



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Επεξεργασία και Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Γκιάτης Κωστάκης

Επιβλέπων: Γεώργιος Ματσόπουλος

Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2016



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Επεξεργασία και Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Γκιάτης Κωστάκης

Επιβλέπων: Γεώργιος Μασόπουλος

Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 10^η Οκτωβρίου 2016

.....
Γ. Μασόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ν. Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ε.Καρανάσιου
Αν. Καθηγήτρια Α.Σ.Ε.Ι.-(Σ.Σ.Ε).

Αθήνα, Οκτώβριος 2016

.....
Γκιάτης Κωστάκης

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

Copyright © Γκιάτης Κωστάκης, 2016

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.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος παρόλο που περιέχει ένα ελάχιστο ποσοστό της μάζας του σώματος, είναι υπεύθυνος για την διεκπεραίωση λειτουργιών και διεργασιών που πολλές φορές ξεπερνούν το ίδιο το σώμα. Η μελέτη του έχει αποδειχθεί να είναι μία πολύ δύσκολη και επίπονη διαδικασία για τον ερευνητή καθώς δεν υπάρχει η άμεση επαφή. Γι'αυτό, μία σειρά απεικονιστικών μεθόδων, επεμβατικών και μη, χρησιμοποιούνται στην πράξη και στην κλινική έρευνα. Στην παρούσα διπλωματική εργασία δίνεται έμφαση στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού που βασίζεται στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Ο τελευταίος αποτελεί την πλέον εξελιγμένη μορφή της τεχνολογίας στον τομέα της πυρηνικής φυσικής. Οι πυρήνες των ατόμων ευθυγραμμίζονται και συντονίζονται με την κατάλληλη εφαρμογή μαγνητικών πεδίων ώστε να μετρηθεί η ακριβής τους θέση στο χώρο. Οι εικόνες, λαμβανόμενες από αυτή τη διαδικασία, είναι πολύ καλής ευκρίνειας επιτρέποντας την μέλετη των δομών και της βιοχημικής σύστασης του εγκεφάλου.

Για να μελετηθεί ο τρόπος λειτουργίας του εγκεφάλου εφαρμόζεται ακολουθία λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Η ποιότητα λήψης των εικόνων μειώνεται αισθητά αλλά αυξάνεται σημαντικά η ταχύτητα λήψης. Έτσι, λαμβάνεται ένα σήμα οφειλόμενο στην αιμάτωση του εγκεφάλου που διαφέρει στα σημεία στα οποία πυροδοτούνται νευρώνες. Το σήμα αυτό, όμως, περιέχει και μεγάλο ποσοστό θορύβου. Για το λόγο αυτό, στις εικόνες που λαμβάνονται εφαρμόζεται ένα στάδιο προεπεξεργασίας. Στην συνέχεια, ακολουθείται μία εξελιγμένη μορφή στατιστικής ανάλυσης που στόχο έχει την ανάδειξη περιοχών του εγκεφάλου που πιθανοτικά έχουν ενεργοποιηθεί ή είναι σε συσχέτιση μεταξύ τους ή με κάποια άλλη συγκεκριμένη περιοχή στον εγκέφαλο κ.α., ανάλογα με το είδος της ανάλυσης που εκτελείται.

Στο πλαίσιο της διπλωματικής εργασίας συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα από μία ευπαθή ομάδα καρκινοπαθών με στόχο να μελετηθεί ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζεται ο ανθρώπινος εγκέφαλος από θεραπευτικά σχήματα χημειοθεραπείας. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι κάποιες από τις παρενέργειες που παρουσιάζουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα μπορούσε να εξηγηθεί από διαφορές στην ενεργοποίηση περιοχών και στη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου.

Λέξεις Κλειδιά

ανθρώπινος εγκέφαλος, πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, προεπεξεργασία δεδομένων, στατιστική ανάλυση, δεδομένα κατάστασης ηρεμίας, δεδομένα πειράματος κτύπου δαχτύλων, ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών, ανάλυση συσχέτισης περιοχών, ανάλυση λειτουργικής συνδεσιμότητας, γενικό γραμμικό μοντέλο, προγράμματα υποβοήθησης.

ABSTRACT

The human brain is one of the most complex organs in the human body. It is responsible for all body functions being the core essential organ of the human existence and therefore subject of multi-discipline research. Due to its high complexity and importance efforts to apply non-invasive techniques for studying brain functionality are constant not only in research but also in clinical practice. The present diploma thesis presents the application of state-of-the-art functional magnetic resonance imaging a technique based on nuclear magnetic resonance to study brain functionality in cancer patients. The basic operation principle of magnetic resonance imaging is that the nuclei of the atoms are aligned and oriented with the use of proper magnetic fields to decode their position in space. Images derived from this technique are of high resolution allowing the analysis of the structure and of the biochemical composition of the brain.

With the view to study the brain activation and functionality, functional magnetic resonance imaging is applied. The reduction of the resolution of the acquired image leads to a significantly increased acquisition speed. The elicited signal measures the hemodynamic response of the brain which varies in accordance with the neuronal response. However, this signal comprises significant noise components. Thus, a rigorous preprocessing procedure should be carried out. Following, an advanced statistical analysis is implemented to mark the areas of the brain that are probabilistically neuronal active or correlated with other areas or another specific area etc., depending on the statistics that are used.

In the framework of the present thesis functional magnetic resonance imaging data from cancer patients group were collected to study the effects of chemotherapy on brain functionality and connectivity. Resting state as well as finger tapping test data were analyzed to investigate whether side effects observed in the patient group in question could be explained by changes in the functional connectivity of the brain.

Key Words

human brain, nuclear magnetic resonance, magnetic resonance imaging, functional magnetic resonance imaging, data preprocessing, statistical analysis, resting state, finger thumb tapping, independent component analysis, functional connectivity analysis, ROI-to-ROI, Seed-to-Voxel, model dependent analysis, model independent analysis, general linear model, scripts

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας είχα την τύχη να συνεργαστώ με εξαιρετους ανθρώπους και επιστήμονες που η στήριξη τους ήταν ανεκτίμητη. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστώ ιδιαίτερω τον Καθηγητή κ. Ουζούνογλου Νικόλαο που πίστεψε σε μένα πριν ακόμα με γνωρίσει επιτρέπωντάς μου την συνεργασία με το εργαστήριο. Επίσης, ευχαριστώ τον επιβλέπων Αν. Καθηγητή μου κ.Ματσόπουλο Γεώργιο με τον οποίο είχαμε και θα συνεχίσουμε να έχουμε μία άψογη συνεργασία.

Ευχαριστώ θερμά, επίσης, την Αν. Καθηγήτρια κ.Καρανάσιου Ειρήνη με την οποία συνεργαζόμασταν από την πρώτη ημέρα ανάθεσης της διπλωματικής και με στήριξε και βοήθησε καθ'όλη την διάρκεια της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο Διδάκτορα κ.Μηρόμη Κωνσταντίνο για τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσε για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Αυτή την εργασία θέλω να την αφιερώσω στην μητέρα μου που με τόσο κόπο με στήριξε τόσα χρόνια και συνεχίζει να με στηρίζει ακόμα σε όλες μου τις αποφάσεις.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ABSTRACT.....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
1.1 Ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος.....	15
1.2 Ανατομία.....	15
1.3 Απεικόνιση Εγκεφάλου.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ.....	25
2.1 Βασικές Αρχές Απεικόνισης	
Μαγνητικού Συντονισμού.....	25
Στροφορμή του πυρήνα.....	25
Αλληλεπίδραση με εξωτερικό πεδίο.....	26
Μετάπτωση - Συχνότητα Larmor.....	27
Ηλεκτρομαγνητικό πεδίο B_1	28
Χρονοι Αποκατάστασης T1, T2 και T2*.....	30
Μέτρηση Σήματος FID.....	30
Βαθμωτό Μαγνητικό Πεδίο.....	32
Διόρθωση Ανομοιογένειας Μαγνητικού Πεδίου.....	33
2.2 Παραγωγή Εικόνας.....	35
Επιλογή Επιθυμητής Τομής.....	35
Κωδικοποίηση Φάσης.....	35
Κωδικοποίηση Συχνότητας.....	36
K-space.....	36
2.3 Αντιθέσεις.....	39
T1 Αντίθεση.....	40
T2 Αντίθεση.....	40
Αντίθεση Πυκνότητας Πρωτονίων.....	42

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ.....43

3.1 Bold Αντίθεση.....	43
3.2 Πειραματικός Σχεδιασμός.....	45
Block Design.....	45
Event Related.....	46
Resting State.....	47
3.3 Εικόνα MRI και fMRI.....	47
Επεξεργασία Εικόνας fMRI.....	49
3.4 Προεπεξεργασία δεδομένων fMRI.....	51
Θόρυβος από τον Σαρωτή.....	52
Διόρθωση Χρόνου Τομών.....	53
Διόρθωση Κίνησης.....	53
Χωρική Εξομάλυνση.....	55
Χρονική Εξομάλυνση.....	55
Εξαγωγή Εγκεφάλου.....	56
Εξαγωγή Ιστών.....	56
3.3 Χωρική Κανονικοποίηση.....	57
3.4 Συμπέρασμα.....	58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....61

4.1 Δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό.....	61
Γενικό Γραμμικό Μοντέλο.....	61
Γενικό Γραμμικό Μοντέλο στις fMRI.....	64
Υπολογισμός των β και ε στις fMRI.....	66
Έλεγχος Υποθέσεων.....	67
Ανάλυση Ομάδων.....	70
4.2 Δεδομένα από Κατάσταση Ηρεμίας.....	73
Μέθοδοι Εξαρτώμενες από Μοντέλο.....	73
ROI-to-ROI.....	73
Seed-to-Voxel.....	73
Voxel-to-Voxel.....	73
Μέθοδοι Ανεξάρτητες από Μοντέλα.....	74
PCA.....	74
ICA.....	75
4.3 Κατωφλίωση Στατιστικού Παραμετρικού Χάρτη.....	77
Familywise Error Rate.....	77
False Discovery Rate.....	79

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	81
5.1 Λήψη Εικόνων.....	81
5.2 Προεπεξεργασία Δεδομένων.....	82
Δεδομένα από finger-tapping.....	82
Δεδομένα από resting-state.....	82
5.3 Στατιστική Ανάλυση.....	83
Πρώτο Επίπεδο Ανάλυσης.....	83
Δεύτερο Επίπεδο Ανάλυσης.....	83
5.4 Παρουσίαση Αποτελεσμάτων.....	84
5.5 Συμπεράσματα-Μελλοντική Εργασία.....	100
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	103
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	109
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	131

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

Σχήμα 1.1:	Εμπρόσθια όψη διατομής κεφαλής.....	16
Σχήμα 1.2:	Κάτοψη διατομής κεφαλής.....	17
Σχήμα 1.3:	Μέση οβελιαία τομή.....	18
Σχήμα 1.4:	Μέση οβελιαία διατομή του εγκεφάλου.....	19
Σχήμα 1.5:	Οι τέσσερεις λοβοί του ανθρώπινου εγκεφάλου μαζί με την παρεγκεφαλίδα και το εγκεφαλικό στέλεχος.....	20
Σχήμα 2.1:	Συνολική Μαγνήτιση M , ισοχρωματικές M_c και γωνιακή ταχύτητα $Larmor \omega_0$ από μικροσκοπική σε μακροσκοπική κλίμακα.....	28
Σχήμα 2.2:	Κίνηση της συνολικής μαγνήτισης, M_0	29
Σχήμα 2.3:	MRI-scanner.....	32
Σχήμα 2.4:	FID σήμα(αριστερά) και ανάλυση Fourier του σήματος αυτού(δεξιά) σε ομοιογενές μαγνητικό πεδίο.....	32
Σχήμα 2.5:	FID σήμα(αριστερά) και ανάλυση Fourier του σήματος αυτού(δεξιά) σε ανομοιογενές μαγνητικό πεδίο.....	33
Σχήμα 2.6:	Συστοιχίες των βαθμωτών πεδίων και τοποθέτηση τους στον σαρωτή.....	33
Σχήμα 2.7:	Αριστερά: x και y βαθμωτά πεδία. Δεξιά: z βαθμωτό πεδίο.....	33
Σχήμα 2.8:	Κίνηση συνολικής Μαγνήτισης M_0 με την εφαρμογή παλμού 180° μετά την εφαρμογή παλμού 90°	34
Σχήμα 2.9:	FID σήμα με την εφαρμογή του παλμού 180°	35
Σχήμα 2.10:	Επιλογή τομής στον άξονα των z , με την επιλογή παλμού RF με κέντρο την συχνότητα f_0 και ταυτόχρονη ενεργοποίηση του z -βαθμωτού πεδίου.....	36
Σχήμα 2.11:	Ο τρόπος που επηρεάζονται τα spin των πρωτονίων στην κάθε φάση της κωδικοποίησης.....	37
Σχήμα 2.12:	Αριστερά: PD-weighted εικόνα Μέση: T1-weighted εικόνα Δεξιά: T2-weighted εικόνα.....	40
Σχήμα 3.1:	Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης σε μοναδική διέγερση από πυροδότηση ενός νευρώνα.....	44
Σχήμα 3.2:	Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης σε επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις νευρώνων.....	45
Σχήμα 3.3:	Σχεδιασμός Block-Design στο χρόνο.....	46
Σχήμα 3.4:	Σχεδιασμός Event-Related στο χρόνο.....	47
Σχήμα 3.5:	Αριστερά: Voxel ενεργοποιημένο σε σηνάφεια με τον σχεδιασμό του πειράματος. Δεξιά: Voxel ενεργοποιημένο σε τυχαίες χρονικές στιγμές.....	48
Σχήμα 3.6:	Οι άξονες X,Z ορίζουν μια στεφανιαία τομή, οι X,Y ορίζουν μία εγκάρσια τομή και οι Y,Z ορίζουν μία οβελιαία τομή.....	49
Σχήμα 3.7:	Αριστερά: Standard-Space Μέση: Native-Space ή highres-space ή anatomical-space Δεξιά: Functional-Space.....	49
Σχήμα 3.8:	Τα 4 είδη γραμμικού μετασχηματισμού.....	51
Σχήμα 3.9:	Αριστερά: Εμφάνιση Spikes σε T1-weighted εικόνα. Δεξιά: Αναδίπλωση εικόνας σε fMRI (Ghosting).....	52
Σχήμα 3.10:	Αριστερά κ Μέση: Δυό πιθανές εμφανίσεις θορύβου λόγω ανομοιογένειας του B_0 και Δεξια: Μετά την διόρθωση του πεδίο.....	52
Σχήμα 3.11:	Η σειρά λήψης εικόνας fMRI για μία ακολουθία interleaved με TR ίσο με δύο και οκτώ τομές συνολικά.....	53

Σχήμα 3.12: Gaussian Kernel.....	55
Σχήμα 3.13: Εξαγωγή ιστών σε ανατομική εικόνα. Αριστερά: Φαϊά Ουσία. Μέση: Λευκή ουσία. Δεξιά: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό.....	56
Σχήμα 3.14: Ταίριασμα χωρικής κανονικοποίησης από το functional-space στο standard-space.....	58
Σχήμα 3.15: Τα πιθανά σχήματα που μπορεί να πάρει μία χωρική κανονικοποίηση.....	58
Σχήμα 3.16: Βήματα προεπεξεργασίας.....	59
Σχήμα 4.1: Συνέλιξη του design του πειράματος με την συνάρτηση HRF.....	64
Σχήμα 4.2: α) Το design του πειράματος. β) Όλες οι HRF που αναμένεται να δημιουργηθούν λόγω της διέγερσης. γ) Οι ίδιες HRF μετά την πρόσθεση τους, που αποτελεί και το τελικό αναμενόμενο σήμα για τα voxel που έχουν ενεργοποιηθεί σε συσχέτιση με την διέγερση.....	65
Σχήμα 4.3: Αριστερά: Gamma συνάρτηση. Μέση: Double-gamma συνάρτηση. Δεξιά: Double-gamma plus derivatives συνάρτηση.....	65
Σχήμα 4.4: Αριστερά: Συνέλιξη διαφόρων διεγέρσεων με διαφορετική χρονική διάρκεια με μία HRF με χρονική ανάλυση 0.1 δευτερολέπτων. Δεξιά: Με μαύρο φαίνεται η συνέλιξη των διεγέρσεων με μία HRF μικρότερης χρονικής ανάλυσης σε σύγκριση με το αποτέλεσμα που θα είχε μία απλή υποδειγματοληψία των σημάτων του αριστερού πίνακα.....	66
Σχήμα 4.5: Block Design και η αναμενόμενη Bold απόκριση.....	68
Σχήμα 4.6: Σύγκριση κανονικής κατανομής, t-κατανομής με μέγεθος δείγματος $n = 5$ και t-κατανομής με μέγεθος δείγματος $n = 17$	69
Σχήμα 4.7: Αριστερά: two-tailed με $p = 0.05$. Μέση: negative one-tailed με $p = 0.05$. Δεξιά: positive one-tailed με $p=0.05$	69
Σχήμα 4.8: Στατιστικός παραμετρικός χάρτης ενός υποκειμένου μετά από διέγερση μπλοκ σε ένα left-finger-tapping πείραμα.....	69
Σχήμα 4.9: Ο στατιστικός χάρτης του σχήματος 4.8 με κατώφλι $p = 0.01$ one-tailed.....	70
Σχήμα 4.10: Χάρτης Αντίθεσης του ίδιου υποκειμένου για τον ίδιο πειραματικό σχεδιασμό.....	70
Σχήμα 4.11: Τα πιο δημοφιλή μοντέλα σχεδιασμού που χρησιμοποιούνται στις fMRI.....	72
Σχήμα 4.12: Μία συνιστώσα που συνήθως βρίσκεται ανάμεσα στις συνιστώσες των μεθόδων ανεξάρτητων από μοντέλο.....	77
Σχήμα 4.13: Παράδειγμα κατωφλίωσης σε δεδομένα που έχουν φτιαχτεί τεχνητά.....	78
Σχήμα 5.1: Το design matrix ενός υποκειμένου που χρησιμοποιήθηκε στο first level analysis.....	83
Σχήμα 5.2: Το design matrix που χρησιμοποιήθηκε στο second level analysis για τα δεδομένα από το finger-tapping πείραμα.....	84
Σχήμα 5.3: Αριστερά: Τα voxels που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για την ομάδα ελέγχου για το αριστερό finger-tapping πείραμα. Δεξιά: Τα voxels που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημασία για την ομάδα ασθενών για το αριστερό finger-tapping πείραμα.....	85
Σχήμα 5.4: Αριστερά: Τα voxels που βρέθηκαν να έχουν στατιστική	

	σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για την ομάδα ελέγχου για το δεξί finger-tapping πείραμα. Δεξιά: Τα voxels που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημασία για την ομάδα ασθενών για το δεξί finger-tapping πείραμα.....	85
Σχήμα 5.5:	Το DMN όπως χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ROI-to-ROI...	86
Σχήμα 5.6:	Το SMN όπως χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ROI-to-ROI....	87
Σχήμα 5.7:	Τα seeds που χρησιμοποιήθηκαν στις δύο αναλύσεις. Αριστερά φαίνεται το seed για το DMN (PCC) και δεξιά το seed για το SMN (PMC).....	87
Σχήμα 5.8:	Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PCC και target ROIs το DMN για την ομάδα ελέγχου.....	88
Σχήμα 5.9:	Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PCC και target ROIs το DMN για την ομάδα ασθενών.....	88
Σχήμα 5.10:	Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PCC και target ROIs το DMN μεταξύ των δύο ομάδων.....	89
Σχήμα 5.11:	Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PMC και target ROIs το SMN για την ομάδα ελέγχου.....	89
Σχήμα 5.12:	Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PMC και target ROIs το SMN για την ομάδα ασθενών.....	90
Σχήμα 5.13:	Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PMC και target ROIs το SMN μεταξύ των δύο ομάδων.....	90
Σχήμα 5.14:	Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PCC για την ομάδα ελέγχου.....	91
Σχήμα 5.15:	Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PCC για την ομάδα ασθενών.....	91
Σχήμα 5.16:	Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PCC ανάμεσα στις δύο ομάδες.....	92
Σχήμα 5.17:	Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PMC για την ομάδα ελέγχου.....	92
Σχήμα 5.18:	Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PMC για την ομάδα ασθενών.....	93
Σχήμα 5.19:	Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PMC ανάμεσα στις δύο ομάδες.....	93
Σχήμα 5.20:	Η συνιστώσα dDMN της ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές όπως εμφανίστηκε στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης.....	94
Σχήμα 5.21:	Η συνιστώσα vDMN της ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές όπως εμφανίστηκε στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης.....	94
Σχήμα 5.22:	Η συνιστώσα SMN της ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές όπως εμφανίστηκε στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης.....	95
Σχήμα 5.23:	Η συνιστώσα TPN της ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές όπως εμφανίστηκε στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης.....	95
Σχήμα 5.24:	Η συνιστώσα dDMN για τις δύο ομάδες. Αριστερά: ομάδα ελέγχου. Δεξιά: ομάδα ασθενών.....	96
Σχήμα 5.25:	Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των υγιών για την συνιστώσα dDMN.....	96
Σχήμα 5.26:	Η συνιστώσα vDMN για τις δύο ομάδες. Αριστερά: ομάδα ελέγχου. Δεξιά: ομάδα ασθενών.....	97
Σχήμα 5.27:	Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των υγιών για την συνιστώσα vDMN.....	97
Σχήμα 5.28:	Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των ασθενών για την συνιστώσα vDMN.....	98
Σχήμα 5.29:	Η συνιστώσα SMN για τις δύο ομάδες.	

	Αριστερά: ομάδα ελέγχου. Δεξιά: ομάδα ασθενών.....	98
Σχήμα 5.30:	Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των υγιών για την συνιστώσα SMN.....	99
Σχήμα 5.31:	Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των ασθενών για την συνιστώσα SMN.....	99
Σχήμα 5.32:	Η συνιστώσα TPN για τις δύο ομάδες. Αριστερά: ομάδα ελέγχου. Δεξιά: ομάδα ασθενών.....	100
Σχήμα 5.33:	Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των υγιών για την συνιστώσα TPN.....	100
Σχήμα 6.1:	Περιοχές του εγκεφάλου που έχουν μελετηθεί σε πολυάριθμες έρευνες και έχει βρεθεί ότι σχετίζονται σε κάποια μορφή με την ομιλία και την κατανόηση της γλώσσας.....	103
Σχήμα 6.2:	Τα δίκτυα του εγκεφάλου που εμφανίζονται στις περισσότερες μελέτες rs-fMRI.....	106

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος είναι το πλέον πολυσύνθετο όργανο του ανθρώπινου σώματος. Ελέγχει το νευρικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού, καθορίζει και διευθύνει τις αντιδράσεις, κινήσεις και κάθε αυτορρυθμιστικό μηχανισμό του, όπως η αναπνοή, ο χτύπος της καρδιάς κ.α. [1]

Παρόλο που ζυγίζει κατά μέσο όρο περίπου 1,5kg [2] και έχει όγκο κατά μέσο όρο 1130cm² στις γυναίκες και 1260cm² στους άντρες, καταναλώνει το 20% της ενέργειας που παράγει το ανθρώπινο σώμα. Επίσης, ο Marcus E. Raichle έδειξε [3] ότι ακόμα και όταν ο άνθρωπος υποβάλλεται σε βαριές πνευματικές διεργασίες η κατανάλωση μπορεί να ανέβει μέχρι το πολύ 5%. Πολλοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν το φαινόμενο αυτό [4] χωρίς όμως να υπάρχει μία κοινώς αποδεκτή από την επιστημονική κοινότητα θεωρία.

Ο εγκέφαλος του ανθρώπου περιλαμβάνει περίπου 86 δισεκατομμύρια νευρώνες και άλλα τόσα μη νευρικά κύτταρα. Οι νευρώνες είναι κύτταρα τα οποία ειδικεύονται στην υποδοχή, την αγωγή και τη διαβίβαση ηλεκτροχημικών σημάτων. Ενώ τα σήματα που αποστέλλονται μεταξύ τους είναι ηλεκτρικά, ο τρόπος μετάδοσης τους είναι χημικός(μέσω των νευροδιαβιβαστών [1]). Σε αντίθεση με ότι πίστευαν μέχρι σχετικά πρόσφατα, ο ανθρώπινος εγκέφαλος δημιουργεί συνέχεια καινούργιους νευρώνες ενώ αυτό μπορεί να υποβοηθηθεί με ένα μεγάλο εύρος δραστηριοτήτων όπως η άσκηση, η εκμάθηση νέων δεξιοτήτων ακόμα και με την εντονότερη κοινωνικοποίηση ενός ατόμου [5].

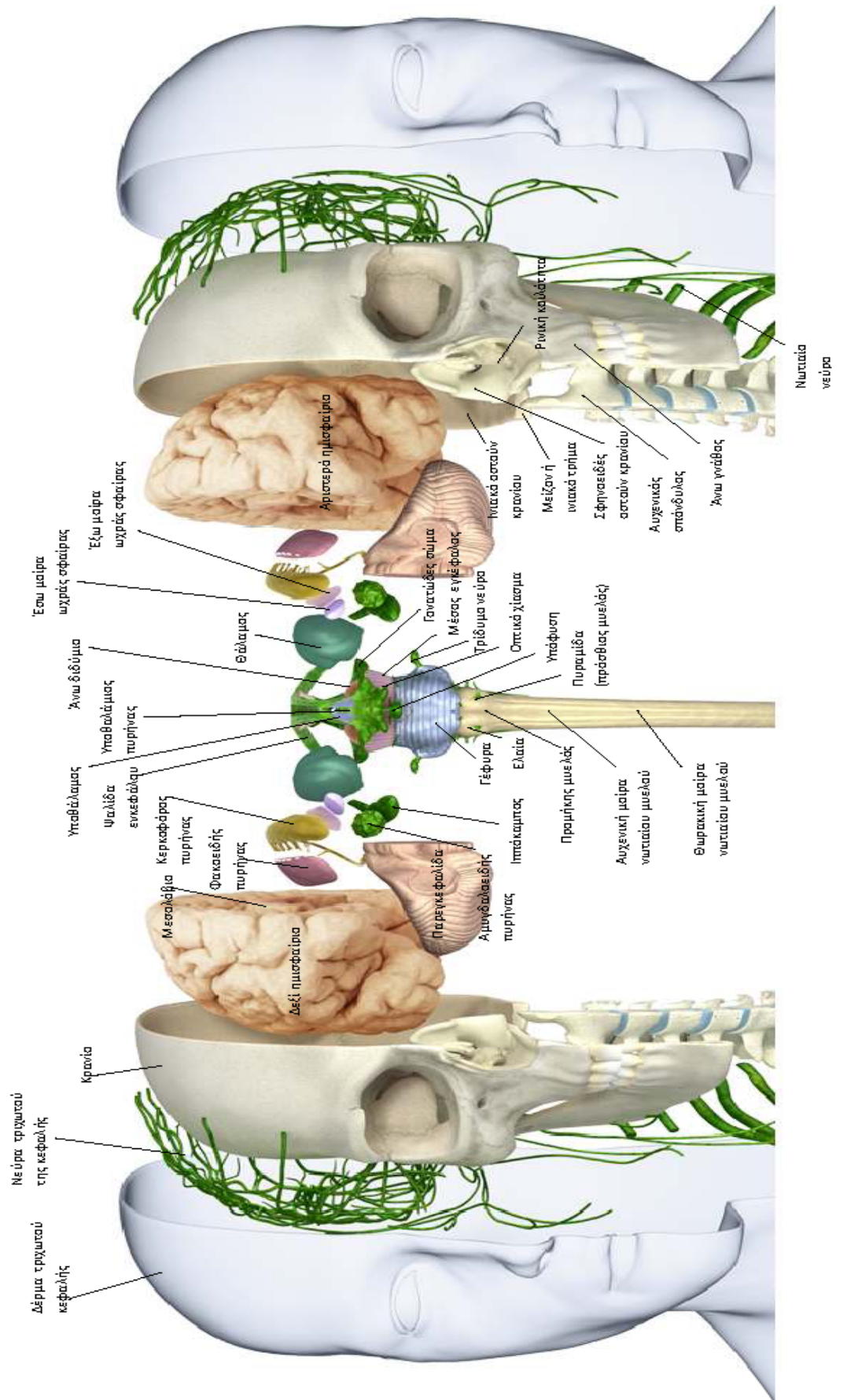
Τα πιο γνωστά μη νευρικά κύτταρα είναι τα νευρογλοιακά κύτταρα τα οποία υποβοηθούν τη λειτουργία των νευρώνων, είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη και την ωρίμανση του εγκεφάλου αλλά και για την αναδόμηση και επιδιόρθωση του σε περίπτωση βλάβης.

