές λοβίου που είναι βασικές περιοχές του δικτύου αυτού [55]. Επίσης έχουν παρατηρηθεί χωρικές διαφορές στα ΔΠΛ ασθενών στις νόσου αλλά και σημαντικά υψηλότερης συχνότητας διακυμάνσεις των περιοχών του δικτύου αυτού [52], ενώ και στα πρώτα στάδια της ασθένειας παρατηρήθηκε εντονότερη δραστηριοποίηση και διασυνδεσιμότητα [55]. Οι μελέτες αυτές δείχνουν το σημαντικό ρόλο του ΔΠΛ στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

Όπως αναφέρθηκε, και άλλες εκφυλιστικές ασθένειες του εγκεφάλου μεταβάλλουν τα λειτουργικά μοτίβα σύνδεσης που έχουν αναφερθεί. Εξετάζοντας τη σχέση μεταξύ των λειτουργικών και των διαρθρωτικών συνδεσιμοτήτων στην σκλήρυνση κατά πλάκας φάνηκε μια άμεση σχέση μεταξύ μειωμένης resting-state λειτουργικής συνδεσιμότητας περιοχών του δικτύου πρωτογενούς κινητικού φλοιού και της ελαττωμένης μικροδομικής οργάνωσης των διασυνδεδεμένων στο μεσολόβιο οδών λευκής ουσίας [53]. Αυτό σημαίνει μείωση της ακεραιότητας της λευκής ουσίας μπορεί να έχει άμεσες επιπτώσεις στην λειτουργική διασύνδεση εντός του πρωτεγενούς κινητικού φλοιού. Επιπλέον, με χρήση ICA ανάλυσης, μελέτες έχουν δείξει μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε ασθενείς με αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS).

Οι μελέτες αυτές στοχεύουν είτε σε ειδικά δίκτυα είτε στην συνολική λειτουργική οργάνωση της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου και υποδηλώνουν ότι αλλαγές στα resting-state μοτίβα λειτουργικής διασυνδεσιμότητας συμβαίνουν σε μια ευρεία ποικιλία νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Αυτές οι μελέτες δείχνουν τη σημασία της αντιμετώπισης των νευροεκφυλιστικών ασθενειών σαν καταστάσεις που αφορούν μεγάλης κλίμακας διασυνδεδεμένα λειτουργικά και δομικά δίκτυα του εγκεφάλου και όχι ξεχωριστές περιοχές του [56].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Ανάλυση ανεξαρτήτων μεταβλητών

5.1 Εισαγωγή

Φανταστείτε ότι είστε σε ένα δωμάτιο, όπου δύο άνθρωποι μιλούν ταυτόχρονα. Έχετε δύο μικρόφωνα, τα οποία βρίσκονται σε διαφορετικά σημεία. Τα μικρόφωνα θα ηχογραφήσουν δύο σήματα, τα οποία συμβολίζουμε με $x_1(t)$ και $x_2(t)$, όπου x_1 και x_2 τα πλάτη των σημάτων, και t ο χρόνος. Κάθενα τέτοιο ηχογραφημένο σήμα είναι ένα σταθμισμένο άθροισμα των δύο σημάτων ομιλίας που εκτέθηκαν από τους δύο ομιλητές τα οποία ονομάζουμε $s_1(t)$ και $s_2(t)$. Αυτό μπορεί να εκφραστεί με δύο εξισώσεις γραμμικού συνδιασμού ως εξής :

$$x_1(t) = a_{11} s_1 + a_{12} s_2 \quad (1)$$

$$x_2(t) = a_{21} s_1 + a_{22} s_2 \quad (2)$$

όπου a_{11} , a_{12} , a_{21} , και a_{22} είναι παράμετροι οι οποίοι εξαρτώνται από τις αποστάσεις των μικροφώνων από τους ομιλητές. Θα ήταν ιδιαιτέρως χρήσιμο να μπορούμε να εκτιμήσουμε τα δύο σήματα ομιλίας $s_1(t)$ και $s_2(t)$ χρησιμοποιώντας μόνο τα δύο ηχογραφημένα σήματα $x_1(t)$ και $x_2(t)$. Αυτό το πρόβλημα ονομάζεται “cocktail-party” πρόβλημα. Στην πραγματικότητα, αν γνωρίζαμε τις a_{ij} παραμέτρους, θα μπορούσαμε να λύσουμε τις παραπάνω γραμμικές εξισώσεις με κλασικές μεθόδους. Το θέμα είναι, ωστόσο, ότι αν δεν γνωρίζουμε τα a_{ij} , το πρόβλημα είναι αρκετά πιο πολύπλοκο.

Μια προσέγγιση ώστε να λυθεί το πρόβλημα αυτό θα ήταν να χρησιμοποιηθούν πληροφορίες από τις στατιστικές ιδιότητες των σημάτων $s_i(t)$ για να εκτιμηθούν τα a_{ij} . Στην πραγματικότητα αρκεί να θεωρηθεί ότι τα $s_1(t)$ and $s_2(t)$ είναι στατιστικώς ανεξάρτητα σε κάθε χρονική στιγμή t . Αυτή είναι, τις περισσότερες φορές, μία ρεαλιστική προσέγγιση ενώ ακόμα κι αν δεν ισχύει επακριβώς στην πραγματικότητα δεν δημιουργεί μεγάλο πρόβλημα στην πράξη. Η μέθοδος της Ανάλυσης Ανεξαρτήτων Συνιστωσών (Independent Component Analysis, ICA) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των παραμέτρων a_{ij} βασιζόμενη στην πληροφορία για την μεταξύ τους στατιστική ανεξαρτησία, γεγονός που μας επιτρέπει να εξάγουμε τα δύο αρχικά σήματα των δύο διαφορετικών πηγών, $s_1(t)$ και $s_2(t)$ από τα δύο ηχογραφημένα $x_1(t)$ και $x_2(t)$ [57].

Η μέθοδος των ανεξαρτήτων συνιστωσών αναπτύχθηκε αρχικά για να αντιμετωπίσει προβλήματα παρόμοια με το “cocktail-party” πρόβλημα ενώ έκτοτε το αυξημένο ενδιαφέρον στην ICA έδειξε ότι η μέθοδος αυτή έχει και αρκετές άλλες ενδιαφέρουσες εφαρμογές.

Για παράδειγμα η εγγραφές ηλεκτρικής διέγερσης στον εγκέφαλο μέσω ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) περιέχουν δεδομένα από διαφορετικές πηγές πάνω στο

κράνιο. Αυτά τα δυναμικά δημιουργούνται πιθανότατα από μίξεις υποκείμενων συνιστωσών εγκεφαλικής δραστηριότητας. Αυτό είναι ένα πρόβλημα παραπλήσιο του “cocktail-party” προβλήματος, καθώς θα θέλαμε να γνωρίζουμε τις αρχικές συνιστώσες δημιουργίας εγκεφαλικής δραστηριότητας παρατηρώντας μόνο τα σήματα που λαμβάνονται με το ΗΕΓ.

Επίσης η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών είναι μια τεχνική με την οποία αποσυντίθεται μια δύο διαστάσεων (χρόνος - voxel) μήτρα δεδομένων fMRI, σε ένα σύνολο χρονοσειρών και των συναφών χωρικών απεικονίσεων, οι οποίες περιγράφουν από κοινού τα χρονικά και χωροταξικά χαρακτηριστικά της υποκείμενης σημάτων (συνιστωσών). Αυτή είναι και η εφαρμογή της μεθόδου που χρησιμοποιείται και στην παρούσα εργασία και θα αναλυθεί παρακάτω.

Οι εφαρμογές που περιγράφονται παραπάνω μπορούν να διαμορφωθούν σε ένα ενιαίο μαθηματικό πλαίσιο, αυτό της ICA η οποία είναι μια μέθοδος γενικού σκοπού επεξεργασίας σήματος και ανάλυσης δεδομένων. Το πρόβλημα ICA λύνεται με βάση την ελαχιστοποίηση ή μεγιστοποίηση ορισμένων συναρτήσεων αντίθεσης, το οποίο μετατρέπει το πρόβλημα αυτό σε ένα αριθμητικής βελτιστοποίησης πρόβλημα .

5.2 Ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών

5.2.1 Μοντέλο ICA

Για να οριστεί αυστηρά η ICA μέθοδος[58], χρησιμοποιούμε ένα στατιστικό μοντέλο με λανθάνουσες μεταβλητές. Έστω ότι λαμβάνουμε τα παρακάτω x_1, \dots, x_n σήματα τα οποία αποτελούν μίξεις των n ανεξαρτήτων συνιστωσών οπότε :

$$x_j = a_{j1} s_1 + a_{j2} s_2 + \dots + a_{jn} s_n \quad \text{για κάθε } j$$

Εδώ παραλείπεται ο δείκτης t του χρόνου εφόσον θεωρούμε ότι κάθε σήμα x_j καθώς και κάθε ανεξάρτητη συνιστώσα s_k είναι μία τυχαία μεταβλητή και όχι ένα χρονικά εξαρτώμενο σήμα. Επίσης, χωρίς απώλεια γενικότητας, θεωρούμε ότι και τα όλα τα x_1, \dots, x_n και s_1, \dots, s_n έχουν μηδενική μέση τιμή. Στο εξής αν με \mathbf{x} παριστάνουμε το τυχαίο διάνυσμα τα στοιχεία του οποίου είναι οι x_1, \dots, x_n και με \mathbf{s} το τυχαίο διάνυσμα με στοιχεία τα s_1, \dots, s_n ενώ ορίσουμε σαν \mathbf{A} τον πίνακα με στοιχεία τα a_{ij} έχουμε :

$$\mathbf{x} = \mathbf{A} \mathbf{s} \quad (4)$$

Μερικές φορές χρησιμοποιούνται οι στήλες του πίνακα \mathbf{A} . Δηλώνοντας αυτές σαν \mathbf{a}_j το μοντέλο μπορεί να γραφεί ως εξής

$$\mathbf{x} = \sum_{i=1}^n \mathbf{a}_i s_i \quad (5)$$

Το στατιστικό μοντέλο της εξ.4 καλείται μοντέλο ανάλυσης ανεξαρτήτων συνιστωσών ή ICA model. Το ICA model είναι ένα γεννητικό μοντέλο, το οποίο σημαίνει ότι περιγράφει πως τα

παρατηρούμενα δεδομένα προκύπτουν από την διαδικασία μίξης των συνιστωσών s_i . Οι ανεξάρτητες συνιστώσες θεωρούνται λανθάνουσες μεταβλητές καθώς δεν μπορούν να παρατηρηθούν άμεσα. Επίσης ο πίνακας μίξης θεωρείται άγνωστος. Αυτό το οποίο μπορούμε να παρατηρήσουμε είναι το διάνυσμα τυχαίων μεταβλητών \mathbf{x} , και μέσω αυτού θα πρέπει να εκτιμηθούν και ο πίνακας \mathbf{A} και το διάνυσμα \mathbf{s} . Αυτό θα πρέπει να γίνει χρησιμοποιώντας όσο λιγότερες γενικεύσεις γίνεται.

Αρχικά θεωρούμε ότι οι συνιστώσες s_i είναι στατιστικώς ανεξάρτητες. Αυτό θα αναλυθεί παρακάτω, ενώ θα θεωρήσουμε ακόμα ότι η κάθε συνιστώσα ακολουθεί μη-γκαουσιανή κατανομή. Παρόλα αυτά στο βασικό μοντέλο δεν θεωρούμε γνωστές αυτές τις κατανομές. Επίσης για λόγους απλούστευσης θεωρείται τετραγωνικός ο πίνακας μίξης \mathbf{A} . Έπειτα μπορούμε να υπολογίσουμε τον αντίστροφο του \mathbf{A} , τον πίνακα \mathbf{W} , και έτσι να βρούμε τις ανεξάρτητες συνιστώσες ως :

$$\mathbf{s} = \mathbf{W} \mathbf{x} \quad (6)$$

Η ICA είναι αρκετά συνδεδεμένη με τον Τυφλό Διαχωρισμό Πηγών (Blind Source Separation, BSS). Εδώ “Πηγή” σημαίνει ένα γνήσιο σήμα πχ μία ανεξάρτητη συνιστώσα, όπως το σήμα ομιλίας ενός ομιλητή στο cocktail-party πρόβλημα. “Τυφλός Διαχωρισμός” σημαίνει ότι έχουμε ελάχιστες αν όχι καθόλου πληροφορίες για το πίνακα μίξης και τα σήματα πηγών. Η ICA είναι μία μέθοδος, ίσως η πιο διαδεδομένη, για την εφαρμογή του τυφλού διαχωρισμού πηγών.

Σε αρκετές εφαρμογές της μεθόδου είναι πιο ρεαλιστικό να θεωρήσουμε ότι υπάρχει και κάποιος θόρυβος στις μετρήσεις [59]. Εδώ, στην γενική θεώρηση της μεθόδου παραλείπεται καθώς το πρόβλημα και έτσι είναι αρκετά πολύπλοκο.

5.2.2 Περιορισμοί ICA

Στο μοντέλο ICA της εξ.4, είναι ευδιάκριτοι οι παρακάτω περιορισμοί :

1. Δεν μπορούμε να γνωρίζουμε τις διακυμάνσεις (ενέργειες) των συνιστωσών.

Ο λόγος για αυτό είναι ότι με το να είναι άγνωστα και το \mathbf{s} και ο πίνακας \mathbf{A} , κάθε βαθμωτός πολλαπλασιαστής σε μία από τις πηγές s_i θα μπορεί πάντα να ακυρωθεί διαιρώντας την αντίστοιχη στήλη \mathbf{a}_i του \mathbf{A} με τον ίδιο βαθμωτό πολλαπλασιαστή, εξ.5. Έτσι θα μπορούμε να κανονικοποιήσουμε το πλάτος των συνιστωσών. Εφόσον αυτές είναι τυχαίες μεταβλητές ο πιο φυσικός τρόπος είναι να υποθέσουμε ότι έχουν μοναδιαία διακύμανση $E\{s_i^2\} = 1$. Τότε ο πίνακας \mathbf{A} θα προσαρμοστεί ώστε να ληφθεί υπόψιν στην λύση της ICA μεθόδου αυτόν τον περιορισμό. Ακόμα κι έτσι παραμένει η ασάφεια όσον αφορά το πρόσημο, μπορούμε όμως να πολλαπλασιάσουμε μια συνιστώσα με -1 καθώς αυτό δεν επηρεάζει το μοντέλο και στις περισσότερες εφαρμογές της μεθόδου είναι ασήμαντο.

2. Δεν μπορούμε να γνωρίζουμε την σειρά των ανεξαρτήτων συνιστωσών.

Ο λόγος είναι ότι καθώς τα s και A είναι άγνωστοι, μπορούμε ελεύθερα να μεταβάλλουμε την σειρά των όρων στο άθροισμα τις εξ.5 και να καλέσουμε οποιαδήποτε συνιστώσα σαν πρώτη. Τυποκά ένα μεταθετικός πίνακας P και ο αντίστροφός του προστίθενται στο μοντέλο δίνοντας $x = A P^{-1} P s$

Τα στοιχεία του Ps είναι η αρχικές ανεξάρτητες μεταβλητές s_j , αλλά με διαφορετική σειρά. Ο πίνακας AP^{-1} είναι ένας νέος πίνακας μίξης προς λύση με αλγορίθμους ICA.

5.3 Η έννοια της ανεξαρτησίας

5.3.1 Ορισμός και βασικές ιδιότητες

Δύο τυχαίες μεταβλητές y_1 και y_2 θεωρούνται ανεξάρτητες αν η πληροφορία για την τιμή της y_1 δεν δίνει καμία πληροφορία για την τιμή της y_2 και αντίστροφα. Τεχνικά η ανεξαρτησία μπορεί να εκφραστεί μέσω των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας. Θέτωντας $p(y_1, y_2)$ την απο κοινού συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (σππ) των y_1 και y_2 . Επιπλέον θεωρούμε $p_1(y_1)$ την οριακή σππ της y_1 , δηλαδή :

$$p_1(y_1) = \int p(y_1, y_2) dy_2$$

και ομοίως για την y_2 . Τότε οι y_1 και y_2 θεωρούνται ανεξάρτητες αν και μόνο εάν η από κοινού σππ παραγοντοποιείται ως εξής :

$$p(y_1 y_2) = p(y_1) p(y_2)$$

Αυτός ο ορισμός επεκτείνεται και σε κάθε n αριθμό τυχαίων μεταβλητών όπου η απο κοινού σππ θα είναι το γινόμενο n παραγόντων. Ο ορισμός αυτός μπορεί να δώσει μια πιο σημαντική ιδιότητα των ανεξαρτήτων μεταβλητών. Δεδομένων δύο συναρτήσεων h_1 και h_2 , πάντα θα ισχύει :

$$E\{h_1(y_1)h_2(y_2)\} = E\{h_1(y_1)\} E\{h_2(y_2)\}$$

5.3.2 Ασυσχετίστες μεταβλητές

Μια πιο αδύναμη μορφή ανεξαρτησίας είναι η ασυσχετιστικότητα. Δύο τυχαίες μεταβλητές y_1 και y_2 είναι ασυσχετίστες αν η συνδιακύμανση τους είναι μηδενική :

$$E\{y_1 y_2\} - E\{y_1\}E\{y_2\} = 0$$

Αν δύο μεταβλητές είναι ανεξάρτητες είναι και ασυσχέτιστες όπως προκύπτει απτη εξ.ΧΧ παίρνοντας σαν $h_1(y_1) = y_1$ and $h_2(y_2) = y_2$. Αντίστοιχα η μη-σχετικότητα δεν σημαίνει ανεξαρτησία. Για παράδειγμα αν (y_1, y_2) είναι διακριτών τιμών τυχαίες μεταβλητές και ακολουθούν τέτοια κατανομή ώστε ανα ζεύγος τιμών είναι ισοπίθανα με πιθανότητα ίση με $1/4$ για κάθενα από τα $(0,1)(0,-1)(1,0)(-1,0)$ τότε y_1 και y_2 δεν είναι συσχετισμένες, όμως ισχύει :

$$E\{y_1^2 y_2^2\} = 0 \text{ ενώ } E\{y_1^2\}E\{y_2^2\} = 1/4$$

παραβιάζοντας την εξ.ΧΧ οπότε δεν μπορεί να είναι ανεξάρτητες.

Εφοσόν η ανεξαρτησία συνεπάγεται μη-σχετικότητα πολλές ICA μέθοδοι περιορίζουν τη διαδικασία εκτίμησης ώστε να δίνει πάντα ασυσχέτιστες εκτιμήσεις των ανεξάρτητων συνιστωσών. Αυτό μειώνει τον αριθμό των ελεύθερων παραμέτρων, και απλοποιεί το πρόβλημα.

5.3.3 Μη-κανονικές Μεταβλητές

Ο θεμελιώδης περιορισμός στην ICA είναι ότι οι ανεξάρτητες συνιστώσες πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερο γκαουσιανές.

Αν θεωρήσουμε ότι ο πίνακας μίξης είναι ορθογώνιος και οι s_i γκαουσιανές μεταβλητές τότε οι x_1 και x_2 θα είναι γκαουσιανές, ασυσχέτιστες και με μοναδιαία διακύμανση. Η απο κοινού σππ θα δίνεται απο τη σχέση :

$$p(x_1, x_2) = \frac{1}{2\pi} \exp\left(-\frac{x_1^2 + x_2^2}{2}\right)$$

Η παραπάνω πυκνότητα πιθανότητας είναι εντελώς συμμετρική και έτσι δεν δίνει καμία πληροφορία για την κατεύθυνση των στηλών του πίνακα μίξης \mathbf{A} . Επομένως ο \mathbf{A} δεν μπορεί να υπολογιστεί για γκαουσιανές ανεξάρτητες συνιστώσες

5.4 Αρχές υπολογισμού ICA

5.4.1 Μη-κανονικότητα και ανεξαρτησία

Το κλειδί για τον υπολογισμό του μοντέλου ICA είναι η μή-κανονικότητα. Για την ακρίβεια, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, δεν είναι καν δυνατός ο υπολογισμός του μοντέλου αν πρόκειται για γκαουσιανές(κανονικές) τυχαίες μεταβλητές.

Σύμφωνα με το οριακό κεντρικό θεώρημα το άθροισμα ανεξαρτήτων τυχαίων συνιστωσών τείνει προς το να ακολουθήσει την κανονική κατανομή, υπο ορισμένες συνθήκες. Αυτό σημαίνει ότι το άθροισμα αυτό έχει περισσότερο κανονική κατανομή από ότι οι δύο τυχαίες μεταβλητές.

Το διάλυμα \mathbf{x} που ορίστηκε παραπάνω για το μοντέλο ICA αποτελείται από ανεξάρτητες συνιστώσες. Απλουστεύοντας θα θεωρήσουμε ότι όλες οι ανεξάρτητες συνιστώσες έχουν ίδιες κατανομές. Για να υπολογίσουμε της ανεξάρτητες συνιστώσες θεωρούμε έναν γραμμικό συνδιασμό

των x_i , έστω $y = \mathbf{w}^T \mathbf{x} = \sum_i w_i x_i$, όπου \mathbf{w} είναι ένα διάνυσμα που θα πρέπει να υπολογιστεί. Αν το \mathbf{w} ήταν μία από τις γραμμές του αντιστρόφου του πίνακα \mathbf{A} , αυτό ο γραμμικός συνδιασμός θα ήταν μία από τις ανεξάρτητες συνιστώσες. Το ερώτημα είναι πως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί το οριακό κεντρικό θεώρημα ώστε να βρεθεί \mathbf{w} τέτοιο ώστε να είναι ίσο με μια γραμμή του αντιστόφου πίνακα του \mathbf{A} . Στην πράξη δεν γίνεται να υπολογιστεί τέτοιο διάνυσμα επακριβώς καθώς δεν υπάρχει γνώση για τον πίνακα \mathbf{A} , μπορεί όμως να βρεθεί ένας εκτιμητής που δίνει μία προσέγγιση.