Τα κύτταρα αυτά, νευρικά ή μη, οργανώνουν αυτοτελείς μονάδες που διεκπεραιώνουν διαφορετικές λειτουργίες. Οι μονάδες παρουσιάζουν πυκνές διασυνδέσεις μεταξύ τους και καμμία δεν λειτουργεί χωρίς την υποστήριξη άλλων και του υπόλοιπου σώματος.

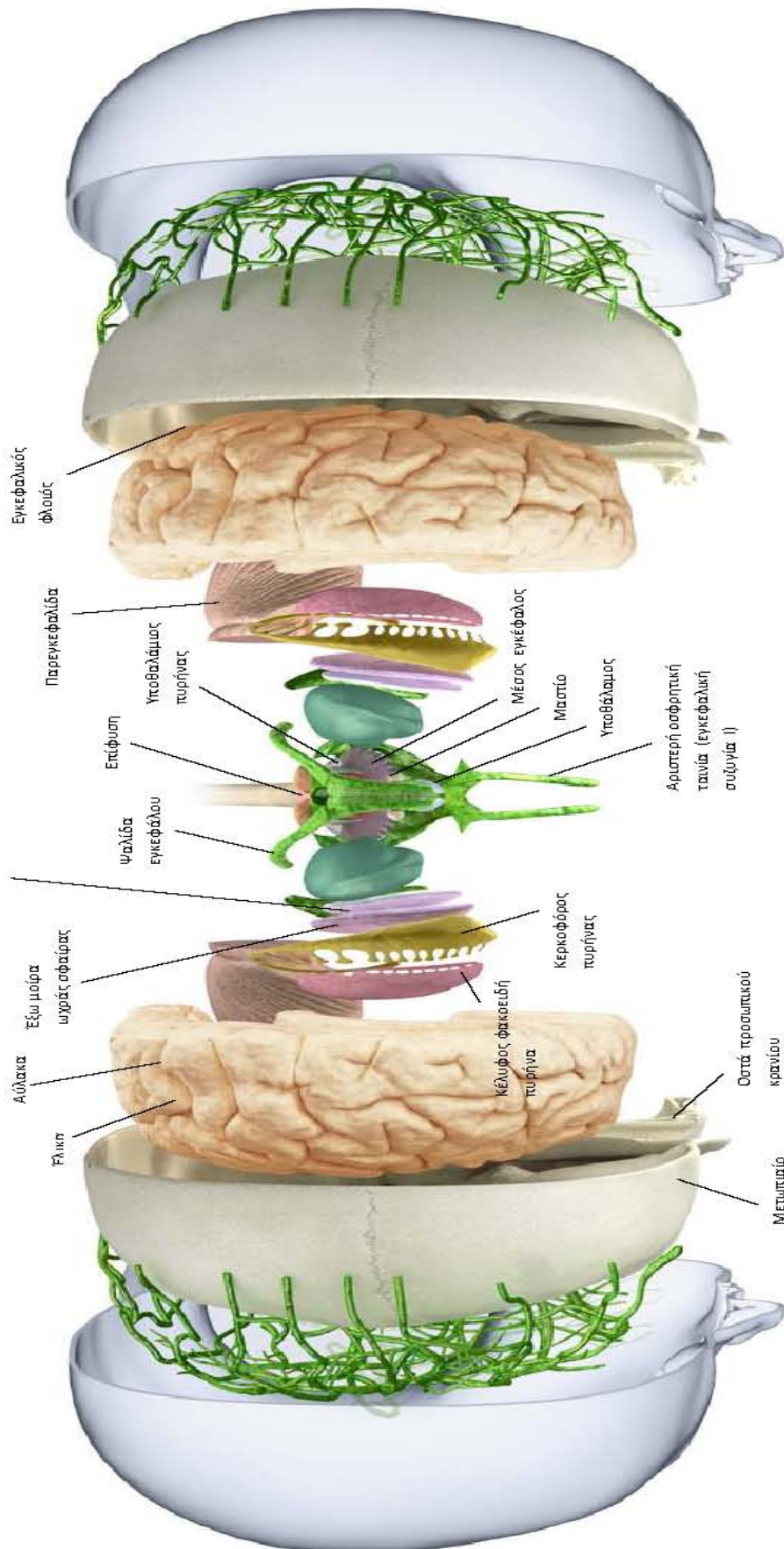
Λόγω της σημαντικότητας της λειτουργίας του, ο εγκέφαλος είναι το πιο καλά φυλασσόμενο όργανο του ανθρώπινου σώματος.

1.2 Ανατομία

Ο εγκέφαλος βρίσκεται εντός του εγκεφαλικού κρανίου. Στα σχήματα 1.1 και 1.2 φαίνεται μία απλοποιημένη αποφλοιωμένη διατομή της κεφαλής του ανθρώπου.

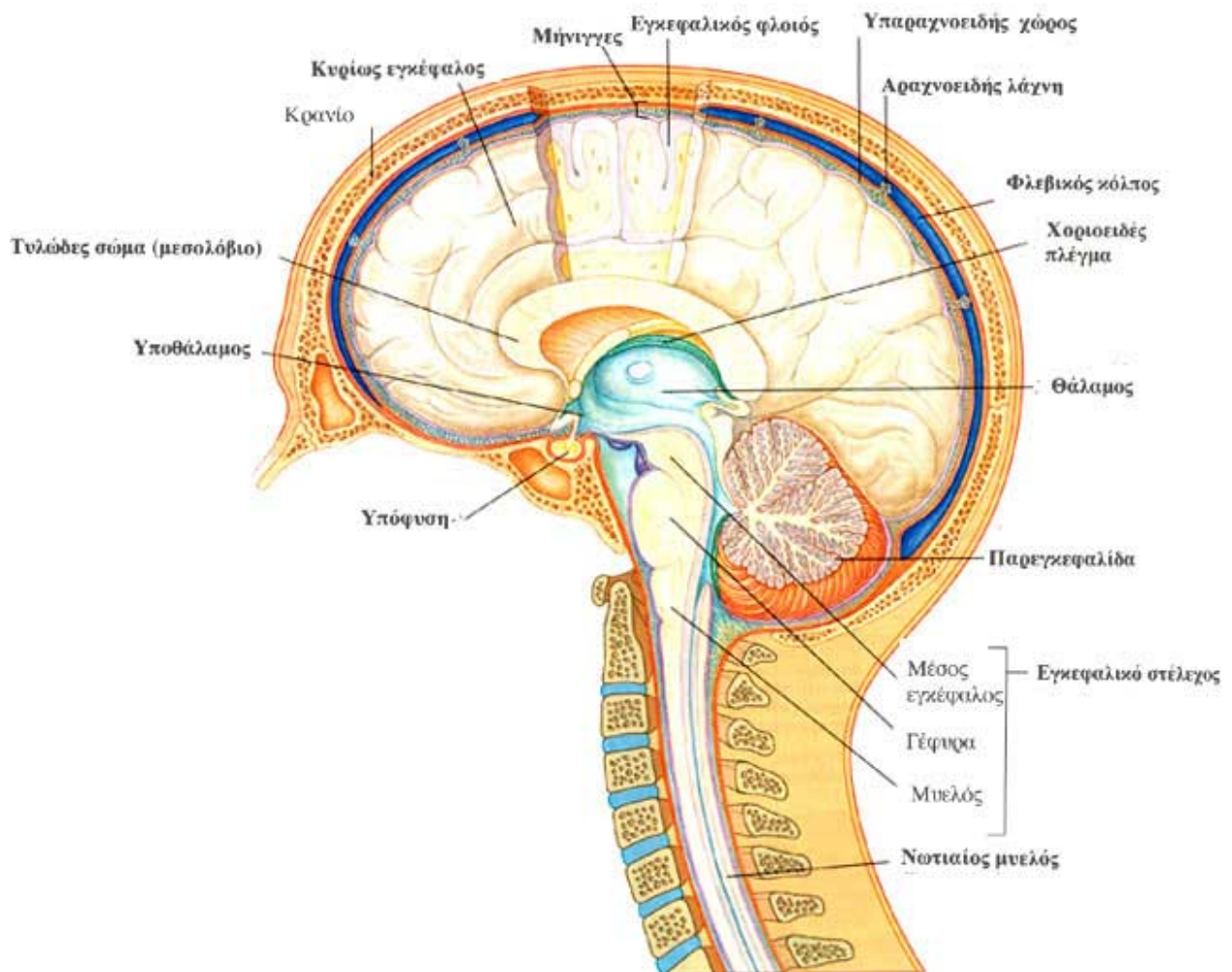


Σχήμα 1.1: Εμπρόσθια όψη διατομής κεφαλής. [6]



Σχήμα 1.2: Κάτοψη διατομής κεφαλής. [6]

Στις εικόνες αυτές γίνεται αισθητή η πολύπλοκη και πολλών στιβάδων ανατομία του ανθρώπινου εγκεφαλικού κρανίου. Υπάρχουν τρεις προστατευτικές μεμβράνες που ονομάζονται μήνιγγες και καλύπτουν τον εγκέφαλο [1] [σχήμα 1.3]. Η εξωτερική, η σκληρή μεμβράνη, καλύπτει το εσωτερικό μέρος του κρανίου και περιέχει φλέβες και αρτηρίες οι οποίες παρέχουν αίμα στα κρανιακά οστά. Η ενδιάμεση είναι γνωστή ως αραχνοειδής μεμβράνη, αποτελείται από ελαστικό, σα δίκτυο, συνεκτικό ιστό και μέσα της κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CerebroSpinal Fluid - CSF). Η χοριοειδής, η λεπτότερη από τις τρεις μεμβράνες, βρίσκεται κοντινότερα στην επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού, και η λειτουργία της είναι κυρίως προστατευτική.

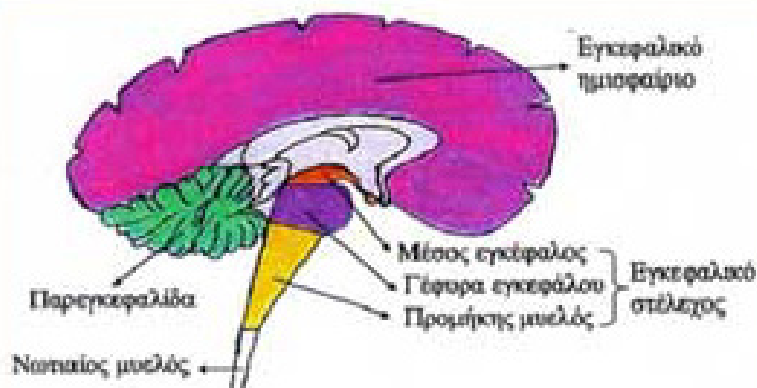


Σχήμα 1.3: Μέση οβελιαία τομή. [7]

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό καταλαμβάνει το χώρο ανάμεσα στην αραχνοειδή και τη χοριοειδή μεμβράνη και αποτελεί το περιεχόμενο όλων των κοιλιών του εγκεφάλου, των κυστών, των αυλακών και του κεντρικού καναλιού της σπονδυλικής στήλης. Λειτουργεί σαν απομονωτής του φλοιού, παρέχοντας μια βασική μηχανική και ανοσολογική προστασία στο εγκέφαλο εντός του κρανίου.

Από την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου εκφύονται οι εγκεφαλικές συζυγίες ή νεύρα και ξεκινά ο νωτιαίος μυελός. Η βάση του εγκεφαλικού κρανίου διαθέτει αντίστοιχα τμήματα για την διόδο των εγκεφαλικών νεύρων και του νωτιαίου μυελού. Από τα τμήματα αυτά περνούν επίσης τα διάφορα αγγεία για την αιμάτωση του εγκεφάλου.

Ο εγκέφαλος χωρίζεται σε τρία βασικά μέρη, το εγκεφαλικό στέλεχος (Brainstem), την παρεγκεφαλίδα (Cerebellum) και τον κυρίως εγκέφαλο (Cerebral Cortex) [σχήμα 1.4].



Σχήμα 1.4: Μέση οβελιαία διατομή του εγκεφάλου. [8]

Το εγκεφαλικό στέλεχος αποτελείται από το μέσο εγκέφαλο (Midbrain), τη γέφυρα (Pons) και τον προμήκη εγκέφαλο (Medulla Oblongata). Δομικά μοιάζουν με την σπονδυλική στήλη αλλά περιέχουν και κύτταρα κρανιακών νεύρων, νευρώνες που ελέγχουν το αναπνευστικό και την κυκλοφορία του αίματος στον εγκέφαλο.

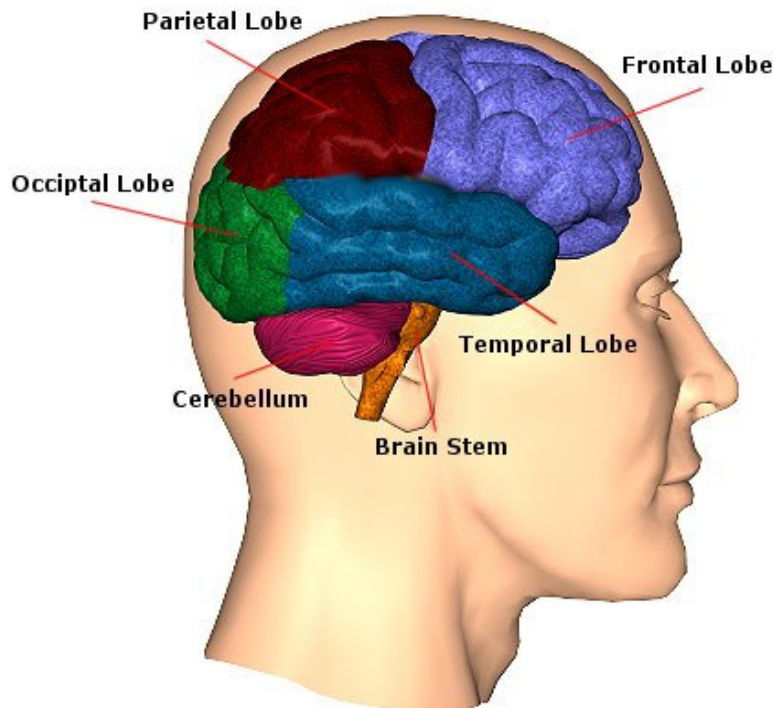
Η παρεγκεφαλίδα είναι ένα σημαντικό κέντρο ελέγχου της κινητικής λειτουργίας. Βλάβες της παρεγκεφαλίδας [9] διαταράσσουν την ισορροπία, την ακρίβεια των κινήσεων στο χώρο, το συντονισμό των κινήσεων των άκρων και των οφθαλμών, την κινητική μάθηση και άλλα.

Ο κυρίως εγκέφαλος είναι το επάνω μέρος του εγκεφάλου και αποτελείται από τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια. Σε κάθε ημισφαίριο υπάρχει ένα επιφανειακό γκριζό στρώμα, που ονομάζεται εγκεφαλικός φλοιός ή φαιά ουσία, η λευκή ουσία και τα βασικά γάγγλια.

Η φαιά ουσία είναι κυτταροβριθής, αποτελούμενη από νευρικά και νευρογλοιακά κύτταρα, ενώ η λευκή ουσία αποτελείται από τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων της φαιάς ουσίας και από νευρογλοιακά κύτταρα, με τα στοιχεία που αυτά σχηματίζουν, δηλαδή τα έλυτρα της μυελίνης. Το λευκό χρώμα που παρουσιάζει μακροσκοπικά η λευκή ουσία, οφείλεται στα έλυτρα της μυελίνης των νευρικών ινών, τα οποία αποτελούν δομές των ολιγοδενδροκυττάρων.

Τα στρογγυλά ογκώματα του εγκεφαλικού φλοιού είναι οι έλικες, ενώ οι σχισμές του καλούνται αύλακες. Η συνολική διάταξη των αυλάκων και των ελίκων είναι παρόμοια αλλά σπάνια πανομοιότυπη στους φυσιολογικούς εγκεφάλους. Είναι επίσης παρόμοιες για το δεξιό και το αριστερό ημισφαίριο

με πιθανή την ύπαρξη μικρών ασυμμετριών. Ακόμα χωρίζουν τον εγκέφαλο σε τέσσερις λοβούς, το μετωπιαίο (frontal lobe), το βρεγματικό (parietal lobe), τον ινιακό (occipital lobe) και τον κροταφικό (temporal lobe)[σχήμα 5].



Σχήμα 1.5: Οι τέσσερις λοβοί του ανθρώπινου εγκεφάλου μαζί με την παρεγκεφαλίδα (Cerebellum) και το εγκεφαλικό στέλεχος (Brain Stem).

Ο μετωπιαίος λοβός σχετίζεται με την επίλυση προβλημάτων, την κρίση, την κίνηση (εκεί βρίσκεται ο κινητικός φλοιός), την εκφραστική γλώσσα και γενικά εμπλέκεται σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες [10]

Ο βρεγματικός λοβός σχετίζεται με την επεξεργασία απτικών ερεθισμάτων όπως πίεση, αφή και άλγος. Εκεί βρίσκεται ο σωματοαισθητικός φλοιός, ο οποίος είναι πολύ σημαντικός στη λειτουργία των αισθήσεων [10].

Ο ινιακός λοβός σχετίζεται με την ερμηνεία οπτικών ερεθισμάτων, καθώς εκεί βρίσκεται ο πρωτεύων οπτικός φλοιός [10].

Στον κροταφικό λοβό βρίσκονται ο πρωτεύων ακουστικός φλοιός και ο ιππόκαμπος, ο οποίος συνδέεται στενά με τη δημιουργία αναμνήσεων. Για το λόγο αυτό ο κροταφικός λοβός έχει να κάνει κυρίως με τη μνήμη και την ακοή [10].

1.3 Απεικόνιση Εγκεφάλου

Η επιθυμία να κατανοήσουμε τον ανθρώπινο εγκέφαλο πάντοτε ήταν το μεγαλύτερο μυστήριο για τους φιλόσοφους της εκάστοτε εποχής. Ερωτήματα όπως το πως ο άνθρωπος σκέφτεται, επιθυμεί, κατανοεί κ.α. είναι αυτά που γέννησαν την ανάγκη μελέτης του εγκεφάλου [11].

Μέχρι το 1880 η μελέτη του γινόταν μέσω παρατήρησης των ασθενών όσο αυτοί βρισκόντουσαν εν ζωή, και μελέτη των δομών του εγκεφάλου μετά

το θάνατο τους. Το 1880 ο Angelo Mosso [12] εφάρμοσε για πρώτη φορά μία μη επεμβατική τεχνική για την μελέτη του εγκεφάλου ενώ ο ασθενής ήταν ακόμα εν ζωή. Στην τεχνική αυτή μετρούσε την κατανομή του αίματος στον εγκέφαλο, ενώ ο ασθενής βρισκόταν σε συναισθηματική ή πνευματική διέγερση. Την ονόμασε "Human circulation balance".

Η ανακάλυψη του όμως έμεινε κρυφή για περισσότερο από έναν αιώνα. Στην περίοδο αυτή τεχνικές ακτινοβολίας γνώρισαν άνθιση. Παρ'όλα αυτά, επειδή ο εγκέφαλος αποτελείται κυρίως από μαλακό ιστό οι ακτινοβολίες δεν μπορούσαν να δείξουν την δομή του.

Το 1918 ο Walter Dandy, ένας νευροχειρουργός, ανακαλύπτει αυτό που αργότερα θα ονομαστεί πνευμοεγκεφαλογράφημα. Στην τεχνική αυτή μικρή ποσότητα εγκεφαλονωτιαίου υγρού αντικαθίσταται με αέρα, μέσω μίας η δύο τρυπών που ανοίγονται στο κρανίο. Με αυτόν τον τρόπο οι δομές του εγκεφάλου μπορούν πλέον να εμφανιστούν σε ακτινογραφία. Παρ'όλο που η τεχνική αυτή δεν χρησιμοποιείται σήμερα, καθώς θεωρείται επίπονη και επικίνδυνη για τον ασθενή, έδινε στον Dandy απίστευτα λεπτομερείς εικόνες που τις χρησιμοποιούσε στις χειρουργικές του επεμβάσεις.

Το 1927 ο καθηγητής νευρολογίας Egas Moniz δημιούργησε μία νέα μέθοδο απεικόνισης των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου, την αγγειογραφία. Παρ'όλο που στην αρχή οι θετικά φορτισμένες ουσίες που χρησιμοποιούσαν ήταν δηλητηριώδεις για τον ανθρώπινο οργανισμό, έδωσε στον Moniz το βραβείο Nobel το 1949. Από τότε οι ουσίες που χρησιμοποιούνται έχουν αλλάξει κάνοντας την τεχνική σχετικά ασφαλή για τον ασθενή.

Αργότερα, στις δεκαετίες 1960 και 1970, η νευροαπεικόνιση γνώρισε μεγάλη άνθιση. Τεχνικές, όπως η αξονική τομογραφία (computerized tomography, CT)¹ παρείχαν στους νευροεπιστήμονες και στους γιατρούς λεπτομερές εικόνες της δομής του εγκεφάλου των ασθενών. Στις αρχές του 1960, οι Niels A. Lassen, David H. Ingvar και Erik Skinhøj χρησιμοποίησαν εισπνοή xenon, ενός ραδιενεργού στοιχείου, που τους επέτρεψε να δημιουργήσουν τον πρώτο αγγειακό χάρτη του ανθρώπινου εγκεφάλου. Αυτό θεωρείται ο πρόγονος των SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) και PET (Positron Emission Tomography) που μέχρι σήμερα χρησιμοποιούνται από πολλούς ερευνητές.

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) ίσως είναι η μακροβιότερη τεχνική απεικόνισης του εγκεφάλου [13]. Το 1875, ο Richard Caton ανέφερε για πρώτη φορά τα ηλεκτρικά φαινόμενα που παρατήρησε στους εκτεθιμένους εγκέφαλους λαγών και πιθήκων. Το 1924, ο Hans Berger ήταν ο πρώτος που παρατήρησε τα ίδια ηλεκτρικά φαινόμενα σε εκτεθιμένο εγκέφαλο ανθρώπου, ενώ ο ίδιος της έδωσε και το όνομα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Ο πρώτος όμως που πρότεινε μία μη επεμβατική μέθοδο για την τεχνική αυτή ήταν ο

¹ Η αξονική τομογραφία αναπτύχθηκε πρώτα από τον William H. Oldendorf και ολοκληρώθηκε από τον ίδιο και τους Hounsfield και Cormac. Οι δύο τελευταίοι βραβεύτηκαν με το βραβείο Nobel ενώ ο Oldendorf δεν κατάφερε να βραβευτεί παρ'όλο που σύμφωνα με κάποιους το άξιζε. [144]

William Grey Walter. Την ονόμασε τοπογραφικό EEG γιατί του επέτρεψε να χαρτογραφήσει την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου από την επιφάνεια του. Το εγκεφαλογράφημα σήμερα θεωρείται καταξιωμένη κλινική μέθοδος, κλασική νοσοκομειακή εξέταση και μία από τις πιο εξελιγμένες τεχνολογικά τεχνικές εξέτασης και αξιολόγησης σε ασθένειες όπως η επιληψία κ.α.

Μία ακόμα, όχι τόσο διαδεδομένη, μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης του εγκεφάλου είναι το μαγνητοεγκεφαλογράφημα. Ο David Cohen ήταν ο πρώτος που μέτρησε τέτοια σήματα το 1968 [14]. Η πραγματική επανάσταση όμως ήρθε με την ανακάλυψη του SQUID(superconducting quantum interference device) από τους Robert Jaklevic, John J. Lambe et al [15], που επέτρεψε την μέτρηση αυτών των σημάτων. Στην μέθοδο αυτή μετριοούνται τα αδύναμα μαγνητικά πεδία που δημιουργούνται λόγω του ηλεκτρισμού που διέπουν τις συνάψεις όταν αυτές πυροδοτούν. Τα μαγνητικά πεδία αυτά είναι της τάξης των 10fT (10^{-14} T). Για το λόγο αυτό οι μετρήσεις παίρνονται σε μαγνητικά θωρακισμένα δωμάτια σχεδιασμένα να απομονώνουν το υποκείμενο από οποιαδήποτε άλλη πηγή μαγνητικών πεδίων πέραν αυτών που αναμένονται από τον εγκέφαλο.

Η πιο γνωστή, όμως, μέθοδος απεικόνισης είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή αλλιώς μαγνητική τομογραφία(MRI). Το 1971 ο Paul C. Lauterbur αναφέρει ότι ανακάλυψε ένα καινούριο τρόπο απεικόνισης του ανθρώπινου σώματος που βασίζεται στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό(NMR), ενώ το 1973 [16] εξέδωσε την θεωρία πίσω από αυτή την τεχνική. Για να δημιουργήσει την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, ο Lauterbur στηρίχθηκε στη δουλειά επιστημόνων από διάφορους επιστημονικούς κλάδους. Ο Joseph Fourier και ο Nicola Tesla του παρείχαν το μαθηματικό υπόβαθρο. Ο Pauli και ο Charles Galton Darwin ανέπτυξαν ένα θεωρητικό πλαίσιο για την έννοια της περιστροφής ηλεκτρονίων (φαινόμενο στο οποίο βασίζεται η λήψη εικόνων στην MRI) με βάση τους νόμους της κβαντικής μηχανικής που αναπτύχθηκαν από τον Erwin Schrödinger και τον Werner Heisenberg. Λίγους μήνες μόνο πριν την ανακάλυψη του, ένας άλλος επιστήμονας με ειδίκευση στη φυσική, ο Raymond Damadian [17], αναφέρει ότι με την χρήση της τεχνικής του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού μπορεί να διακρίνει τον καρκινικό από τον φυσιολογικό ιστό. Στα τέλη της δεκαετίας του '70, ο Peter Mansfield αναπτύσσει την τεχνική echo-planar imaging(EPI) που είχε ως αποτέλεσμα ο χρόνος σάρωσης των ασθενών να πέσει στα κάποια δευτερόλεπτα από κάποιες ώρες που ήθελε η τεχνική του Lauterbur, ενώ ταυτόχρονα οι εικόνες που παράγει έχουν ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια.

Η πρώτη σάρωση σε άνθρωπο έγινε το 1977 [18] και τα αποτελέσματα εκδόθηκαν στο περιοδικό Nature. Από τότε ένας ξέφρενος αγώνας μεταξύ επιστημόνων από διαφορετικά επιστημονικά πεδία, ξεκίνησε. Το 1983, οι Ljunggren and Tweig εισάγουν την έννοια του k-space. Το 1986, ο Le Bihan περιγράφει την τεχνική diffusion weighted imaging(DWI). Η πρώτη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έγινε το 1993 και ήταν αυτή που έδωσε την ευκαιρία στους επιστήμονες να συνδέσουν περιοχές του

εγκεφάλου με συγκεκριμένες λειτουργίες φέρνοντας επανάσταση στην μελέτη του εγκεφάλου. Το 2003 , ο Lauterbur και ο Mansfield βραβεύτηκαν με το βραβείο Nobel για τις ανακαλύψεις τους όσων αφορά την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.

Μέχρι σήμερα, η τεχνική αυτή συνεχίζει και αναπτύσσεται με πιο πρόσφατες ανακαλύψεις να περιλαμβάνουν την επεξεργασία δεδομένων από υποκείμενα που βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας (resting state-rsfMRI). Ο πρώτος που μίλησε γι'αυτού του είδους την ανάλυση ήταν ο Biswal [19] με την καθοδήγηση του James S. Hyde το 1992, όταν ήταν ακόμα πτυχιούχος του Ιατρικού Πανεπιστημίου του Wisconsin. Τα τελευταία χρόνια όμως έχει γνωρίσει μεγάλη δημοσιότητα καθώς δίνει την δυνατότητα στους επιστήμονες να μελετήσουν την εν γένει συνδεσιμότητα και συσχέτιση περιοχών του εγκεφάλου και όχι μόνο τη συνδεσιμότητα και συσχέτιση περιοχών όταν υποβάλλονται σε κάποια διεργασία.

Εκτός από αυτές τις τεχνικές που αναφέρθηκαν παραπάνω υπάρχουν και άλλες πολλές, επεμβατικές και μη, που χρησιμοποιούνται ακόμα ή και όχι. Μέθοδοι νευροαπεικόνισης συνεχίζουν να αναπτύσσονται μέχρι και σήμερα με απίστευτους ρυθμούς, παρέχοντας στους επιστήμονες συνέχεια καινούριους και πιο εξελιγμένους τρόπους να μελετήσουν την δομή και την λειτουργία του εγκεφάλου. Ο αναγνώστης παραπέμπεται σε αυτό το βιβλίο [20] αν επιθυμεί να γνωρίσει παραπάνω για την ιστορία αλλά και για την πορεία στο μέλλον της επιστήμης αυτής.

Η εργασία αυτή στα επόμενα κεφάλαια θα επικεντρωθεί στην μέθοδο απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό και κυρίως στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI). Στο δεύτερο κεφάλαιο θα γίνει αναφορά στο θεωρητικό πλαίσιο που διέπουν την λήψη αυτών των εικόνων. Το τρίτο κεφάλαιο επικεντρώνεται στις fMRI εικόνες και στην προεπεξεργασία των δεδομένων που είναι απαραίτητη για να είναι έγκυρη η στατιστική ανάλυση λόγω του μεγάλου ποσοστού θορύβου που διέπει τη συγκεκριμένη ακολουθία. Στο τέταρτο κεφάλαιο, θα γίνει ανάλυση της στατιστικής θεωρίας που χρησιμοποιείται σε fMRI δεδομένα όταν το υποκείμενο κάνει κάποια διεργασία (task-based) αλλά και όταν βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (resting state). Στο πέμπτο κεφάλαιο θα παρουσιαστούν αποτελέσματα από την κάθε ανάλυση, ενώ στο έκτο κεφάλαιο, γίνεται συζήτηση για την επανάσταση που έφερε η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού αλλά και τους περιορισμούς που έχει. Τέλος, στα Παραρτήματα παρουσιάζονται κάποια scripts και ένα γραφικό περιβάλλον σε bash/sh και matlab, που αναπτύχθηκαν κατά την διάρκεια της ανάλυσης για την αυτοματοποίηση της διαδικασίας. Σκοπός αυτών των προγραμμάτων, που αναπτύχθηκαν στην παρούσα εργασία, είναι να χρησιμοποιούνται μαζί με κάποιο πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης (FSL, SPM κ.α.) για να ελαχιστοποιηθεί η χειροκίνητη εργασία όπως είναι η εισαγωγή των δεδομένων, κάτι που έγκει την αξία του στον όγκο των δεδομένων καθώς και στον όγκο των διαφορετικών αναλύσεων που χρειάζονται να γίνουν επαναλαμβανόμενες φορές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

2.1 Βασικές Αρχές Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού [21] βασίζεται στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Το φαινόμενο αυτό πρωτοπεριγράφηκε και μετρήθηκε σε μοριακές δέσμες από τον Isidor Rabi το 1938 [22]. Για να εξηγηθεί, πρέπει πρώτα να γίνει αναφορά σε κάποιες ιδιότητες που διέπουν την ύλη.

Στροφορμή του πυρήνα

Κάθε πυρήνας ατόμου χαρακτηρίζεται από το διάνυσμα της στροφορμής \vec{L} [23], το οποίο εκφράζεται μέσω δύο κβαντικών αριθμών στροφορμής:

- ⇒ Ο αριθμός ℓ : Λαμβάνει φυσικές ακέραιες τιμές που αντιστοιχούν στην τροχιακή στροφορμή, τη στροφορμή, δηλαδή, ενός ηλεκτρονίου γύρω από το νοητό άξονα που διέρχεται από το κέντρο του ατόμου.
- ⇒ Ο αριθμός s : Ισούται με $\pm 1/2$ και αντιστοιχεί στη στροφορμή ιδιοπεριστροφής ή σπιν λόγω περιστροφής ενός ηλεκτρονίου γύρω από τον άξονα που διέρχεται από το κέντρο του ηλεκτρονίου.

Οι τύποι που δίνουν την τροχιακή στροφορμή και το spin είναι αντίστοιχα:

$$|\vec{L}| = \hbar \sqrt{\ell(\ell + 1)}$$

$$\text{και } |\vec{s}| = s\hbar$$

όπου \hbar είναι η σταθερά του Planck

Το spin ενός πυρήνα ατόμου ονομάζεται πυρηνικό spin και συμβολίζεται με N . Αποτελεί τη συνισταμένη των spin των νουκλεονίων που τον συγκροτούν και εκφράζεται μέσω της παρακάτω σχέσης:

$$|\vec{N}| = \hbar \sqrt{I(I + 1)}$$

όπου I είναι ο κβαντικός αριθμός του πυρηνικού σπιν και για τα νουκλεόνια λαμβάνει τιμές $\pm 1/2$.

Το πυρηνικό spin είναι αυτό που μας ενδιαφέρει κατά τη λήψη μίας εικόνας MRI.

Τα πρωτόνια φέρουν θετικό φορτίο, ενώ τα νετρόνια φέρουν ηλεκτρική ουδετερότητα. Και τα πρωτόνια και τα νετρόνια χαρακτηρίζονται από το spin που είναι ακριβώς το ίδιο και για τα δύο σωματίδια. Αποτέλεσμα της ύπαρξης του πυρηνικού spin και της παρουσίας φορτίου είναι η **μαγνητική διπολική ροπή** του πυρήνα, που συνήθως συμβολίζεται με μ .

Οι πυρήνες μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον μαζικό αριθμό² που έχουν [24]. Αν ο αριθμός αυτός είναι ζυγός τότε τα spin του πυρήνα, που διατάσσονται αντι-παράλληλα μεταξύ τους, αθροίζει στο

² Ο **μαζικός αριθμός** ή **αριθμός νουκλεονίων**, είναι ακέραιος θετικός αριθμός που δηλώνει το σύνολο νετρονίων και πρωτονίων που περιέχονται στον πυρήνα του ατόμου.

μηδέν και οι πυρήνες είναι μαγνητικά ουδέτεροι. Αν, όμως, ο μαζικός αριθμός είναι περιττός τότε εμφανίζεται μία μη μηδενική ολική στροφορμή και άρα εμφανίζεται μία μαγνητική διπολική ροπή.

Ο προσανατολισμός του διανύσματος αυτού στο χώρο δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω της αρχής της αβεβαιότητας³. Η λύση σε αυτό ήρθε όταν οι Rabi, Bloch και Purcell παρατήρησαν ότι οι μαγνητικοί πυρήνες του υδρογόνου και του φωσφόρου μπορούσαν να απορροφήσουν ενέργεια και αργότερα να την απελευθερώσουν κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες που θα περιγραφούν παρακάτω.

Αλληλεπίδραση με εξωτερικό πεδίο

Αν θεωρήσουμε ότι μ είναι η μαγνητική ροπή κάποιου ατόμου και S είναι το spin του τότε αυτά τα δύο μεγέθη συνδέονται με την σχέση:

$$\Rightarrow \mu = \gamma S$$

όπου γ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος, χαρακτηριστικό μέγεθος του κάθε ατόμου.

Το spin που σχετίζεται με τον πυρήνα, είναι κβαντισμένο μέγεθος. Άρα και το μέτρο του αλλά και η γωνία του είναι επίσης κβαντισμένα. Γι'αυτό συμβολίζουμε: $S = m\hbar$, όπου m ονομάζεται μαγνητικός κβαντικός αριθμός και παίρνει τιμές από $-S$ έως S . Επίσης, το spin και η μαγνητική ροπή μπορούν να χωριστούν σε τρεις συνιστώσες του καρτεσιανού χώρου, την x , την y και την z . Επομένως, η μαγνητική ροπή του ατόμου για την συνιστώσα z είναι:

$$\Rightarrow \mu_z = \gamma S_z = \gamma m\hbar$$

Όταν έχουμε ένα πλήθος από ίδια στοιχειώδη σωματίδια τότε οι ροπές αθροίζονται. Η συνισταμένη όλων των ροπών ονομάζεται μαγνήτιση (\mathbf{M}), και είναι αυτο το σήμα (MR) που μετρείται στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Οι πυρήνες που έχουν ζυγό μαζικό αριθμό θεωρούνται αφόρτιστοι ενώ οι πυρήνες με περιττό μαζικό αριθμό θεωρούνται φορτισμένοι [25], και παράγουν το μετρούμενο σήμα MR.

Για χάρην απλούστευσης, από εδώ και κάτω θα θεωρήσουμε πυρήνες, όπως του υδρογόνου, που έχουν περιττό μαζικό αριθμό και ροπή ίση με $1/2$. Αυτοί οι πυρήνες έχουν δύο δυνατές καταστάσεις, για $m=1/2$ και για $m=-1/2$. Αναφερόμαστε σε αυτές συνήθως ως spin-up και spin-down αντίστοιχα. Οι δύο καταστάσεις αυτές, και σε απουσία κάποιου εξωτερικού ηλεκτρομαγνητικού πεδίου, στην θερμοδυναμική ισορροπία είναι τυχαίες στο χώρο και η συνολική μαγνήτιση είναι μηδενική αφού αλληλοεξουδετερώνονται. Επίσης, η ενέργεια η οποία εκλείπει είναι μηδενική καθώς δεν έχουμε μεταπτώσεις από την μία ενεργειακή κατάσταση στην άλλη.

Όταν, όμως εφαρμοστεί ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, έστω B_0 , τότε οι πυρήνες των ατόμων τείνουν να ευθυγραμμίσουν την μαγνήτιση τους με αυτή του πεδίου B_0 και, πλέον, στη θερμοδυναμική ισορροπία στο πλήθος αυτών των σωματιδίων εμφανίζεται μία μαγνήτιση.

³ Η **αρχή της αβεβαιότητας** είναι βασικό αξίωμα της Κβαντικής Μηχανικής που διατυπώθηκε για πρώτη φορά το 1927 από τον Werner Heisenberg. Σύμφωνα με την αρχή της αβεβαιότητας είναι αδύνατο να μετρηθεί ταυτόχρονα και με ακρίβεια, ούτε πρακτικά, ούτε και θεωρητικά η θέση και η ταχύτητα, ή ορμή, ενός σωματίου.

Η ενέργεια της μαγνητικής ροπής ενός πυρήνα υπό την επίδραση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B_0 εκφράζεται από την σχέση:

$$\Rightarrow E = -\mu B_0$$

Η οποία σχέση αν αναλυθεί στις τρεις συνιστώσες του καρτεσιανού χώρου γίνεται:

$$\Rightarrow E = -\mu_x B_{0x} - \mu_y B_{0y} - \mu_z B_{0z}$$

Στην εφαρμογή του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού συνήθως επιλέγετε σαν άξονας εφαρμογής του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου ο άξονας των z . Άρα τελικά:

$$\Rightarrow E = -\mu_z B_0 = -\gamma \hbar B_0$$

Μετά την εφαρμογή του B_0 , οι δύο καταστάσεις του πυρήνα, spin-up και spin-down, αντιστοιχούν στην ευθυγράμμιση της μαγνήτισης του πυρήνα αντιπαράλληλα και παράλληλα, αντίστοιχα, με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο.

Στο σημείο αυτό, πρέπει να αναφερθεί ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό των πυρήνων ευθυγραμμίζεται με το μαγνητικό πεδίο. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της εφαρμογής πεδίου 0,1T (Tesla) όπου ευθυγραμμίζεται μόλις ένας πυρήνας στο εκατομμύριο. Για το λόγο αυτό το πεδίο που εφαρμόζεται πρέπει να έχει ικανοποιητική ένταση, με συνηθέστερες να είναι τα 1.5T, 3T και πιο πρόσφατα 7T ενώ στο εγγύς μέλλον αναμένεται να εισαχθούν μαγνητικά πεδία με ένταση 9T, που αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο.

Εάν το γ είναι θετικό, όπως ισχύει για το άτομο του υδρογόνου, τότε για $m=1/2$ αντιστοιχεί η χαμηλότερη ενεργειακή κατάσταση. Η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων, στον άξονα των z , είναι:

$$\Rightarrow \Delta E = E_{m=1/2} - E_{m=-1/2} = \gamma \hbar B_0$$

Η διαφορά αυτή οδηγεί σε μία μικρή πόλωση προς την χαμηλή ενεργειακή κατάσταση. Δηλαδή, τελικά, η μαγνήτιση έχει την κατεύθυνση του B_0 .

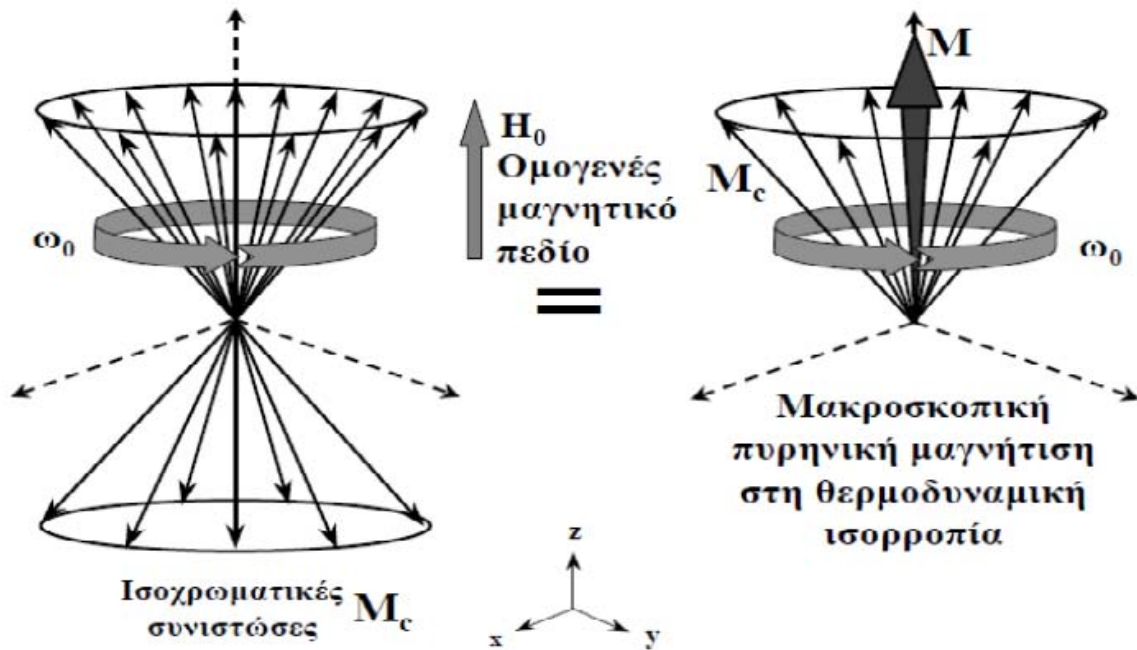
Μετάπτωση – Συχνότητα Larmor

Αναφέρθηκε ότι στην εφαρμογή ενός εξωτερικού στατικού μαγνητικού πεδίου, B_0 , οι ενεργοί MR πυρήνες, οι πυρήνες δηλαδή με περιττό μαζικό αριθμό, έχουν την τάση να ευθυγραμμίζουν την μαγνητική τους ροπή με τις δυναμικές γραμμές του πεδίου αυτού. Στην πραγματικότητα, όμως, οι πυρήνες αυτοί, λόγω του spin που τα χαρακτηρίζει, εκτελούν μία περιστροφική κίνηση γύρω από το B_0 (τον άξονα των z όταν το πεδίο εφαρμόζεται σε αυτόν τον άξονα) που μοιάζει με αυτό του σχήματος 2.1 και ονομάζεται μετάπτωση.

Η συχνότητα της μετάπτωσης, η συχνότητα δηλαδή της περιστροφής των πρωτονίων γύρω από το B_0 , είναι ανάλογη αυτού του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B_0 και δίνεται από την εξίσωση Larmor:

$$\Rightarrow \omega_0 = \gamma B_0$$

Επειδή το γ είναι χαρακτηριστικός αριθμός του κάθε ατόμου, όλα τα πρωτόνια των ίδιων ατόμων μεταπίπτουν στην ίδια συχνότητα Larmor ω_0 . Για παράδειγμα, αν, σε ένα πεδίο έντασης $B_0 = 3T$, μπορούσαμε να μετρήσουμε το σύνολο της μαγνήτισης που περιστρέφεται με συχνότητα $\omega_0 = 127.701MHz$, που αντιστοιχεί στον γυρομαγνητικό λόγο του υδρογόνου ($\gamma = 42.57MHz/T$), τότε θα βρίσκαμε την πυκνότητα των ατόμων του υδρογόνου στην μετρούμενη περιοχή. Στην πραγματικότητα, όμως, η μέτρηση αυτή στον άξονα των z είναι αδύνατη λόγω του ισχυρού μαγνητικού πεδίου που εφαρμόστηκε.



Σχήμα 2.1: Συνολική Μαγνήτιση M , ισοχρωματικές M_c και γωνιακή ταχύτητα Larmor ω_0 από μικροσκοπική σε μακροσκοπική κλίμακα. [26]

Ηλεκτρομαγνητικό πεδίο B_1

Για να αποφευχθεί αυτό, και η μέτρηση της μαγνήτισης να γίνει εφικτή, εφαρμόζεται ένα δεύτερο ασθενέστερο μαγνητικό πεδίο, B_1 , κάθετο στη μαγνήτιση \vec{M} που προκαλείται λόγω του B_0 . Το B_1 , συνήθως ονομάζεται παλμός ραδιοσυχνότητας ή παλμός RF γιατί ασκείται για ένα πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Είναι φανερό ότι για να παραμείνει το B_1 κάθετο στο διάνυσμα της μαγνήτισης \vec{M} που προκαλείται λόγω του B_0 , το οποίο \vec{M} περιστρέφεται με συχνότητα ω_0 , τη συχνότητα Larmor, πρέπει και το B_1 να περιστρέφεται επίσης με συχνότητα ω_0 . Επομένως, επειδή οι πυρήνες διαφορετικών ατόμων περιστρέφονται με διαφορετική συχνότητα ω_0 , με την εφαρμογή του B_1 μπορούν να στραφούν μόνο οι πυρήνες συγκεκριμένου ατόμου ανάλογα με την ω_0 συχνότητα περιστροφής του B_1 που επιλέγετε. Αυτό το φαινόμενο, την αναγκαιότητα, δηλαδή, το B_1 να περιστρέφεται με την ίδια συχνότητα ω_0 που περιστρέφεται και ο πυρήνας γύρω από το B_0 , είναι το φαινόμενο του συντονισμού στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό. Συνήθως επιλέγονται οι πυρήνες του υδρογόνου αφού βρίσκονται σε αφωνία στο ανθρώπινο σώμα.

Το πεδίο αυτό, εκμεταλλευόμενο την "τάση" των πρωτονίων να ευθυγραμμίζουν τη μαγνητική τους ροπή με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, στρέφουν την μαγνήτιση κατά $\Delta\theta$ γωνία:

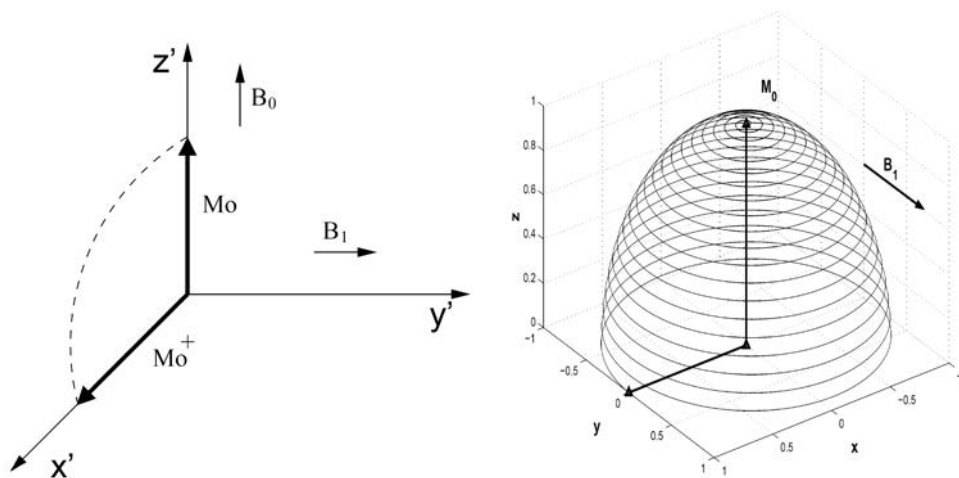
$$\Rightarrow \Delta\theta = \gamma B_1 t$$

όπου $d\theta/dt = \omega_1$ αντιστοιχεί στην συχνότητα Larmor για το πεδίο B_1 .

Από τη στιγμή που σχηματίζεται αυτή η γωνία $\Delta\theta$ το καινούριο διάνυσμα \vec{M} της μαγνήτισης που προκύπτει από τον συνδυασμό των B_0 και B_1 , μπορεί να αναλυθεί σε δύο συνιστώσες, την M_z ή διαμήκη μαγνήτιση και την M_{xy} ή εγκάρσια μαγνήτιση. Σε αυτό έχει γίνει η υπόθεση ότι το επίπεδο x-y-z είναι

κατάλληλο ώστε το πεδίο B_0 να εφαρμόζεται στον άξονα z και το B_1 στο επίπεδο x - y . Αν υποθεθεί ένα καινούριο σύστημα συντεταγμένων το οποίο θα περιστρέφεται γύρω από τον άξονα των z με συχνότητα ω_0 και ονομαστεί x' - y' - z' , τότε στο σύστημα αυτό απλοποιούνται η μελέτη και η περιγραφή της κίνησης του διανύσματος της ολικής μαγνήτισης M_0 .

Σκοπός του πεδίου B_1 είναι να στρέψει τη συνολική μαγνήτιση κατά $\Delta\theta$ ώστε να εμφανιστεί εγκάρσια μαγνήτιση, M_{xy} , στο επίπεδο x - y όπου μπορούμε να τη μετρήσουμε απουσία του B_0 που βρίσκεται στον άξονα των z . Μάλιστα, για γωνία $\Delta\theta$ ίση με 90° έχουμε το μέγιστο δυνατό μέτρο αυτού του διανύσματος. Επειδή $\Delta\theta = \gamma B_1 t$, για να έχουμε την επιθυμητή γωνία, αρκεί να προσαρμόσουμε κατάλληλα την ένταση του πεδίου B_1 και τον χρόνο εφαρμογής του (σχήμα 2.2).



Σχήμα 2.2: Κίνηση της συνολικής μαγνήτισης, M_0 . Αριστερά, στο επίπεδο x' - y' - z' , κατά την διάρκεια εφαρμογής του παλμού RF. Δεξιά, στο επίπεδο x - y - z , μετά το πέρας της εφαρμογής του παλμού και μέχρι να επέλθει θερμοδυναμική ισορροπία. [27]

Στο επίπεδο x' - y' - z' η μαγνήτιση λόγω του B_0 είναι σταθερή, οπότε μπορούμε να μελετήσουμε την κίνηση του M_0 σχετικά απλά. Λόγω της φύσης που επιλέχθηκε το επίπεδο x' - y' - z' το B_1 είναι κάθετο στον άξονα z' άνα πάσα στιγμή και η συνολική μαγνήτιση τείνει να κάνει μία κυκλική κίνηση γύρω από το B_1 και κάθετη στον άξονα z' με συχνότητα $\omega_1 = \gamma B_1$, τη συχνότητα Larmor. Η κίνηση αυτή θα σταματήσει με το πέρας της εφαρμογής του παλμού RF που, όπως περιγράφηκε πριν, επιλέγεται να είναι όταν θα έχει διαγράψει γωνία 90 μοιρών.

Στο επίπεδο x - y - z , μετά το πέρας της εφαρμογής του παλμού, η M_0 κάνει μία σύνθετη κίνηση. Η πρώτη κίνηση οφείλεται στο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο B_0 και είναι κυκλική γύρω από τον άξονα εφαρμογής του B_0 με συχνότητα $\omega_0 = \gamma B_0$. Η δεύτερη κίνηση οφείλεται στο ότι με την παύση του παλμού RF τα πρωτόνια χάνουν τον συντονισμό τους με το B_1 και άρα μειώνεται το συνολικό τους spin στο επίπεδο x - y οπότε μειώνεται και η εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} . Έτσι, επιστρέφουν στην θερμοδυναμική τους ισορροπία, που, όπως περιγράφηκε πριν, στο πλήθος τους εμφανίζεται μία συνολική μαγνήτιση M_0 που έχει την κατεύθυνση του B_0 (σχήμα 2.2).

Χρονοι Αποκατάστασης T1, T2 και T2*

Το φαινόμενο αυτό, η επιστροφή δηλαδή των πυρήνων στην θερμοδυναμική τους ισορροπία, ονομάζεται χαλάρωση ή μαγνητική αποκατάσταση και είναι ένα χρονικά εξελισσόμενο φαινόμενο. Κατά την διάρκεια του φαινομένου, τα πρωτόνια χάνουν ενέργεια και μεταπίπτουν από την κατάσταση υψηλής ενέργειας ($m=-\frac{1}{2}$) στην κατάσταση χαμηλής ενέργειας ($m=\frac{1}{2}$). Η ενέργεια που εκλύεται απορροφάται από το μοριακό περιβάλλον του πυρήνα.

Σε χρόνο T1, όπως συνηθίζεται να συμβολίζεται, το μέτρο της διαμήκουσ μαγνήτισης M_z έχει ανακτήσει το 63% της μέγιστης τιμής που μπορεί να λάβει. Ο χρόνος αυτός εξαρτάται μόνο από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 και την θερμοκρασία κατά την διάρκεια των μετρήσεων. Για βιολογικούς ιστούς κυμαίνεται από 100ms έως 3000ms για μαγνητικό πεδίο B_0 έντασης 1.5T.