Θέτοντας $\mathbf{z} = \mathbf{A}^T \mathbf{w}$ έχουμε $y = \mathbf{w}^T \mathbf{x} = \mathbf{w}^T \mathbf{A} \mathbf{s} = \mathbf{z}^T \mathbf{s}$ όπου y είναι ένας γραμμικός συνδιασμός των s_i , με βάρη που δίνονται από τα z_i . Εφόσον το άθροισμα δύο ανεξαρτήτων τυχαίων μεταβλητών είναι πιο κανονικό από τις αρχικές τυχαίες μεταβλητές τότε το $\mathbf{z}^T \mathbf{s}$ θα είναι πιο κανονικό από κάθε s_i και γίνεται λιγότερο κανονικό αν ισούται με κάποια από τις s_i . Σε αυτή την περίπτωση προφανώς μόνο ένα από τα στοιχεία z_i του \mathbf{z} θα είναι μη μηδενικό.

Επομένως, θα μπορούσαμε να δεχτούμε το διάνυσμα \mathbf{w} εκείνο που μεγιστοποιεί την μη-κανονικότητα του $\mathbf{w}^T \mathbf{x}$. Ένα τέτοιο διάνυσμα θα πρέπει αναγκαστικά να αντιστοιχεί σε ένα \mathbf{z} το οποίο θα έχει μόνο μία μη μηδενική συνιστώσα. Αυτό σημαίνει ότι $\mathbf{w}^T \mathbf{x} = \mathbf{z}^T \mathbf{s}$ θα ισούται με μία από τις συνιστώσες. Μεγιστοποιώντας λοιπόν την μη-κανονικότητα του $\mathbf{w}^T \mathbf{x}$ παίρνουμε μία από τις συνιστώσες. Στην πραγματικότητα αυτό πρόβλημα βελτιστοποίησης στο χώρο n διαστασεων του διανυσμάτωντος \mathbf{w} έχει $2n$ τοπικά μέγιστα, δύο για κάθε συνιστώσα που αντιστοιχούν σε s_i και $-s_i$. Για να βρεθούν οι διάφορες συνιστώσες θα πρέπει να αναζητηθούν αυτά τα τοπικά μέγιστα. Για να συμβεί αυτό εκμεταλλευόμαστε το γεγονός ότι οι ανεξάρτητες συνιστώσες είναι και ασυσχέτιστες. Αυτό περιορίζει την αναζήτηση στο διάστημα που δίνει εκτιμήσεις ασυσχέτιστες με τις προηγούμενες. Αυτό αντιστοιχεί σε ορθογωνιοποίηση σε ένα κατάλληλα διαμορφωμένο (λευκό) χώρο.

5.4.2 Μέτρηση μη-κανονικότητας

Στην ICA χρειαζόμαστε ένα ποσοτικό μέγεθος που θα καθορίζει την μη-κανονικότητα, δηλαδή το βαθμό μη προσαρμογής σε κανονική κατανομή, μιας τυχαίας μεταβλητής. Θα θεωρήσουμε ότι η τυχαία μεταβλητή έχει μηδενική μέση τιμή και μοναδιαία διασπορά. Στην προεπεξεργασία των αλγορίθμων ICA προσπαθούμε να καταστήσουμε αυτό εφικτό.

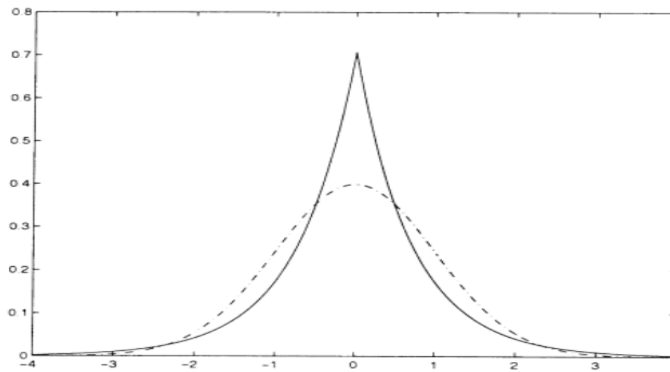
Κύρτωση

Το κυρίως ποσοτικό μέγεθος της μη-κανονικότητας αποτελεί η κύρτωση ή αθροιστής τετάρτης τάξης. Ο ορισμός της κύρτωσης δίδεται ως εξής:

$$\text{kurt}(y) = E\{y^4\} - 3(E\{y^2\})^2$$

όταν η τυχαία μεταβλητή y ακολουθεί κανονική κατανομή έχει τέταρτης τάξης ροπή $3(E\{y^2\})^2$ και η κύρτωση της μηδενίζεται. Εφόσον όμως y έχει μοναδιαία διακύμανση έχουμε απλοποίηση του δεξιού μέλους σε $E\{y^4\}-3$. Άρα η κύρτωση αποτελεί παραλλαγή της τετάρτης τάξης ροπής

$E\{y^4\}$ και είναι διαφορετική από μηδέν, στις περισσότερες μη-γκουσιανές μεταβλητές. Αν η κύρτωση είναι αρνητική οι μεταβλητές λέγονται υπο-Γκαουσιανές ενώ αν είναι θετική υπερ-Γκαουσιανές. Οι υπερ-Γκαουσιανές μεταβλητές παρουσιάζουν μια αιχμηρή συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας με υψηλή τιμή στο μηδέν.



Εικόνα 14 : Η σππ της Laplace κατανομής, που αποτελεί τυπική υπερ-Γκαουσιανή κατανομή. Η πυκνότητα πιθανότητας της Γκαουσιανής κατανομής δίνεται με διακεκομμένη γραμμή. Οι δυο πυκνότητες πιθανότητας έχουν κανονικοποιηθεί με διασπορά ίση με μονάδα.

Για να μετρήσουμε την μη-κανονικότητα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την απόλυτη τιμή της κύρτωσης ή το τετράγωνο της. Όπως είπαμε και πιο πριν σπάνια θα συναντήσουμε μη-γκουσιανή μεταβλητή με κύρτωση μηδέν. Ο βασικός λόγος που χρησιμοποιούμε την κύρτωση ως ποσοτικό μέγεθος μη προσαρμογής σε κανονική κατανομή στους αλγόριθμους ICA είναι η ευκολία που έχουμε στους υπολογισμούς. Ο υπολογισμός της γίνεται απλά βρίσκοντας της ροπή τέταρτης τάξης των δεδομένων. Επίσης απλοποιεί την θεωρητική ανάλυση μέσω της γραμμικής ιδιότητας που έχει: Έστω x_1 και x_2 δυο ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές, ισχύει ότι :

$$\begin{aligned} \text{kurt}(x_1+x_2) &= \text{kurt}(x_1) + \text{kurt}(x_2) \\ \text{kurt}(ax_1) &= a^4 \text{kurt}(x_1) \end{aligned}$$

όπου a είναι βαθμωτή ποσότητα. Οι παραπάνω ιδιότητες προκύπτουν εύκολα μέσω του ορισμού.

Για να δούμε πως μπορεί να βρεθεί η περιοχή βελτιστοποίησης για την κύρτωση και οι ανεξάρτητες συνιστώσες μέσω της μεγιστοποίησης της χρησιμοποιούμε το δισδιάστατο μοντέλο $\mathbf{x}=\mathbf{A}\mathbf{s}$. Έστω $\text{kurt}(s_1)$, $\text{kurt}(s_2)$ οι τιμές κύρτωσης των ανεξάρτητων s_1, s_2 αντίστοιχα (μη μηδενικές). Υποθέτουμε διακύμανση ίση με μονάδα. Όπως και πιο πριν ψάχνουμε μια ανεξάρτητη συνιστώσα $y=\mathbf{w}^T\mathbf{x}$ και θέτοντας $\mathbf{z}=\mathbf{A}^T\mathbf{w}$ έχουμε $y=\mathbf{w}^T\mathbf{x}=\mathbf{w}^T\mathbf{A}\mathbf{s}=\mathbf{z}^T\mathbf{s}=z_1s_1+z_2s_2$ λόγω προσθετικής ιδιότητας της κύρτωσης $\text{kurt}(y)=\text{kurt}(z_1s_1)+\text{kurt}(z_2s_2)=z_1^4\text{kurt}(s_1)+z_2^4\text{kurt}(s_2)$. Λόγω της υπόθεσης μας για μοναδιαίες διακυμάνσεις στο διάνυσμα \mathbf{s} άρα και στην ανεξάρτητη συνιστώσα y έχουμε ότι $E\{y^2\}=z_1^2+z_2^2=1$. Άρα το διάνυσμα \mathbf{z} κινείται πάνω σε έναν μοναδιαίο κύκλο. Αρκεί οπότε να βρούμε το μέγιστο της κύρτωσης της y όταν το \mathbf{z} βρίσκεται στον μοναδιαίο κύκλο. Για να

απλοποιήσουμε το πρόβλημα υποθέτουμε ότι η κύρτωση έχει ίδιο πρόσημο. Η γραφική παράσταση της συνάρτησης αποτελεί την περιοχή βελτιστοποίησης του προβλήματος. Αποδεικνύεται ότι το μέγιστο βρίσκεται στα σημεία που όλα τα στοιχεία του διανύσματος \mathbf{z} είναι μη μηδενικά εκτός από ένα [60]. Από την εξίσωση του κύκλου προκύπτει ότι τα στοιχεία πρέπει να ισούνται με 1 ή -1. Τότε το y ισούται με μια από τις ανεξάρτητες συνιστώσες $\pm s_i$ και το πρόβλημα λύνεται.

Οπότε αρχικά ξεκινάμε επιλέγοντας ένα διάνυσμα \mathbf{w} και συνεχίζουμε με τον υπολογισμό της κατεύθυνσης που η κύρτωση της ανεξάρτητης συνιστώσας $y = \mathbf{w}^T \mathbf{x}$ παρουσιάζει μεγαλύτερη αύξηση (θετική κύρτωση) ή μεγαλύτερη μείωση (αρνητική κύρτωση) από το **σύνολο** δεδομένων x_i του διανύσματος \mathbf{x} και με την βοήθεια μεθόδου κλίσης βρίσκουμε νέο διάνυσμα \mathbf{w} .

Παρόλαυτα όταν ο υπολογισμός της κύρτωσης γίνει από ένα δείγμα μετρήσεων παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα [61]. Όταν η κύρτωση υπολογίζεται βάσει κάποιων τιμών που έχουμε στην ουρά της κατανομής που η τιμή της δεν είναι ακριβής δεν αποτελεί από μόνη της ποσοτικό μέγεθος προσαρμογής ή μη σε κανονική κατανομή.

Αρνητική Εντροπία

Η αρνητική εντροπία αποτελεί ένα σημαντικό ποσοτικό μέγεθος της μη προσαρμογής σε κανονική κατανομή. Βασική πληροφορία για την αρνητική εντροπία είναι η ποσότητα της διαφορικής εντροπίας. Η εντροπία αποτελεί βασική έννοια στη θεωρία πληροφορίας. Η πληροφορία που παίρνουμε μέσω της παρατήρησης μιας τυχαίας μεταβλητής αποτελεί την εντροπία της. Η τυχειότητα δηλαδή της μεταβλητής είναι ανάλογη με την εντροπία της. Στη θεωρία πληροφορίας η εντροπία εκφράζεται ως το μήκος κωδικοποίησης μιας τυχαίας μεταβλητής.

Ο ορισμός της εντροπίας μιας τυχαίας διακριτής μεταβλητής Y δίνεται ως [62] εξής :

$$H(Y) = - \sum_i P(Y = a_i) \log P(Y = a_i)$$

με a_i τις πιθανές τιμές της Y . Ο παραπάνω ορισμός γενικεύεται σε τυχαίες συνεχείς μεταβλητές και διανύσματα (διαφορική εντροπία).

Ο ορισμός της διαφορικής εντροπίας ενός διανύσματος y που έχει συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας $f(y)$ είναι [62]:

$$H(Y) = - \int f(y) \log f(y)$$

Από όλες τις τυχαίες μεταβλητές ίδιας διασποράς αυτή που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη εντροπία είναι η μεταβλητή που ακολουθεί την κανονική κατανομή. Έτσι βλέπουμε ότι η γκαουσιανές μεταβλητές παρουσιάζουν την μεγαλύτερη τυχειότητα. Άρα βλέπουμε ότι η εντροπία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να μετρήσουμε την προσαρμογή μιας μεταβλητής στην κανονική κατανομή.

Επειδή θέλουμε ένα ποσοτικό μέγεθος που θα είναι μηδέν για τις γκαουσιανές μεταβλητές και θετικό για τις υπόλοιπες τροποιώντας τον ορισμό της διαφορικής εντροπίας καταλήγουμε στη σχέση που ορίζει την αρνητική εντροπία $J(\text{negentropy})$:

$$J(y) = H(y_{\text{gauss}}) - H(y)$$

όπου με y_{gauss} συμβολίζουμε την γκαουσιανή μεταβλητή που έχει ίδιο πίνακα συνδιασποράς με την μεταβλητή y . Η αρνητική εντροπία άρα είναι μεγαλύτερη ή ίση του μηδενός και δεν μεταβάλλεται για γραμμικούς συνδυασμούς που αντιστρέφονται [63].

Η αρνητική εντροπία αποτελεί την βέλτιστη εκτιμήτρια συνάρτηση της μη προσαρμογής σε κανονική κατανομή λόγω των στατιστικών ιδιοτήτων που παρουσιάζει. Για να υπολογίσουμε την αρνητική εντροπία χρειάζεται να γνωρίζουμε την συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας, γεγονός το οποίο την καθιστά δύσκολη υπολογιστικά και μας οδηγεί σε απλοποιήσεις που θα δούμε στη συνέχεια.

Η κλασική προσέγγιση της αρνητικής εντροπίας κάνει χρήση ροπών υψηλότερης τάξης όπως [64] :

$$J(y) \approx \frac{1}{12} E\{y^3\}^2 + \frac{1}{48} \text{kurt}(y)^2$$

Υποθέτουμε ότι η τυχαία μεταβλητή y έχει μέση τιμή ίση με το μηδέν και διασπορά ίση με το ένα, γεγονός το οποίο παρουσιάζει αρκετά προβλήματα στην πράξη.

Έτσι χρειάστηκε να βρεθεί μια καλύτερη προσέγγιση της αρνητικής εντροπίας με τη βοήθεια της αρχής της μέγιστης εντροπίας :

$$J(y) \approx \sum_i^p k_i [E\{G_i(y)\} - E\{G_i(v)\}]^2$$

με k_i να είναι σταθερές μεγαλύτερες του μηδενός, v μια γκαουσιανή μεταβλητή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση ίση με ένα. Υποθέτουμε ότι η τυχαία μεταβλητή y έχει επίσης μέση τιμή μηδέν και διασπορά ίση με ένα και οι συναρτήσεις G_i δεν είναι τετραγωνικές. Ακόμα και στην περίπτωση που η παραπάνω εξίσωση ποσοτικά δεν είναι ακριβής πάντα έχει τιμή ίση με το μηδέν για τις γκαουσιανές μεταβλητές y και στις άλλες περιπτώσεις είναι μη αρνητική .

Επιλέγοντας κατάλληλη συνάρτηση G προσεγγίζουμε καλύτερα την αρνητική εντροπία ενώ βασικό είναι η συνάρτηση G να μην παρουσιάζει απότομες αυξήσεις. Κατάλληλες συναρτήσεις G είναι οι παρακατω:

$$G_1(u) = \frac{1}{a} \log \cosh au \quad G_2(u) = -\exp(u^2/2)$$

με σταθερά $1 \leq a \leq 2$

Με αυτό τον τρόπο προσεγγίζουμε την αρνητική εντροπία χρησιμοποιώντας τα πλεονεκτήματα της κύρτωσης και τις αρνητικής εντροπίας.

5.5 Αλγόριθμοι υλοποίησης ICA

Ένα είδος αλγορίθμων που χρησιμοποιούνται για την υλοποίηση της ICA, βασίζονται σε τεχνικές HOS, δηλαδή σε τεχνικές, οι οποίες περιέχουν στατιστικά μεγέθη υψηλότερης τάξης (High Order Statistics/HOS). Τα στατιστικά μεγέθη υψηλότερης τάξης, όταν αναφέρονται σε μεταβλητές Γκαουσιανής κατανομής, μηδενίζονται. Έτσι, ο μηδενισμός ή μη κάποιου τέτοιου μεγέθους, που αναφέρεται στις ανακατασκευασμένες συνιστώσες, μπορεί να αποτελεί κριτήριο για την κανονικότητα ή μη αυτών. Εξάλλου, όπως μπορεί να αποδειχθεί με τη χρήση του Θεωρήματος Κεντρικού Ορίου η κατασκευή συνιστωσών, μη γκαουσιανής κατανομής, συνεπάγεται τη στατιστική ανεξαρτησία αυτών. Σε αυτό ακριβώς το σημείο μπορεί να εντοπιστεί κι ένας περιορισμός των αλγορίθμων ICA, που βασίζεται σε τεχνικές HOS, αφού, με αυτόν τον τρόπο, δε μπορούν να εντοπιστούν συνιστώσες Γκαουσιανής κατανομής. Τέτοιοι αλγόριθμοι ICA-HOS είναι και οι παρακάτω :

Fast ICA[65]

Ο αλγόριθμος FastICA(επαναληπτικός αλγόριθμος σταθερού σημείου) εκτελεί την ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών βασιζόμενος στην απόσταση τους από τη κανονική κατανομή. Πρόκειται για έναν ευρέως διαδεδομένο αλγόριθμο ICA, ο οποίος, για να κατασκευάσει συνιστώσες με μη Γκαουσιανή κατανομή, στηρίζεται στον συντελεστή κύρτωσης, ένα στατιστικό μέγεθος τέταρτης τάξης, που αποδίδεται σε κάθε τυχαία μεταβλητή. Το μέγεθος αυτό, για μεταβλητές Γκαουσιανής κατανομής, όπως αναφέρθηκε παραπάνω αγγίζει ιδανικά το μηδεν. Σκοπός του αλγόριθμου Fast ICA είναι η μεγιστοποίηση του συντελεστή, έτσι ώστε οι ανακατασκευασμένες συνιστώσες να απομακρυνθούν, όσο το δυνατόν περισσότερο, από τη Γκαουσιανή κατανομή και άρα να γίνουν στατιστικά ανεξάρτητες.

Infomax ICA[66]

Ο αλγόριθμος αυτός, για να εκφράσει τη μη Γκαουσιανή κατανομή των συνιστωσών που ανακατασκευάζει, στηρίζεται στο μέγεθος της διαφορικής εντροπίας (differential entropy), ένα μέγεθος από τη Θεωρία της Πληροφορίας. Ανάμεσα σε τυχαίες μεταβλητές της ίδιας διακύμανσης (variance), αλλά διαφορετικών κατανομών, αυτή που είναι Γκαουσιανής κατανομής παρουσιάζει και τη μεγαλύτερη εντροπία, άρα περιέχει το μικρότερο ποσό πληροφορίας. Η διαφορική εντροπία μιας τυχαίας μεταβλητής y ορίζεται ως η διαφορά της εντροπίας μιας, Γκαουσιανής κατανομής, τυχαίας μεταβλητής u , η οποία έχει την ίδια διακύμανση με τη μεταβλητή y , μείον την εντροπία της μεταβλητής y . Παίρνει την τιμή μηδεν, όταν η τυχαία μεταβλητή y είναι Γκαουσιανής κατανομής και τιμή μεγαλύτερη από μηδέν σε κάθε άλλη περίπτωση. Σκοπός, λοιπόν, του αλγόριθμου Infomax ICA είναι η μεγιστοποίηση της διαφορικής εντροπίας, έτσι ώστε οι ανακατασκευασμένες συνιστώσες να απομακρυνθούν, όσο το δυνατόν περισσότερο, από τη Γκαουσιανή κατανομή και άρα να γίνουν στατιστικά ανεξάρτητες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Στοιχεία εργασίας

6.1 Σκοπός της εργασίας

Η εργασία αυτή έχει σαν θέμα την εφαρμογή της μεθόδου ανάλυσης ανεξαρτήτων συνιστωσών σε δεδομένα resting-state fMRI με απώτερο σκοπό την εξαγωγή μιάς πρότυπης χωρικής απεικόνισης του Δικτύου Προεπιλεγμένης Λειτουργίας. Έπειτα το πρότυπο ΔΠΛ που δημιουργήθηκε χρησιμοποιήθηκε για να αναζητηθούν αντίστοιχες συνιστώσες σε καινούργια δεδομένα που αναλήθηκαν μετέπειτα.