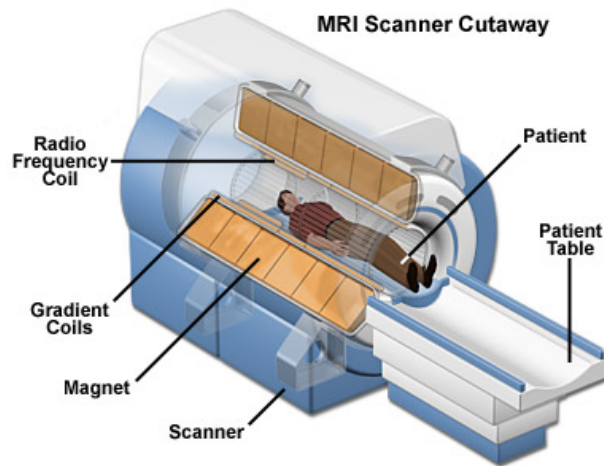
Σε χρόνο T2 η μαγνήτιση M_{xy} μηδενίζεται. Αυτό αντιστοιχεί σε απώλεια 37% της αρχικής τιμής του μέτρου του διανύσματος του. Για βιολογικούς ιστούς ο χρόνος αυτός είναι σημαντικά μικρότερος από τον χρόνο T1. Η κύρια αιτία γι' αυτό είναι ότι στο επίπεδο x-y, μετά την παύση εφαρμογής του B_1 , οι πυρήνες αποσυγχρονίζονται σχετικά γρήγορα, λόγω της επίδρασης του μοριακού τους περιβάλλοντος, με αποτέλεσμα οι μαγνητικές ροπές των πυρήνων να αλληλοεξουδετερώνονται και η M_{xy} μηδενίζεται. Ο χρόνος T2 είναι ανεξάρτητος από το πεδίο B_0 και σταθερός από σύστημα σε σύστημα.

Σε αυτά έχει γίνει η υπόθεση ότι το στατικό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 είναι ομοιογενές. Στην πραγματικότητα, όμως, όλοι μαγνήτες εμφανίζουν ανομοιογένεια στις δυναμικές τους γραμμές. Επίσης, όλοι οι πυρήνες έχουν ανομοιογένειες στο μαγνητικό τους πεδίο λόγω του διαφορετικού χημικού περιβάλλοντος που βρίσκεται ο καθένας. Όταν ληφθούν και αυτές οι ανομοιογένειες υπόψη, τότε παρατηρείται ότι ακόμα και πυρήνες ίδιων ατόμων έχουν μία ελάχιστη διαφορά στην συχνότητα Larmor ω_0 . Αυτή η διαφορά είναι αρκετή ώστε ο πραγματικός χρόνος T2 στον οποίο μηδενίζεται η μαγνήτιση M_{xy} να μειωθεί αισθητά. Αυτός ο καινούριος πραγματικός χρόνος συμβολίζεται με $T2^*$ και αναφέρεται στην πραγματική διάρκεια αποκατάστασης της μαγνήτισης M_{xy} .

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση της ανομοιογένειας στα μαγνητικά πεδία αυτά. Οι πιο χαρακτηριστικοί από αυτούς είναι η χρήση του βαθμωτού πεδίου και η τεχνική echo-planar που θα γίνει αναφορά σε παρακάτω υποκεφάλαιο.

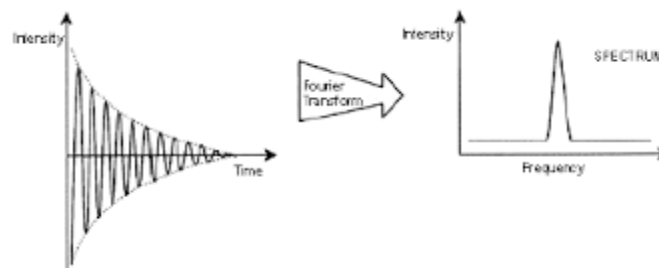
Μέτρηση Σήματος FID

Όπως φαίνεται και στο σχήμα 8, ένας τυπικός σαρωτής MRI αποτελείται από διαφορετικά πηνία. Όπως έδειξε ο Faraday, τα πηνία αυτά διαρρέονται από ρεύμα με αποτέλεσμα να παράγουν μαγνητικά πεδία. Μπορεί, όμως, να συμβεί και το αντίστροφο. Αν, δηλαδή, εφαρμοστεί εντός των σπειρών του πηνίου κάποιο μαγνητικό πεδίο, τότε δημιουργείται ένα ρεύμα στο πηνίο. Το ρεύμα αυτό είναι μετρήσιμο και είναι αυτό που μετριέται κατά την διάρκεια της σάρωσης.



Σχήμα 2.3: MRI-scanner. [145]

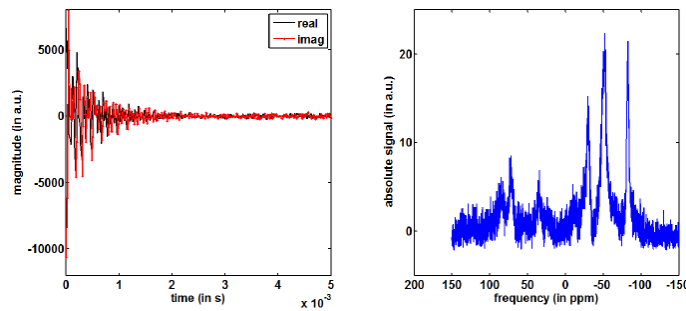
Μετά το πέρας της εφαρμογής του B_1 , το πηνίο που παράγει αυτόν τον παλμό (σχήμα 2.3, radio frequency coil) παύει να διαρρέεται από ρεύμα. Από εδώ και πέρα θα χρησιμοποιηθεί ως δέκτης. Στον δέκτη αυτό, λόγω της μαγνήτισης M_{xy} , θα εμφανιστεί ένα ρεύμα έντασης ανάλογο της έντασης της μαγνήτισης αυτής. Όσο η εγκάρσια μαγνήτιση M_z αυξάνεται, τόσο η διαμήκης μαγνήτιση M_{xy} μειώνεται. Επίσης, η M_{xy} μειώνεται λόγω του αποσυντονισμού των πυρήνων. Οπότε, τελικά, λαμβάνεται ένα ηλεκτρικό σήμα (σχήμα 2.4) το οποίο έχει μία μέγιστη αρχική τιμή ανάλογη του μέτρου του διανύσματος της συνολικής μαγνήτισης M_0 και μειώνεται εκθετικά στο χρόνο μέχρι να μηδενιστεί σε χρόνο T_2 . Το σήμα αυτό ονομάζεται ελεύθερη απόσβεση επαγωγής (Free Induction Delay - FID).



Σχήμα 2.4: FID σήμα(αριστερά) και ανάλυση Fourier του σήματος αυτού(δεξιά) σε ομοιογενές μαγνητικό πεδίο. [28]

Στην ιδανική περίπτωση, όπου έχουμε ομοιογενές μαγνητικά πεδία, τότε η συχνότητα του σήματος αυτού είναι ίση με την συχνότητα Larmor ω_0 ενώ δεν υπάρχουν σήματα σε άλλες συχνότητες (σχήμα 2.4). Σε ανομοιογενές, όμως, πεδίο ο χρόνος μηδενισμού του σήματος μειώνεται σημαντικά ενώ ταυτόχρονα εμφανίζονται σήματα σε άλλες συχνότητες πέραν της ω_0 (σχήμα 2.5).

Αφού ληφθεί το FID σήμα, έχουμε πλέον την πληροφορία που χρειαζόμαστε. Έχουμε, δηλαδή, το πλάτος του σήματος που είναι ανάλογο της μαγνήτισης όπου η μαγνήτιση είναι ανάλογη του πλήθους των πυρήνων υδρογόνου, τον χρόνο T_1 καθώς και τον χρόνο T_2 . Αυτό, όμως, μας δίνει πληροφορία για ολόκληρη την μετρούμενη περιοχή, ενώ δεν έχουμε καθόλου χωρική πληροφορία.



Σχήμα 2.5: FID σήμα(αριστερά) και ανάλυση Fourier του σήματος αυτού(δεξιά) σε ανομοιογενές μαγνητικό πεδίο. [29]

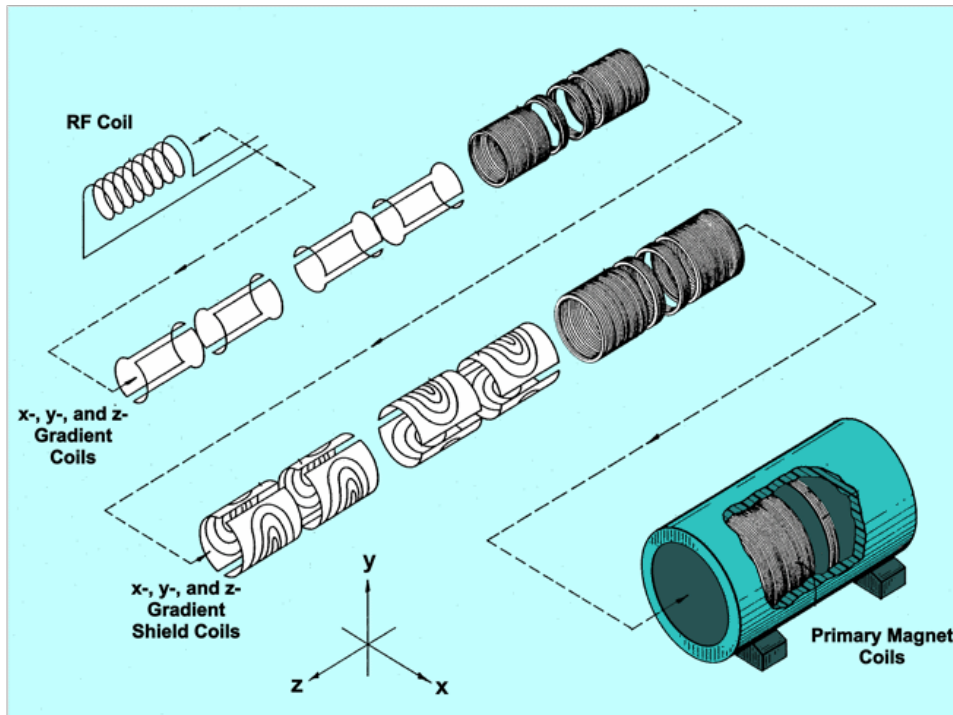
Βαθμωτό Μαγνητικό Πεδίο

Το βαθμωτό πεδίο είναι, ίσως, ο πιο εξελιγμένος τεχνολογικά εξοπλισμός σε έναν MRI-scanner [30]. Το 1993, οι Mansfield [31] και Lauterbur [32] περιέγραψαν, ξεχωριστά ο καθένας, μία ιδέα ώστε να κωδικοποιήσουν χωρικά την θέση των πυρήνων του υδρογόνου μέσα στην μετρούμενη περιοχή. Η ιδέα αυτή περιελάμβανε την εφαρμογή ενός βαθμωτού πεδίου (σχήμα 2.3: gradient coil) και ήταν αυτή που τους χάρισε το βραβείο Nobel το 2003.

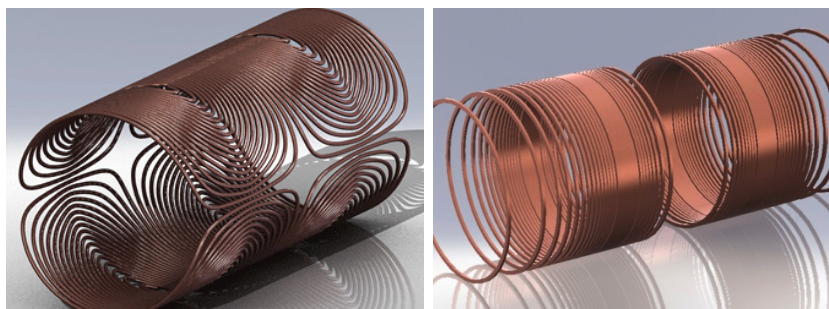
Για να γίνει αντιληπτός ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί το βαθμωτό πεδίο απαιτούνται εξειδικευμένες γνώσεις στην ηλεκτρομαγνητική θεωρία. Σκοπός του είναι να δημιουργήσει διαφορετικό συνολικό μαγνητικό πεδίο σε κάθε σημείο στο χώρο. Με αυτόν τον τρόπο τα άτομα του υδρογόνου που έρχονται από διαφορετικά σημεία στο χώρο θα έχουν διαφορετική συχνότητα Larmor. Το σήμα FID που θα ληφθεί θα έχει σήματα από τις συχνότητες αυτές και όταν αναλυθεί κατάλληλα η κάθε συχνότητα θα αντιστοιχεί σε ένα διαφορετικό σημείο στο χώρο.

Προκειμένου να το πετύχει αυτό, το βαθμωτό πεδίο χρησιμοποιεί τρία διαφορετικά πηνία, ένα για τον κάθε άξονα στο καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων. Τα πηνία στους άξονες x και y είναι σχεδόν πανομοιότυπα με μία διαφορά 90 μοιρών στη γωνία. Στο κάθε πηνίο υπάρχει μία συστοιχία (σχήμα 2.6) η οποία είναι υπεύθυνη να δημιουργεί ένα αρνητικό και ένα θετικό μαγνητικό πεδίο κατά μήκος του κάθε άξονα και μία η οποία όταν διαρρέεται από ρεύμα παράγει ένα διαφορετικό πεδίο σε κάθε επίπεδο του χώρου. Η δεύτερη συστοιχία έχει πάρει πολλές μορφές με την βέλτιστη να είναι ακόμα υπό έρευνα. Η επίδοση των βαθμωτών πεδίων εξαρτάται από την επίτευξη μέγιστου πλάτους, που καθορίζει τη μέγιστη χωρική ανάλυση (πάχος φετών και οπτικό πεδίο). Ακόμη, η επίδοση τους εξαρτάται από την ταχύτητα, που απαιτείται για τη μετατροπή του πεδίου κλίσης, καθώς και τη γραμμικότητα του πεδίου στην περιοχή ανίχνευσης. Μία τυπική τέτοια συστοιχία για τους άξονες x,y και z φαίνεται στο σχήμα 2.7.

Αυτό το πλέγμα του βαθμωτού πεδίου δίνει την δυνατότητα στον χρήστη να επιλέξει το μαγνητικό πεδίο που θα ασκείται σε κάθε σημείο του χώρου. Μία χρήση αυτού είναι για να διορθώσει τις ανομοιογένειες των μαγνητικών πεδίων του B_0 καθώς και τις ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο των πυρήνων λόγω του χημικού περιβάλλοντος τους, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Κυρίως, όμως, χρησιμοποιείται για την χωρική κωδικοποίηση της πληροφορίας της εικόνας.



Σχήμα 2.6: Συστοιχίες των βαθμωτών πεδίων και τοποθέτηση τους στον σαρωτή. [33]



Σχήμα 2.7: Αριστερά: x και y βαθμωτά πεδία. Δεξιά: z βαθμωτό πεδίο. [34] [35]

Διόρθωση Ανομοιογένειας Μαγνητικού Πεδίου

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το στατικό μαγνητικό πεδίο B_0 παρουσιάζει ανομοιογένειες, όπως επίσης, ανομοιογένειες παρουσιάζει το μαγνητικό πεδίο των πυρήνων λόγω του χημικού περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται. Αποτέλεσμα αυτού είναι ο χρόνος $T2^*$ να είναι τόσο μικρός ώστε να μην μπορεί να μετρηθεί το σήμα FID που παράγει η εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} .

Οι ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο λόγω του χημικού περιβάλλοντος των πυρήνων δεν μπορούν να διορθωθούν λόγω της μεγάλης ταχύτητας με την οποία μεταβάλλονται. Οι ανομοιογένειες, όμως, λόγω του πεδίου B_0 παραμένουν σταθερές στο χρόνο και γι'αυτό μπορούν να διορθωθούν. Μια πρώτη προσπάθεια διόρθωσης αυτού έγινε με την χρήση του βαθμωτού πεδίου. Με κατάλληλη επιλογή του μαγνητικού πεδίου σε κάθε σημείο στο χώρο μπορεί να επιτευχθεί ακύρωση των ανομοιογενειών αυτών και ο χρόνος $T2^*$ να πλησιάσει τον $T2$, οπότε και μπορεί να μετρηθεί. Με την εφαρμογή της

ακολουθίας αυτής, όμως, χάνουμε την δυνατότητα να κωδικοποιήσουμε την χωρική πληροφορία.

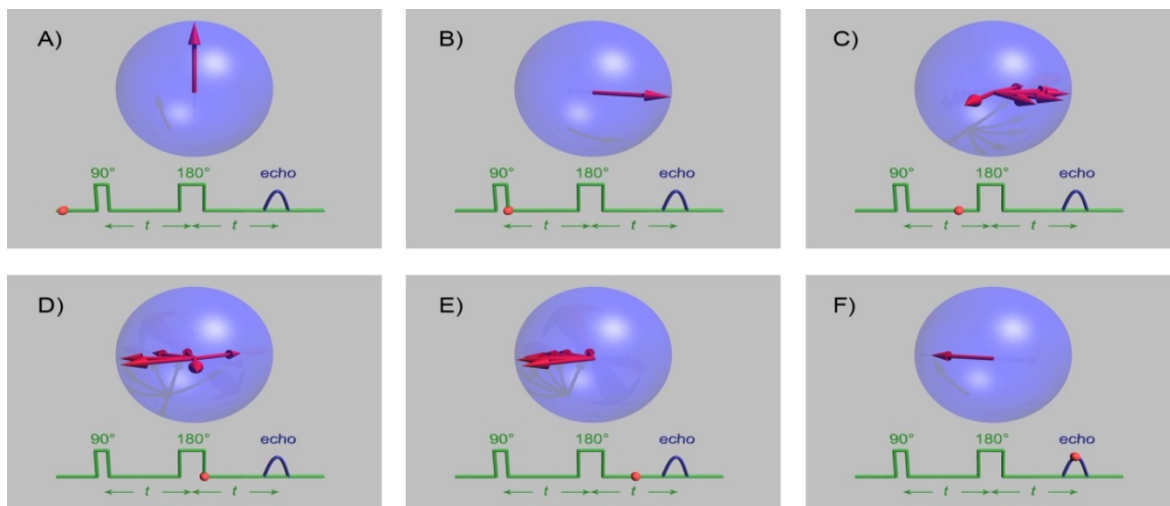
Η πραγματική επανάσταση ήρθε από τον Mansfield όταν, στα τέλη της δεκαετίας του 70', μίλησε για την τεχνική echo-planar. Στην τεχνική αυτή, γνωρίζοντας ότι οι πυρήνες των υδρογόνων έχουν ελάχιστα διαφορετική συχνότητα Larmor μεταξύ τους, γίνεται η εξής υπόθεση:

-Έστω δύο πυρήνες, έστω υδρογόνου, ο A και ο B, που βρίσκονται υπό την επίδραση ενός μαγνητικού πεδίου B_0 (σχήμα 2.8.A)

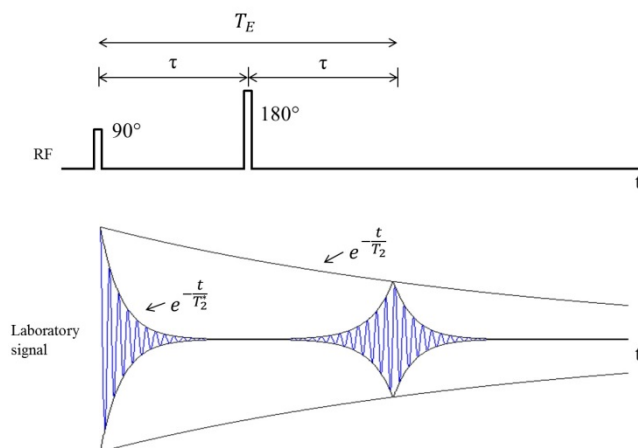
-Έστω ο A έχει ω_0 και ο B έχει ω_0' συχνότητες Larmor λόγω του πεδίου B_0 , με $\omega_0 > \omega_0'$.

Τότε, με την εφαρμογή του παλμού RF (σχήμα 2.8.B) οι δύο πυρήνες θα είναι σε φάση, δηλαδή, θα βρίσκονται στο ίδιο σημείο στο μεταπτωτικό μονοπάτι γύρω από το B_0 . Με την παύση της εφαρμογής του παλμού, οι δύο πυρήνες θα αρχίσουν να περιστρέφονται με τη διαφορετική συχνότητα Larmor που έχει ο καθένας. Σχετικά σύντομα θα υπάρξει αποσυντονισμός τους (σχήμα 2.8.C), διότι το spin του πυρήνα A θα βρεθεί μπροστά στο μεταπτωτικό μονοπάτι γύρω από το πεδίο B_0 σε σχέση με τον πυρήνα B. Όταν γίνει αυτό, σε χρόνο $T2^*$, η M_{xy} θα μηδενιστεί. Αν μετά από χρόνο t από την παύση εφαρμογής του παλμού RF εφαρμοστεί ένας παλμός ακόμα, ο οποίος θα στρέψει την μαγνήτιση κατά 180° (σχήμα 2.8.D), τότε, το spin του A θα βρεθεί πίσω στο μεταπτωτικό μονοπάτι σε σχέση με αυτό του B, και λόγω του ότι $\omega_0 > \omega_0'$ το spin του A θα αρχίσει να πλησιάζει το B (σχήμα 2.8.E) μέχρι μετά από χρόνο ακριβώς t από την εφαρμογή του παλμού 180° να το "βρει" και να επέλθει συντονισμός ξανά (σχήμα 13.F).

Μετά από χρόνο $TE=2t$ (time echo) οι δύο πυρήνες θα επανασυντονιστούν με αποτέλεσμα να υπάρξει μία εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} η οποία θα παρουσιάσει ένα ρεύμα στο πηνίο RF που τώρα λειτουργεί ως πομπός. Το ρεύμα αυτό, που όπως εξηγήθηκε προηγουμένως είναι το σήμα FID, έχει την μορφή του σχήματος 2.9. Το πλάτος του σήματος έχει μειωθεί εκθετικά και ανάλογα του $T2$ διότι η συνολική μαγνήτιση M_0 προσανατολίζεται προς το πεδίο B_0 όπως δείχθηκε στο σχήμα 2.2.



Σχήμα 2.8:Κίνηση συνολικής Μαγνήτισης M_0 με την εφαρμογή παλμού 180° μετά την εφαρμογή παλμού 90° . [146]



Σχήμα 2.9: FID σήμα με την εφαρμογή του παλμού 180°. [36]

Η ακολουθία που μόλις περιγράφηκε ονομάζεται ακολουθία spin echo. Η σημασία της εγείρετε στο γεγονός ότι κάνει την εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} επανεμφανίσιμη. Οπότε μπορούμε να την ξαναμετρήσουμε, αυξάνοντας το ποσοστό Signal-to-Noise⁴, δηλαδή την ακρίβεια της εικόνας. Επίσης κάνει εφικτή την χρήση του ίδιου πηνίου για την παραγωγή του παλμού RF και την λήψη του σήματος FID καθώς συμβαίνουν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

2.2 Παραγωγή Εικόνας

Η παραγωγή της εικόνας γίνεται σε τρία στάδια. Πρώτα επιλέγεται η επιθυμητή τομή προς απεικόνιση. Έπειτα, το σήμα κωδικοποιείται πρώτα κατά μήκος των γραμμών (κωδικοποίηση φάσης) και μετά κωδικοποιείται κατά μήκος των στηλών (κωδικοποίηση συχνότητας).

Επιλογή Επιθυμητής Τομής

Εφαρμόζοντας το κατάλληλο βαθμωτό πεδίο, όπως περιγράφηκε στο υποκεφάλαιο 2.1, επηρεάζουμε το μαγνητικό πεδίο κατά μήκος κάποιου επιθυμητού άξονα. Κατά μήκος του άξονα αυτού, οι συχνότητες Larmor μεταβάλλονται γραμμικά. Οπότε, επιλέγοντας κατάλληλο παλμό RF μπορούμε να επηρεάσουμε μόνο μία συγκεκριμένη "φέτα". Η φέτα αυτή θα έχει πάχος ανάλογο του εύρους ζώνης του παλμού RF που επιλέχθηκε καθώς και ανάλογο της κλίσης του βαθμωτού πεδίου που καθορίζει τη διαφορά στη συχνότητα μετάπτωσης που θα υπάρχει κατά μήκος του άξονα αυτού. Η κλίση αυτή, επίσης, επιλέγεται. (σχήμα 2.10)

Κωδικοποίηση Φάσης

Αφού γίνει η επιλογή της τομής και αφού γίνει εκπομπή του παλμού RF, μπορούμε να φανταστούμε την τομή προς απεικόνιση ως ένα δυδιάστατο πίνακα που εκτείνεται κατά μήκος του επιπέδου x-y, αν επιλέχθηκε η τομή στον άξονα των z. Όλα τα spin των πυρήνων του υδρογόνου στον πίνακα αυτό κινούνται ταυτόχρονα στο μεταπτωτικό μονοπάτι γύρω από το B_0 , είναι,

⁴ **Signal-to-noise ratio** είναι μέτρο που χρησιμοποιείται για να δηλώσει το ποσοστό θορύβου που υπάρχει σε ένα μετρούμενο σήμα. Όσο μεγαλύτερο είναι σημαίνει ότι έχουμε μεγαλύτερη ισχύ πραγματικού σήματος σε σχέση με το σήμα λόγω θορύβου.

δηλαδή, συμφασικά. Προκειμένου να διαχωρίσουμε από πιο σημείο του άξονα του y προέρχεται η κάθε μαγνήτιση, αρκεί να μεταβάλλουμε ελάχιστα τη φάση κατά μήκος του άξονα αυτού. Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή κατάλληλου βαθμωτού πεδίου στον άξονα αυτό. Το βαθμωτό πεδίο ενεργοποιείται για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, ικανό να αλλάξει την φάση της κάθε γραμμής του πίνακα. Μετά την παύση του, τα spin σε κάθε γραμμή του πίνακα είναι συμφασικά ενώ η κάθε γραμμή έχει μία διαφορά φάσης με όλες τις άλλες.

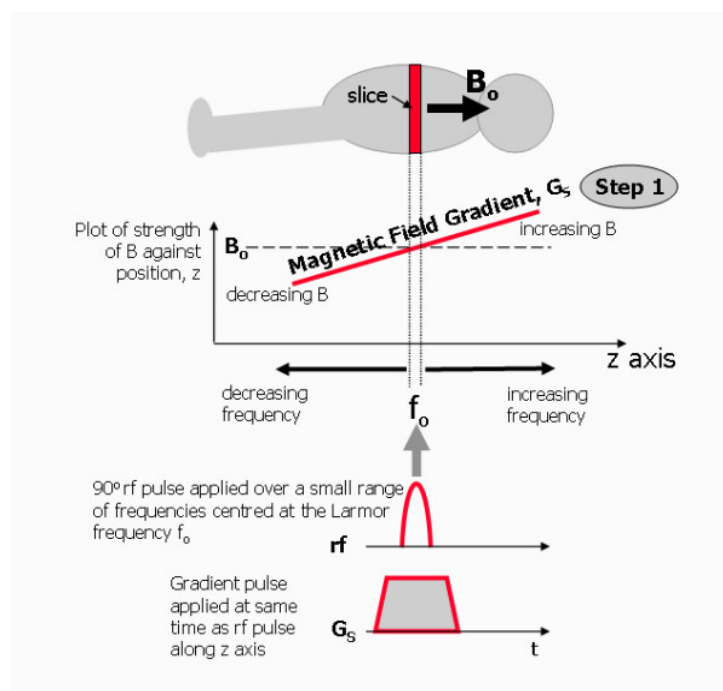
Κωδικοποίηση Συχνότητας

Τέλος, λείπει να κωδικοποιηθούν κάπως οι στήλες του πίνακα για να έχουμε πλήρη έλεγχο της προέλευσης της κάθε μαγνήτισης. Αυτό επιτυγχάνεται με το τρίτο και τελευταίο βαθμωτό πεδίο. Το πεδίο αυτό, αφού επιλεγεί κατάλληλη κλίση του, μένει ενεργοποιημένο καθ'όλη την διάρκεια της ανάγνωσης. Με τον τρόπο αυτό αλλάζει η συχνότητα Larmor των πυρήνων του υδρογόνου της κάθε στήλης έτσι ώστε σε κάθε στήλη να έχουν ίδια συχνότητα και κάθε στήλη να έχει ελάχιστα διαφορετική συχνότητα Larmor από τις υπόλοιπες.

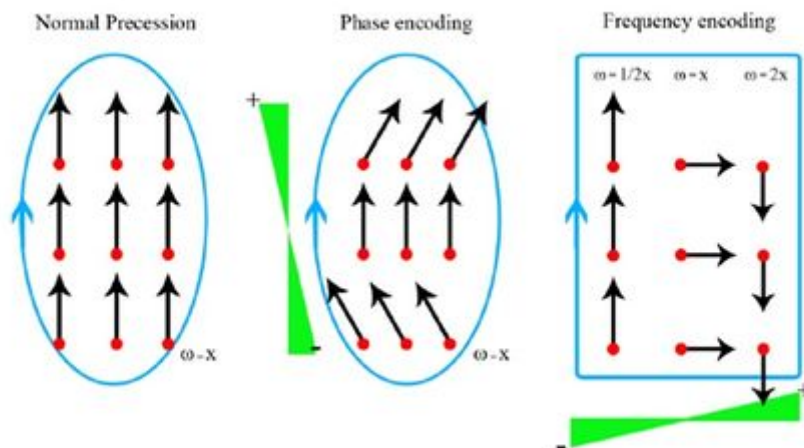
Έτσι, στο μετρούμενο σήμα FID, έχουμε σήματα με διαφορετικές φάσεις, που προδίδουν σε ποιά γραμμή του πίνακα παράχθηκαν, και σήματα με διαφορετικές συχνότητες Larmor, που προδίδουν σε ποιά στήλη του πίνακα παράχθηκαν.

K-space

Ο K-χώρος ή K-space είναι ένας χώρος όπου αποθηκεύονται τα δεδομένα που συλλέγονται από το σήμα MR. Είναι ένα χωρικό πεδίο



Σχήμα 2.10: Επιλογή τομής στον άξονα των z , με την επιλογή παλμού RF με κέντρο την συχνότητα f_0 και ταυτόχρονη ενεργοποίηση του z -βαθμωτού πεδίου. [147]



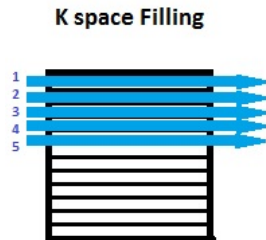
Σχήμα 2.11: Ο τρόπος που επηρεάζονται τα spin των πρωτονίων στην κάθε φάση της κωδικοποίησης. [143]

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. Απαιτούνται πολλές επαναλήπτικές σαρώσεις στην ίδια τομή με διαφορετικές τιμές κλίσεις των πεδίων x και y , αν επιλεγθεί ο άξονας των z ως άξονα τομής, για να γεμίσει ο πίνακας του K-space. Η διαφορά στο χρόνο που έχει η μία σάρωση από την επόμενη θα ονομαστεί TR (Time Repetition).

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 και 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.

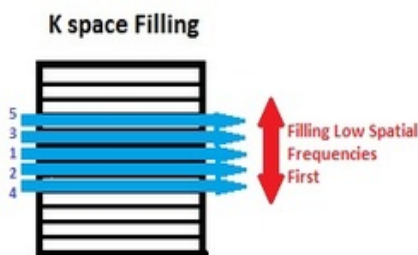
Οι γραμμές του K-space μπορούν να συμπληρωθούν με διάφορους τρόπους. Ανάλογα με τον τρόπο που επιλέγεται έχουμε και διαφορετική ταχύτητα συμπλήρωσης. Οι ακολουθίες παλμών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι γραμμική, κεντρική, ελλειπτική ή ακτινική ακολουθία.

Επισης, μπορεί να γεμίσει από πάνω προς τα κάτω ή αντιστροφα, ή ακομα και από αριστερά προς τα δεξιά ή αντίστροφα. Τέλος, ο K-space είναι συμμετρικός ως προς και τους δύο άξονες, κάτι που ονομάζεται συζυγής συμμετρία και η εκμετάλλευση της οδηγεί σε ακόμα πιο γρήγορες σαρώσεις.



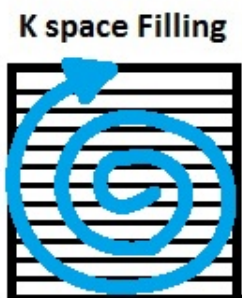
Γραμμική:

Στη γραμμική συμπλήρωση ο K-space πίνακας γεμίζει γραμμή-γραμμή με την σειρά. [37]



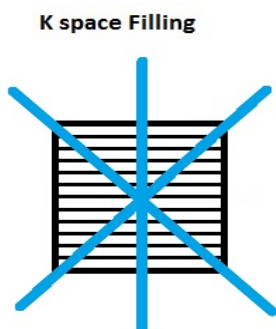
Κεντρική:

Στην κεντρική συμπλήρωση του K-space γεμίζουν πρώτα οι μεσαίες γραμμές που συνδέονται με τα σήματα με μεγάλο πλάτος και μετά προχωράει προς τις εξωτερικές γραμμές. [37]



Ελλειπτική:

Στην ελλειπτική συμπλήρωση, ο K-space πίνακας γεμίζει σπειρωειδώς ξεκινώντας από το κέντρο και συνεχίζοντας προς τις περιφέρειες. [37]



Ακτινική:

Στην ακτινική συμπλήρωση, ο K-space πίνακας γεμίζει ακτινικά σαν να γεμίζει κομμάτια πίτας. Αυτός ο τρόπος χρησιμοποιείται για να μειωθεί ο θόρυβος λόγω κίνησης του υποκειμένου. [37]

Κατά την διάρκεια της ανάγνωσης, 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 σάρωση. 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 των y , αν επιλεγθεί ο άξονας των z για άξονα τομής και ο άξονας των y για άξονα κωδικοποίησης συχνότητας. Το κέντρο ως προς τον άξονα των y του K-space, το οποίο χρονικά συμπληρώνεται μετά από χρόνο TE από την έλευση του παλμου 90° , όταν, δηλαδή, έχουμε επανασυντονισμό των spin, 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 μικρότερο. Τα τμήματα του σήματος τα οποία αντιστοιχούν σε μαγνητίσεις που υπολείπονται φάσης (rephasing) ή προπορεύονται φάσης (dephasing) καταγράφονται αντίστοιχα στην αριστερή ή τη δεξιά πλευρά του άξονα των y .

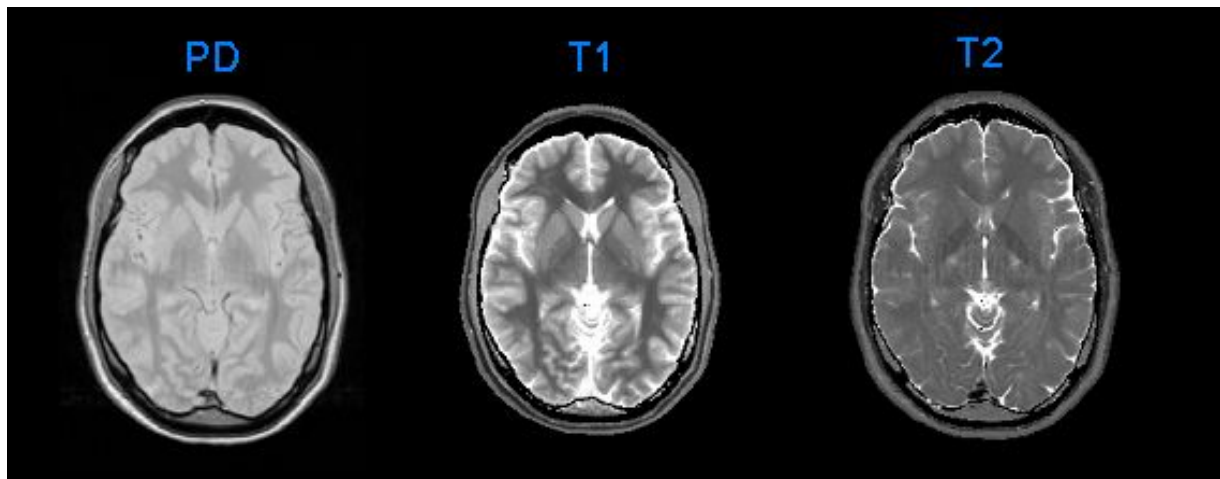
Όταν συμπληρωθεί ο K-space μετά από μια σειρά παλμών, αρκεί ένας αντίστροφος δυσδιάστατος μετασχηματισμός Fourier, για να πάρουμε την τελική εικόνα. Ο μετασχηματισμός αυτός αποκωδικοποιεί την χωρική προέλευση του σήματος από την φάση και τη συχνότητα, και από τον K-space (συχνότητα - φάση) πηγαίνει στην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

2.3 Αντιθέσεις

Οι βιολογικοί ιστοί αποτελούνται στο μεγαλύτερο ποσοστό τους από νερό. Κάθε μόριο νερού έχει δύο άτομα υδρογόνου. Ακόμα, οι βιολογικοί ιστοί αποτελούνται και από άλλα μόρια όπως λιπίδια, πρωτεΐνες κ.α., που έχουν μόρια με βάση τον άνθρακα. Τα μόρια αυτά έχουν, επίσης, άτομα υδρογόνου. Από εδώ και πέρα θα συγκριθούν μόνο το νερό με το λίπος αγνοώντας τις πρωτεΐνες και τα υπόλοιπα μόρια με συνδέσεις υδρογόνου για χάρη απλούστευσης (θα μπορούσε να συγκριθεί το νερό με οποιαδήποτε άλλη υδρογονούχα σύνδεση χωρίς βλάβη της γενικότητας). Οι χρόνοι αποκατάστασης του υδρογόνου στο νερό σε σχέση με το υδρογόνο του λίπους είναι διαφορετικοί λόγω του διαφορετικού χημικού τους περιβάλλοντος. Η διαφορά αυτή δημιουργεί μία αντίθεση στην εικόνα που παράγεται όταν αποκωδικοποιείται από το K-space. Η αντίθεση αυτή είναι που μας προσφέρει την δυνατότητα να διακρίνουμε διαφορές μεταξύ δύο γειτονικών περιοχών και άρα να δημιουργηθεί μία εικόνα. Οι βιολογικοί ιστοί με μικρό χρόνο T1 και μεγάλο χρόνο T2 δίνουν ισχυρότερο σήμα και το αντίστροφο. Άρα, στην παραγόμενη εικόνα θα έχουμε σημεία που περιέχουν ισχυρό σήμα, και θα εμφανίζονται λευκά, και σημεία που περιέχουν ασθενές σήμα, και θα εμφανίζονται πιο σκούρα.

T1 Αντίθεση

Η σταθερά επιμήκους μαγνητικής αποκατάστασης T1 του υδρογόνου στο λίπος είναι μικρότερη από αυτή του νερού και επομένως το διάνυσμα μαγνήτισης στα σημεία στο χώρο που υπάρχει λίπος ευθυγραμμίζεται με το κύριο μαγνητικό πεδίο B_0 γρηγορότερα σε σχέση με τα σημεία που υπάρχει κυρίως νερό. Μετά τον παλμό διέγερσης RF 90° οι διαμήκεις συνιστώσες της μαγνήτισης του λίπους και του νερού έχουν στραφεί στο εγκάρσιο επίπεδο. Με την παύση του παλμού, η αποκατάσταση της μαγνήτισης στο λίπος συμβαίνει πολύ γρήγορα. Στον ίδιο χρόνο που η μαγνήτιση του λίπους ευθυγραμμίστηκε με το πεδίο B_0 , η μαγνήτιση στο νερό δεν έχει προλάβει να ευθυγραμμιστεί ακόμα. Εκείνη την στιγμή, εφαρμόζεται ξανά η ακολούθια παλμών διέγερσης RF, και επομένως ενώ η μαγνήτιση του λίπους επαναλαμβάνει ακριβώς την ίδια κίνηση, η μαγνήτιση των πυρήνων του υδρογόνου στο νερό, που η συνολική μαγνήτιση τους M_0 έχει μία γωνία με τον άξονα των z, η διέγερση 90° θα προστεθεί σε αυτή τη γωνία. Τώρα, η M_{xy} για την μαγνήτιση του νερού παρέμεινε η ίδια αλλά η M_z άλλαξε κατεύθυνση και πρόσημο. Αυτό έχει ως συνέπεια, το λίπος να έχει υψηλό σήμα και να εμφανίζεται φωτεινό (άσπρο) και το νερό να έχει χαμηλότερο σήμα και εμφανίζεται σκοτεινό (μαύρο). Τέτοιες εικόνες ονομάζονται T1-weighted εικόνες. Στην πραγματικότητα, απαιτείται 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. (σχήμα 2.12-β)



Σχήμα 2.12: Αριστερά: PD-weighted εικόνα Μέση: T1-weighted εικόνα Δεξιά: T2-weighted εικόνα. [38]

T2 Αντίθεση

Ο T2 χρόνος χαλάρωσης των πυρήνων υδρογόνου στο λίπος είναι μικρότερος από αυτόν των πυρήνων υδρογόνου στο νερό, επομένως η εγκάρσια συνιστώσα μαγνητισμού M_{xy} στο λίπος διασπάται γρηγορότερα. Οι διαφορές αυτές στο χρόνο λαμβάνονται σε μια T2-weighted εικόνα. Οι πυρήνες του υδρογόνου στο νερό έχουν μεγαλύτερο χρόνο χαλάρωσης T2 και

γί'αυτό τα σημεία στο χώρο που αποτελούνται κυρίως από νερό έχουν υψηλό σήμα και φαίνονται άσπρα στην T2 εικόνα αντίθεσης. Αντίθετα, τα σημεία στο χώρο που έχουν κυρίως λίπος έχουν χαμηλό σήμα για τον αντίθετο λόγο, και στην εικόνα φαίνονται μαύρα. Οι εικόνες αυτές απαιτούν μεγάλο TR και μεγάλο TE τέτοιο ώστε και το νερό και το λίπος να έχουν χρόνο να ευθυγραμμιστούν με το κύριο μαγνητικό πεδίο. 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 [39]. (σχήμα 2.12-γ)

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 αντίθεση είναι πάντα παρούσα σε όλες τις εικόνες, μέχρι ένα σημείο. Με σκοπό να πετύχουμε PD-weighted εικόνα, οι επιδράσεις των T1 και T2 αντιθέσεων πρέπει να μειωθούν, έτσι ώστε η PD-weighted εικόνα να κυριαρχήσει. Ένα μεγάλο TR επιτρέπει και στους πυρήνες υδρογόνου στο λίπος και στους πυρήνες υδρογόνου στο νερό να ανακτήσουν πλήρως το διαμήκη μαγνητισμό τους, και ως εκ τούτου μειώνει την T1 αντίθεση. Ένα μικρό TE δε δίνει χρόνο ούτε στους πυρήνες υδρογόνου στο λίπος ούτε στους πυρήνες υδρογόνου στο νερό να διασπαστούν και γι' αυτό μειώνεται η T2 αντίθεση. Σε μια PD-weighted εικόνα δεν θα έχουμε μεγάλη αντίθεση μεταξύ της φαιάς και λευκής ουσίας, ενώ το εγκεφαλονωτιαίο υγρό θα είναι αρκετά σκοτεινό και το λίπος αρκετά φωτεινό [40]. (σχήμα 2.12-α)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

Εισαγωγή

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) είναι ένα εργαλείο απεικόνισης του ανθρώπινου εγκεφάλου που χρησιμοποιείται ευρέως από την επιστημονική κοινότητα. Οι αρχές που διέπουν την δημιουργία μιας τέτοιας εικόνας είναι οι ίδιες που διέπουν την απεικόνιση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Η λέξη λειτουργική προέρχεται από τον χώρο των νευροεπιστημών. Η λειτουργική νευροαπεικόνιση ξεκίνησε με την χρήση της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET). Οι πρώτες μελέτες με αυτή την τεχνική έδειξαν ότι συγκεκριμένες λειτουργίες, διανοητικές ή όχι, διεγείρουν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Έτσι πήρε και το όνομα της ως λειτουργική. Η fMRI αποδείχθηκε γρήγορα στην ιστορία της ότι είναι ασφαλής, χωρίς να απαιτείται η έκθεση σε κάποια ραδιενεργή ουσία για δημιουργία αντίθεσης κάτι που την έκανε το κύριο εργαλείο μελέτης του εγκεφάλου.

Μία εικόνα fMRI είναι ευαίσθητη στην αιματική ροή. Οι διαφορές, δηλαδή, στην ένταση που παρατηρούνται σε μια τέτοια εικόνα οφείλονται στην διαφορετική αιμάτωση των περιοχών του εγκεφάλου [41]. Έχει αποδειχθεί ότι όταν ένας νευρώνας πυροδοτείται, η αιματική ροή στην περιοχή αυτή αυξάνεται [42]. Άρα, η fMRI εικόνα έμμεσα ανταποκρίνεται στην πυροδότηση νευρώνων στην μετρούμενη περιοχή.

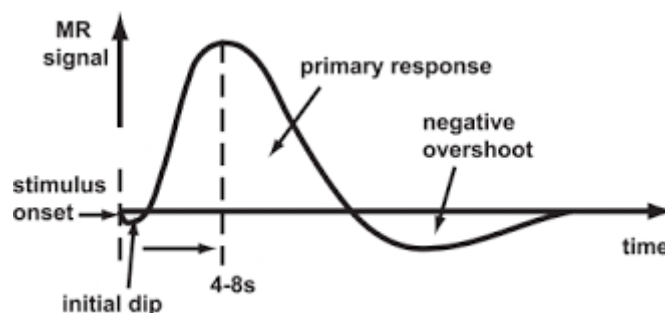
3.1 *Bold Αντίθεση*

Ο Ogawa και οι συνεργάτες του, τη δεκαετία του 1980, ανακαλύπτουν την αντίθεση Bold (Blood Oxygenated Level Dependent). Η αντίθεση, αυτή, η οποία όπως προδίδει το όνομα της, εξαρτάται από τα επίπεδα του οξυγόνου στο αίμα, βασίζεται στο γεγονός ότι η αιμοσφαιρίνη του αίματος έχει μαγνητικές ιδιότητες που μεταβάλλονται ανάλογα με το εάν είναι συνδεδεμένη χημικά με μόρια οξυγόνου ή όχι. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη είναι διαμαγνητική (μηδενική μαγνητική ροπή), ενώ η απ-οξυγονωμένη είναι παραμαγνητική. Όπως δείχθηκε προηγουμένως, το οξυγόνο έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, άρα και πιο έντονο σήμα MR, στην T2* αντίθεση. Άρα, αν ρυθμιστούν οι παράμετροι του MRI ώστε να είναι ευαίσθητος στην εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} , ή αλλιώς στην T2* αντίθεση, θα έχουμε έντονο σήμα στις περιοχές με αυξημένα επίπεδα οξυγόνου και λιγότερα έντονο στις περιοχές με φυσιολογικά επίπεδα. Η διαφορές αυτές, στην πραγματικότητα, είναι αρκετά μικρές, από 3% έως 5% του συνολικού σήματος [43].

Το σήμα Bold δημιουργείται όταν κάποιος ή κάποιοι νευρώνες σε μία περιοχή πυροδοτούν. Οι νευρώνες δεν έχουν δικά τους αποθέματα ενέργειας ή οξυγόνου. Οπότε, δημιουργείται άμεσα η ανάγκη για οξυγόνωση τους. Το αστροκύτταρο (astrocyte), ένα νευρογλειικό κύτταρο, εκτός των άλλων λειτουργιών που είναι υπεύθυνο, ρυθμίζει και την ανάγκη αυτή για οξυγόνο των νευρώνων. Τραβώντας οξυγόνο από τα αιμοφόρα αγγεία που

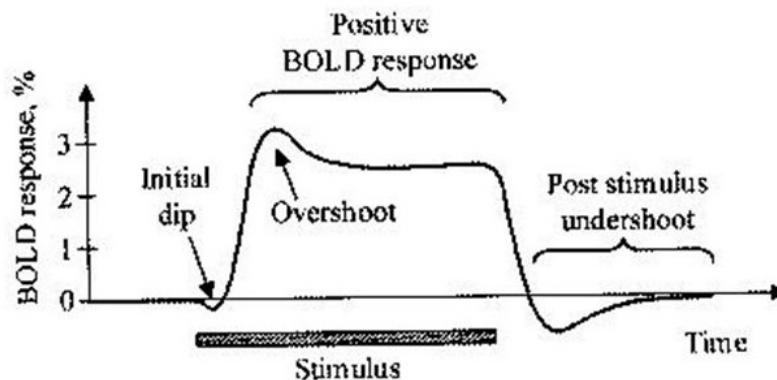
περιβάλλουν τον νευρώνα παρέχουν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά σε αυτόν. Αμέσως, όμως, δημιουργείται μία περιοχή με απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Ενώ σε αυτό το σημείο, θα περίμενε κάποιος ότι λόγω της έλλειψης του οξυγόνου θα έπρεπε να έχουμε μειωμένη ένταση στο σήμα MR που λαμβάνετε, οι πρώτοι επιστήμονες που μελέτησαν το φαινόμενο έμειναν έκπληκτοι όταν το αντίθετο ακριβώς συνέβει. Για να καλυφθεί το “κενο” αυτό σε οξυγόνο, μία ταχύτατη αντίδραση στα αιμοφόρα αγγεία συμβαίνει. Τα αγγεία διαστέλλονται και μία αιματική ροή, πολύ μεγαλύτερη από ότι θα χρειαζόταν η περιοχή για να αποκαταστήσει τα επίπεδα οξυγόνου της, ξεκινάει. Η ροή αυτή ονομάζεται αιμοδυναμική απόκριση (Hemodynamic Response - HR). Ο λόγος που αυτή η αιμοδυναμική απόκριση συμβαίνει με τον τρόπο που συμβαίνει είναι ακόμα υπό έρευνα. Παρ’όλα αυτά, είναι αυτή η απόκριση που η fMRI εκμεταλεύεται και εμφανίζει τις γνωστές εικόνες ενεργοποίησης του εγκεφάλου.

Το Bold fMRI, όπως συνηθίζεται να λέγεται, βασίζεται σε δύο απλές παραδοχές που καθορίζουν την μορφή του σήματος. Η πρώτη είναι η μορφή της αιμοδυναμικής απόκρισης (Hemodynamic Response Function - HRF) (σχήμα 3.1). Όπως παρατηρείται και από το σχήμα, ενώ η πυροδότηση ενός νευρώνα διαρκεί κάποια δέκατα του δευτερολέπτου, η HR διαρκεί από 15 έως 20 δευτερόλεπτα, το οποίο την κάνει εύκολα ανιχνεύσιμη από την fMRI. Το αρχικό βύθισμα (initial dip) οφείλεται στο ότι, εκείνη την στιγμή, έχει απορροφηθεί το οξυγόνο από τον νευρώνα και η αιμοσφαιρίνη σε αυτό το σημείο είναι απ-οξυγονωμένη. Το βύθισμα αυτό, συνήθως, δεν μπορεί να εντοπιστεί στην fMRI καθώς συμβαίνει σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα και οι αλλαγές στην μαγνήτιση στην περιοχή δεν προλαβαίνουν να μετρηθούν. Στην συνέχεια ακολουθεί μία αύξηση του σήματος λόγω της αύξησης της HR, που θα κορυφωθεί μετά από 4 έως 8 δευτερόλεπτα και το οποίο είναι ανιχνεύσιμο. Τέλος, θα επακολουθήσει μία μακρά περίοδος (10-15 δευτερόλεπτα) όπου τα επίπεδα οξυγόνωσης θα επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα αφού υπάρξει και ένα ακόμα βύθισμα κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα [44] [45].



Σχήμα 3.1: Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης σε μοναδική διέγερση από πυροδότηση ενός νευρώνα. [46]

Η δεύτερη παραδοχή, που καθορίζει το σήμα που λαμβάνετε στην fMRI, είναι η γραμμικότητα του σήματος. Αυτό σημαίνει ότι αν συνεχόμενες διεγέρσεις σε νευρώνες συμβαίνουν στην ίδια περιοχή τότε η απόκριση της HRF θα είναι ένα απλό άθροισμα των ξεχωριστών αποκρίσεων που συμβαίνουν. Άρα, αν αναφερόμαστε σε έναν νευρώνα που πυροδοτεί συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα, η HRF θα είναι ένα άθροισμα αποκρίσεων, σαν την απόκριση του σχήματος 3.2, μετατοπισμένες στο χρόνο (σχήμα 2.14). Η γραμμικότητα, ακόμα, σημαίνει ότι αν η διέγερση έχει διπλάσια ένταση τότε και το πλάτος της HRF θα είναι επίσης διπλάσιο.



Σχήμα 3.2: Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης σε επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις νευρώνων. [148]

Έστω ότι ένα υποκείμενο υποβάλλεται σε κάποια διανοητική διεργασία, η οποία έστω ότι διαρκεί κάποια δευτερόλεπτα. Με την λήψη των εικόνων fMRI, και αν θεωρήσουμε ότι στο σήμα δεν υπάρχει θόρυβος, έχουμε την αιμοδυναμική απόκριση όλων των περιοχών που μετρήθηκαν. Αν μέσα σε αυτές τις περιοχές βρεθεί κάποια περιοχή που η HRF της μοιάζει με αυτή του σχήματος 3.2 (stimulus = διέγερση) τότε αυτή η περιοχή έχει ενεργοποιηθεί σε συμφωνία με την διέγερση. Άρα, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι αυτή η περιοχή ενεργοποιείται όταν το συγκεκριμένο υποκείμενο κάνει αυτή τη διεργασία. Για να γίνει η αναγωγή από το ένα υποκείμενο στον πληθυσμό, και να μπορεί να ειπωθεί με σχετική βεβαιότητα ότι η συγκεκριμένη διεργασία συνδέεται με την ενεργοποίηση κάποιας συγκεκριμένης περιοχής στους υγιείς ανθρώπους πρέπει να ακολουθήσει μία ανεπτυγμένη στατιστική συμπερασματολογία στην οποία γίνεται αναφορά στο κεφάλαιο 4.

3.2 Πειραματικός Σχεδιασμός

Ο πειραματικός σχεδιασμός για την λήψη εικόνων fMRI είναι βασικό στάδιο της μελέτης του ερευνητή. Αυτός πρέπει να γίνει με τρόπο ώστε και η HRF να μπορεί να γίνει αντιληπτή από το λαμβανόμενο σήμα αλλά και η στατιστική μελέτη που θα ακολουθήσει να είναι έγκυρη. Υπάρχουν τρεις τρόποι σχεδιασμού ενός πειράματος fMRI, ο σχεδιασμός σε μπλοκ (block design), ο σχεδιασμός σε γεγονότα (event-related) και, ο πιο πρόσφατος στην ιστορία αλλά εξίσου σημαντικός πλέον, ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state).