Πιο συγκεκριμένα, σε μία ομάδα δέκα δειγμάτων απο διαφορετικούς εξεταζόμενους (subjects) εφαρμόστηκε ομαδική ανάλυση με την μέθοδο ανεξαρτήτων συνιστωσών από την οποία προέκυψαν ένας αριθμός ανεξαρτήτων χωρικών συνιστωσών, χάρτες ενεργοποίησης στην ουσία, που αντιστοιχούν ίσως σε κάποια από τα γνωστά δίκτυα κατάστασης ηρεμίας που αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο. Στην συγκεκριμένη περίπτωση η ομαδική ανάλυση που περιγράφεται παραπάνω δέχεται σαν είσοδο τα επιμέρους δείγματα συγχωνευμένα όμως σε μία αλληλουχία χρονικών ακολουθιών. Έτσι προκύπτει ουσιαστικά ανάλυση ενός δείγματος resting-state fMRI που βέβαια αποτελείται από επιμέρους υποδείγματα.

Το επόμενο βήμα ήταν να αναγνωριστεί στα αποτελέσματα τις ανάλυσης, ανάμεσα στις ανεξάρτητες συνιστώσες, εκείνη η συνιστώσα που φέρει την μεγαλύτερη ομοιότητα οπτικά (σε πρώτη φάση) με το ΔΠΛ. Αυτό είναι αρκετά εύκολο καθώς το ΔΠΛ έχει μια πολύ χαρακτηριστική χωροταξική μορφή και διακρίνεται, τις περισσότερες φορές, αρκετά γρήγορα.

Όταν όμως η ανάλυση αφορά περισσότερα από ένα δείγματα και το βήμα αυτό θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ένα από αυτά ξεχωριστά τότε υπάρχει μεγάλη καθυστέρηση και δυσκολία, ειδικά αν ληφθεί υπόψιν ότι και το πλήθος των ανεξαρτήτων συνιστωσών σε κάθε ανάλυση μπορεί είναι αρκετά μεγάλος αριθμός. Θα πρέπει ουσιαστικά κάθε συνιστώσα να συγκρίνεται οπτικά με το πρότυπο ΔΠΛ για κάθε δείγμα. Επίσης το αποτέλεσμα κάθε ανάλυση μπορεί να δώσει παραπάνω από μια συνιστώσες τέτοιες που να έχουν κάποιο βαθμό ομοιότητας με το ΔΠΛ. Επομένως θα ήταν καλύτερα να υπάρχει και μία ποσοτική διευκρίνιση του βαθμού ομοιότητας πέρα από την ποιοτική που λαμβάνουμε οπτικά.

Αυτή η εργασία έχει σαν σκοπό την αυτοματοποίηση της διαδικασίας αυτής. Μέσω του προγραμματιστικού περιβάλλοντος της MATLAB δημιουργήθηκαν μια σειρά από προγράμματα τα οποία επεξεργάζονται την έξοδο που προκύπτει από την ICA σε συνδιασμό με το πρότυπο ΔΠΛ που επιλέχθηκε απο την αρχική ανάλυση. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εξαγωγή από κάθε δείγμα ξεχωριστά της συνιστώσας που φέρει τον μεγαλύτερο βαθμό ομοιότητας με το πρότυπο ΔΠΛ. Οι δέκα αυτές συνιστώσες, έπειτα συνδιάζονται δίνοντας έτσι ένα ακόμα πιο ακριβές και μεγαλύτερης ευκρίνειας πρότυπο ΔΠΛ το οποίο θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οποιαδήποτε άλλα δείγματα.

6.2 Τύποι και πηγές δεδομένων

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την εργασία προέρχονται από το Human Connectome Project (HCP, <http://www.humanconnectome.org/>). Το HCP είναι ένα έργο των πανεπιστημίων της Ουάσιγκτον της Μινεσότα και της Οξφόρδης (HCP WU-Minn) το οποίο καλείται να μελετήσει τις νευρικές οδούς και τις αρχές με τις οποίες αυτές διέπουν την λειτουργία του εγκεφάλου και την ανθρώπινη συμπεριφορά.

Το HCP συγκέντρωσε ένα δείγμα από 1200 υγιείς ενήλικες, οι οποίοι εθελοντικά δέχθηκαν να εξετασθούν με χρήση μη επεμβατικών και τελευταίας τεχνολογίας νευροαπεικονιστικές μεθόδους. Τα δείγματα αυτά έπειτα έγιναν διαθέσιμα για περαιτέρω ανάλυση και μελέτη από κάθε ενδιαφερόμενο.

Φυσικά μέσα στα δεδομένα του HCP υπάρχουν και resting-state fMRI δεδομένα τα οποία και χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την εργασία. Ακόμα σε κάθε fMRI ανάλυση είναι απαραίτητες και σαρώσεις δομικών χαρακτηριστικών των δειγμάτων (structural scans) οι οποίες και αυτές υπήρχαν.

Συνολικά τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν ανήκουν σε 25 διαφορετικά άτομα. Τα χαρακτηριστικά αυτών, όπως φύλο ηλικία, φαίνονται στον πίνακα που βρίσκεται στο τέλος της ενότητας, ενώ για κάθε άτομο υπάρχει μία σάρωση δομής και μία rs-fMRI σάρωση. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε τύπο λήψης φαίνονται στους παρακάτω πίνακες.

Σάρωση structural-session

Type	Series Description	Description	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Flip Angle	FOV (mm)	Voxel Size	BW (Hz/Px)	iPAT	Acquisition Time (min:sec)
T1w	T1w_MPR1	3D MPRAGE	2400	2.14	1000	8 deg	224x224	0.7 mm isotropic	210	2	7:40
T2w	T2w_SPC1	3D T2-SPACE	3200	565		variable	224x224	0.7 mm isotropic	744	2	8:24

Σάρωση resting-state fMRI session

Parameter	Value
Sequence	Gradient-echo EPI
TR	720 ms
TE	33.1 ms
flip angle	52 deg
FOV	208x180 mm (RO x PE)
Matrix	104x90 (RO x PE)
Slice thickness	2.0 mm; 72 slices; 2.0 mm isotropic voxels
Multiband factor	8
Echo spacing	0.58 ms
BW	2290 Hz/Px

Τα άτομα χωρίστικαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη, ομάδαΑ, ανήκουν 10 άτομα και αυτή η ομάδα ατόμων χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή του προτύπου ΔΠΛ. Στην δεύτερη ομάδα, ομάδαΒ, ανήκουν τα υπόλοιπα 15 άτομα και αυτή αποτελεί την ομάδα δοκιμής. Στην ομάδαΒ θα δοκιμαστεί η αποτελεσματικότητα της αυτοματοποιημένης μεθόδου που ερευνά αυτή η εργασία.

Δείγμα	ID	Τετράμηνο	Φύλο	Ηλικία
A01	151223	Q2	F	26-30
A02	115320	Q2	F	31-35
A03	125525	Q1	F	31-35
A04	139637	Q2	F	31-35
A05	116120	Q2	F	31-35
A06	120212	Q1	F	31-35
A07	134324	Q2	M	26-30
A08	142828	Q1	M	31-35
A09	169343	Q2	F	31-35
A10	685058	Q1	M	31-35
B01	118730	Q2	M	22-25
B02	136833	Q2	M	31-35
B03	156637	Q1	M	31-35
B04	100307	Q1	F	26-30
B05	111312	Q1	F	31-35
B06	113619	Q2	F	31-35
B07	130013	Q1	M	26-30
B08	135932	Q2	F	26-30
B09	153429	Q1	M	31-35
B10	205725	Q2	F	22-25
B11	110411	Q2	M	31-35
B12	140420	Q2	F	26-30
B13	158540	Q2	M	31-35
B14	304020	Q1	M	31-35
B15	865363	Q1	M	22-25

6.3 Προγραμματιστικό περιβάλλον

Αναφέρθηκε παραπάνω ότι ο προγραμματισμός που απαιτήθηκε έγινε σε περιβάλλον MATLAB. Επιπρόσθετα έγινε εισαγωγή βιβλιοθηκών στην MATLAB για την δυνατότητα επεξεργασία NIFTI αρχείων. Συγκεκριμένα το πακέτο “Tools for NIFTI and ANALYZE image”.

Το μεγαλύτερο μέρος της ανάλυσης των δεδομένων fMRI έγινε με χρήση της βιβλιοθήκης εργαλείων FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) και συγκεκριμένα την έκδοση 5.0.8. Πρόκειται για μία βιβλιοθήκη προγραμμάτων που επιτρέπουν την προεπεξεργασία που απαιτείται για την ανάλυση ICA, καθώς επίσης και την ανάλυση αυτή καθαυτή. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν και τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν θα αναλυθούν στην συνέχεια πιο αναλυτικά.

Τα βήματα προεπεξεργασίας και ανάλυσης που πραγματοποιήθηκαν ήταν τα ίδια και για τις δύο ομάδες. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν επίσης. Η μόνη διαφορά αφορά το γεγονός ότι για την ομάδαΑ πραγματοποιήθηκε αρχικά και ομαδική ανάλυση, δηλαδή ανάλυση σαν σύνολο συγχωνευμένων δεδομένων ώστε να εξαχθεί το αρχικό ΔΠΛ αναφοράς. Στα επόμενα κεφάλαια περιγράφεται επακριβώς η διαδικασία που ακολουθήθηκε καθώς και τα αποτελέσματα που προέκυπταν ανα βήμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Προεπεξεργασία Δεδομένων

Η ανάλυση των fMRI δεδομένων είναι μία πολύπλοκη και δύσκολη από πολλές απόψεις διαδικασία. Η λήψη των δεδομένων είναι μια αρκετά ευαίσθητη σε πηγές θορύβου διαδικασία το οποίο σαν αποτέλεσμα έχει μία σειρά από πιθανές ψευδενδείξεις. Για παράδειγμα η κίνηση του κεφαλιού του ατόμου κατα την σάρωση αλλά και οι όποιες ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο του σαρωτή εισάγουν τέτοιου είδους σφάλματα. Επίσης υπάρχουν πολλές πηγές μεταβλητότητας στα δεδομένα όπως η διαφορές ανάμεσα στα εξεταζόμενα άτομα αλλά και μεταξύ διαφορετικών σαρώσεων του ίδιου ατόμου. Τέλος, ο όγκος των πληροφοριών που καλείται κάποιος να επεξεργαστεί είναι αρκετά μεγάλος και η ανάλυση αρκετά χρονοβόρα ακόμα και με τις ταχύτατες υπολογιστικές δυνατότητες των σύγχρονων ηλεκτρονικών υπολογιστών.

Για τους παραπάνω λόγους είναι απαραίτητη η προεπεξεργασία των δεδομένων αυτών ώστε να είναι δυνατή και όσο το δυνατόν πιο ακριβής η περαιτέρω ανάλυση τους. Τα βασικά βήματα της προεπεξεργασίας και ανάλυσης fMRI δεδομένων έχουν στόχο να αντιμετωπίσουν αυτά τα προβλήματα απομακρύνοντας τις εξωτερικές πηγές θορύβου και απομονώνοντας το fMRI σήμα. Ανάλογα βέβαια με τις ανάγκες κάθε μελέτης αλλά την ποιότητα και το είδος των δεδομένων κάποια από τα στάδια προεπεξεργασίας κρίνονται ως μη απαραίτητα.

Παρακάτω περιγράφονται τα κυριότερα βήματα του σταδίου προεπεξεργασίας fMRI δεδομένων γενικά [24], αλλά παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα από τα βήματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν κατά την εκπόνηση της εργασίας αυτής.

7.1 Ποιοτικός έλεγχος

Ο ποιοτικός έλεγχος (quality control) είναι το πρώτο στάδιο επεξεργασίας αλλά είναι και μία μέθοδος επαλήθευσης και ελέγχου των αποτελεσμάτων και επόμενων σταδίων. Γίνεται συνήθως οπτικός έλεγχος στα δεδομένα-εικόνες που έχουν ληφθεί. Σε αυτό το σημείο μπορούν να γίνουν αντιληπτά έντονες ψευδενδείξεις και σφάλματα ή κατεστραμμένα τμήματα δεδομένων. Αυτού του είδους έλεγχος είναι σωστό να γίνεται και σε κάθε στάδιο της μετέπειτα επεξεργασίας ώστε να εντοπιστούν και να διορθωθούν αν αυτό είναι δυνατόν σφάλματα και ατέλειες στα αποτελέσματα κάποιου βήματος επεξεργασίας. Σε κάθε βήμα προεπεξεργασίας και ανάλυσης που εφαρμόστηκε στην εργασία αυτή, πραγματοποιήθηκε ο ανάλογος ποιοτικός έλεγχος ενώ οι εικόνες που παρατίθενται σε επόμενα τμήματα της εργασίας επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα αυτού του ελέγχου.

7.2 Διόρθωση παραμόρφωσης

Η πιο κοινή μέθοδος λήψης fMRI δεδομένων, η Gradient-Echo Echo Planar Imaging, έχει έντονα σφάλματα κοντά στις περιοχές όπου αέρας και ιστός έρχονται σε επαφή, όπως στα ιγμόρεια και στα κανάλια των αυτιών. Αυτό συμβαίνει λόγω ανομοιογενιών του μαγνητικού πεδίου B0 που οφείλονται στις διεπαφές αέρα-ιστού. Αυτές οι ψευδενδείξεις έχουν δύο μορφές. Η μία είναι η μειωμένη τιμή σήματος και η άλλη η γεωμετρική παραμόρφωση. Η μείωση παρατηρείται παρακείμενα των διεπαφών αέρα-ιστού όπως ο κογχομετωπιαίος φλοιός και ο πλάγιος κροταφικός λοβός. Η παραμορφώσεις αυτές συμβαίνουν στη φορά της κωδικοποίησης φάσης που χρησιμοποιήθηκε κατά την λήψη των εικόνων. Αυτές οι παραμορφώσεις δυσκολεύουν της ευθυγράμμιση των εικόνων fMRI με τις ανατομικές εικόνες. Κάνοντας χρήση ενός χάρτη ανομοιογενιών πεδίου (Field map) μπορεί να διορθωθεί αυτό το φαινόμενο. Στα περισσότερα MRI Scanners είναι διαθέσιμες ακολουθίες παλμών που δεπιτρέπουν αυτή τη δυνατότητα. Στη ουσία γίνεται λήψη δύο εικόνων σε δύο διαφορετικές echo times και η διαφορά φάσης μεταξύ των εικόνων χρησιμοποιείται για να υπολογιστούν η ανομοιογένειες του τοπικού μαγνητικού πεδίου.

Στην παρούσα εργασία δεν έγινε εφαρμογή της διόρθωσης παραμόρφωσης (distortion correction) παρόλο που η δυνατότητα αυτή παρέχεται από το FSL. Αυτό συνέβει διότι δεν ήταν διαθέσιμο το field map το οποίο ήταν απαραίτητο για την εκτέλεση αυτού του βήματος.

7.3 Διόρθωση συγχρονισμού τομών

Η διόρθωση συγχρονισμού τομών (slice timing correction) Διορθώνεται η χρονική απόκλιση που προκύπτει από την μικρή χρονική καθυστέρηση μεταξύ λήψης των τομών μίας εικόνας. Σε όλες της λήψης MRI εικόνων χρησιμοποιείται η τεχνική λήψης τομών. Δηλαδή η λήψη γίνεται μία τομή κάθε στιγμή και τελικά οι επίπεδες τομές αυτές συνδιάζονται σε μία τρισδιάστατη εικόνα. Αυτό μπορεί να γίνει είτε από πάνω προς τα κάτω είτε το αντίθετο. Πολύ συνηθισμένη είναι και η διεμπλεγμένη (interleaved) μέθοδος όπου επιλέγονται πρώτα η άρτιου αύξοντα αριθμού τομές και έπειτα η περιττου αύξοντα αριθμού τομές. Ο τρόπος που γίνεται η λήψη των εικόνων λοιπόν και ανάλογα με το TR, δηλ το χρόνο μεταξύ δύο λήψεων εισάγει το πρόβλημα ότι η τομές της ίδιας εικόνας αντιστοιχούν σε διαφορετική χρονική στιγμή. Αυτή η χρονική απόκλιση μπορεί να είναι της τάξης του δευτερολέπτου. Η διόρθωση αυτή γίνεται με τη μέθοδο συγχρονισμού τομών ώστε κάθε εικόνα να αντιστοιχεί σε μία χρονική στιγμή ώστε να γίνει δυνατός ο στατιστικός συσχετισμός της με κάποιο ερέθισμα στην ίδια χρονική στιγμή μετέπειτα στην ανάλυση των δεδομένων.

Πρακτικά όταν το TR είναι σχετικά μικρό ($\leq 2s$) και γίνεται χρήση της interleaved μεθόδου τότε τα φαινόμενα που προκύπτουν από την χρονική απόκλιση τομών είναι ασήμαντα, ιδιαίτερα αν έχει ακολουθηθεί και χωρική εξομάλυνση καθώς τότε τα δεδομένα από συνεχόμενες τομές συνδιάζονται ώστε να δώσουν ένα μικρότερο ακόμα χρονικό σφάλμα. Για τους παραπάνω λόγους και αυτό το βήμα προεπεξεργασίας παραλήφθηκε.

7.4 Διόρθωση κίνησης

Σκοπός είναι η διόρθωση της κίνησης (motion correction) κατά την διάρκεια της λήψης των εικόνων καθώς αυτή εισάγει σοβαρά σφάλματα στα δεδομένα. Υπάρχουν δύο κύρια είδη σφαλμάτων κίνησης. Το ένα είναι αποτέλεσμα της διαφοράς θέσης μεταξύ των εικόνων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Αυτό το είδος αν και μπορεί να έχει μεγάλες επιπτώσεις στη ανάλυση είναι δυνατόν να διορθωθεί σε μεγάλο βαθμό καθώς η διάφορες τεχνικές motion correction στοχεύουν σε αυτόν ακριβώς τον τύπο σφαλμάτων με την επανευθυγράμμιση όλων των εικόνων από μία λήψη fMRI σε μία εικόνα “στόχο” που μπορεί να είναι είτε ο μέσος όρος των εικόνων είτε μία από αυτές (συνήθως επιλέγεται η μεσαία χρονικά). Δημιουργούνται όμως και σφάλματα που δεν δύναται να αντιμετωπισθούν με την απλή μεθοδολογία. Αυτή είναι η δεύτερη κατηγορία και προκύπτει από σχετική μεταφορά πυρήνων σε διαφορετικά voxels σε κάθε εικόνα, γειτονικά βέβαια, με αποτέλεσμα η συνολική ένταση του σήματος σε κάθενα τέτοιο voxels να μεταβάλλεται λόγω της μετακίνησης και όχι λόγω πραγματικού σήματος πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αναλυτικά αποτελέσματα.

Σοβαρότερα είναι τα προβλήματα όταν η κίνηση συμβαίνει αναγκαστικά κατά την στιγμή του ερεθίσματος ή της δραστηριότητας που εξετάζεται. Αν για παράδειγμα απαιτείται ομιλία τότε η κίνηση του στόματος μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα της λήψης την στιγμή όπου θα θέλαμε να λάβουμε καθαρά την εγκεφαλική δραστηριοποίηση. Ένας τρόπος να αντιμετωπισθεί αυτό το γεγονός είναι αν ληφθεί υπόψιν η φύση της απόκρισης BOLD, δηλαδή της καθυστέρησης της αιμοδυναμικής απόκρισης σε σχέση με την νευρωνική.

Η κίνηση σε αυτό το επίπεδο θεωρείται σαν μετασχηματισμός στερεού όγκου το οποίο σημαίνει ότι αλλάζει μόνο η θέση και όχι το σχήμα του εξεταζόμενου εγκεφάλου. Οι παράμετροι αυτού του μετασχηματισμού υπολογίζονται σε κάθε χρονική στιγμή σε σχέση με την εικόνα αναφοράς και σαν αποτέλεσμα συχνά δίνεται και μία γραφική παράσταση που απεικονίζει τις παραμέτρους που αντιστοιχούν στους τρεις άξονες X,Y,Z και τις τιμές αυτών σε κάθε σημείο. Η ευθυγράμμιση αποτιμάται μέσω μιας συνάρτησης κόστους η οποία επιλέγεται ανάλογα. Αυτή είναι ευαίσθητη σχετικά με την συσχέτιση μεταξύ της εικόνας μια χρονική στιγμή και της εικόνας αναφοράς.

Ο ποιοτικός έλεγχος της διόρθωσης κίνησης είναι απαραίτητο βήμα και σε αυτό το βήμα προεπεξεργασίας των δεδομένων. Αυτό μπορεί να γίνει και μέσω του διαγράμματος που αναφέρθηκε παραπάνω αλλά χρήσιμη είναι επίσης και η δυνατότητα που προσφέρουν κάποια πακέτα λογισμικού να παρατηρήσει κάποιος τις εικόνες συνεχόμενες, με την μορφή ταινίας.

Τέλος υπάρχει και η κίνηση λόγω φυσιολογικών διεργασιών όπως ο καρδιακός παλμός και η αναπνοή. Η λύση σε αυτό το πρόβλημα είναι η παρακολούθηση και καταγραφή αυτών των λειτουργιών ταυτόχρονα με την λήψη των εικόνων ώστε να διευκολύνεται η μετέπειτα αφαίρεση του θορύβου που αυτές εισάγουν στα δεδομένα.