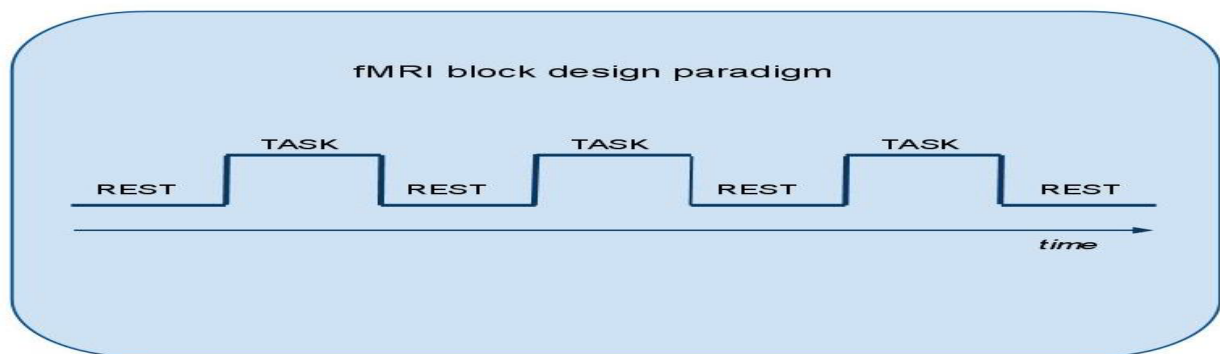
Block Design

Σύμφωνα με το σχεδιασμό αυτό το ερέθισμα παρουσιάζεται συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα το οποίο ονομάζεται block. Τα blocks ενεργοποίησης εναλλάσσονται με τα λεγόμενα baseline ή resting blocks όπου ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας και δεν δέχεται κάποιο ερέθισμα (σχήμα 3.3). Ένα block ενεργοποίησης μπορεί να αποτελείται από ένα είδος ερεθίσματος το οποίο διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα ή πολλά παρόμοια ερεθίσματα που εναλλάσσονται με γρήγορο ρυθμό. Επίσης, είναι δυνατόν να μελετηθούν διαφορετικά είδη ερεθισμάτων κατά την διάρκεια της ίδιας λήψης που το καθένα από αυτά να κατέχει το δικό του block. Αυτό δίνει τη δυνατότητα στους ερευνητές να μπορούν να ενσωματώσουν διαφορετικές

διεγέρσεις σε μία μελέτη. Η σειρά των blocks, όταν πρόκειται για διαφορετικά, πρέπει να εναλλάσσεται με τυχαίο τρόπο και η διάρκεια τους μπορεί να ποικίλει [47].

Ένα βασικό πλεονέκτημα του block σχεδιασμού είναι ο καλύτερος σηματοθορυβικός λόγος (Signal-to-Noise Ratio - SNR) που παρέχει λόγω του μεγαλύτερου όγκου δεδομένων που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του μέσου όρου των αντιδράσεων. Αυτό εξασφαλίζει καλύτερο εντοπισμό των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού. Από την άλλη όμως, ο συγκεκριμένος σχεδιασμός δεν επιτρέπει την καλή εκτίμηση της αιμοδυναμικής απόκρισης για ένα απλό ερέθισμα διότι το ερέθισμα παρουσιάζεται με γρήγορο ρυθμό με αποτέλεσμα οι αντιδράσεις να επικαλύπτονται. Πιο συγκεκριμένα, η επικάλυψη των αντιδράσεων είναι μη γραμμική, γεγονός το οποίο δυσκολεύει την εκτίμηση του σχήματος της αιμοδυναμικής απόκρισης.

Τα πειράματα block είναι λιγότερο απαιτητικά και μπορούν να προσαρμοστούν σε περισσότερες περιπτώσεις. Επιπλέον, οι πιθανές ανακρίβειες που υπεισέρχονται στον συγχρονισμό του μαγνήτη με τον εξοπλισμό παροχής των ερεθισμάτων, τον χρονισμό των ερεθισμάτων ή την τυχειότητα των ερεθισμάτων είναι λιγότερο σημαντικές από ότι στα event related πειράματα και αυτό λόγω του ότι σε ένα block σχεδιασμό οι αντιδράσεις υπολογίζονται με χρήση μέσου όρου. [47]



Σχήμα 3.3: Σχεδιασμός Block-Design στο χρόνο. [48]

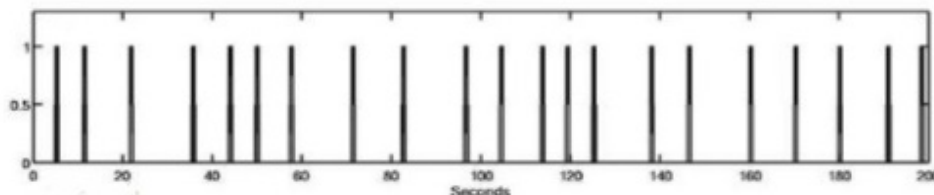
Event Related

Ο σχεδιασμός event-related εκμεταλλεύεται το γεγονός ότι η νευρωνική απόκριση είναι για πολύ σύντομο χρονικό διάστημα και μετράει της μεταβολές στη δραστηριότητα του εγκεφάλου. Ο όρος event related προέρχεται από την ηλεκτροφυσιολογία και μετρά τα προκλητά δυναμικά (ERPs). Ο σχεδιασμός και η παρουσίαση του ερεθίσματος στο fMRI είναι σχεδόν όμοιος με αυτόν που χρησιμοποιείται στην τεχνική για τη μέτρηση των προκλητών δυναμικών. Η διέγερση δεν παρουσιάζεται υπό μορφή block παρόμοιων ερεθισμάτων αλλά ένα είδος ερεθίσματος παρουσιάζεται τυχαία επιτρέποντας έτσι σε διαφορετικά είδη ερεθισμάτων να εναλλάσσονται μεταξύ τους ακόμη και με καταστάσεις ηρεμίας και αδράνειας (σχήμα 3.4). Ο ρυθμός παρουσίασης των ερεθισμάτων μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τον σχεδιασμό του πειράματος [49].

Ο σχεδιασμός event related έχει πολλά προτερήματα σε σχέση με τον σχεδιασμό block. Πιο συγκεκριμένα, όταν η διέγερση παρουσιάζεται σε blocks η γνωσιακή συμπεριφορά του ασθενή μπορεί να διακόψει την αντίδρασή του διότι ο ασθενής μπορεί να αναρωτηθεί πότε θα έρθει το επόμενο ερέθισμα και τι είδους ερέθισμα θα είναι αυτό. Η τυχειότητα με την οποία παρουσιάζονται

τα ερεθίσματα στο σχεδιασμό event related δεν επιτρέπει κάτι τέτοιο να συμβεί και επιπλέον αποτρέπει την εξοικείωση του ασθενή με τις συνθήκες του πειράματος [50].

Οι αντιδράσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σύμφωνα με την επίδοση του ασθενή και κατά συνέπεια είναι εφικτή η μελέτη των διαφορών μεταξύ διαφορετικών αντιδράσεων για το ίδιο ερέθισμα. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα είναι η ικανότητα χρήσης του λεγόμενου oddball παραδείγματος και η μελέτη απρόβλεπτων ερεθισμάτων [51] [44].



Σχήμα 3.4: Σχεδιασμός Event-Related στο χρόνο. [52]

Resting State

Στο σχεδιασμό resting state υπάρχει πλήρη απώλεια κάποιου ερεθίσματος. Το υποκείμενο λαμβάνει οδηγίες να παραμείνει ακίνητο, με τα μάτια κλειστά και σε πλήρη συναίσθηση καθ'όλη τη διάρκεια των λήψεων της εικόνας [53]. Επειδή ο εγκέφαλος κάθε άλλο παρά σε ηρεμία είναι, στο σήμα που λαμβάνετε υπάρχουν σποραδικές διακυμάνσεις (spontaneous fluctuations) που σχετίζονται με το BOLD σήμα. Αυτό το είδος πειραμάτων έχει γνωρίσει άνθιση τα τελευταία χρόνια, όταν αποδείχθηκε ότι τα σήματα σε αυτά τα δεδομένα σχετίζονται με την εν γένει λειτουργική συσχέτιση περιοχών του εγκεφάλου [54]. Οι ερευνητές που ασχολούνται με τέτοιου είδους δεδομένα έδειξαν ότι υπάρχουν δίκτυα στον εγκέφαλο που αποτελούνται από περιοχές που είναι λειτουργικά συνδεδεμένες (functional correlated brain regions) και παρουσιάζουν ταυτόχρονη ενεργοποίηση [55] [56] [57].

Τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής έγκεινται στο γεγονός ότι οι ερευνητές μπορούν να μελετήσουν περιοχές του εγκεφάλου που πρέπει να είναι εν γένει συσχετισμένες και να βγάλουν συμπεράσματα για τον τρόπο λειτουργίας του.

Ένα, όμως από τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα της είναι ότι υπάρχει μικρό ποσοστό αναλογίας Signal-to-Noise, ενώ είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στο θόρυβο λόγω φυσιολογίας, όπως είναι ο κτύπος της καρδιάς και η αναπνοή [58], αλλά και στο θόρυβο λόγω κίνησης του κεφαλιού [59].

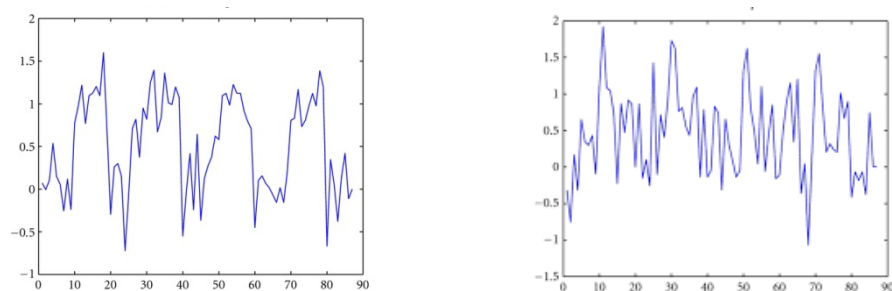
3.3 Εικόνα MRI και fMRI

Μία τυπική MRI εικόνα, μετά την αποκωδικοποίηση από το K-space, αποθηκεύεται στον υπολογιστή σαν ένας πίνακας από ακέραιους αριθμούς. Για τρισδιάστατες εικόνες, ο πίνακας αποθήκευσης μπορεί να είναι είτε τρισδιάστατος είτε ένα σύνολο από δισδιάστατους πίνακες. Ο πίνακας αυτός έχει αντιστοιχία 1 προς 1 με τον χώρο, δηλαδή, κάθε στοιχείο του αντιστοιχεί σε κάποιο σημείο στο χώρο. Το μέγεθος του σημείο αυτού στο χώρο, και κατά συνέπεια το μέγεθος του πίνακα αυτού, εξαρτάται από τις παραμέτρους που τέθηκαν κατά την λήψη των εικόνων και έκριναν το πάχος των τομών, όπως κλίση βαθμωτού πεδίου, παλμός RF κ.α. Κάθε στοιχείο του πίνακα ονομάζεται

voxel και είναι το αντίστοιχο του pixel (εικονοστοιχείο) για τρισδιάστατη εικόνα.

Οι ακέραιοι αριθμοί, που περιέχονται στον πίνακα, ονομάζονται φωτεινότητα και αποτελούν την ένταση της μαγνήτισης για το κάθε voxel. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερη είναι η φωτεινότητα του voxel τόσο μεγαλύτερη ήταν η μαγνήτιση του την ώρα της λήψης, και εξαρτάται άμεσα από την επιλογή αντίθεσης που έγινε (T1, T2, PD). Οι fMRI εικόνες είναι T2*-weighted εικόνες. Δηλαδή η αντίθεση τους οφείλεται στο χρόνο T2* των πυρήνων για να χάσουν την εγκάρσια μαγνήτιση τους M_{xy} . Επιλέγεται αυτή η αντίθεση γιατί η οξυγονομένη αιμοσφαιρίνη που "πλυμμηρίζει" την ενεργοποιημένη περιοχή, χαρακτηρίζεται από μεγάλη σταθερά χρόνου T2*.

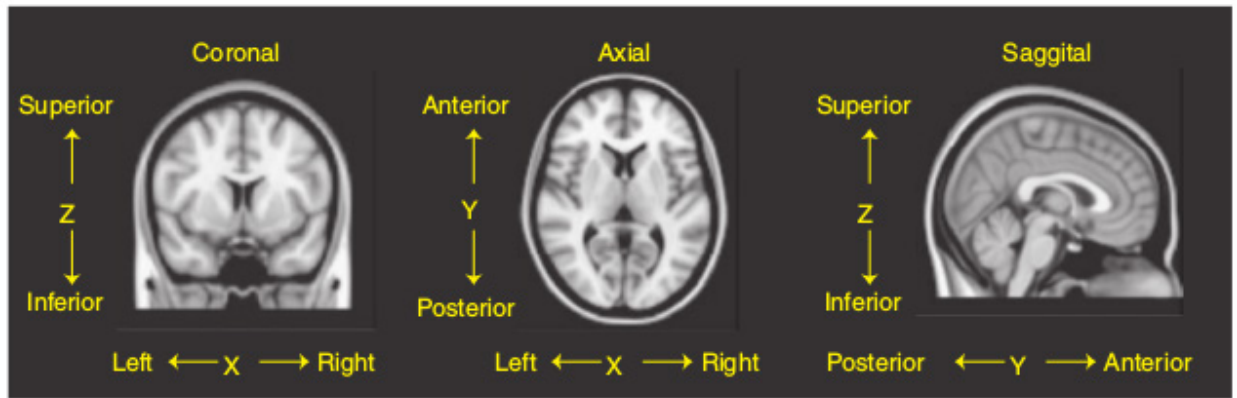
Σε μία τυπική λήψη εικόνας fMRI, λαμβάνεται μία εικόνα ολοκληρου του εγκεφάλου κάθε 2 με 3 δευτερόλεπτα για κάποια λεπτά. Η κάθε τέτοια εικόνα ονομάζεται volume εγκεφάλου. Τελικά, δημιουργείται μία σειρά από τρισδιάστατες εικόνες, οι οποίες αντιστοιχούν στο χρόνο. Οι εικόνες αυτές, συνήθως αποθηκεύονται σε ένα αρχείο το οποίο έχει τέσσερις διαστάσεις, με την τέταρτη να είναι ο χρόνος. Η φωτεινότητα ενός συγκεκριμένου voxel σε κάθε volume ονομάζεται χρονοσειρά (σχήμα 3.5). Αυτή η χρονοσειρά "προδίδει" αν το συγκεκριμένο voxel ενεργοποιήθηκε σε συνάφεια με τον σχεδιασμό του πειράματος (σε συνάφεια με κάποιο άλλο voxel για τα resting state δεδομένα) ή όχι.



Σχήμα 3.5: Αριστερά: Voxel ενεργοποιημένο σε συνάφεια με τον σχεδιασμό του πειράματος. Δεξιά: Voxel ενεργοποιημένο σε τυχαίες χρονικές στιγμές. Ο οριζόντιος άξονας αναφέρεται στην ποσοστιαία μεταβολή της φωτεινότητας σε σχέση με τον μέσο όρο του voxel αυτού. Ο κάθετος άξονας αναφέρεται στο volume στο οποίο το voxel είχε αυτή την μεταβολή. [149]

Όπως σε ένα MRI αρχείο έτσι και σε ένα αρχείο fMRI αποθηκεύονται πληροφορίες για το υποκείμενο, παράμετροι του σαρωτή κατά την σάρωση, ο προσανατολισμός της εικόνας κ.α. Τέτοιου είδους πληροφορίες λέγονται metadata και συνήθως αποθηκεύονται σε ένα σημείο του αρχείου που ονομάζεται επικεφαλίδα ή header.

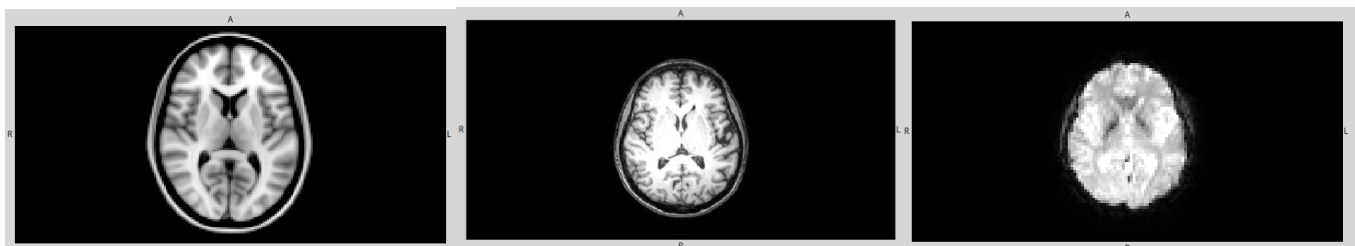
Σχετικά σύντομα στην ιστορία της MRI, γεννήθηκε η ανάγκη για ένα κοινό σύστημα συντεταγμένων ώστε ένα σημείο στην εικόνα να ανταποκρίνεται ακριβώς σε ένα σημείο στο χώρο που όλοι θα αντιλαμβάνονται. Ο πίνακας αποθήκευσης για μία εικόνα εγκεφάλου συνήθως είναι τρισδιάστατος με κάθε διάσταση του να αντιστοιχεί σε μία διάσταση στο χώρο. Οι διαστάσεις αυτές αντιστοιχούν στους άξονες X, Y και Z. Στον κανονικό-χώρο συντεταγμένων, από σύμβαση, ο άξονας X αντιπροσωπεύει το αριστερά-δεξιά (Left - Right), ο Y το μπροστά-πίσω (Anterior - Posterior) και ο Z το πάνω-κάτω (Superior - Inferior). (σχήμα 3.6)



Σχήμα 3.6: Οι άξονες X,Z ορίζουν μια στεφανιαία(Coronal) τομή, οι X,Y ορίζουν μια εγκάρσια(Axial) τομή και οι Y,Z ορίζουν μία οβελιαία τομή (Sagittal). [60]

Το σύστημα συντεταγμένων αυτό, λοιπόν, αποτελεί μία σύνδεση των φυσικών δομών του εγκεφάλου με τις συντεταγμένες στην εικόνα. Αυτό το σύστημα συντεταγμένων, σε μία εικόνα που μόλις έχει ληφθεί από την σάρωση MRI, ονομάζεται φυσικός χώρος ή native space. Για μία εικόνα fMRI, ο χώρος αυτός θα ονομασθεί functional space (σχήμα 3.7).

Είναι γνωστό ότι ο εγκέφαλος διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο ως προς το μέγεθος, το σχήμα κ.α. Ακόμα και ο ίδιος άνθρωπος έχει διαφορές στον εγκέφαλο του από τη μία σάρωση στην επόμενη, ανάλογα με την θέση του κεφαλιού κ.α. Στις περισσότερες μελέτες fMRI που χρησιμοποιούνται δεδομένα από πολλά υποκείμενα, είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός χώρου αναφοράς ή standard space στον οποίο θα ανάγονται όλες οι σαρώσεις ώστε να καθίσταται εφικτή η στατιστική ανάλυση. Το πιο γνωστό standard space που επικρατούσε τα προηγούμενα χρόνια είναι το Talairach space που πήρε το όνομα του από τον δημιουργό του τον Jean Talairach. Τα τελευταία χρόνια, όμως, επικρατεί ένας άλλος standard-space που αναπτύχθηκε στο πανεπιστήμιο του Μοντρεαλ (Montreal Neurological Institute – MNI) και βασίζεται σε έναν μέσο όρο από σαρώσεις T1-weighted 152 υγιών υποκειμένων. Ο χώρος αυτός ονομάζεται MNI152 και έχει καθιερωθεί στο πεδίο των νευροεπιστημών. Στο χώρο αυτό, ο εγκέφαλος φαίνεται να είναι απόλυτα συμμετρικός στα δύο του ημισφαίρια, κάτι το οποίο δεν είναι αληθινό αλλά επιλέχθηκε να γίνει για την καλύτερη απεικόνιση των ενεργοποιήσεων.



Σχήμα 3.7: Αριστερά: Standard-Space Μέση: Native-Space ή highres-space ή anatomical-space Δεξιά: Functional-Space

Επεξεργασία Εικόνας fMRI

Από την στιγμή που οι εικόνες fMRI θα ληφθούν μέχρι τη στιγμή που θα εμφανιστούν τα αποτελέσματα των ενεργοποιήσεων υπάρχει μία περίπλοκη αλλά απαραίτητη διαδικασία. Αυτή αποτελείται κυρίως από μαθηματικές

πράξεις στην εικόνα, όπως πρόσθεση, αφαίρεση, πολλαπλασιασμός και διαίρεση μέχρι πιο σύνθετες όπως συνέλιξη και εφαρμογή φίλτρων.

Οι πιο απλές πράξεις αφορούν την μεταφορά της εικόνας από τον ένα χώρο στον άλλο. Η μεταφορά αυτή γίνεται με τους πίνακες μετασχηματισμού. Στο γραμμικό μοντέλο οι πίνακες μπορεί να είναι (σχήμα 3.8):

- Μεταφοράς (Translation)
- Περιστροφής (Rotation)
- Κλιμάκωσης (Scaling)
- Διάτμησης (Shearing)

Σε μία τρισδιάστατη εικόνα, κάθε ένας από αυτούς τους μετασχηματισμούς μπορεί να γίνει για κάθε μία από τις τρεις διαστάσεις, και κάθε μία τέτοια πράξη γίνεται με μία παράμετρο. Άρα, με ένα σύνολο 12 παραμέτρων η εικόνα μπορεί να αλλοιωθεί και να γίνει όπως επιθυμεί ο εκάστοτε ερευνητής.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου δεν χρειάζονται όλοι οι παράμετροι για να υπάρξει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της διόρθωσης της κίνησης, όπου θεωρείται ότι το κεφάλι κινείται χωρίς να αλλάζει το μέγεθος του και επομένως, χρησιμοποιώντας μόνο τους πίνακες μεταφοράς και περιστροφής, δηλαδή ένα σύνολο από 6 παραμέτρους, μπορεί να επέλθει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Ο μαθηματικός τύπος που κάνει τους μετασχηματισμούς αυτούς είναι ο:

$$C_{\text{transformed}} = T * C_{\text{orig}}, \quad \{\text{εξίσωση 3.1}\}$$

όπου: $C_{\text{transformed}}$ είναι οι συντεταγμένες στην νέα εικόνα (4x1 πίνακας)

C_{orig} είναι οι συντεταγμένες στην αρχική εικόνα (4x1 πίνακας)

και T είναι ο πίνακας μετασχηματισμού (4x4 πίνακας)

Οι πίνακες C έχουν την μορφή: $C = \begin{bmatrix} X \\ Y \\ Z \\ 1 \end{bmatrix}$, όπου X, Y, Z είναι οι συντεταγμένες

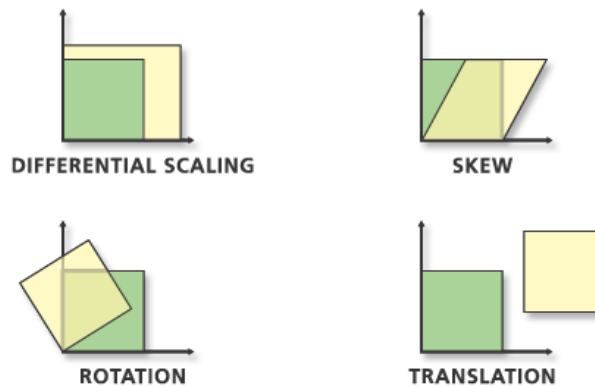
του voxel. Ο πίνακας T είναι ένας 4x4 πίνακας ο οποίος μπορεί να πάρει διάφορες μορφές ανάλογα με το είδος μετασχηματισμού. Ενδεικτικά, ο πίνακας μετασχηματισμού για την μεταφορά είναι: $T_{\text{translation}} =$

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \text{TransX} \\ 0 & 1 & 0 & \text{TransY} \\ 0 & 0 & 1 & \text{TransZ} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \text{ όπου TransX, TransY, TransZ είναι οι μεταφορές προς τον}$$

κάθε άξονα αντίστοιχα.

Οι τρεις πίνακες αυτοί, $C_{\text{transformed}}$, C_{orig} και T είναι επαυξημένοι, δηλαδή είναι 4xη διαστάσεων, με την τέταρτη γραμμή να συμπληρώνεται με μηδενικά για τις $n-1$ πρώτες στήλες και με 1 για την τελευταία. Αυτό αποτελεί μαθηματικό τρικ και επιτρέπει να γραφτεί η εξίσωση όπως φαίνεται στην 3.1 και όχι ως $C_{\text{transformed}} = T * C_{\text{orig}} + \text{Translation}$.

Μερικές φορές χρειάζεται να αλλάξει μόνο ένα μικρό κομμάτι της εικόνας χωρίς να επηρεαστεί η υπόλοιπη. Οι γραμμικοί μετασχηματισμοί δεν επιτρέπουν κάτι τέτοιο καθώς η εικόνα θα αλλάξει ομοιόμορφα σύμφωνα με τους πίνακες. Ένας μη γραμμικός μετασχηματισμός δίνει περισσότερες δυνατότητες στον ερευνητή, ώστε δύο διαφορετικές εικόνες να ταιριάξουν με μεγαλύτερη ακρίβεια. Η μορφή ενός μη γραμμικού μετασχηματισμού δεν είναι συγκεκριμένη αλλά μπορεί να πάρει οποιαδήποτε μορφή.



Σχήμα 3.8: Τα 4 είδη γραμμικού μετασχηματισμού. [150]

Όσοι περισσότεροι παράμετροι χρησιμοποιούνται τόσο μεγαλύτερη ελευθερία υπάρχει για τον μετασχηματισμό της εικόνας και γι'αυτό συχνά γίνεται αναφορά σε αυτές ως βαθμοί ελευθερίας (Degrees of Freedom – DOFs). Για τον υπολογισμό των παραμέτρων, τόσο στο γραμμικό όσο και στο μη γραμμικό μετασχηματισμό, απαιτείται μία συνάρτηση που θα υποδεικνύει αν έχει γίνει σωστά η ευθυγράμμιση ανάμεσα στις δύο εικόνες. Αυτή η συνάρτηση ονομάζεται Συνάρτηση Κόστους και μπορεί να πάρει διάφορες μορφές, με ποιό γνωστές να είναι:

- $C = \sum_{v=1}^n (A_v - B_v)^2$, Ελάχιστα Τετράγωνα
- $C = \frac{\sum_{v=1}^n (A_v * B_v)}{\sqrt{\sum_{v=1}^n A_v^2} \sqrt{\sum_{v=1}^n B_v^2}}$, Κανονικοποιημένη Συσχέτιση

Αφού υπολογιστούν οι παράμετροι μετασχηματισμού μένει να εφαρμοστούν στην εικόνα για γίνει ο μετασχηματισμός. Στο βήμα αυτό μπορεί να εμφανιστούν voxel που στην καινούρια μετασχηματισμένη εικόνα να μην έχουν τιμές (λόγω Scaling ή Shearing) ή τα voxel της αρχικής εικόνας μπορεί να μην πέφτουν ακριβώς πάνω στα voxel της καινούριας. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να εφαρμοστεί η μέθοδος της παρεμβολής (Interpolation). Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται τα πιο κοντινά voxel για να προσδιοριστεί τιμή για το "κενό" voxel. Το πόσα voxel θα χρησιμοποιηθούν κρίνει και το είδος της παρεμβολής. Η παρεμβολή nearest neighbor χρησιμοποιεί την τιμή του πιο κοντινού voxel. Η γραμμική παρεμβολή χρησιμοποιεί τα 8 πιο κοντινά voxel (για τρισδιάστατη εικόνα). Τέλος, υπάρχει και η παρεμβολή higher-order που μπορεί να χρησιμοποιήσει μία συνάρτηση, συνήθως χρησιμοποιείται η $\text{sinc}(x) = \sin(x)/x$, για να υπολογίσει την τιμή του voxel αυτού.

3.4 Προεπεξεργασία δεδομένων fMRI

Δυστυχώς, τα δεδομένα αυτά έχουν ένα μεγάλο ποσοστό θορύβου που εν μέρη οφείλεται στον ίδιο τον σαρωτή MRI και εν μέρη στο άτομο που γίνεται η σάρωση. Για το λόγο αυτό αλλά και για να είναι έγκυρη η στατιστική συμπερασματολογία, απαιτείται ένας πλήθος διαδικασιών προεπεξεργασίας στα δεδομένα πριν ξεκινήσει η στατιστική ανάλυση.

Η προεπεξεργασία των δεδομένων γίνεται, συνήθως, με κάποιο στατιστικό πρόγραμμα, όπως είναι το FSL και το SPM. Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι η διαδικασία προεπεξεργασίας διαφέρει ελάχιστα για τα δεδομένα που προέρχονται από κάποιον πειραματικό σχεδιασμό σε σχέση

με αυτά που έχουν ληφθεί σε κατάσταση ηρεμίας. Τέλος, θα αναφέρεται ως TR (Time Repetition) ο χρόνος λήψης ενός volume εγκεφάλου στην fMRI (~2-3 δευτερόλεπτα) και είναι διαφορετικό από το TR που αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, που ήταν ο χρόνος επανάληψης της διέγερσης για να γεμίσει ο K-space.

Θόρυβος από τον Σαρωτή

Ο θόρυβος από τον σαρωτή σε μία MRI ή fMRI εικόνα εμφανίζεται με διάφορους τρόπους.

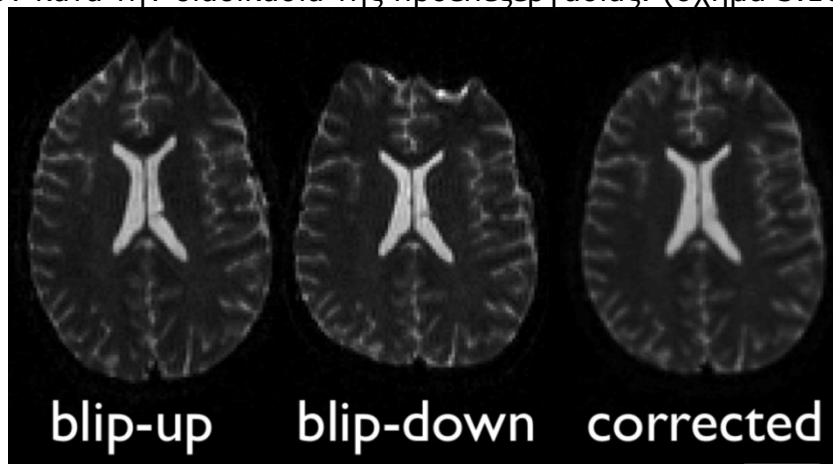
Ο θόρυβος αιχμής (Spikes) είναι ένα τέτοιο παράδειγμα (σχήμα 3.9). Αυτός οφείλεται σε δυσλειτουργία του σαρωτή που προκαλεί ηλεκτρικές εκκενώσεις καταστρέφοντας το μαγνητικό πεδίο στα σημεία αυτά. Αυτό το είδος του θορύβου δεν μπορεί να αντιστραφεί και απαιτείται να επαναληφθεί η σάρωση.

Η αναδίπλωση της εικόνας (Ghosting, σχήμα 3.9) συμβαίνει λόγω μικρής διαφοράς στη φάση των γραμμών στο K-space ενώ έπρεπε να έχουν ακριβώς την ίδια, αλλά και λόγω περιοδικών κινήσεων όπως κτύπος της καρδιάς, αναπνοή κ.α. Αυτό το είδος του θορύβου εμφανίζεται σπάνια με την καινούρια γενιά σαρωτών αλλά όταν εντοπίζεται δεν μπορεί να αντιστραφεί και απαιτείται να επαναληφθεί η σάρωση.



Σχήμα 3.9: Αριστερά: Εμφάνιση Spikes σε T1-weighted εικόνα. [61]
Δεξιά: Αναδίπλωση εικόνας σε fMRI (Ghosting). [62]

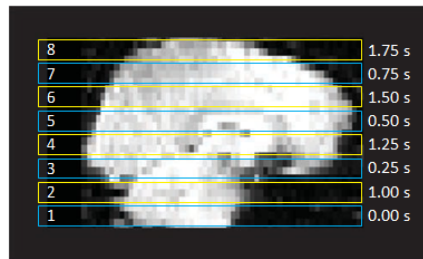
Σε αυτό το σημείο πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι μία εικόνα MRI ή fMRI πάσχει πάντα από θόρυβο λόγω των ανομοιογενειών των μαγνητικών πεδίων [63]. Οι ανομοιογένειες από το πεδίο B_0 μπορούν να μετρηθούν κατά την διαδικασία της σάρωσης αν εφαρμοστεί ειδική αλληλουχία παλμών, και να διορθωθούν κατά την διαδικασία της προεπεξεργασίας. (σχήμα 3.10)



Σχήμα 3.10: Αριστερά κ Μέση: Δυό πιθανές εμφανίσεις θορύβου λόγω ανομοιογένειας του B_0 και Δεξιά: Μετά την διόρθωση του πεδίου. [64]

Διόρθωση Χρόνου Τομών

Η διόρθωση χρόνου τομών (slice time correction) αναφέρεται στην διόρθωση του χρόνου λήψης των τομών από τον σαρωτή. Ένας τυπικός χρόνος TR κυμαίνεται από 2 έως 3 δευτερόλεπτα. Μέσα σε αυτό το χρόνο, η κάθε τομή λαμβάνεται σε ελάχιστα διαφορετική χρονική στιγμή (σχήμα 3.11). Η σειρά με την οποία λαμβάνονται οι εικόνες εξαρτάται από τον σαρωτή και μπορεί να είναι με τη σειρά (1,2,3,...), ανάποδα (n,n-1,n-2,...) ή ακόμα και ανά δύο (1,3,5,...,2,4,6,...). Η συνήθης τακτική για την αντιμετώπιση του είναι να επιλεγεί μία τομή αναφοράς και στις υπόλοιπες να εισαχθεί κατάλληλη καθυστέρηση ή προήγηση στην χρονοσειρά τους ώστε να ταιριάζουν χρονικά. Αυτή ακριβώς η λύση, όμως, είναι που έκανε τους ερευνητές να στραφούν στην εγκατάληψη αυτής της διαδικασίας. Με την εισαγωγή καθυστερήσεων και προηγήσεων, που γίνεται με μία παρεμβολή (interpolation), ο θόρυβος από το κάθε voxel διαχέεται και επηρεάζει και άλλες χρονικές στιγμές. Στην πράξη η διόρθωση αυτού του θορύβου δεν έχει μεγάλη διαφορά στα αποτελέσματα.



Σχήμα 3.11: Η σειρά λήψης εικόνας fMRI για μία ακολουθία interleaved (ανά δύο) με TR ίσο με δύο και οκτώ τομές συνολικά. [60]

Διόρθωση Κίνησης

Η κίνηση σε μία fMRI είναι η μεγαλύτερη πηγή θορύβου. Ακόμα και αν το υποκείμενο που σαρώνεται κατορθώσει να μείνει παντελώς ακίνητο, που δεν μπορεί να επιτευχθεί ακόμα και αν το κεφάλι του είναι δεμένο με ιμάντες, πάλι υπάρχουν οι ακούσιες διαδικασίες του σώματος, κτύπος καρδιάς, αναπνοή, που εισάγουν ικανή κίνηση ώστε να αλλοιωθούν τα αποτελέσματα. Το χειρότερο είδος τέτοιου θορύβου για τα δεδομένα προερχόμενα από πειραματικό σχεδιασμό είναι η κίνηση συναρτήσει της διέγερσης. Αυτό μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους, όπως ο σχεδιασμός του πειράματος να περιλαμβάνεται ομιλία ή το υποκείμενο να πρέπει να κάνει κάποια βαριά κίνηση. Αυτό θα εισάγει στα δεδομένα λανθασμένες ενεργοποιήσεις. Ανάλογα με την πηγή της κίνησης, αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με τον ειδικό σχεδιασμό πειραμάτων jittered event-related designs [65].

Για να διορθωθεί η κίνηση του κεφαλιού συνήθως ακολουθείται μία τυποποιημένη διαδικασία. Στη διαδικασία αυτή, όλα τα volumes θα στραφούν για να ταιριάζουν ένα volume που επιλέχθηκε ως στόχος. Το volume αυτό μπορεί να είναι οποιοδήποτε ή ακόμα μπορεί να είναι και ο μέσος όρος των volumes [66]. Συνήθως, προτιμάται το μεσαίο volume διότι έχει αποδειχθεί ότι ο μέσος όρος των volumes δεν επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα παρά μόνο εισάγει πολυπλοκότητα [66]. Από την άλλη, η επιλογή του πρώτου volume ενδέχεται να εισάγει θόρυβο στο σύστημα καθώς κατά την σάρωση του μπορεί ο σαρωτής να μην έχει προλάβει να φτάσει στην μόνιμη κατάσταση και το μαγνητικό πεδίο B_0 να μην είναι ομοιογενές με αποτέλεσμα η φωτεινότητα του να διαφέρει από τα υπόλοιπα volumes.

Επόμενο βήμα στην διαδικασία είναι η επιλογή μίας Συνάρτησης Κόστους (Cost Function) προς ελαχιστοποίηση. Δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να υποδεικνύει ποια Συνάρτηση Κόστους είναι καλύτερη. Αυτό που είναι γνωστό είναι ότι όταν αναμένονται ενεργοποιήσεις που θα περιλαμβάνουν μεγάλο ποσοστό του εγκεφάλου τότε πρέπει να χρησιμοποιείται κάποια συνάρτηση υψηλού επιπέδου, όπως η συνάρτηση Αμοιβαίας Πληροφορίας (Mutual Information – MI), για να αποφευχθεί η διοχέτευση του θορύβου στις περιοχές ενεργοποίησης.

Το τελευταίο βήμα είναι να επιλεγεί μία μέθοδος για την παρεμβολή (interpolation). Συνήθως, χρησιμοποιείται κάποια παρεμβολή υψηλού επιπέδου, όπως η sinc(x), γιατί η γραμμική παρεμβολή, παρά την ταχύτητα της, έχει βρεθεί ότι μπορεί να εισάγει λάθη στα δεδομένα [67].

Ακόμα, υπάρχει μια σειρά παλμών στον τομογράφο που αν επιλεγεί αλλάζει την τοποθεσία της λήψης των εικόνων μετά από κάθε TR. Αυτό οδηγεί στην διόρθωση της κίνησης χωρίς να χρειάζεται να εισάχθει κάποια παρεμβολή που μπορεί να φανεί μεγάλο πλεονέκτημα στην στατιστική ανάλυση. Αυτή ονομάζεται prospective acquisition correction [68] και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω της ακρίβειας που απαιτείται κατά την λήψη των εικόνων.

Τέλος, υπάρχει και ο θόρυβος λόγω φυσιολογίας του υποκειμένου, όπως ο κτύπος της καρδιάς, η αναπνοή κ.α. Τα σήματα αυτά λόγω της περιοδικότητας τους μπορεί να επιφέρουν αλλοιώσεις στα δεδομένα που ονομάζονται aliasing (επικαλύψεις). Το φαινόμενο αυτό έχει να κάνει με την συχνότητα και συμβαίνει όταν η συχνότητα του ενός σήματος είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του άλλου και η συχνότητα δειγματοληψίας είναι σχετικά μεγάλη. Για την διόρθωση αυτών των θορύβων έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι. Η πιο χρήσιμη από αυτές προτείνει την παρακολούθηση του υποκειμένου κατά την σάρωση και την καταγραφή αυτών των σημάτων για να γίνει αργότερα η αφαίρεση τους από τα δεδομένα [69]. Αυτό, παρά το ότι φέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα απαιτεί ειδικό σχεδιασμό του πειράματος και ειδικό εξοπλισμό. Μία πιο γενική μέθοδος, που μπορεί να εφαρμοστεί χωρίς κάποια πληροφορία από την σάρωση, είναι η ανάλυση σε ανεξάρτητες μεταβλητές (Independent Components Analysis – ICA) στην οποία θα γίνει αναφορά στο Κεφάλαιο 4. Αυτή η μέθοδος χωρίζει το σήμα σε μεταβλητές και ξεχωρίζοντας ποιες μεταβλητές οφείλονται σε θόρυβο μπορεί να γίνει αφαίρεση τους.

Ακόμα, πρέπει να αναφερθεί ότι η διόρθωση της κίνησης και η διόρθωση του χρόνου λήψης αλληλοεπηρεάζονται. Ο τρόπος με τον οποίο θα επηρεαστούν εξαρτάται από το πιο θα εφαρμοστεί πρώτο. Αν εφαρμοστεί πρώτα η διόρθωση κίνησης, τότε τα voxels θα μετακινηθούν και η διόρθωση του χρόνου λήψης θα προσθέσει προήγηση και καθυστέρηση, πιθανόν, σε λάθος voxels. Αν, από την άλλη, γίνει πρώτα η διόρθωση του χρόνου λήψης, τότε όταν εφαρμοστεί η διόρθωση κίνησης θα μετακινηθούν voxels από άλλες χρονικές στιγμές εισάγοντας τα ίδια λάθη που εισάγει και η προηγούμενη περίπτωση. Γι'αυτό προτείνεται να μην χρησιμοποιείται η διόρθωση του χρόνου λήψης, ειδικά όταν ο χρόνος TR είναι μικρός (2 δευτερόλεπτα και κάτω) [60]. Αν κάποιος επιμένει να κάνει διόρθωση χρόνου, τότε προτείνεται να κάνει πρώτα την διόρθωση κίνησης [60].

Χωρική Εξομάλυνση

Η χωρική εξομάλυνση (Spatial Smoothing ή Spatial Filtering) χρησιμοποιείται για να εξομαλύνει τις διαφορές από voxel σε voxel σε κάθε τομή του volume. Αυτό επιφέρει καλύτερο ποσοστό Signal-to-Noise καθώς αφαιρούνται από την εικόνα πληροφορίες μεγάλης συχνότητας, που συνήθως οφείλονται στην φυσιολογία του ατόμου που σκανάρετε. Επίσης, είναι απαραίτητο για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν εργαλεία της στατιστικής, όπως είναι τα Γκαουσιανά τυχαία πεδία (Gaussian Random Field). Γι'αυτό, συνήθως, επιλέγετε από τους ερευνητές να εφαρμόσουν ένα τέτοιο φίλτρο παρόλο που χαλάει την ανάλυση της εικόνας που με τόσο κόπο έλαβαν από τον σαρωτή.

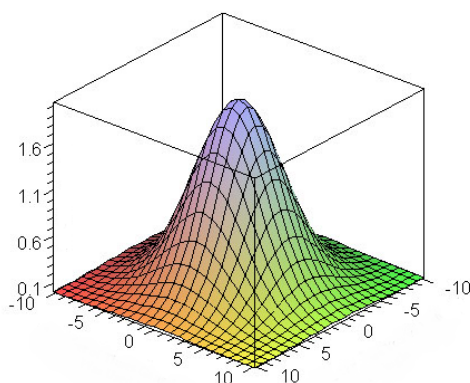
Ο συνήθης τρόπος εφαρμογής της χωρικής εξομάλυνσης γίνεται με συνέλιξη της τρισδιάστατης εικόνας με ένα τρισδιάστατο Gaussian filter (ή kernel (πυρήνα)) (σχήμα 3.12). Το ποσοστό εξομάλυνσης καθορίζεται από το πλάτος αυτού του kernel που στην επεξεργασία σήματος εκφράζεται από το πλήρες πλάτος στη μέση του μεγίστου του kernel (Full Width at Half-Maximum – FWHM). Όσο μεγαλύτερο είναι το FWHM τόσο μεγαλύτερο ποσοστό εξομάλυνσης υφίσταται. Αυτό μετρείται σε χιλιοστά (mm) και η βέλτιστη τιμή της εξαρτάται από το είδος της ανάλυσης που επιθυμεί ο ερευνητής να διεξάγει. Για παράδειγμα, αν επιθυμεί απλώς να εξασφαλίσει την σωστή ερμηνευση της Gaussian Random Field Theory στην στατιστική ανάλυση τότε αρκεί να θέσει ένα FWHM στο διπλάσιο της ανάλυσης των voxels, το οποίο είναι και το ελάχιστο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να είναι τα στατιστικά αποτελέσματα έγκυρα.

Χρονική Εξομάλυνση

Η χρονική εξομάλυνση (Temporal Filtering) χρησιμοποιείται για να μειώσει το θόρυβο από τον σαρωτή. Το φίλτρο θα εφαρμοστεί στην χρονοσειρά του κάθε voxel ενώ μπορεί να είναι χαμηλοπερατό (LowPass), υψηλοπερατό (HighPass) ή ζωνοπερατό (BandPass).

Για δεδομένα που προέρχονται από πειραματικό σχεδιασμό, συνήθως, χρησιμοποιείται ένα υψηλοπερατό φίλτρο. Αυτό συμβαίνει γιατί έχει αποδειχθεί ότι στις χαμηλές συχνότητες υπάρχουν τα low frequency drifts (εκτροπή χαμηλών συχνοτήτων) οι οποίες οφείλονται στις ανομοιογένειες του σαρωτή [70].

Για δεδομένα από κατάσταση ηρεμίας χρησιμοποιείται ένα ζωνοπερατό



Σχήμα 3.12: Gaussian Kernel. [151]

φίλτρο με συχνότητες αποκοπής $\sim 0.1-0.01\text{Hz}$. Παρόλο που σύμφωνα με τους Smith et al [70] στις συχνότητες αυτές υπάρχει αρκετός θόρυβος, όταν αυτοί οι θόρυβοι μετρήθηκαν κατά την διάρκεια της σάρωσης και αφαιρέθηκαν από τις εικόνες βρέθηκε ότι σε αυτές τις συχνότητες υπάρχουν μοτίβα που ακολουθούν τους ιστούς του εγκεφάλου [71]. Τα ίδια μοτίβα έχουν βρεθεί και σε μελέτες που έχουν γίνει με EEG, MEG και PET και γι'αυτό θεωρούνται έγκυρα.

Εξαγωγή Εγκεφάλου

Η εξαγωγή εγκεφάλου (Brain Extraction ή skull-stripping) αφορά την αφαίρεση από την εικόνα, και την ανατομική (T1-weighted) και την fMRI, των ιστών που δεν ανήκουν στον εγκέφαλο. Η εξαγωγή εγκεφάλου σε μία fMRI γίνεται σχετικά εύκολα εκμεταλλευόμενο την μεγάλη διαφορά στην αντίθεση που προκαλούν οι ακίνητοι ιστοί του κρανίου σε σχέση με την κινούμενη αιμοσφαιρίνη στο αίμα. Έτσι, αναγνωρίζεται η μεγάλη φωτεινότητα του κρανίου και αφαιρείται από την εικόνα. Η εξαγωγή του εγκεφάλου στην ανατομική εικόνα είναι πιο περίπλοκη διαδικασία, όμως, είναι διαθέσιμα τα κατάλληλα εργαλεία. Ιδανικά, πρέπει να παραχθεί μία εικόνα στην οποία δεν θα λείπουν κομμάτια του εγκεφάλου ενώ ταυτόχρονα το μεγαλύτερο μέρος, ιδανικά όλοι, από τους μη εγκεφαλικούς ιστούς θα έχει αφαιρεθεί.

Εξαγωγή Ιστών

Μία ακόμα διαδικασία που, συνήθως, γίνεται κατά την προεπεξεργασία των δεδομένων είναι και η εξαγωγή ιστών (Tissue Segmentation) από την ανατομική εικόνα. Αυτό αφορά τον διαχωρισμό της εικόνας στους διάφορους ιστούς του εγκεφάλου, όπως η φαιά ουσία (Grey Matter - GM), η λευκή ουσία (White Matter - WM) και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CerebroSpinal Fluid - CSF) (Βλέπε Κεφάλαιο 1). Οι ιστοί αυτοί έχουν διαφορετικούς χρόνους αποκατάστασης T1-weighted άρα και διαφορετική φωτεινότητα στην ανατομική εικόνα και γι'αυτό μπορεί να φαίνεται ότι είναι εύκολο να διαχωριστούν. Στην πραγματικότητα, όμως, λόγω του θορύβου, των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου αλλά και του ότι κάποια voxel μπορεί να περιέχουν πολλούς διαφορετικούς ιστούς, αυτό αποδεικνύεται να είναι το πιο δύσκολο πρόβλημα στην επεξεργασία MRI εικόνων. Ευτυχώς, έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι για την επίλυση του. Συνήθως, στην αρχή υπολογίζονται τα όρια των ιστών μέσα από ένα κρυφό Μαρκοβιανό τυχαίο πεδίο (hidden Markov random field) και, αργότερα, με την χρήση ενός Expectation-Maximization αλγόριθμο γίνεται ο διαχωρισμός στους διάφορους ιστούς.



Σχήμα 3.13: Εξαγωγή ιστών σε ανατομική εικόνα. Αριστερά: Φαιά Ουσία. Μέση: Λευκή ουσία. Δεξιά: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό. [72]

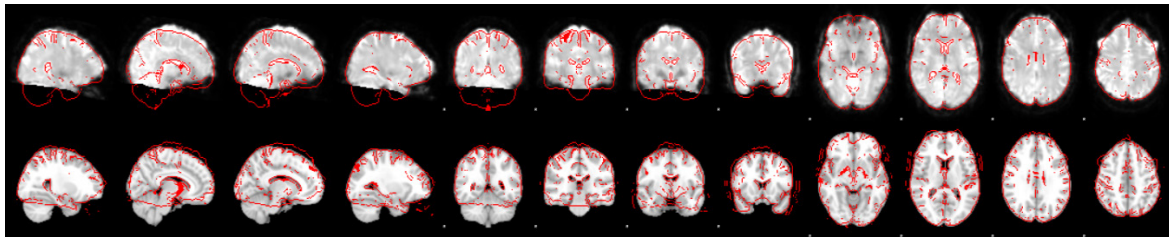
3.3 Χωρική Κανονικοποίηση

Η δομή του εγκεφάλου ανάμεσα στους ανθρώπους παραμένει σχετικά ίδια. Ένα σύνολο από αύλακες (sulcus) και έλικες (gyrus) καθώς και δομές που βρίσκονται βαθειά μέσα στον εγκέφαλο, όπως τα βασικά γάγγλια, υπάρχουν κυριολεκτικά σε όλους τους υγιείς ανθρώπους [60]. Το μέγεθος και το σχήμα τους, όμως, διαφέρει αρκετά από άτομο σε άτομο. Επίσης, για να μπορούν οι ερευνητές να βγάλουν στατιστικά συμπεράσματα για τον πληθυσμό, όπως η συσχέτιση κάποιας περιοχής με κάποια συγκεκριμένη λειτουργία, απαιτείται να συνδυάσουν δεδομένα από διαφορετικά άτομα. Έτσι, γεννήθηκε η ανάγκη να δημιουργηθεί ένας κοινός χώρος απεικόνισης, με τον πιο ευρέως χρησιμοποιημένο να είναι ο MNI152, όπως ειπώθηκε και παραπάνω. Η διαδικασία που μεταφέρει τα δεδομένα από τον functional-space στον standard-space, όπως ο MNI152, ονομάζεται χωρική κανονικοποίηση (space normalization ή registration). Η χωρική κανονικοποίηση μπορεί να αναφέρετε σε μεταφορά δεδομένων από οποιονδήποτε χώρο σε κάποιον άλλο (functional-space, native-space ή standard-space, σχήμα 3.7).

Έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι που προσπαθούν να πετύχουν την καλύτερη αποδοτικότητα. Στην πραγματικότητα, όμως, εκατό τις εκατό επιτυχία δεν μπορεί να επιτευχθεί. Για την κανονικοποίηση της εικόνας από το functional-space στο anatomical-space έχει αποδειχθεί ότι τα καλύτερα αποτελέσματα τα επιφέρει ο αλγόριθμος Boundary-Based-Registration (BBR) [73]. Όπως το λέει και το όνομα του, ο αλγόριθμος βασίζεται στον εντοπισμό των ορίων των ιστών στην fMRI εικόνα. Για να το πετύχει αυτό, στην αρχή, κάνει μία χωρική κανονικοποίηση 6 βαθμών ελευθερίας (3 για μεταφορά και 3 για περιστροφή) από το functional-space στο anatomical-space, όπου δεν αναμένεται ο εγκέφαλος να αλλάξει σχήμα. Έπειτα, στα όρια των ιστών στην fMRI, αριστερά και δεξιά από αυτά, δειγματοληπτεί σε απόσταση κάποιων χιλιοστών, συνήθως 2 χιλιοστά. Αφού η δειγματοληψία συμβαίνει σε διαφορετικούς ιστούς αναμένεται να υπάρχει μεγάλη διαφορά στην φωτεινότητα των voxel. Οι δειγματοληπτημένες τιμές μπαίνουν ως είσοδο σε μία Συνάρτηση Κόστους και με την βελτιστοποίηση αυτής δημιουργείται και το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αν η τιμή προερχόμενη από την μία περιοχή είναι g_v (grey matter) και η τιμή προερχόμενη από την άλλη περιοχή είναι w_v (white matter) τότε η συνάρτηση κόστους που χρησιμοποιείται είναι: $Q_v = \frac{100(g_v - w_v)}{0.5(g_v + w_v)}$.

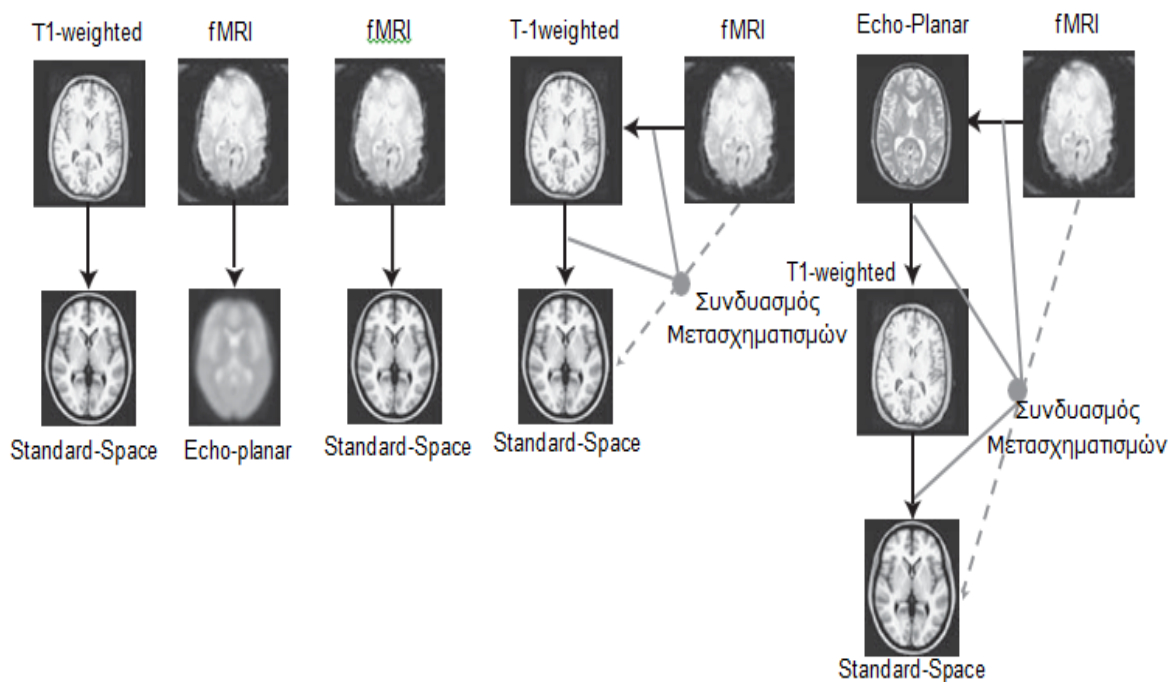
Από την άλλη, για την χωρική κανονικοποίηση στο standard-space χρησιμοποιεί, συνήθως, μη γραμμική κανονικοποίηση. Για να επιτευχθεί αυτό, στην αρχή, γίνεται μία γραμμική προσέγγιση για την αρχικοποίηση κάποιων παραμέτρων και στη συνέχεια γίνεται η μη γραμμική κανονικοποίηση.