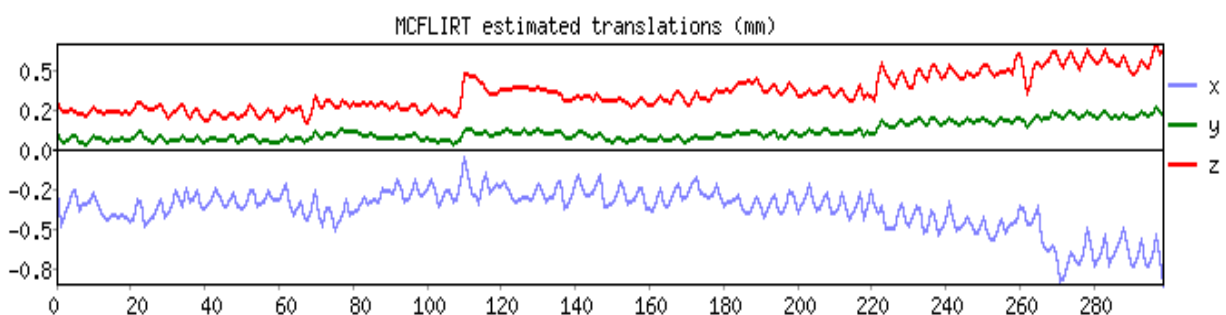
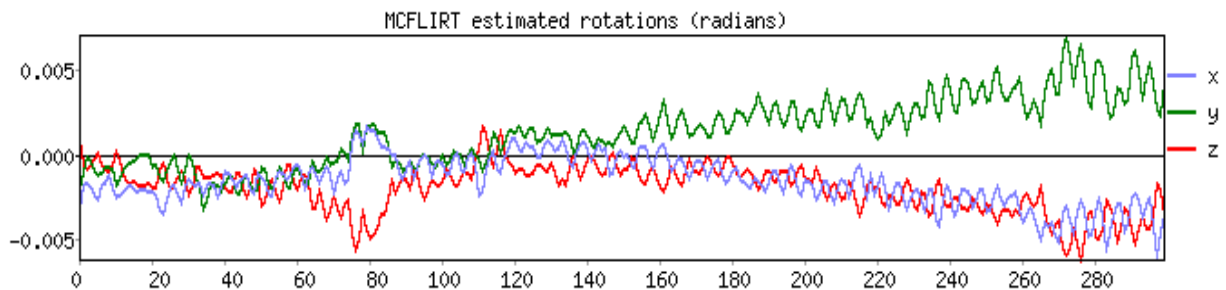
Συγκεκριμένα η διόρθωση κίνησης έγινε με χρήση MCFLIRT [67], ενώ η αφαίρεση των μη εγκεφαλικών voxel έγινε με χρήση BET (Brain Extraction Tool) [68]. Η αφαίρεση από την των

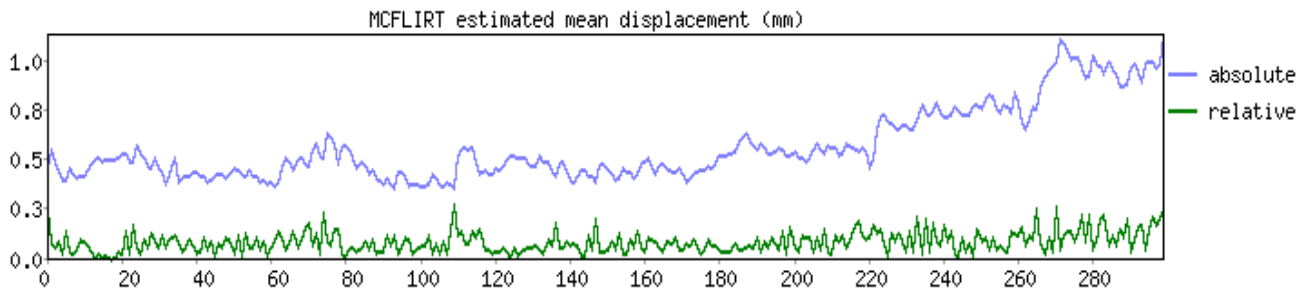
voxel που δεν αντιστοιχούν σε εγκεφαλικές περιοχές είναι ένα ακόμα απαραίτητο βήμα στην περαιτέρω ανάλυση.

Το MCFLIRT είναι ένα εργαλείο διόρθωσης κίνησης έχει σχεδιαστεί για χρήση σε fMRI χρονοσειρές και βασίζεται σε τεχνικές βελτιστοποίησης και ευθυγράμμισης που χρησιμοποιούνται στο FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool). Το FLIRT είναι ένα πλήρως αυτοματοποιημένο και ακριβές εργαλείο για γραμμικούς (affine) μετασχηματισμούς ευθυγράμμισης εικόνων ενός ή πολλών εγκεφάλων μεταξύ τους.

Το MCFLIRT φορτώνει το σύνολο των χρονοσειρών σαν ολότητα και θα προκαθορίσει την μεσαία εικόνα μιας fMRI σάρωσης σαν τη πρότυπη εικόνα που θα ευθυγραμμιστούν οι υπόλοιπες. Στην συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε αντι για την μεσαία αυτή εικόνα μία υψηλότερης ανάλυσης σάρωση. Αυτό στην πράξη συμβαίνει διότι τα αποτελέσματα της ευθυγράμμισης είναι πιο ακριβή.

Τα παρακάτω διαγράμματα δίνουν τις εκτιμώμενες περιστροφές και μετακινήσεις για κάθε εικόνα των fMRI δεδομένων, καθώς και την απόλυτη και σχετική μέση απόκλιση από την εικόνα στόχο. Αυτά τα διαγράμματα βοηθούν στον ποιοτικό έλεγχο της διαδικασίας διόρθωσης κίνησης καθώς οποιοδήποτε απότομη μεταβολή θα μπορούσε να σημαίνει κάποιο σφάλμα στην όλη διαδικασία. Τα συγκεκριμένα διαγράμματα είναι ενδεικτικά και αφορούν ένα μόνο άτομο, δηλαδή μία μόνο resting-state fMRI σάρωση, ενώ υπάρχουν αντιστοιχά για όλα τα δείγματα που αναλύθηκαν.





7.5 Χωρική εξομάλυνση

Γίνεται χωρική εξομάλυνση (spatial smoothing) της εικόνας με σκοπό τη μείωση του θορύβου. Εφαρμόζεται ένα φίλτρο το οποίο αφαιρεί από την εικόνα υψίσυχρες συνιστώσες, δηλ θόρυβο ως επι το πλείστον. Αποτέλεσμα είναι η άυξηση της σηματο-θορυβικής σχέσης (Signal to Noise Ratio, SNR) σε δεδομένα όπου εξετάζονται μεγάλες περιοχές αρκετών voxels. Σε περίπτωση που εξετάζεται μια μικρή περιοχή αυτή η τεχνική συνήθως αποφεύγεται. Επιπλέον ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η τεχνική αυτή όταν η έρευνα αφορά συνδιασμό αποτελεσμάτων από διαφορετικά άτομα λόγω της μεταβλητότητα της θέσης περιοχών του εγκεφάλου από άτομο σε άτομο. Τέλος κάποιες από τις μεθόδους στατιστικής ανάλυσης που εφαρμόζονται απαιτούν συγκεκριμένο βαθμό εξομάλυνσης.

Η συνηθέστερη μεθοδολογία για χωρική εξομάλυνση, και αυτή η οποία εφαρμόστηκε και στα συγκεκριμένα δεδομένα, είναι η συνέλιξη μιας τρισδιάστατης εικόνας με ένα Gaussian φίλτρο τριων διαστάσεων. Το μέγεθος της εξομάλυνσης εξαρτάται από το πλάτος της κατανομής που χρησιμοποιήθηκε. Στην στατιστική αυτό περιγράφεται από την τυπική απόκλιση σ ενώ στην επεξεργασία εικόνας με μέγιστο πλάτος στο μισό ύψος (Full Width at Half Maximum, FWHM) της κατανομής. Συγκεκριμένα στα δεδομένα χρησιμοποιήθηκε FWHM 6mm. Η σχέση του FWHM με την τυπική απόκλιση δίνεται από τον τύπο :

$$FWHM = 2\sigma \sqrt{2 \ln 2} \approx 2,55\sigma$$

Όσο μεγαλύτερο το FWHM τόσο εντονότερη και η εξομάλυνση ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι η ομαλότητα μίας εικόνας, η οποία περιγράφει τις συσχετίσεις μεταξύ γειτονικών voxels, δεν ταυτίζεται απαραίτητα με την εφαρμοσμένη ομαλοποίηση στην εικόνα. Η εικόνα που λαμβάνεται ήδη παρουσιάζει κάποια ενδογενή ομαλότητα, οπότε μετά την εφαρμογή της ομαλοποίησης η προκύπτουσα ομαλότητα θα είναι :

$$FWHM = \sqrt{(FWHM_{intrinsic}^2 + FWHM_{applied}^2)}$$

Ο παράγοντας αυτός πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνεται υπόψιν κατά τη χρήση στατιστικών μεθόδων που απαιτούν εκτίμηση της ομαλότητας της εικόνας. Σε τρισδιάστατα δεδομένα, το FWHM εκφράζεται ως :

$$FWHM = [FWHM_x FWHM_y FWHM_z]$$

7.6 Χωρική κανονικοποίηση

Εδώ γίνεται ευθυγράμμιση και αντιστοίχιση των δεδομένων από διάφορα άτομα σε έναν κοινό κανονικό χώρο ώστε να μπορούν να συνδιαστούν σε μελέτες που αφορούν ομάδες. Τα χαρακτηριστικά του εγκεφάλου όπως το σχήμα και το μέγεθος διαφέρουν ανάμεσα σε άτομα οπότε είναι απαραίτητο να μετασχηματιστούν τα δεδομένα σε ένα κοινό χωρικό πλαίσιο προκειμένου να μειωθεί η ανατομική διακύμανση και να είναι δυνατή η ανάλυση σαν ομάδα πλυθισμού. Η βασική διαφορά μεταξύ της διόρθωσης κίνησης και της χωρικής κανονικοποίησης είναι ότι στην πρώτη περίπτωση εφαρμόζονται μετασχηματισμοί άκαμπτου σώματος ενώ κατά τη δεύτερη περίπτωση η εικόνα παραμορφώνεται ώστε να ταυτιστεί χωρικά με ένα κοινό πλαίσιο.

Το πρώτο βήμα είναι ο καθορισμός του πλαισίου αναφοράς στο οποίο θα προσαρμοστούν τα δεδομένα. Ένας συνήθης χώρος που χρησιμοποιείται είναι ο χώρος Talairach, που αποτελεί ένα τρισδιάστατο συμμετρικό πλέγμα το οποίο βασίζεται σε ένα σύνολο ανατομικών οδηγών σημείων ο οποίος παρέχει ένα σύνολο από οβελιαία, οριζόντια και στεφανιαία τμήματα που ορίζονται μέσω ανατομικών περιοχών και των περιοχών Brodmann. Ένας άλλος είναι τα MNI (Montreal Neurological Institute) templates που είναι και τα συνηθέστερα πλαίσια που συναντώνται στη σχετική με fMRI βιβλιογραφία και παρέχουν αυτοματοποιημένη κανονικοποίηση. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν ευθυγραμμίστηκαν και αντιστοιχίστηκαν σε αυτό το πρότυπο. Παρότι αυτού του τύπου τα πλαίσια μπορεί να εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ τους οι προκύπτουσες εικόνες συχνά παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές.

Ανάλογα με το σημείο της ροής επεξεργασίας στο οποίο εκτελείται, διακρίνονται δύο μέθοδοι κανονικοποίησης. Η πρώτη ονομάζεται προ-στατιστική κανονικοποίηση όπου η κανονικοποίηση προηγείται της στατιστικής ανάλυσης, ενώ η δεύτερη είναι η μετα-στατιστική κανονικοποίηση όπου η στατιστική ανάλυση πραγματοποιείται στο native χώρο (στο σύστημα συντεταγμένων λήψης από τον τομογράφο) και στη συνέχεια εφαρμόζεται κανονικοποίηση στις εικόνες με τα στατιστικά αποτελέσματα.

Όπως και στην περίπτωση της διόρθωσης κίνησης, η διαδικασία ξεκινά με την επιλογή της εικόνας ως προς την οποία πραγματοποιείται η κανονικοποίηση. Ο απλούστερος τρόπος είναι ο ορισμός πλαισίου στο επιλεγμένο σύστημα συντεταγμένων βάσει μίας οποιασδήποτε εικόνας του ίδιου τύπου (fMRI) και η κανονικοποίηση των εικόνων ως προς αυτό. Η λύση αυτή, ωστόσο, δεν είναι η ιδανική, λόγω της έλλειψης λεπτομερούς ανατομικής πληροφορίας των εικόνων fMRI. Το γεγονός αυτό κάνει την κανονικοποίηση να στηρίζεται στις περιοχές υψηλής αντίθεσης στα όρια του εγκεφάλου και ως εκ τούτου να δημιουργεί προβλήματα ακριβούς ευθυγράμμισης στις

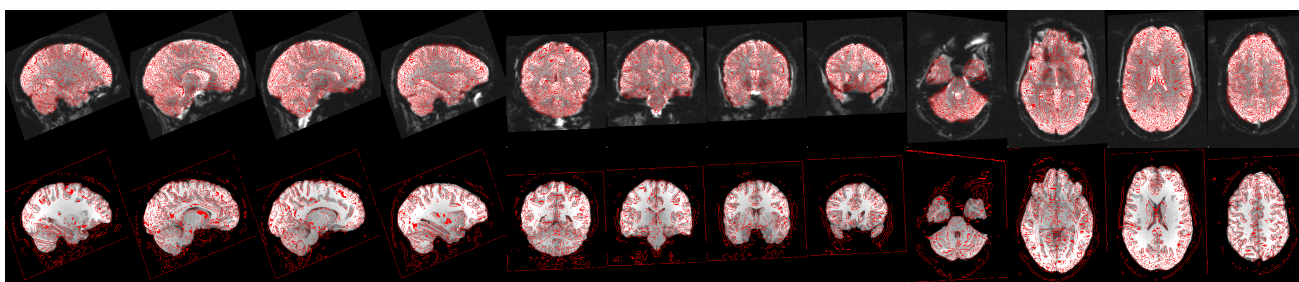
εσωτερικές δομές. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκε η εναλλακτική της χρήσης συνδυασμού ανατομικών και fMRI εικόνων. Συχνά τα δεδομένα fMRI περιλαμβάνουν και μία υψηλής ανάλυσης ανατομική εικόνα (high-res εικόνα) μαζί με μία ανατομική εικόνα που περιλαμβάνει ακριβώς τις ίδιες τομές με τις εικόνες fMRI (coplanar εικόνα). Πρώτα γίνεται ευθυγράμμιση των δεδομένων fMRI με την coplanar εικόνα (coregistration) έπειτα ευθυγραμμίζονται η coplanar εικόνα με την εικόνα υψηλής ανάλυσης και τέλος γίνεται η κανονικοποίηση της εικόνας υψηλής ανάλυσης στον κανονικό χώρο . Η διαδικασία αυτή μπορεί να εκφραστεί μέσω ενός μετασχηματισμού από το native στο standard χώρο, η χρήση του οποίου είναι πάντοτε προτιμότερη από τους διαδοχικούς μετασχηματισμούς, καθώς περιορίζονται τα σφάλματα που μπορεί να προκύψουν λόγω διαδοχικών παρεμβολών.

Τέλος, είναι σημαντικό πριν την πραγματοποίηση της κανονικοποίησης να ελέγχεται ο σχετικός προσανατολισμός των εικόνων. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η κανονικοποίηση μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες μεθόδους με την επιλογή μεταξύ αυτών όπως να εξαρτάται από παράγοντες όπως διαθεσιμότητα στο λογισμικό που χρησιμοποιείται, επιθυμητό αποτέλεσμα, ταχύτητα και πολυπλοκότητα επεξεργασίας. Σε γενικές γραμμές η χρήση μη γραμμικών μεθόδων υψηλής τάξης αντί γραμμικών μεθόδων κανονικοποίησης είναι περισσότερο αποτελεσματική.

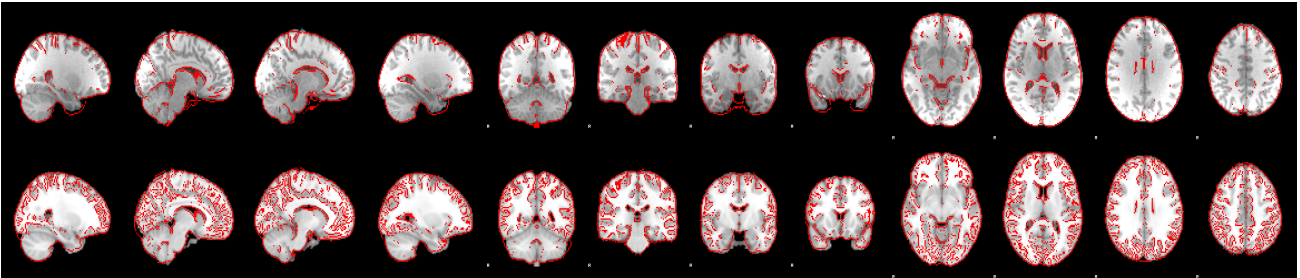
Εδώ η ευθυγράμμιση των fMRI εικόνων στη υψηλής ανάλυσης ανατομική εικόνα και στον κανονικό χώρο έγινε με τη χρήση του εργαλείου FLIRT [67,69]. Ενώ έπειτα η ευθυγράμμιση και αντιστοίχιση από την υψηλής ανάλυσης ανατομική εικόνα στον κανονικό χώρο βελτιώθηκε με χρήση μη γραμμικών μεθόδων υψηλής τάξης με χρήση του εργαλείου FNIRT (FMRIB's Non-linear Image Registration Tool) [70,71]. Στη πρώτη φάση (native space) οι γραμμικοί μετασχηματισμοί ήταν 7 βαθμών ελευθερίας ενώ στην δεύτερη (standard space) 12. Όλες οι άλλες παράμετροι έμειναν στις προεπιλεγμένες τιμές τους.

Ο ποιοτικός έλεγχος που είναι απαραίτητος και σε αυτό το βήμα προεπεξεργασίας πραγματοποιήθηκε και η παρακάτω εικόνες, ενδεικτικά, παρουσιάζουν τα αποτελέσματα αυτού.

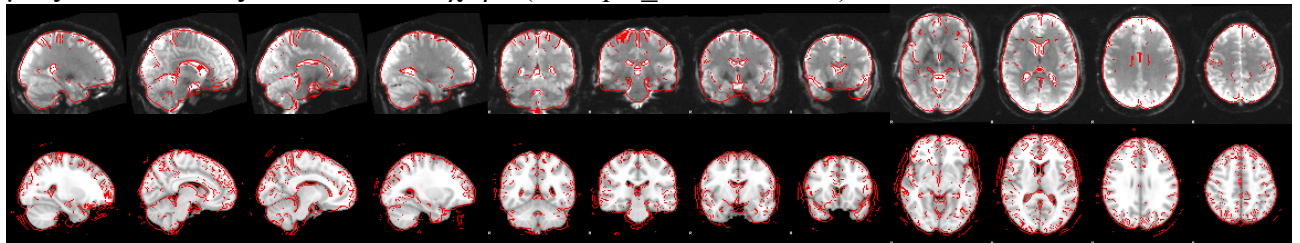
Σε πρώτη φάση γίνεται ευθυγράμμιση των fMRI εικόνων στη υψηλής ανάλυσης ανατομική εικόνα. Η παρακάτω εικόνα είναι ένα παράδειγμα ευθυγράμμισης μίας εικόνας fMRI στην υψηλής ανάλυσης ανατομική εικόνα (example_func2highres). Φαίνεται ο γραμμικός μετασχηματισμός ενώ πάνω είναι η μεταφορά example_func2highres και κάτω highres2example_func δηλαδή ο αντίστροφος μετασχηματισμός. Με κόκκινο φαίνονται τα χαρακτηριστικά σημεία της εικόνας στόχος κάθε φορά.



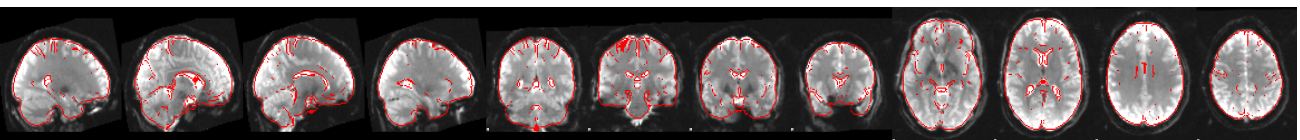
Παρακάτω φαίνεται ο μετασχηματισμός της υψηλής ανάλυσης ανατομικής εικόνας στον κανονικό χώρο πάνω σειρά (highres2standard) και ο αντίστροφος του (standard2highres) στην κάτω σειρά.



Στην επόμενη εικόνα φαίνεται ένα παράδειγμα του τελικού, μη-γραμμικού, μετασχηματισμού μιας fMRI εικόνας στον κανονικό χώρο (example_func2standard).



Συνοψίζοντας, η κάθε fMRI εικόνα μετασχηματίστηκε έτσι ώστε να πάρουμε την προβολή της στον κανονικό χώρο και να γίνει δυνατή την μετέπειτα ανάλυση όλων των εικόνων fMRI από τα διαφορετικά άτομα σε κοινό χώρο αναφοράς.



7.7 Χρονικό φιλτράρισμα

Τα δεδομένα φιλτράρονται ώστε να αφαιρεθεί οποιαδήποτε χαμηλής συχνότητας συνιστώσα θορύβου. Εφόσον τέτοιος θόρυβος είναι πάντα παρών στα fMRI δεδομένα είναι σημαντικό κατά το σχεδιασμό μιάς μελέτης που αφορά μιά επαναλαμβανόμενη δραστηριότητα ή ερέθισμα αυτά να μη συμβαίνουν με συχνότητα μεταξύ 0 και 0,015Hz που σημαίνει κάθε κύκλος να έχει διάρκεια μικρότερη από 65-70sec. Για ένα απλό on/off πείραμα, για παράδειγμα, μια καλή διάρκεια κύκλου θα ήταν όχι παραπάνω από 35sec. Για την απομάκρυνση τέτοιου θορύβου χρησιμοποιείται ένα υπερπαστό φίλτρο (high-pass filter) με το οποίο αφαιρείται η σταθερή συνιστώσα του σήματος.

Στα δεδομένα που έχουμε χρησιμοποιήθηκε υπερβατό φίλτρο με περίοδο αποκοπής 100s δηλαδή συχνότητα αποκοπής 0,01Hz. Αυτή είναι η προεπιλεγμένη τιμή του προγράμματος ανάλυσης, ενώ έγιναν δοκιμές και με άλλες τιμές που όμως δεν έδωσαν πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Εφαρμογή ICA

Έπειτα από την προεπεξεργασία των δεδομένων ακολούθησε η ανάλυση με την μέθοδο ανεξαρτήτων συνιστωσών για την ομάδα A σαν ολότητα και έπειτα για κάθε άτομο αυτής της ομάδας ξεχωριστά. Η πρώτη περίπτωση αναφέρεται σαν Multi-session temporal concatenation ενώ η δεύτερη σαν single-session ICA. Οι όροι αυτοί και τα αποτελέσματα της ανάλυσης θα αναλυθούν σε αυτό το κεφάλαιο.

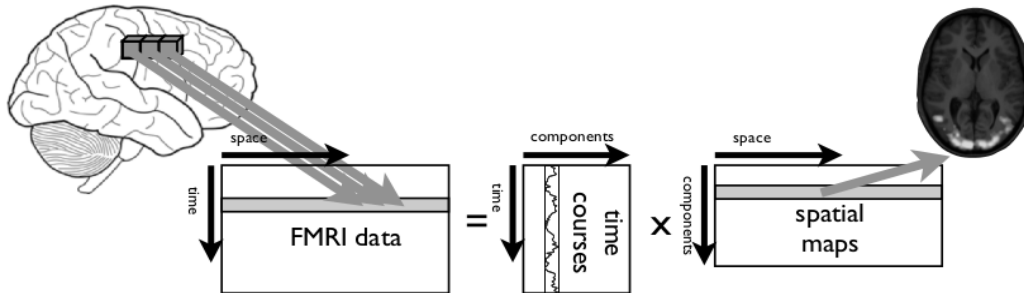
8.1 MELODIC

Το εργαλείο της βιβλιοθήκης FSL που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ICA είναι το MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components). Πρόκειται για πολυπαραγοντική διερευνητική γραμμική βελτιστοποιημένη αποσύνθεση σε ανεξάρτητες συνιστώσες. Στην ουσία είναι ένα εργαλείο το οποίο αποσυνθέτει τα δεδομένα σε ένα σύνολο από στατιστικώς ανεξάρτητες χωρικές συνιστώσες (IC χάρτες) και στις αντίστοιχες αυτών χρονοσειρές. Έχει την δυνατότητα να εκτελεί εντελώς αυτοματοποιημένη ανάλυση και σε ομαδικά ή πολλών τμημάτων δεδομένα. Ενώ, τέλος η εξαγωγή συμπερασμάτων γίνεται μέσω των IC χαρτών με έλεγχο εναλλακτικής υπόθεσης.

Διερευνητική μέθοδος σημαίνει ότι δεν υπάρχει κάποιο μοντέλο από προηγουμένως στο οποίο θα πρέπει να στηριχθούμε. Αντιθέτως μια τέτοια ανάλυση έχει στόχο μέσω των δεδομένων να δημιουργήσει ένα μοντέλο το οποίο να εξηγεί με τον καλύτερο τρόπο τα παρατηρούμενα αυτά δεδομένα. Δηλαδή μελετά αν υπάρχει κάτι το αξιόλογο μέσα στα δεδομένα και όχι το κατά πόσο ένα συγκεκριμένο μοντέλο υποστηρίζει αυτά τα δεδομένα. Η προσπάθεια γίνεται ώστε να εξηγηθούν όσο το δυνατόν καλύτερα τα ίδια τα δεδομένα είτε υπολογίζοντας κάποιες ποσότητες που τα περιγράφουν, είτε διερευνώντας και εξάγοντας υποκείμενα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά τους. Η λέξη ενδιαφέροντα μπορεί να έχει να κάνει με το εάν κάποια για παράδειγμα από τα δεδομένα είναι χρονικά ή τοπικά συγκεντρωμένα (clustering), αν είναι μεταξύ τους στατιστικώς ανεξάρτητα (ICA) ή αν ακόμα μπορεί να εξηγηθεί η παρατηρούμενη διακύμανση (PCA). Τυπικά τέτοιου είδους μέθοδοι είναι πολυπαραγοντικές και γραμμικές.

Στην ουσία αυτό που κάνει το MELODIC είναι η αποσύνθεση των 4D δεδομένων fMRI σε ένα σύνολο από ανεξάρτητες χωρικές συνιστώσες και αντίστοιχες χρονοσειρές για κάθε μία από αυτές. Τα δεδομένα fMRI είναι 4D. Είναι δηλαδή μία τρισδιάστατη εικόνα, ένας όγκος, διαφορετικά ένα σύνολο από voxels (3D ανάλογο του pixel) και η εξέλιξη αυτών στο χρόνο. Επομένως κάθε χρονική στιγμή μπορεί να αναπαρασταθεί σε μία γραμμή ενός δυσδιαστατου πίνακα όπου κάθε στήλη του αντιστοιχεί σε ένα voxel (space) και η τιμή κάθε στοιχείου του πίνακα θα είναι η ένταση fMRI σήματος την συγκεκριμένη χρονική στιγμή (time) στο συγκεκριμένο voxel. Έτσι το

MELODIC μετασχηματίζει αυτή την μορφή που περιγράφηκε σε δύο πίνακες. Αποσυνθέτοντας σε ανεξάρτητες χωρικές συνιστώσες (spatial maps) τα δεδομένα, ο ένας πίνακας θα περιέχει τις χρονοσειρές (timecourses) όλων των συνιστωσών και ο άλλος πίνακας αποτελείται από τις ίδιες τις χωρικές συνιστώσες. Ουσιαστικά πρόκειται για χάρτες ενεργοποίησης περιοχών του εγκεφάλου και τις αντίστοιχες χρονοσειρές τους.



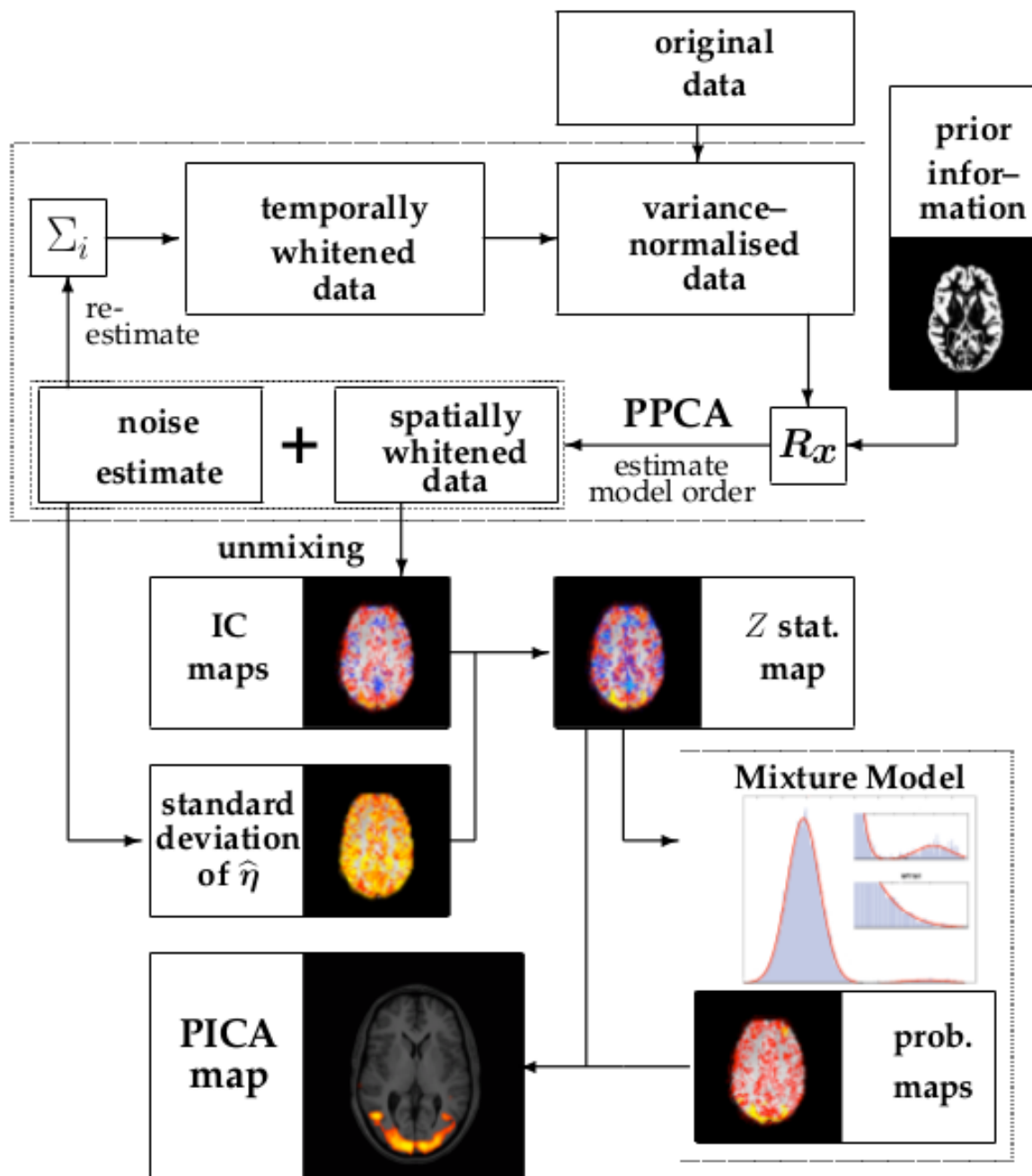
Εικόνα 15 : Μετασχηματισμός fMRI δεδομένων σε χρονοσειρές συνιστωσών και αντίστοιχες χωρικές συνιστώσες.

Το MELODIC κάνει εκτελεί την ICA εφαρμόζοντας μια παραλλαγή της μεθόδου η οποία ονομάζεται πιθανοτική ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών (PICA) [72]. Δηλαδή θεωρούμε ότι τα δεδομένα που λαμβάνουμε είναι γραμμικοί συνδιασμοί των σημάτων των πηγών υπο την παρουσία Γκαουσιανού θορύβου όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Τα προβλήματα που καλείται να λύσει η μέθοδος αυτή είναι το μέγεθος της τάξης του μοντέλου, δηλαδή το πλήθος των ανεξαρτήτων συνιστωσών, ο τρόπος με τον οποίο θα βρεθούν αυτές οι συνιστώσες και το το κατώφλι όπου θεωρείται σημαντικό ή όχι ένα εύρημα.

Στα δεδομένα εφαρμόστηκαν κάποια επιπρόσθετα αυτοματοποιημένα στάδια προεπεξεργασίας ώστε να γίνει εφικτή η ανάλυση τους απο το MELODIC. Αυτά είναι τα εξής : Εφαρμογή μάσκας για την αποκοπή voxels τα οποία δεν αντιστοιχούν σε εγκεφαλική περιοχή ; κανονικοποίηση της διακύμανσης ανα voxel ; Λεύκανση και προβολή σε n -διαστάσεων υποχώρο με χρήση της πιθανοτικής Ανάλυσης Κύριας Συνιστώσας (PPCA [73]) όπου ο αριθμός των διαστάσεων n υπολογίστηκε με την Λαπλασιανή προσέγγιση στην Bayesian ενδείξεις της τάξης του μοντέλου. [72,74].

Έπειτα τα δεδομένα αποσυντέθηκαν σε ένα σύνολο από διανύσματα τα οποία περιγράφουν την διακύμανση του σήματος στο χρόνο (χρονοσειρές), μεταξύ των ατόμων/τμημάτων και στο χώρο (spatial maps). Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε είναι ο Fast ICA δηλαδή η βελτιστοποίηση ως προς την μη-κανονικότητα των χωρικών συνιστωσών χρησιμοποιώντας μια τεχνική επανάληψης σε σταθερό σημείο[75].

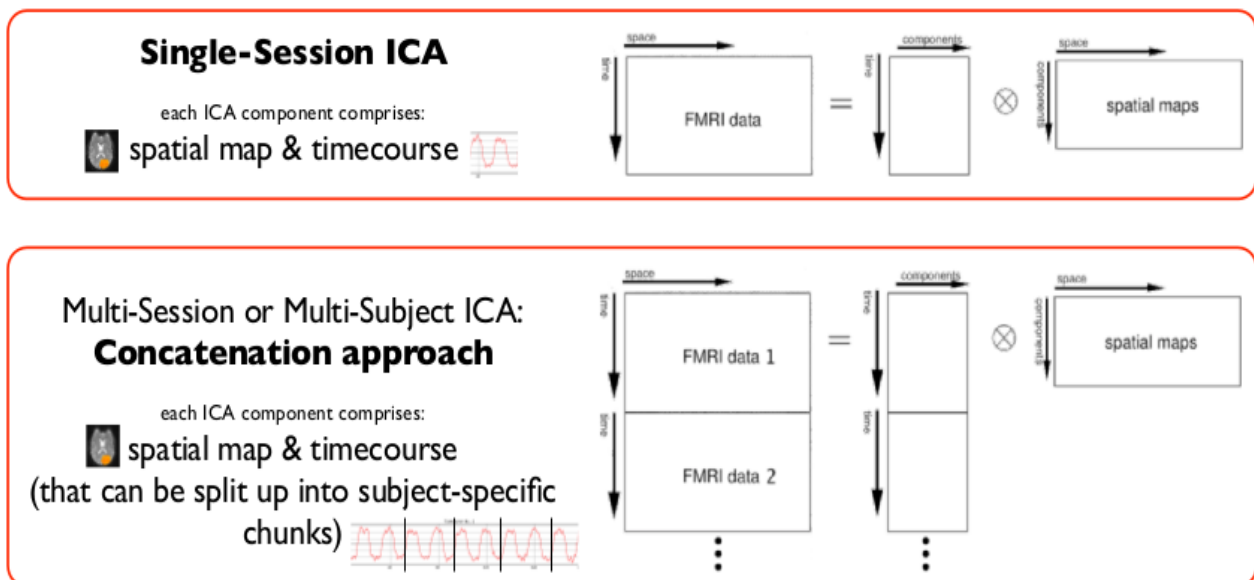
Τέλος οι χάρτες αυτοί διαιρέθηκαν με την τυπική απόκλιση του υπολλειματικού θορύβου και εφαρμόστηκε Γκαουσιανό μοντέλο μίξης στα ιστόγραμμα των τιμών έντασης δημιουργώντας έτσι ένα κατώφλι στους πιθανοτικούς χάρτες δίνοντας έτσι τους τελικούς συμπερασματικούς χάρτες. [72].



Εικόνα 16 : Σχηματικό διάγραμμα που περιγράφει την διαδικασία που ακολουθείτε κατά την εφαρμογή της PICA[72].

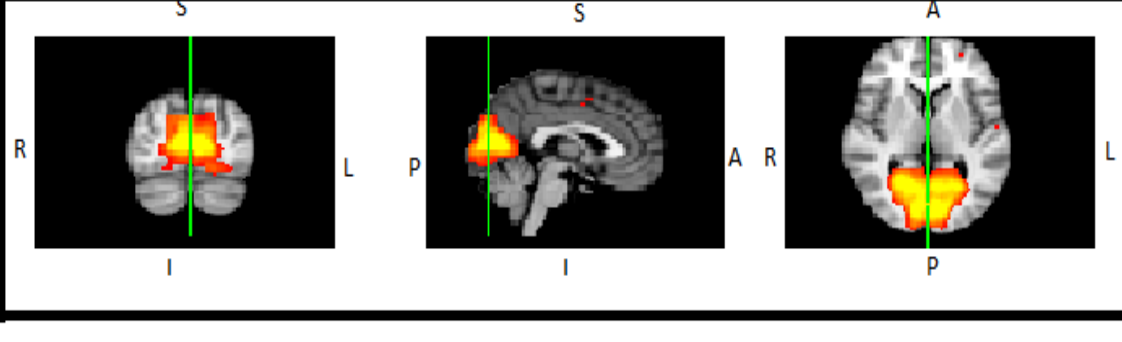
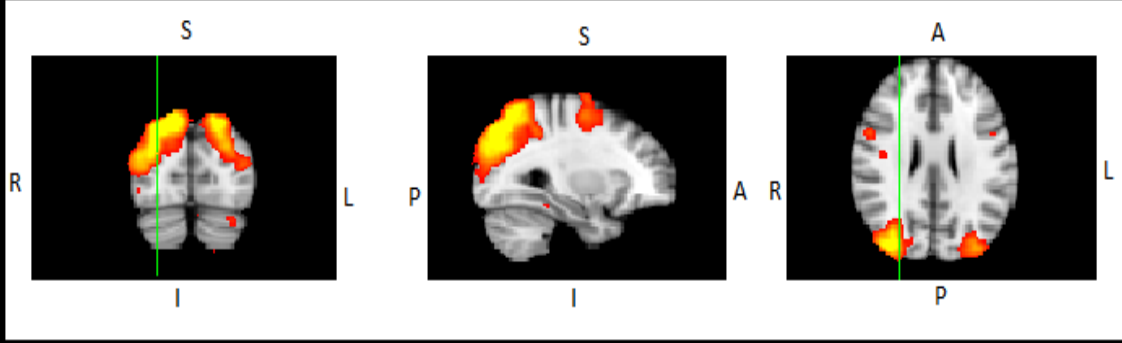
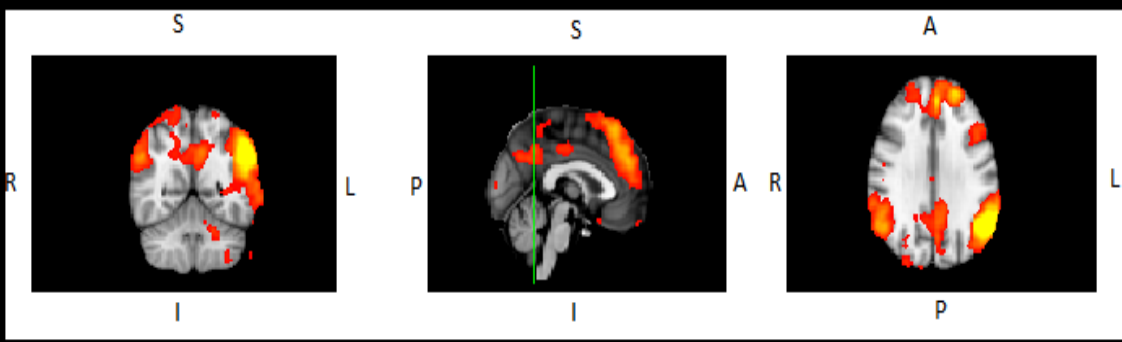
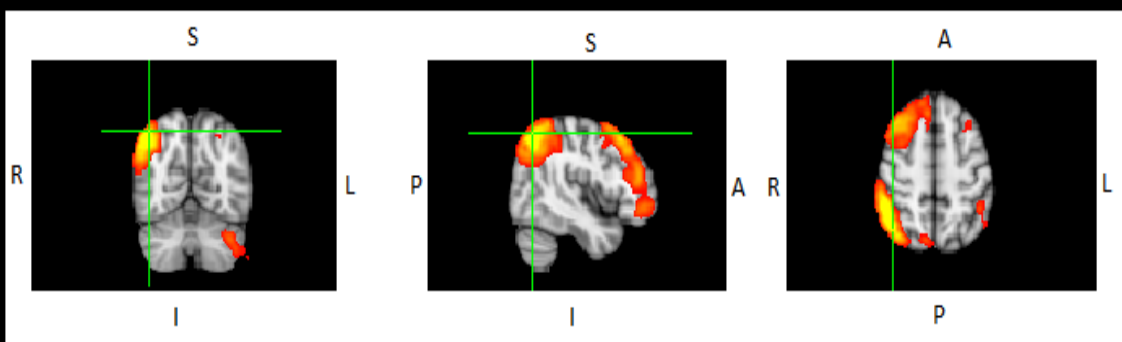
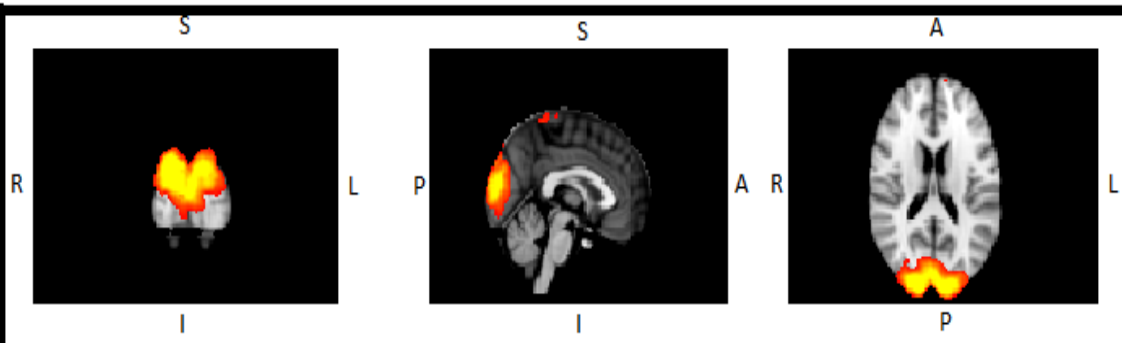
8.2 Multi-session ανάλυση

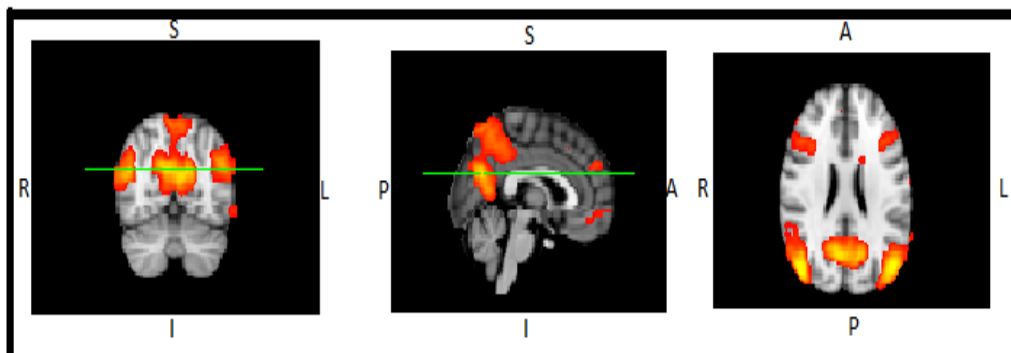
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω το MELODIC μπορεί να αναλύσει δεδομένα που προέρχονται από μία σύνοδο, δηλαδή την σάρωση από ένα άτομο σε μία συνεδρεία (single session ανάλυση). Μπορεί όμως να πραγματοποιήσει και ανάλυση από μία ομάδα ατόμων/συνόδων ταυτόχρονα. Αυτό μπορεί να γίνει αντιμετωπίζοντας το πλήθος των διαφορετικών δεδομένων, των σαρώσεων διαφορετικών ατόμων, σαν αληθουχία. Συγχωνεύονται δηλαδή, χρονικά, τα δεδομένα έτσι ώστε να προκύψει τελικά ένα μοναδικό δείγμα που μελετάται σαν μία σάρωση. Αυτό ονομάζεται multi-session temporal concatenation ή multi-session ανάλυση. Το αποτέλεσμα είναι το ίδιο όπως στην single-session ανάλυση μόνο που τώρα αφορά την ομάδα που μελετήθηκε και όχι ένα μεμονωμένο άτομο.



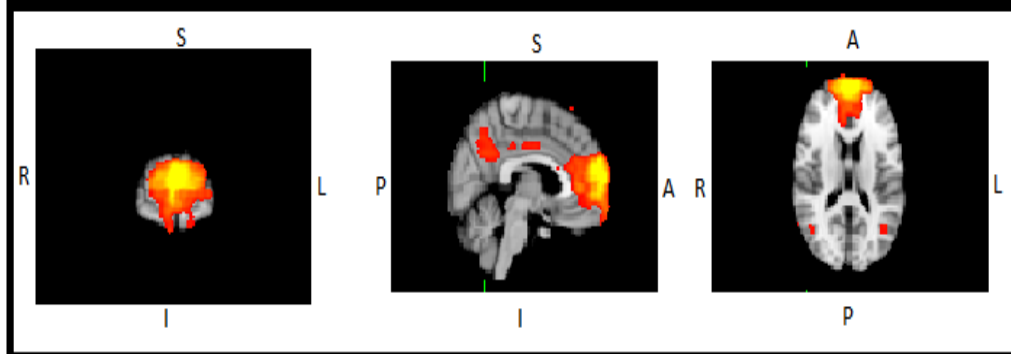
Εικόνα 17 : Διαφορές single-session και multi-session ανάλυσης

Στην εργασία αυτή, αρχικά έγινε multi-session ανάλυση στην ομάδαΑ με την οποία προέκυψαν 58 ανεξάρτητες συνιστώσες. Αυτό έγινε με σκοπό να βρεθεί, μέσω οπτικής παρατήρησης, ένα αρχικό πρότυπο αναφοράς του Δικτύου Προεπιλεγμένης Λειτουργίας. Από αυτές τις συνιστώσες κάποιες φαίνεται να αντιστοιχούν και σε άλλα resting-state δίκτυα όπως φαίνεται στις παρακάτω εικόνες. Να σημειωθεί ότι σε αυτήν τη πρώτη φάση δεν μας ενδιαφέρει τόσο η ακρίβεια του βαθμού ομοιότητας με το δίκτυο καθώς στην συνέχεια η single-session ανάλυση που ακολουθεί για κάθε άτομο χωριστά θα δώσει μια ακριβέστερη απεικόνιση του δικτύου αυτού που επιθυμούμε να μελετήσουμε. Αρχικά ζητάμε μόνο μία συνιστώσα αναφοράς (reference). Στις επόμενες δύο σελίδες παρουσιάζονται οι δέκα πιο χαρακτηριστικές συνιστώσες που προέκυψαν από την multi-session ανάλυση της ομάδαςΑ και φαίνεται να αντιστοιχούν σε ήδη γνωστά resting-state δίκτυα.

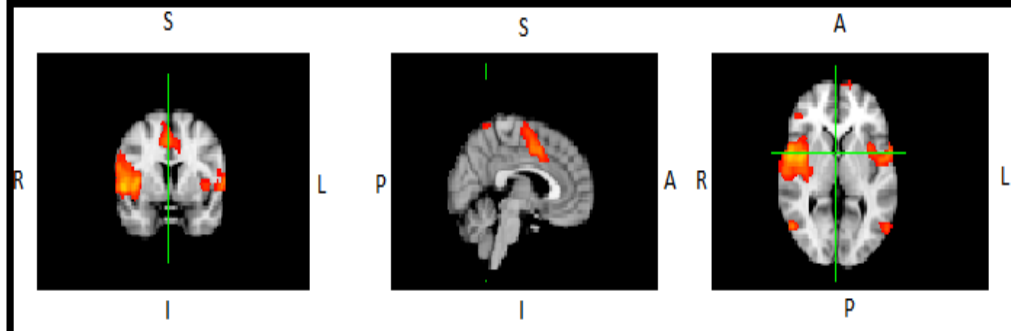




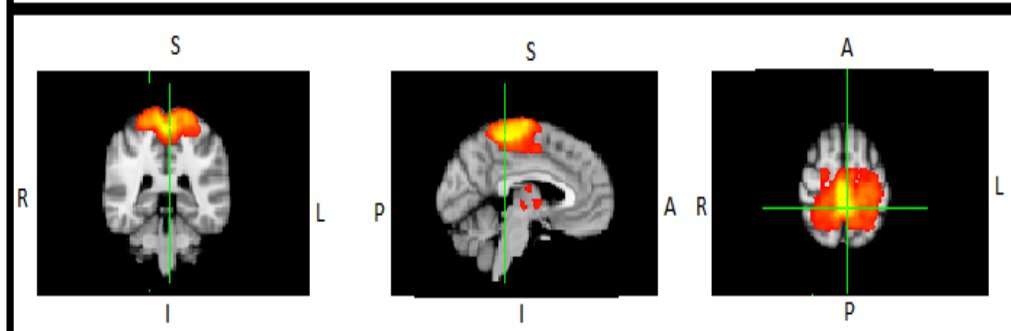
06. ΔΠΛ (Οπίσθιο τμήμα)



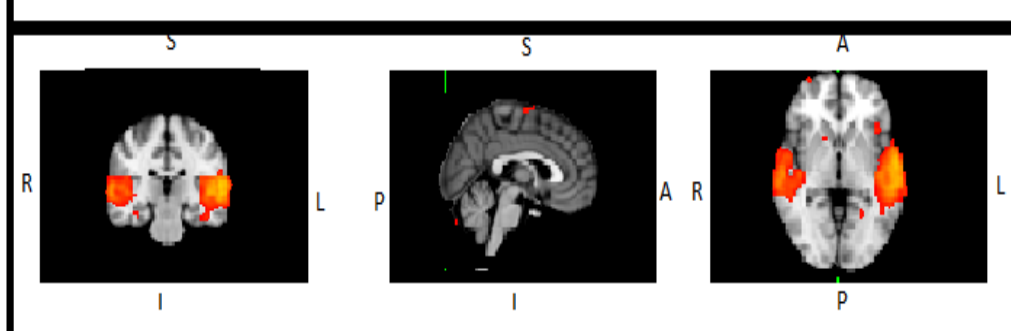
07. ΔΠΛ (Εμπρόσθιο τμήμα)



08. Σημαντικότητας



09. Κινητικό

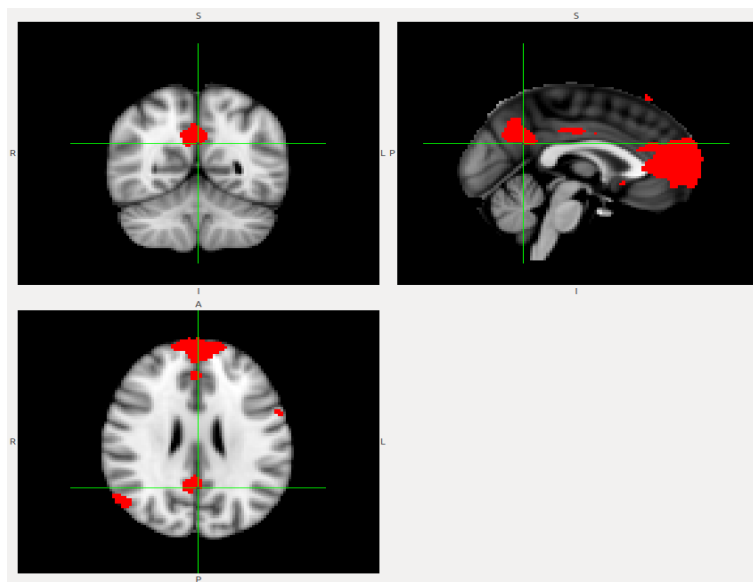


10. Ακουστικό

Τα παραπάνω είναι 10 από τις 58 συνιστώσες που έδωσε σαν αποτέλεσμα η multi-session ανάλυση στην ομάδαΑ. Αντιστοιχούν με την σειρά στην συνιστώσες : 1,2,4,7,10,11,13,16,31 και 40 αντίστοιχα. Απο αυτές επιλέχθηκε η συνιστώσα 13 η οποία αντιστοιχεί στο δίκτυο 07. Η συνιστώσα αυτή φαίνεται να είναι ενεργοποιημένο το εμπρόσθιο τμήμα του ΔΠΛ ενώ υπάρχει και ενεργοποίηση και στο πίσω μέρος του εγκεφάλου.

Η παραπάνω επιλογή συνιστώσας είναι μία καλή αρχική απεικόνιση του ΔΠΛ που αρκεί, ως προς την ακρίβεια της, προς το παρόν. Από αυτή την συνιστώσα δημιουργούμε μία αρχική πρότυπη απεικόνιση του ΔΠΛ την οποία θα χρησιμοποιήσουμε παρακάτω για τον υπολογισμό του βαθμού ομοιότητας των συνιστωσών της single-session ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε.

Αρχικά το πρότυπο αυτό ΔΠΛ μετατρέπεται σε ένα δυαδικό πρότυπο με χρήση ενός κατώφλιου που επιλέγουμε κατάλληλα. Πρόκειται ουσιαστικά για μία τρισδιάστατη εικόνα όπου κάθε voxel έχει τιμή 0 (OFF) αν η τιμή της έντασης του voxel στην αρχική συνιστώσα ήταν κάτω από το κατώφλι, ενώ έχει τιμή 1 (ON) αν η τιμή του αρχικά ήταν πάνω από αυτό. Από εδώ και στο εξής αυτά θα αναφέρονται σαν OFF voxels και ON voxels.



Εικόνα 18 : Το αρχικό πρότυπο που δημιουργήθηκε από την συνιστώσα 13 της multi-session ανάλυσης

8.3 Single-session ανάλυση

Το επόμενο βήμα της μελέτης αυτής είναι η εκ νέου εφαρμογή της ICA στα δεδομένα της ομάδαςΑ αυτή την φορά όμως σε κάθε άτομο ξεχωριστά. Αυτή είναι η single-session ανάλυση που περιγράφεται παραπάνω. Με αυτόν τον τρόπο σε κάθε δείγμα εφαρμόζεται η ICA και σαν αποτέλεσμα έχουμε έναν αριθμό από χωρικές συνιστώσες, δηλαδή χάρτες ενεργοποίησης, που αφορούν το συγκεκριμένο άτομο. Η ανάλυση αυτή πραγματοποιήθηκε με ακριβώς της ίδιες παραμέτρους με την multi-session ανάλυση.

Στην συνέχεια συγκρίνοντας τον βαθμό ομοιότητας κάθε συνιστώσας που προέκυψε με το ΔΠΛ αναφοράς της multi-session ανάλυσης θα έχουμε την πλησιέστερη στο ΔΠΛ απεικόνιση από κάθε άτομο. Οι δέκα αυτές συνιστώσες που θα προκύψουν, δηλαδή τα δέκα ΔΠΛ από τα δέκα διαφορετικά άτομα θα επεξεργαστούν στην συνέχεια δίδοντας έτσι μία ακριβέστερη απεικόνιση του ΔΠΛ.

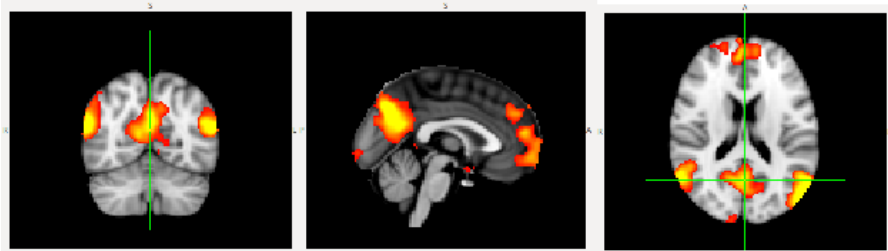
Κάθε single-session ανάλυση που πραγματοποιήθηκε έδωσε έναν διαφορετικό αριθμό ανεξαρτήτων χωρικών συνιστωσών για κάθε άτομο. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται στην πρώτη στήλη το άτομο/δείγμα που αναφερόμαστε, στη δεύτερη στήλη το πλήθος των ανεξαρτήτων συνιστωσών που έδωσε σαν αποτέλεσμα η single-session ανάλυση, στην τρίτη η ανεξάρτητη συνιστώσα που τελικά επιλέχθηκε, στην τέταρτη ο βαθμός ομοιότητας της συνιστώσας που επιλέχθηκε, όπως αυτός υπολογίστηκε, σε σχέση με το ΔΠΛ αναφοράς από την multi-session ανάλυση, ενώ στην πέμπτη στήλη είναι το πηλίκο του βαθμού ομοιότητας την επιλεγμένης συνιστώσας με τον βαθμό ομοιότητας της αμέσως επόμενης πιά “όμοιας” συνιστώσας.

Η συνιστώσα η οποία επιλέγεται από κάθε single-session ανάλυση είχε φυσικά το μεγαλύτερο βαθμό ομοιότητας από όλες τις υπόλοιπες. Ο βαθμός ομοιότητας μεταξύ ενός αναφορικού προτύπου και μιας συνιστώσας είναι ένα ποσοστό που εκφράζει το πλήθος των ON voxels της συνιστώσας ως προς το σύνολο των voxels του προτύπου. Στην ουσία η χωρική συνιστώσα δυαδικοποιείται σε μία επιλεγμένη τιμή κατωφλίου και στην συνέχεια με απλή συσχέτιση των voxels προτύπου και συνιστώσας όσα voxels είναι ενεργά και στις δύο περιπτώσεις θεωρούνται ON voxels. Ο λόγος του πλήθους αυτών των ON voxels με τον συνολικό αριθμό των voxels του αναφορικού προτύπου δίνει το βαθμό ομοιότητας. Πρόκειται δηλαδή για το ποσοστό των ενεργοποιημένων ON voxels του αναφορικού προτύπου που είναι ενεργοποιημένα και στην συνιστώσα. Μία τυπική τιμή του βαθμού αυτού είναι το 50% που σημαίνει ότι το μισό πρότυπο είναι ενεργοποιημένο και στην συνιστώσα. Παρόλα αυτά τιμές από 40% και πάνω δίνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα όπως θα φανεί και παρακάτω.

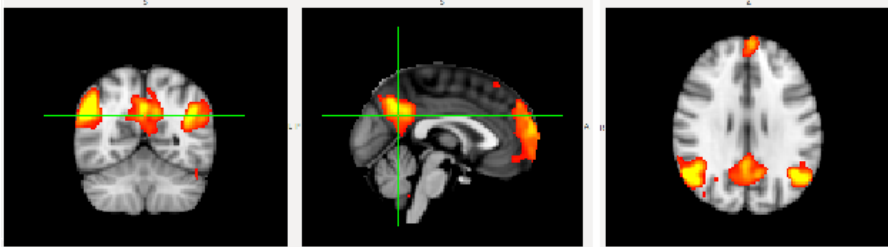
ΔΕΙΓΜΑ	ICs	Επιλεγμένη IC	Βαθμός Ομοιότητας	Ως προς 2η
A01	51	12	38,96%	1,56
A02	34	5	41,16%	1,76
A03	54	4	38,73%	1,49
A04	38	6	49,22%	2,50
A05	50	8	31,97%	2,17
A06	37	2	41,26%	1,95
A07	79	25	22,92%	1,44
A08	50	17	42,68%	1,78
A09	28	3	36,79%	2,14
A10	35	13	28,43%	1,05

Παρατηρήστε των σχετικά μεγάλο αριθμό συνιστωσών που προέκυψαν σε κάθε δείγμα. Αυτό σημαίνει ότι θα έπρεπε κάθε μία απο αυτές να συγκριθεί οπτικά με το πρότυπο αναφοράς. Έτσι ο χρόνος και το κόπος που απαιτείται για κάτι τέτοιο θα ήταν αρκετά μεγάλος. Αν μάλιστα η μελέτη αφορούσε μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων τότε κάτι τέτοιο φαντάζει εξαιρετικά περίπλοκο. Κύριο μέρος της εργασίας αυτής ήταν η ανάπτυξη της αυτοματοποιημένης μεθόδου που περιγράφεται ώστε να επιλέγονται αυτόματα αυτές οι συνιστώσες που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη ομοιότητα με το πρότυπο αναφοράς που κάθε φορά επιλέγεται. Παρακάτω παρουσιάζονται κάποιες από τις συνιστώσες των single-session αναλύσεων των δειγμάτων που επιλέχθηκαν με αυτήν την αυτοματοποιημένη μέθοδο. Πρόκειται για ΔΠΛ των δειγμάτων A02, A05, A07, A09 και A10 αντίστοιχα :

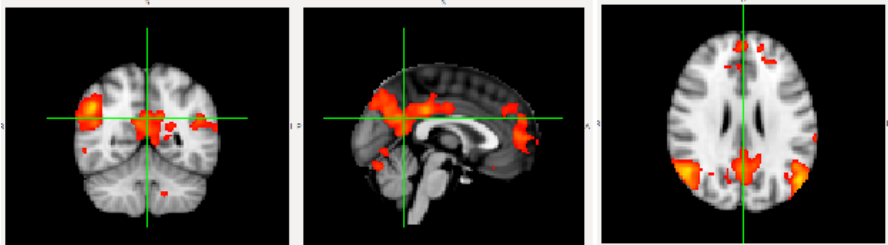
A02 – IC 5



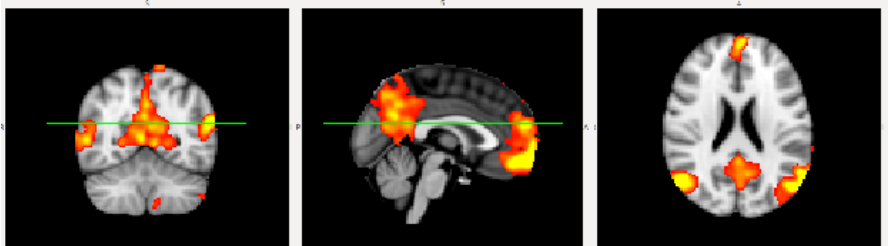
A05 – IC 8



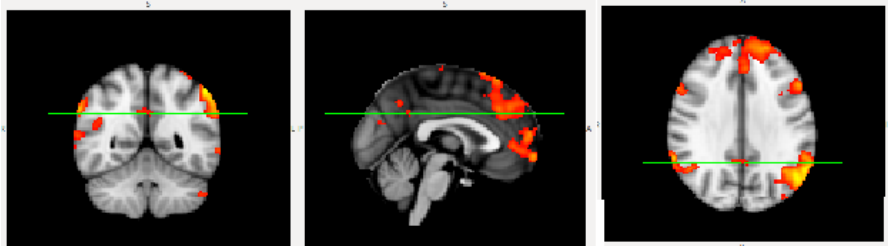
A07 – IC 25



A09 – IC 3

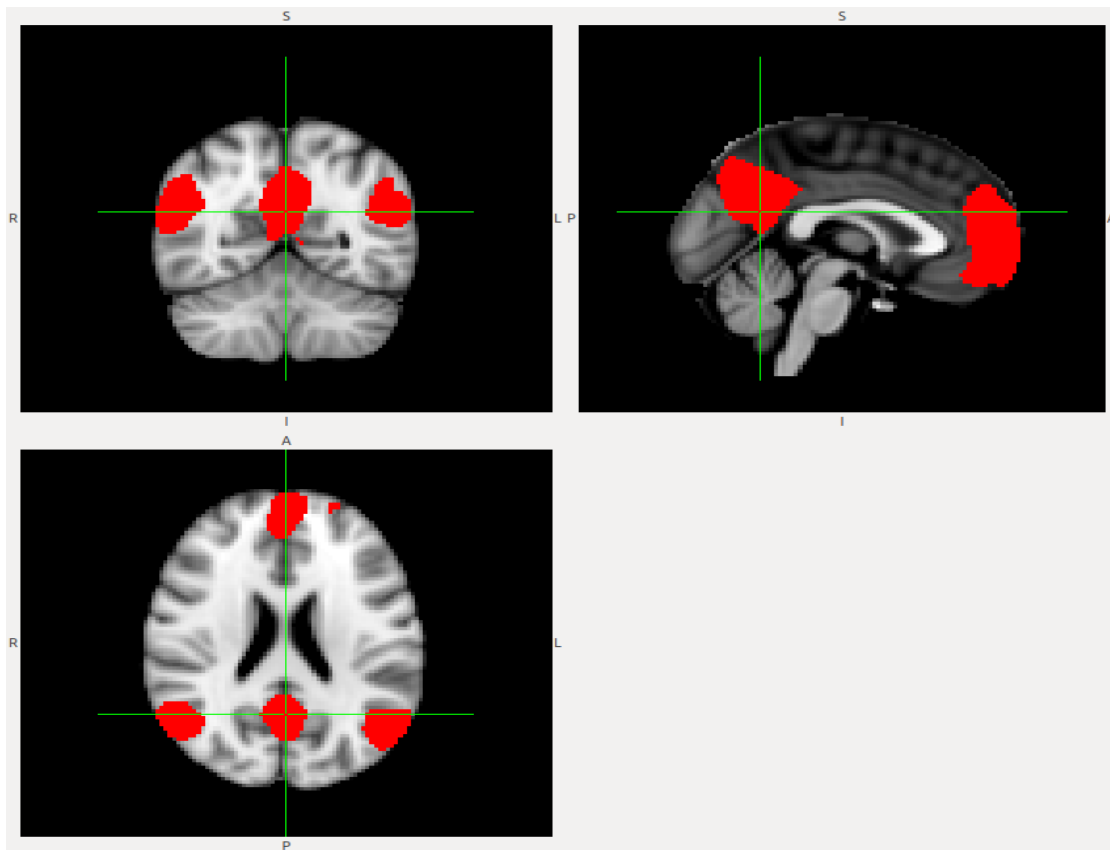


A10 – IC 13



8.4 Δημιουργία προτύπου

Τέλος η ανάλυση των δειγμάτων τις ομάδαςΑ ολοκληρώθηκε με την δημιουργία ενός προτύπου ΔΠΛ για μελλοντική χρήση. Αυτό το τελικό πρότυπο είναι στην ουσία ο μέσος όρος από τις επιμέρους συνιστώσες που επιλέχθηκαν προηγουμένως. Αυτες οι δέκα συνιστώσες, μία από κάθε άτομο, αθροίστηκαν σε μία συνιστώσα και έπειτα κάθε voxel αυτής διαιρέθηκε με το πλήθος των δειγμάτων, δηλαδή με το 10. Έτσι πήραμε το μέσο όρο των συνιστωσών αυτών. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε μία μικρού βαθμού χωρική εξομάλυνση ώστε να ομαλοποιηθούν ακραίες τιμές και έπειτα δυαδικοποίηση σε τιμή κατωφλίου τέτοια ώστε να μείνουν ενεργά περίπου να 2/3 της αρχικής εικόνας. τέλος εφαρμόστηκε μάσκα ώστε να αποκλεισθούν τα voxel εκείνα που βρίσκονται εκτός εγκεφάλου σύμφωνα με τον MNI standard εγκέφαλο. Το αποτέλεσμα είναι το παρακάτω πρότυπο ΔΠΛ το οποίο θα δοκιμάσται παρόμοια με τα παραπάνω σε ένα εντελώς όμως διαφορετικό πια δείγμα, την ομάδαΒ που αποτελείται από 15 άτομα.



Εικόνα 19 : Το τελικό πρότυπο ΔΠΛ που δημιουργήθηκε.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Δοκιμή προτύπου

Το τελευταίο τμήμα της εργασίας αυτής είναι η εφαρμογή της αυτοματοποιημένης αυτής μεθόδου εξέυρεσης και εξαγωγής της συνιστώσας του ΔΠΛ από τα αποτελέσματα της ICA μεθόδου σε δεδομένα resting-state fMRI. Στην πραγματικότητα η μέθοδος έχει ήδη εφαρμοστεί προηγουμένως όταν επιλέξαμε τις συνιστώσες εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν για το τελικό πρότυπο ΔΠΛ. Η βασική διαφορά τώρα είναι ότι θα εφαρμοστεί εκ νέου σε διαφορετικό τελείως δείγμα. Αυτό είναι ένα απαραίτητο βήμα προς την ολοκλήρωση της εργασίας διότι παραπάνω η εξέυρεση και εξαγωγή των συνιστωσών από τα δείγματα με χρήση ενός προτύπου αναφοράς (reference) που προήλθε από τα ίδια τα δεδομένα (με την multi-session ανάλυση) εισάγει ένα βαθμό προκατάληψης των αποτελεσμάτων.

Στην ουσία, προηγουμένως, η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για την βελτίωση του προτύπου αναφοράς μέσω της εξαγωγής των συνιστωσών από τα ίδια τα δεδομένα που δημιουργήθηκε αυτό το πρότυπο αναφοράς. Στις επόμενες σελίδες παρουσιάζεται η δοκιμή εφαρμογής της μεθόδου εξέυρεσης ΔΠΛ συνιστωσών σε νέο, εντελώς διαφορετικό δείγμα ατόμων/δεδομένων και με χρήση προτύπου αναφοράς το αρκετά ακριβές ΔΠΛ που δημιουργήθηκε προηγουμένως.

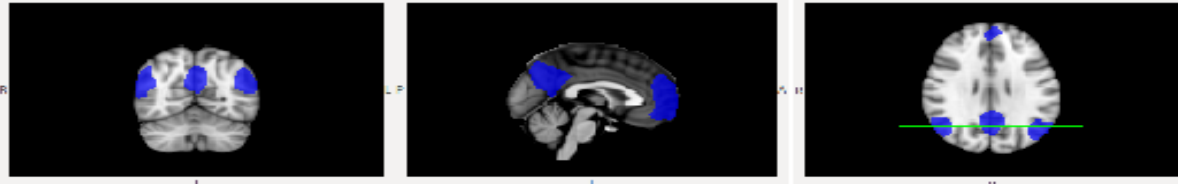
9.1 Παρουσίαση αποτελεσμάτων

Στις επόμενες σελίδες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν με την εφαρμογή της αυτοποιημένης μεθόδου που περιγράφηκε παραπάνω.

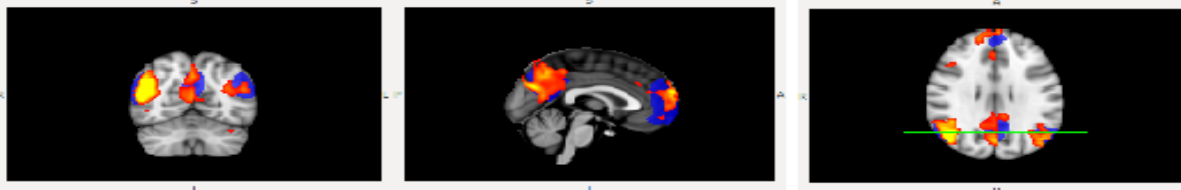
Αρχικά, στα δεδομένα από την ΟμάδαB έγινε single-session ICA με ακριβώς τις ίδιες παραμέτρους που είχε γίνει και στα δείγματα της ομάδαςA. Χρησιμοποιήθηκε επίσης η ίδια ακριβώς μεθοδολογία επομένως δεν υπάρχει λόγος για περαιτέρω ανάλυση καθώς αυτό έχει γίνει παραπάνω.

Από τις συνιστώσες στις οποίες αποσυντέθηκαν τα δεδομένα κάθε δείγματος με την ICA, επιλέχθηκαν με την αυτοματοποιημένη μέθοδο αυτές με τον μεγαλύτερο το βαθμό ομοιότητας με το πρότυπο ΔΠΛ αναφοράς. Ακολουθούν απεικονίσεις αυτών των συνιστωσών σε συνδιασμό με το πρότυπο ΔΠΛ που χρησιμοποιήθηκε. Στις εικόνες αυτές η μπλε σκιά είναι το πρότυπο ΔΠΛ αναφοράς, ενώ η κόκκινη-κίτρινη σκιά είναι η συνιστώσα που επιλέχθηκε από κάθε δείγμα. Όλες οι αναφορές γίνονται με φόντο τον standard εγκέφαλο σύμφωνα με το MNI152 2mm πρότυπο. Πάνω από κάθε χάρτη ενεργοποίησης υπάρχει πίνακας όπου περιγράφεται το δείγμα που αφορά, το πλήθος των ανεξαρτήτων συνιστωσών που έδωσε η συγκεκριμένη single-session ICA, τον αυξοντα αριθμό της συνιστώσας που επιλέχθηκε και ο βαθμός ομοιότητας αυτής με το πρότυπο ΔΠΛ, ενώ αναφέρεται ακόμα και ο λόγος των βαθμών ομοιότητας των δύο επικρατέστερων συνιστωσών.

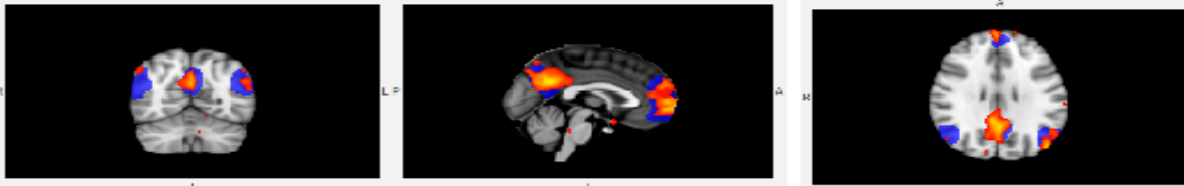
ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ Δικτύου Προεπιλεγμένης Λειτουργίας



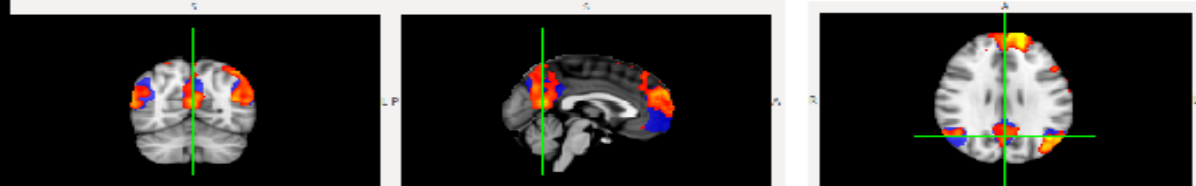
ΔΕΙΓΜΑ	ICs	Επιλεγμένη IC	Βαθμός Ομοιότητας	Ως προς 2η
B01	28	5	49.32%	1.71



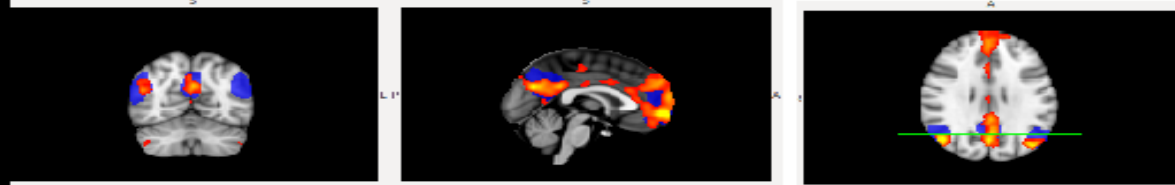
ΔΕΙΓΜΑ	ICs	Επιλεγμένη IC	Βαθμός Ομοιότητας	Ως προς 2η
B02	62	31	36.00%	1.38

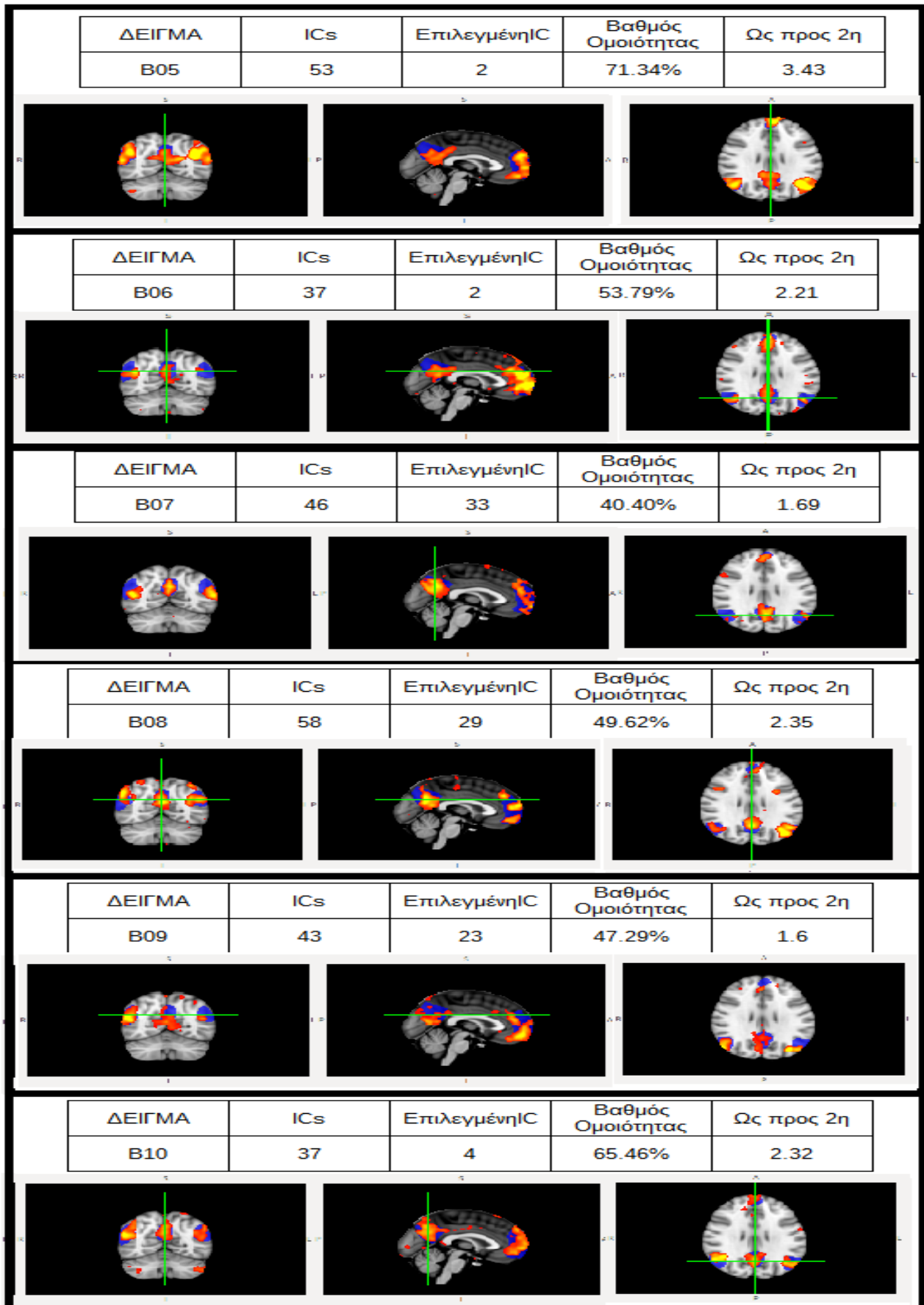


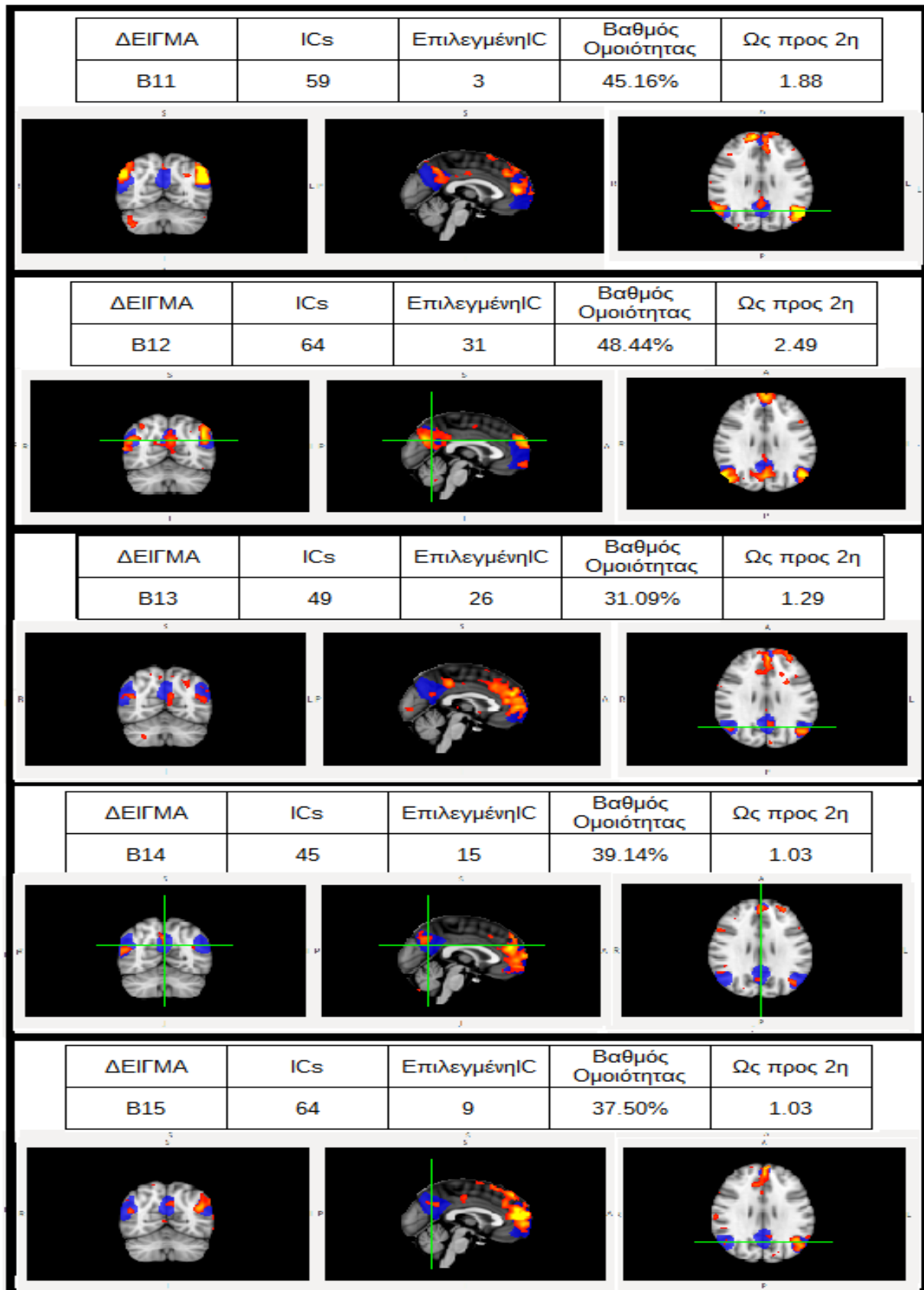
ΔΕΙΓΜΑ	ICs	Επιλεγμένη IC	Βαθμός Ομοιότητας	Ως προς 2η
B03	34	23	54.70%	2.47



ΔΕΙΓΜΑ	ICs	Επιλεγμένη IC	Βαθμός Ομοιότητας	Ως προς 2η
B04	29	6	52.72%	1.84







9.2 Συμπεράσματα

Η μέθοδος αυτή που αναπτύχθηκε στην εργασία αυτή αποσκοπεί στην αυτόματη επιλογή της συνιστώσας εκείνης που φέρει τον μεγαλύτερο βαθμό ομοιότητας με ένα πρότυπο αναφοράς. Το αποτέλεσμα της μεθόδου είναι δύο χαρακτηριστικές ποσότητες που συνοδεύουν την συνιστώσα αυτή. Η μία ποσότητα είναι ο βαθμός ομοιότητας της με το πρότυπο αναφοράς. Στην ουσία πρόκειται για τον βαθμό συσχέτισης των δύο αυτών 3D εικόνων ,του προτύπου και της συνιστώσας. Εκφράζεται σαν ποσοστό του προτύπου που ενεργοποιείται και στην συνιστώσα που μελετάται κάθε φορά. Κάθε συνιστώσα έχει το δικό της βαθμό ομοιότητας και έτσι στο τέλος επιλέγεται αυτή με τον μεγαλύτερο βαθμό.

Η ανάλυση όμως που εφαρμόζεται στα δεδομένα δεν δίνει απόλυτα αποτελέσματα. Αυτό σημαίνει ότι το δίκτυο που αφορά μία μελέτη μπορεί να παρουσιάζεται σε παραπάνω από μία συνιστώσες είτε τμηματικά (οπίσθιο τμήμα του ΔΠΛ και εμπρόσθιο τμήμα) είτε επαναλαμβανόμενα (πχ. το οπτικό δίκτυο εμφανίζεται αρκετές φορές σε μία ανάλυση). Αυτό μπορεί να συμβαίνει για διάφορους λόγους.

Ένας λόγος μπορεί να αφορά στην ποιότητα των δεδομένων. Τα δεδομένα δεν είναι ποτέ ιδανικά και πάντα εισάγουν ψευδενδείξεις ακόμα και αν έχουν υποστεί την προ-επεξεργασία που απαιτείται.

Ένας ακόμα λόγος θα μπορούσε να είναι ότι πράγματι ένα τέτοιο δίκτυο λειτουργεί και τμηματικά αλλά και σαν σύνολο. Στο fMRI, και γενικά σε μία εξέταση, ο χρόνος πάντα είναι περιορισμένος. Για αυτόν το λόγο και εμφανίζεται στα αποτελέσματα ο λόγος των βαθμών των δύο επικρατέστερων συνιστωσών σε κάθε ανάλυση, ο οποίος είναι πάντα μεγαλύτερος του 1. Παρατηρήθηκε ότι όσο μεγαλύτερος είναι αυτός ο λόγος τόσο καλύτερης ποιότητας ήταν το αποτέλεσμα. Συνήθως όσο μεγαλύτερος ήταν λόγος αυτός τόσο το ΔΠΛ φαινόταν να ενεργοποιείται σαν σύνολο και όχι τμηματικά (οπίσθιο-εμπροσθιο). Αυτό γιατί διαφορετικά το ΔΠΛ φαίνεται να είχε διασπαστεί σε δύο συνιστώσες, με μία από τις δύο να είναι η επικρατέστερη. Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο που παρατηρήθηκε σχετικά με τον πληθυσμό αυτό είναι ότι ήταν κατα πολύ υψηλότερο στα δείγματα που μελετήθηκαν και τα οποία προέρχονταν από γυναίκες. Συγκεκριμένα οι γυναίκες είχαν M.O 2,17 ενώ οι άντρες 1,53. Επιπλέον 8 στις 13 γυναίκες είχαν μεγαλύτερο από 2,00 ενώ από τους άντρες μόνο ένας από τους οκτώ. Τα υπόλοιπα ποσοτικά χαρακτηριστικά, δηλαδή ο βαθμός ομοιότητας και το πλήθος των συνιστωσών, δεν απείχαν αισθητά αναμέσα στα δύο φύλα. Βέβαια το πλήθος των δειγμάτων δεν επαρκεί για να βγούν συγκεκριμένα και βάσιμα συμπεράσματα όμως ήταν ένα στοιχείο που και ποιοτικά (οπτικά) φάνηκε να έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Συνοψίζοντας, οι παράμετροι που εξετάζονται και επηρεάζουν τα αποτελέσματα μιας λήψης είναι τόσοι πολλοί που είναι πρακτικά αδύνατο σε μία μόνο μελέτη να έχουν ληφθεί όλα τα δεδομένα που απαιτούνται. Για παράδειγμα, είναι δυνατόν σε μία single-session ανάλυση που η λήψη δεδομένων είχε διάρκεια 5 λεπτά να μην ενεργοποιήθηκε καθόλου το συγκεκριμένο δίκτυο που εξετάζει η μελέτη. Επομένως στα αποτελέσματα δεν θα εμφανίζεται σε καμία συνιστώσα.

Γενικά όπως περιγράφηκε στο 4ο κεφάλαιο, τα resting-state δεδομένα και δίκτυα είναι ένα αρκετά νέο πεδίο μελετών. Αυτό σημαίνει ότι ακόμα και κάτι που ίσως θεωρείται ψευδής ένδειξη ή σφάλμα μπορεί στην πραγματικότητα να κρύβει καινούργια γνώση. Η αυτοματοποιημένη μέθοδος που αναπτύχθηκε φάνηκε ότι μπορεί να διευκολύνει αισθητά την εύρεση και εξαγωγή των συνιστωσών εκείνων που ενδιαφέρουν τον μελετητή, είτε αυτή πρόκειται για το ΔΠΛ είτε για κάποιο άλλο resting-state δίκτυο, μετά από μία εφαρμογή της ICA σε δεδομένα resting-state fMRI. Τα μόνα δεδομένα εισόδου που απαιτούνται είναι το πρότυπο αναφοράς και το ύψος των κατωφλιών για τις δυαδικοποιήσεις που χρειάζονται.

Συνοψίζοντας, στην συγκεκριμένη εργασία δημιουργήθηκε ένα αρκετά ακριβές πρότυπο αναφοράς για το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας προβεβλημένο στο MNI152 (2mm) standard εγκέφαλο το οποίο είναι διαθέσιμο και για άλλες χρήσεις. Επιπλέον, αναπτύχθηκε μία αυτοματοποιημένη μέθοδος εξαγωγής, από τα αποτελέσματα της Ανάλυσης Ανεξαρτήτων Συνιστωσών, της ανεξάρτητης εκείνης συνιστώσας που εμφανίζει την μεγαλύτερη ομοιότητα με το εκάστοτε πρότυπο αναφοράς που χρησιμοποιείται, ενώ έγινε και εφαρμογή αυτής με ικανοποιητική επιτυχία.

ΚΩΔΙΚΑΣ

Βήμα 1ο : Δημιουργία αρχικού προτύπου αναφοράς από την συνιστώσα 13 της multi-session ανάλυσης της ομάδαςA

- `make_Reference('groupA_MS_output/groupmelodic.ica/melodic_IC.nii.gz',13,3)`

Βήμα 2ο : Εξαγωγή ΔΠΛ συνιστωσών της single-session ανάλυσης της ομάδαςA

- `extract_groupA_DMNs`

Βήμα 3ο : Δημιουργία προτύπου ΔΠΛ από τις παραπάνω συνιστώσες

- `create_Template`

Βήμα 4ο : Εξαγωγή ΔΠΛ συνιστωσών της single-session ανάλυσης της ομάδαςB

- `extract_groupB_DMNs`

Βασική συνάρτηση που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις συγκρίσεις χωρικών συνιστωσών είναι η `compute_Similarity.m` οποία μετρά τον βαθμό ομοιότητας δύο χωρικών συνιστωσών.

```
-----  
compute_Similarity.m  
-----  
function similarity = compute_Similarity( Template, subIC_Data  
,thr)  
% Template : Binarized Template to be compared with  
% subIC_Data : A 3Dvol of IC of a melodic output to compare  
% thr : Threshold for binarization  
  
% Total amount of voxels in template  
TOTAL = sum(Template(:));  
  
% Binarize IC to thr  
subIC_Data(subIC_Data<thr)=0;  
subIC_Data(subIC_Data>thr)=1;  
  
% If both Template(x,y,z)=1 and IC(x,y,z)=1 then  
on_Voxels(x,y,z)=1  
% and then summarize all these on_Voxels
```

```

    on_Voxels = subIC_Data.*Template;
    ONs = sum(on_Voxels(:));
% (ON VOXELS)/(ALL VOXELS OF TEMPLATE) as percent
% If > 50% then more than half of template voxels were ON in the
IC
% If < 50% then less than half of template voxels were ON in the
IC
    similarity = 100*ONs/TOTAL;
end

```

Παρακάτω παρουσιάζεται ο κώδικας των τεσσάρων βημάτων που αναφέρθηκαν παραπάνω

```

-----
make_Reference.m

```

```

-----
function make_ref = make_Reference(melodic,ic,thr)
    nii = load_nii(melodic,ic);
    nii.img(nii.img<thr)=0;
    nii.img(nii.img>thr)=1;
    save_nii(nii,'reference.nii.gz');
end

```

```

-----
extract_groupA_DMNs.m

```

```

-----
mkdir groupA_DMNs
copyfile('compute_Similarity.m','groupA_SS_outputs');
copyfile('reference.nii.gz','groupA_SS_outputs');
cd groupA_SS_outputs;
results = fopen('groupA_results.txt','w');
ref = load_nii('reference.nii.gz',1);
files = dir('melodic_*.nii.gz');
    thr = 2.0;
for i = 1:length(files)
    ica = load_nii(files(i).name);
    IC_Num = ica.hdr.dime.dim(5);
    IC_Sim = zeros(IC_Num,1);
    for k = 1:IC_Num

```

```

        kIC          = squeeze(ica.img(:,:, :, k));
        IC_Sim(k) = compute_Similarity(ref.img, kIC, thr);
    end
    [Y I] = sort(IC_Sim(:), 'descend');
    fprintf(results, '=====\n');
    fprintf(results, '%17s\n', files(i).name);
    fprintf(results, '-----\n');
    fprintf(results, '%3s %5s %8s\n', 'ICn', 'Sim', '1st/2nd');
    fprintf(results, '-----\n');
    fprintf(results, '%3d %6.2f%% %5.2f\n', I(1), Y(1), Y(1)/Y(2));
    fprintf(results, '%3d %6.2f%% %5.2f\n', I(2), Y(2), Y(2)/Y(3));
    best_IC = squeeze(ica.img(:,:, :, I(1)));
    best_IC_nii = make_nii(best_IC);
    name = strcat(files(i).name(9:11), '_DMN.nii.gz');
    save_nii(best_IC_nii, name);
    movefile(name, '../groupA_DMNs');
    disp(strcat(name, ' is DONE'));
end
fclose(results);
delete('compute_Similarity.m');
delete('reference.nii.gz');
movefile('groupA_results.txt', '../groupA_DMNs');
cd ..;

```

create_Template.m

```

cd groupA_DMNs;
files = dir('*_DMN.nii.gz');
dmn_sum = zeros(91,109,91);
for i=1:length(files)
    n(i) = load_nii(files(i).name);
    dmn_sum = dmn_sum + n(i).img;
end
tem = dmn_sum/length(files);
stem = zeros(91,109,91);
w=2;
for x=(w+1):(91-w)
for y=(w+1):(109-w)

```

```

for z=(w+1):(91-w)
    for i=-w:w
        for j=-w:w
            for k=-w:w
                stem(x,y,z)=stem(x,y,z)+tem(x+i,y+j,z+k);
            end
        end
    end
    stem(x,y,z)=stem(x,y,z)/((2*w+1)^3);
end
end
end
m=max(max(stem(:,:)));
fstem=stem/m;
fstem(fstem<0.3)=0;
fstem(fstem>0.3)=1;
nii = make_nii(fstem);
save_nii(nii,'template.nii.gz');
movefile('template.nii.gz','../');
cd ../

```

extract_groupB_DMNs.m

```

mkdir groupB_DMNs
copyfile('compute_Similarity.m','groupB_SS_outputs');
copyfile('template.nii.gz','groupB_SS_outputs');
cd groupB_SS_outputs;

results = fopen('groupB_results.txt','w');
ref     = load_nii('template.nii.gz',1);
files   = dir('melodic_*.nii.gz');

thr = 2.0;
rank = zeros(length(files),1);
for i = 1:length(files)
    ica = load_nii(files(i).name);
    IC_Num = ica.hdr.dime.dim(5);

```

```

IC_Sim = zeros(IC_Num,1);
for k = 1:IC_Num
    kIC      = squeeze(ica.img(:,:, :,k));
    IC_Sim(k) = compute_Similarity(ref.img,kIC,thr);
end
[Y I] = sort(IC_Sim(:),'descend');
rank(i)=Y(1);
fprintf(results,'=====\n');
fprintf(results,'%17s\n',files(i).name);
fprintf(results,'-----\n');
fprintf(results,'%3s %5s %8s\n','ICn','Sim','1st/2nd');
fprintf(results,'-----\n');
fprintf(results,'%3d %6.2f%% %5.2f\n',I(1),Y(1),Y(1)/Y(2));
fprintf(results,'%3d %6.2f%% %5.2f\n',I(2),Y(2),Y(2)/Y(3));

best_IC = squeeze(ica.img(:,:, :,I(1)));
best_IC_nii = make_nii(best_IC);
name = strcat(files(i).name(9:11),'_DMN.nii.gz');
save_nii(best_IC_nii,name);
movefile(name,'../groupB_DMNs');
disp(strcat(name,' is DONE'));
end

avg=mean(rank);
fprintf(results,'=====\n'
);
fprintf(results,'Average of best IC similarity percent :
%5.2f\n',avg);

fclose(results);
delete('compute_Similarity.m');
delete('template.nii.gz');
movefile('groupB_results.txt','../groupB_DMNs');
cd ..;

B00_dmn = zeros(91,109,91);
B00_dmn_nii=make_nii(B00_dmn);
save_nii(B00_dmn_nii,'B00_DMN.nii.gz');
movefile('B00_DMN.nii.gz','groupB_DMNs');

```

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel LaMantia, and Leonard E. White, 2012. "Studying the nervous system" in Neuroscience, 5th ed., Sinauer Associates, pp. 3-14.
- [2] Bergmann O., Liebel J., Bernard S., Alkass K., Yeung M.S.Y., Steier P., Kutschera W., Johnson L., Landen M., Druid H., Spalding K.L., Frisen J., 2012. "The age of olfactory bulb neurons in humans".
- [3] Roger A. Barker, Francesca Cicchetti, Michael J. Neal., 2012. "Anatomical and functional organization" in Neuroanatomy and Neuroscience at a Glance, 4th ed., John Wiley & Sons, Ltd, pp 5-31.
- [4] Pelvig DP., Pakkenberg H., Stark AK., Pakkenberg B., 2008. "Neocortical glial cell numbers in human brains".
- [5] Parent A., Carpenter MB., 1996. "Carpenter's Human Neuroanatomy".
- [6] Cosgrove KP., Mazure CM., Staley JK., 2007. "Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry".
- [7] Gur RC., Turetsky BI., Matsui M., Yan M., Bilker W., Hughett P., Gur RE., 1999. "Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance".
- [8] Yuste Rafael, Church George M., 2014 "The new century of the brain".
- [9] Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T. Strang, 2014. "Neural Tissue" in Vander's human physiology : the mechanisms of body function, 13th ed., published by McGraw-Hill, pp 139-144.
- [10] Gourine AV., Kasymov V., Marina N. et al., 2010. "Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP".
- [11] Καστελλάκης Α., 2007, "Ανατομία του Νευρικού Συστήματος".
- [12] Jones EG , 1985 "The Thalamus".
- [13] Kandel Eric R., Schwartz James Harris, Jessell Thomas M., 2000 "Principles of neural science".
- [14] Mountcastle V., 1997. "The columnar organization of the neocortex".
- [15] Catherine Westbrook, Carolyn Kaut., 1998. "MRI in Practice" , 2nd ed. Blackwell Science.
- [16] Catherine Westbrook, 2003. "MRI at a glance", Blackwell Science.
- [17] Βενέτη Σ., 2014. "Τεχνικές μέτρησης χρόνων μαγνητικής αποκατάστασης (T1,T2,T2*) με χρήση ομοιωμάτων προσομοίωσης ανθρώπινων ιστών" , Διπλωματική Εργασία.
- [18] Scott A. Huettel, Allen W. Song, Gregory McCarthy. , 2004 Ch.3:"Basic Principle of MR signal Generation" in Functional magnetic resonance imaging, 1st ed, by Sinauer Associates, Inc.
- [19] Donald W. McRobbie, Elizabeth A. Moore, Martin J. Graves, Martin R. Prince, "MRI From Picture to Proton" 2nd ed., Cambridge University Press
- [20] Γιάγκα Β. , 2009 "Επεξεργασία Εικόνων Μαγνητική Τομογραφίας Εγκεφάλου με Διαισθητική Ασαφή Λογική", Διπλωματική Εργασία .

- [21] Παπανικολάου Π., 2012. “Μελέτη της απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία διάχυσης και δημιουργία πλατφόρμας ενοποίησης προγραμμάτων επεξεργασίας εικόνας MR στο MATLAB”, Διπλωματική Εργασία.
- [22] Joseph P. Hornak, Ph.D, “The Basics of MRI”
- [23] Μηλούλης Σ. Θ., 2014. “Επεξεργασία δεδομένων fMRI με χρήση FSL και SPM για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας”, Διπλωματική Εργασία.
- [24] Russell A. Poldrack, Jeanette A. Mumford, and Thomas E. Nichols, 2011. “Handbook of functional MRI data analysis” by Cambridge University Press.
- [25] Τριπολίτη Ε., 2012. “Αυτόματη ανάλυση λειτουργίας εγκεφάλου σε άτομα με τη νόσο Alzheimer βασισμένη στον αλγόριθμο τυχαίων δασών”, Διδακτορική διατριβή.
- [26] Aertsen, A.M., Gerstein, G.L., Habib, M.K., Palm, G., 1989. “Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of effective connectivity”.
- [27] Lowe, M.J., Dzemidzic, M., Lurito, J.T., Mathews, V.P., Phillips, M. D., 2000. “Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections”.
- [28] Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. “Consistent resting-state networks across healthy subjects”.
- [29] Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. “Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI”.
- [30] Raichle, M.E., MacLeod, A.M., et al., 2001. “A default mode of brain function”. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.
- [31] Birn, R.M., Diamond, J.B., Smith, M.A., Bandettini, P.A., 2006. “Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI”.
- [32] Gusnard, D.A., Raichle, M.E., Raichle, M.E., 2001. “Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain”.
- [33] Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Wendt, G.J., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E., 2000. “Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging”.
- [34] Shmuel, A., Leopold, D.A., 2008. “Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: implications for functional connectivity at rest”.
- [35] Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V., 2003. “Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis”.
- [36] Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., Smith, S.M., 2005. “Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis”.
- [37] Van den Heuvel, M.P., Mandl, R.C., Hulshoff Pol, H.E., 2008. “Normalized group clustering of resting-state fMRI data”.
- [38] Xiong, J., Ma, L., Wang, B., Narayana, S., Duff, E.P., Egan, G.F., Fox, P.T., 2008. Long-term motor training induced changes in regional cerebral blood flow in both task and resting states.
- [39] Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., Macrae, C.N., 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought.
- [40] Rombouts, S.A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C.J., Scheltens, P., 2005. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study

- [41] Harrison, B.J., Yucel, M., Pujol, J., Pantelis, C., 2007. Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI
- [42] Koch, M.A., Norris, D.G., Hund-Georgiadis, M., 2002. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging
- [43] Honey, C.J., Kotter, R., Breakspear, M., Sporns, O., 2007. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales
- [44] Greicius, M.D., Supekar, K., Menon, V., Dougherty, R.F., 2008. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network
- [45] Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L.M., van Zijl, P.C., Mori, S., 2004. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy.
- [46] Van den Heuvel, M.P., Mandl, R.C.W., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2009. Functionally linked resting state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain
- [47] Buckner, R.L., Vincent, J.L., 2007. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations
- [48] Micheloyannis, S., Pachou, E., Stam, C.J., Vourkas, M., Erimaki, S., Tsirka, V., 2006b. Using graph theoretical analysis of multi-channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis
- [49] Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V., 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI
- [50] Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H. B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schlaggar, B.L., 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus
- [51] Rombouts, S.A., Damoiseaux, J.S., Goekoop, R., Barkhof, F., Scheltens, P., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2009. Model-free group analysis shows altered BOLD FMRI networks in dementia
- [52] Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D., 2007. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia
- [53] Lowe, M.J., Beall, E.B., Sakaie, K.E., Koenig, K.A., Stone, L., Marrie, R.A., Phillips, M.D., 2008. Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity
- [54] Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A., Krampfl, K., Dengler, R., Munte, T.F., 2009. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis
- [55] Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., Lavolette, P., et al., 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia
- [56] Seeley, W.W., Crawford, R.K., Zhou, J., Miller, B.L., Greicius, M.D., 2009. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks
- [57] Hyvarinen A. and Oja E. 1999. "Independent Component Analysis: Algorithms and Applications"

- [58] C. Jutten and J. Herault. 1991. "Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture"
- [59] A. Hyvarinen.1998. "Independent component analysis in the presence of gaussian noise by maximizing joint likelihood"
- [60] Delfosse N., L. P. ,1995. Adaptive blind separation of independent sources: a deflation approach
- [61] Huber, P. ,1985. Projection Pursuit. The Annals of Statistics
- [62] Cover T.M., T. J. ,1991. Elements of information Theory
- [63] Hyvarinen, A. 1999.. Survey on independent component analysis by general nonlinear Hebbian-like learning rules
- [64] M. Jones, R. S. 1987. What is projection pursuit? Journal of the Royal Statistical Society
- [65] Hyvarinen & Oja 1997. A fast fixed-point algorithm for independent component analysis.
- [66] Bell, A., & Senjowski, T. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blink deconvolution
- [67] M. Jenkinson and P. Bannister and M. Brady and S. Smith., 2002. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images
- [68] S. Smith., 2002. Fast Robust Automated Brain Extraction. Human Brain Mapping
- [69] M. Jenkinson and S.M. Smith., 2001. A Global Optimisation Method for Robust Affine Registration of Brain Images
- [70] J.L.R. Andersson, M. Jenkinson and S.M. Smith., 2007. Non-linear optimisation. FMRIB technical report TR07JA1.
- [71] J.L.R. Andersson, M. Jenkinson and S.M. Smith., 2007. Non-linear registration, aka Spatial normalisation. FMRIB technical report TR07JA2.
- [72] C.F. Beckmann and S.M. Smith., 2004. Probabilistic Independent Component Analysis for Functional Magnetic Resonance Imaging
- [73] M.E. Tipping and C.M.Bishop., 1999. Probabilistic Principal component analysis.
- [74] T. Minka.,2000. Automatic choice of dimensionality for PCA.
- [75] A. Hyvärinen., 1999 Fast and Robust Fixed-Point Algorithms for Independent Component Analysis.