Η κανονικοποίηση από το functional-space στο standard μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους. Ο πρώτος, και πιο απλός, είναι η απευθείας κανονικοποίηση, η οποία κατά πάσα πιθανότητα θα έχει άσχημα αποτελέσματα. Συνήθως, χρησιμοποιείται μία ανατομική εικόνα μετά από εξαγωγή του εγκεφάλου. Οι fMRI εικόνες κανονικοποιούνται πρώτα στην ανατομική και έπειτα από αυτό το χώρο γίνεται η κανονικοποίηση στο standard-space. Μετά συνδυάζονται αυτοί οι μετασχηματισμοί για να προκύψει ο τελικός που μεταφέρει τα δεδομένα από το functional-space στο standard. Αν χρησιμοποιηθεί και ο αλγόριθμος BBR για την κανονικοποίηση στο anatomical-space τότε αυτός ο τρόπος πετυχαίνει τις περισσότερες φορές. Αν ο ερευνητής έχει λόγους να πιστεύει ότι αυτή η κανονικοποίηση θα αποτύχει (π.χ. λόγω αυξημένης κίνησης), τότε μπορεί να κάνει λήψη μίας ακόμα



Σχήμα 3.14: Ταίριασμα χωρικής κανονικοποίησης από το functional-space στο standard-space. Για την δημιουργία του χρησιμοποιήθηκε και το anatomical-space. Το σωστό ταίριασμα κρίνεται κυρίως στα όρια των ιστών και στο μεσολόβιο (corpus callosum).

εικόνας με echo-planar ακολουθία, όπως γίνεται και σε μία fMRI, με μεγαλύτερη ακρίβεια και να χρησιμοποιήσει και αυτήν, ως ένα ακόμα στάδιο, μαζί με την ανατομική για την κανονικοποίηση στο standard-space (σχήμα 3.14). Ένα παράδειγμα σωστής κανονικοποίησης από το functional-space στο standard-space MNI152 φαίνεται στο σχήμα 3.13.

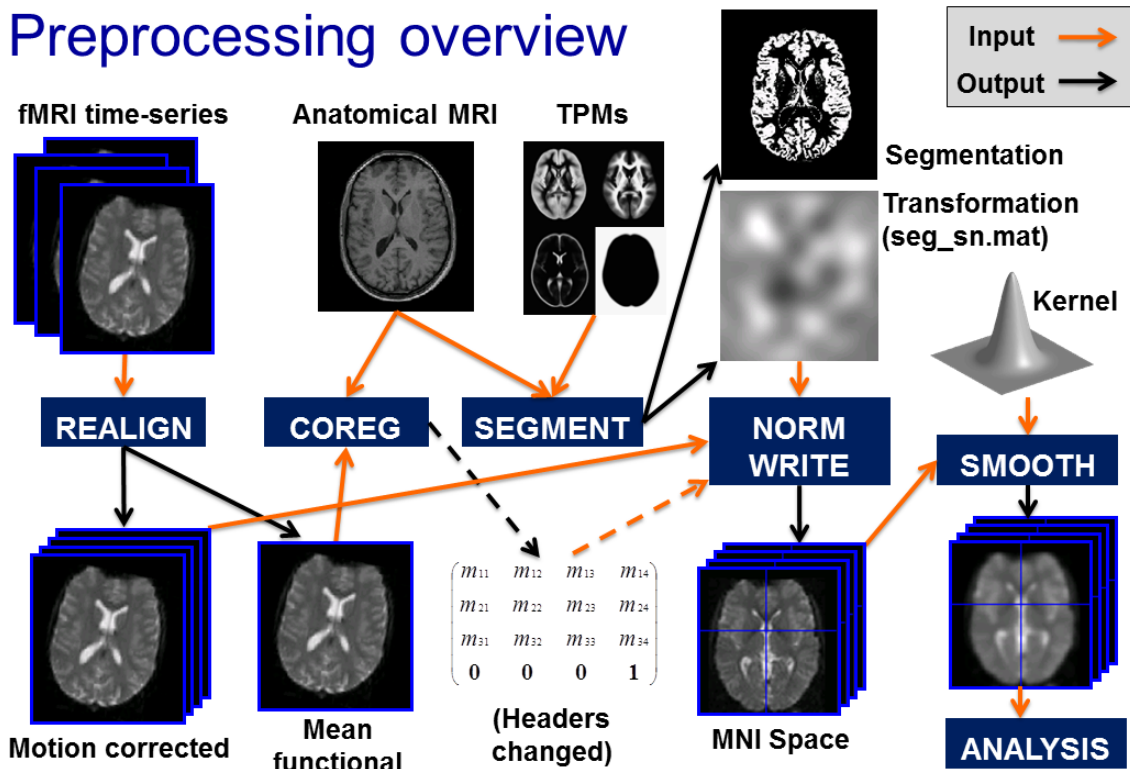


Σχήμα 3.15: Τα πιθανά σχήματα που μπορεί να πάρει μία χωρική κανονικοποίηση. [60]

3.4 Συμπέρασμα

Μία fMRI εικόνα, όταν λαμβάνετε από τον σαρωτή, έχει υψηλά επίπεδα θορύβου. Για τον λόγο αυτό, η προεπεξεργασία των δεδομένων είναι απαραίτητη. Η προεπεξεργασία είναι μια διαδικασία με πολλά βήματα και σχετικά περίπλοκη. Απαιτείται, όμως, να γίνει ορθά για να μπορούν τα δεδομένα να ερμηνευτούν σωστά. Τα βήματα αυτής της διαδικασίας φαίνονται στο σχήμα 3.15.

Preprocessing overview



Σχήμα 3.16: Βήματα προεπεξεργασίας. [74]

Συνοπτικά, στην αρχή, τα δεδομένα fMRI που παράγονται από τον σαρωτή θα διορθωθούν για τις ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου, αν αυτές έχουν μετρηθεί κα'τα την σάρωση. Έπειτα, θα υποστούν διόρθωση κίνησης, ενώ ταυτόχρονα θα δημιουργηθεί ένα volume του εγκεφάλου με το μέσο όρο από κάθε χρονοσειρά. Αν έχει οριστεί να γίνει διόρθωση χρόνου λήψης, θα γίνει σε αυτό το σημείο. Μετά, θα γίνει εξαγωγή εγκεφάλου από την fMRI. Στην συνέχεια, θα γίνει χωρική κανονικοποίηση με την ανατομική εικόνα, στην οποία πρέπει να έχει γίνει εξαγωγή εγκεφάλου. Η χωρική κανονικοποίηση αυτή θα οδηγήσει στην αλλαγή των επικεφαλίδων (headers) της fMRI που τώρα πρέπει να δείχνουν στο ίδιο σημείο που δείχνει και η ανατομική και έπειτα θα εφαρμοστεί μία παρεμβολή (interpolation). Αν ο αναλυτής επιθυμεί, σε αυτό το σημείο πρέπει να έχει κάνει και την εξαγωγή ιστών από την ανατομική εικόνα. Στην συνέχεια, η καινούρια επικεφαλίδα που έχει δημιουργηθεί, η fMRI μετά τις διάφορες διορθώσεις καθώς και κάποιες πληροφορίες από την εξαγωγή των ιστών θα εισαχθούν ως ορίσματα για να γίνει η χωρική κανονικοποίηση στον κανονικό χώρο. Τέλος, τα δεδομένα που θα παραχθούν από το τελευταίο βήμα θα υποστούν χωρική εξομάλυνση, χρονική εξομάλυνση και ότι άλλο έχει οριστεί από τον ερευνητή πρώτου δοθούν για στατιστική ανάλυση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στο προηγούμενο κεφάλαιο παρουσιάστηκε η διαδικασία της προεπεξεργασίας των δεδομένων, που σκοπό έχει την αποθρομβοποίηση τους καθώς και την προετοιμασία τους για τα επόμενα βήματα. Στο κεφάλαιο αυτό, θα γίνει αναφορά στη διαδικασία που πρέπει να ακολουθηθεί για να γίνει σωστή ερμηνεία των δεδομένων. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται στατιστική ανάλυση και είναι διαφορετική για δεδομένα που προέρχονται από κάποιον πειραματικό σχεδιασμό, όπως σχεδιασμός μπλοκ (block design) ή σχεδιασμός με συσχέτιση γεγονότων (event-related), και για δεδομένα που προέρχονται από κατάσταση ηρεμίας (resting state).

4.1 Δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό

Σκοπός της ανάλυσης δεδομένων από κάποιον πειραματικό σχεδιασμό είναι ο εντοπισμός voxels που η χρονοσειρά του BOLD σήματος τους είναι σε συνάφεια με τον σχεδιασμό. Για να μπορεί να οριστεί η συνάφεια του σήματος με τον πειραματικό σχεδιασμό πρέπει να οριστεί ένα σήμα το οποίο θα είναι το αναμενόμενο και όταν παρατηρείται ότι κάποιο voxel έχει χρονοσειρά με την ίδια αλληλουχία τότε να κατατάσσεται ως ενεργοποιημένο. Το εργαλείο που χρησιμοποιείται για αυτό είναι το γενικό γραμμικό μοντέλο (General Linear Model – GLM).

Γενικό Γραμμικό Μοντέλο

Όπως το όνομα του συνιστά, το γενικό γραμμικό μοντέλο (GLM) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την υλοποίηση πολλών διαφορετικών αναλύσεων, όπως εύρεση συσχετίσεων, one-sample t-test, two-sample t-test, ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) και ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) [75]. Το GLM συσχετίζει μία συνεχή εξαρτημένη μεταβλητή σε μία ή περισσότερες συνεχείς ή κατηγορικές ανεξάρτητες μεταβλητές. Όταν η συσχέτιση γίνεται σε μία ανεξάρτητη μεταβλητή τότε ονομάζεται *απλή γραμμική παλινδρόμηση* (simple linear regression), ενώ όταν γίνεται σε περισσότερες από μία ονομάζεται *πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση* (multiple linear regression). Επίσης, ο όρος “γραμμικό” αναφέρεται στο μοντέλο και όχι στις μεταβλητές.

Τα απλά και πολλαπλά μοντέλα γραμμικών παλινδρομήσεων χωρίζονται σε είδη μοντέλων. Το πρώτο είναι το *ντετερμινιστικό μοντέλο* (deterministic models), που περιγράφεται με την απλή σχέση: $Y = \beta_0 + \beta_1 X$ (απλή γραμμική παλινδρόμηση). Το μοντέλο αυτό ονομάζεται έτσι γιατί επιτρέπει τον καθορισμό της εξαρτημένης μεταβλητής (της μεταβλητής στο αριστερό μέρος της εξίσωσης) από την τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής (της μεταβλητής στο δεξί μέρος της εξίσωσης), με εξαίρεση μικρά λάθη μετρήσεων. Η μελέτη σχέσεων τέτοιας μορφής είναι γνωστή από τα Μαθηματικά. Όταν, όμως, οι μεταβλητές αυτές αναφέρονται σε πρακτικά προβλήματα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μοντέλα που να περιλαμβάνουν το στοιχείο της τυχαιότητας, που είναι αδιάσπαστο στοιχείο των προβλημάτων αυτών. Τα μοντέλα αυτά ονομάζονται *μοντέλα πιθανότητας* (probabilistic models).

Το GLM στις fMRI κάνει χρήση των μοντέλων πιθανότητας. Για την κατασκευή ενός τέτοιου μοντέλου απαιτείται, στην αρχή, να γίνει μία προσέγγιση της σχέσης προς μελέτη με ένα ντετερμινιστικό μοντέλο. Στην συνέχεια, προσθέεται ένας τυχαίος όρος που μετράει την απόκλιση (το λάθος) του ντετερμινιστικού όρου. Ο τυχαίος αυτός όρος αναφέρεται σε όλες τις μεταβλητές, μετρήσιμες και μη μετρήσιμες, που δεν είναι μέρος του μοντέλου. Άρα, το μοντέλο αυτό έχει την εξής μορφή:

- $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon$ (απλή γραμμική παλινδρόμηση)
- $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \varepsilon$ (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)

όπου το Y αναφέρεται στην εξαρτημένη μεταβλητή (δεδομένα), τα X στις ανεξάρτητες μεταβλητές (π.χ. την ηλικία, το φύλο κ.α.), τα β είναι οι παράμετροι που συσχετίζουν αυτές τις δύο μεταβλητές και ε είναι ο τυχαίος όρος που μετράει την απόκλιση του ντετερμινιστικού όρου (residual error).

Τα X και Y είναι πίνακες με μέγεθος όσο το μέγεθος του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα, έστω T . Για fMRI το μέγεθος T είναι είτε το πόσα υποκείμενα σαρώθηκαν είτε το πόσα volumes υπάρχουν στην κάθε σάρωση. Επίσης, με x συμβολίζεται μία τυχαία τιμή του X και με y μία τυχαία μεταβλητή από τον πλυθυσμό των τυχαίων μεταβλητών της Y που αντιστοιχούν στο συγκεκριμένο x .

Στις fMRI, όπου οι τιμές της μεταβλητής X καθορίζονται από τον ερευνητή, η υπόθεση που γίνεται είναι ότι για ένα συγκεκριμένο x , η μέση τιμή του Y (και όχι μία συγκεκριμένη τιμή του Y) είναι σε γραμμική σχέση με το x . Για το λόγο αυτό, τα ε_i , με $1 \leq i \leq T$, θεωρούνται τυχαία και όχι συστηματικά με μέση τιμή ίση με μηδέν ($E(\varepsilon_i) = 0$) και ασυσχέτιστα μεταξύ τους, δηλαδή $Cor(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = 0$ για $i \neq j$. Επίσης, θεωρείται ότι τα ε_i ακολουθούν κανονική κατανομή. Άρα, η υπόθεση παίρνει την μορφή: $E(Y_i|x_i) = \beta_0 + \beta_1 x_i$ (εξίσωση 4.1).

Η εξίσωση 4.1 ονομάζεται *ευθεία παλινδρόμησης* (regression line) και οι συντελεστες β_0 και β_1 ονομάζονται *μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης* (regression coefficients). Οπότε, αν γίνει εντοπισμός της ευθείας παλινδρόμησης έχει λυθεί και το πρόβλημα που έθεσε ο ερευνητής.

Η τιμή y της Y που παρατηρήθηκε κατά το πείραμα υποχρεωτικά θα αποκλείει από τη μέση τιμή $E(Y|x)$. Γι'αυτό, η ακριβής ευθεία παλινδρόμησης είναι αδύνατον να βρεθεί. Έτσι, θα βρεθεί μία *εκτίμηση της ευθείας παλινδρόμησης*, έστω $\hat{y} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x$. Δοθέντος του τυχαίου δείγματος που μετρήθηκε κατά το πείραμα, το πρόβλημα έχει υποπέσει στην εύρεση των εκτιμήσεων $\hat{\beta}_0$ και $\hat{\beta}_1$, που αντιστοιχούν στις εκτιμήσεις των β_0 και β_1 της εξίσωσης 4.1, με τρόπο ώστε η εκτίμηση της ευθείας παλινδρόμησης να είναι όσο το δυνατόν πλησιέστερη προς την πραγματική τιμή την ευθείας παλινδρόμησης. Η εκτίμηση αυτή στις fMRI συνήθως γίνεται με την μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων ή, όπως ονομάζεται αλλιώς, με την μέθοδο του Gauss.

Έστω οι τιμές $(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_3, y_3), \dots, (x_n, y_n)$ ενός τυχαίου δείγματος $(x_1, Y_1), (x_2, Y_2), (x_3, Y_3), \dots, (x_n, Y_n)$. Από την εξίσωση της πραγματικής ευθείας παλινδρόμησης έχουμε: $\varepsilon_i = y_i - (\beta_0 + \beta_1 x_i)$ με $1 \leq i \leq n$, όπου ε_i είναι η τιμή του residual error για το ζεύγος (x_i, y_i) . Προφανώς, τα πραγματικά β_0 και β_1 δεν μπορούν να παρατηρηθούν. Επομένως, ούτε το ε_i μπορεί να παρατηρηθεί. Αυτά που μπορούν να παρατηρηθούν από το τυχαίο δείγμα είναι οι εκτιμήσεις των β_0 και β_1 , όπου είναι $\hat{\beta}_0$ και $\hat{\beta}_1$. Με τις εκτιμήσεις

αυτές προκύπτουν οι παρατηρούμενες, όπως ονομάζονται, τιμές της ε_i που συμβολίζονται με e_i . Άρα, τελικά έχουμε: $e_i = y_i - (\widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 x_i)$. Για τον υπολογισμό αυτό χρησιμοποιείται η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων, όπου εξασφαλίζει ότι θα βρεί τα $\widehat{\beta}_0$ και $\widehat{\beta}_1$ ώστε να είναι μία ικανοποιητική προσέγγιση των β_0 και β_1 αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας σαν κριτήριο η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης $\sum_{i=1}^n \frac{e_i^2}{n}$. Η συνάρτηση αυτή μπορεί να γραφτεί και ως: $P = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 x_i)^2$. Για να ελαχιστοποιηθεί η παράσταση P αρκεί να επιλυθούν οι κανονικές εξισώσεις, που είναι:

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{\partial P}{\partial \beta_0} &= 0 \\ \Rightarrow \frac{\partial P}{\partial \beta_1} &= 0 \end{aligned}$$

Αν συμβολιστούν με \bar{y} και \bar{x} οι μέσες τιμές των y και x αντίστοιχα, τότε οι κανονικές εξισώσεις γράφονται: $\Rightarrow \bar{y} = \widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 \bar{x}$ και $\Rightarrow \sum_i^n x_i y_i = \widehat{\beta}_0 \sum_{i=1}^n x_i + \widehat{\beta}_1 \sum_i^n x_i^2$

Και άρα: $\Rightarrow \widehat{\beta}_0 = \bar{y} - \widehat{\beta}_1 \bar{x}$ και

$$\Rightarrow \widehat{\beta}_1 = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2} \quad (\text{εξίσωση 4.2})$$

Οι συντελεστές $\widehat{\beta}_0$ και $\widehat{\beta}_1$ ονομάζονται *εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων των συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης* (least square estimates of the coefficients of linear regression) και αντιστοιχούν στο συγκεκριμένο δείγμα (x_i, y_i) που επιλέχθηκε. Δηλαδή, αν δινόταν ένα άλλο δείγμα (x'_i, y'_i) τότε οι εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων θα ήταν αντίστοιχα $\widehat{\beta}_0'$ και $\widehat{\beta}_1'$.

Τα ε_i , όπως ειπώθηκε και προηγουμένως, ακολουθούν κανονική κατανομή, έχουν μέση τιμή μηδέν και είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους, $Cor(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = 0$. Άρα το ίδιο ισχύει και για το e_i , το οποίο μπορεί να εκφραστεί και σαν: $e_i \sim N(0, \hat{\sigma}_i^2)$, όπου N είναι η κανονική κατανομή, 0 είναι η μέση τιμή και $\hat{\sigma}_i^2$ είναι η εκτίμηση της διασποράς (variance).

Αυτό, σε μορφή πινάκων μπορεί να εκφραστεί και ως: $e \sim N(0, \hat{\sigma}^2 I)$, όπου e , πλέον, είναι ο πίνακας των τιμών των σφαλμάτων των εκτιμήσεων ελαχίστων τετραγώνων των συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης, είτε μιλάμε για απλή γραμμική παλινδρόμηση είτε για πολλαπλή, $\hat{\sigma}^2$ είναι η εκτίμηση της διασποράς του κάθε σφάλματος σε μορφή πίνακα ($1 \times T$) και I είναι ο μοναδιαίος πίνακας $T \times T$ (1 στην διαγώνιο και 0 οπουδήποτε αλλού).

Η εκτίμηση της διασποράς αποδεικνύεται ότι για την απλή γραμμική παλινδρόμηση είναι $\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{T-2}$, όπου e^T είναι ο ανάστροφος πίνακας του e .

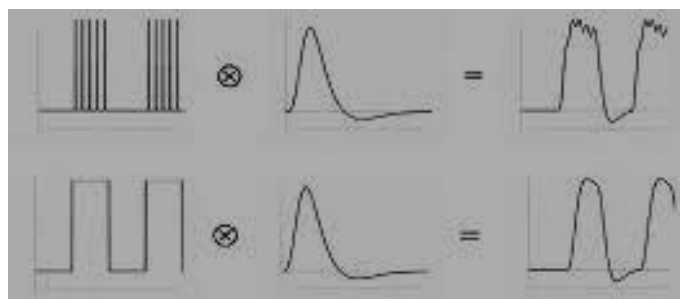
Για την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, οι ανεξάρτητες μεταβλητές, σε μορφή πίνακα, είναι $X = [X_1 \ X_2 \ \dots \ X_n]^T$, όπου X_i είναι ο $T \times 1$ πίνακας της ανεξάρτητης μεταβλητής i . Αντίστοιχα, οι εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων των συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης είναι $\widehat{\beta} = [\widehat{\beta}_0 \ \widehat{\beta}_1 \ \dots \ \widehat{\beta}_n]$, με $\widehat{\beta}_i$ να είναι η εκτίμηση της παραμέτρου για την μεταβλητή X_i θεωρώντας ότι όλες οι υπόλοιπες ανεξάρτητες μεταβλητές είναι σταθερές. Έτσι, αποδεικνύεται ότι $\widehat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$, όπου A^{-1} είναι ο αντίστροφος πίνακας του A . Επίσης, η εκτίμηση της διασποράς είναι $\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{T-(n+1)}$. Πολύ σημαντική ιδιότητα αυτών είναι ότι: $E(\widehat{\beta}) = \beta$ και $\hat{\sigma}^2 = \sigma^2 (X^T X)^{-1}$. Στην διεθνή ορολογία η λύση αυτή ονομάζεται Ordinary Least Squares (OLS).

Γενικό Γραμμικό Μοντέλο στις fMRI

Στην στατιστική ανάλυση δεδομένων που προέρχονται από fMRI χρησιμοποιείται το μη-ντετερμινιστικό μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, δηλαδή το: $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n + \varepsilon$ ή σε μορφή πινάκων: $Y = \beta X + \varepsilon$. Έστω ότι επιθυμία του ερευνητή είναι να ελέγξει τις περιοχές του εγκεφάλου που έχουν ενεργοποιηθεί σε ένα event-related πείραμα σε ένα συγκεκριμένο υποκείμενο (σχήμα 4.2.a). Για να επιτευχθεί αυτό πρέπει να ελεγχθούν οι χρονοσειρές όλων των voxel του εγκεφάλου ξεχωριστά. Η χρονοσειρά ενός voxel αποτελεί την εξαρτημένη μεταβλητή Y . Οι ανεξάρτητες μεταβλητές X , που στις fMRI ονομάζονται πίνακας μοντέλου (design matrix), καθορίζονται από τον ίδιο τον ερευνητή και πρέπει να είναι κατάλληλες προκειμένου να βρεθεί γραμμική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών.

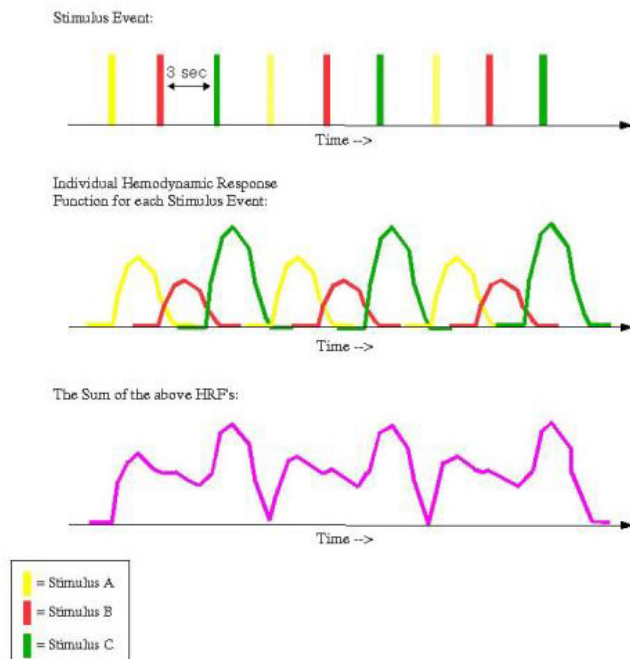
Το πρώτο που πρέπει να μοντελοποιεί ο design matrix είναι η αντίθεση του voxel που αναμένεται να έχει ενεργοποιηθεί συναρτήσει της διέγερσης. Η αντίθεση του κάθε voxel οφείλεται στο σήμα Bold, όπως ειπώθηκε στο κεφάλαιο 2. Επομένως, πρέπει να δημιουργηθεί μία συνάρτηση που θα μοντελοποιεί ένα σήμα Bold που θα μπορούσε να δημιουργηθεί, δεδομένης της διέγερσης. Λόγω της γραμμικότητας που παρουσιάζει το σήμα αυτό, όταν η διέγερση είναι πολλαπλή (είτε σε ένταση είτε σε διάρκεια) με μία απλή πρόσθεση του ίδιου σημάτων HRF μετατοπισμένο στο χρόνο (σχήμα 4.2.β) θα δημιουργηθεί η αναμενόμενη συνάρτηση (σχήμα 4.2.γ). Η πρόσθεση αυτή μπορεί να εκφραστεί καλύτερα ως συνέλιξη (convolution) του design του πειράματος με μία συνάρτηση HRF (σχήμα 4.1).

Για να επιτευχθεί μία καλή πρόβλεψη για την απόκριση Bold πρέπει να υπάρχει μία καλή εκτίμηση της συνάρτησης HRF. Έχει βρεθεί από τους Friston et al [76] και Lange & Zeger [77] ότι η καλύτερη συνάρτηση που περιγράφει την HRF είναι η gamma συνάρτηση (σχήμα 4.3). Συγκεκριμένα, αν ο ερευνητής επιθυμεί να μοντελοποιήσει και τα βυθίσματα της HRF (αρχικό και τελικό) τότε η double-gamma, ή canonical gamma όπως ονομάζεται αλλιώς, είναι καταλληλότερη. Η συνάρτηση όμως που χρησιμοποιείται συνήθως για την μοντελοποίηση της HRF είναι η canonical gamma plus derivatives (συν τις παραγώγους), η οποία δίνει την ελευθερία στο μοντέλο μέσω σειρών Taylor να μοντελοποιήσει το μέγιστο της απόκρισης της HRF σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και έτσι να επιτευχθεί καλύτερο ταίριασμα του μοντέλου με τα δεδομένα.

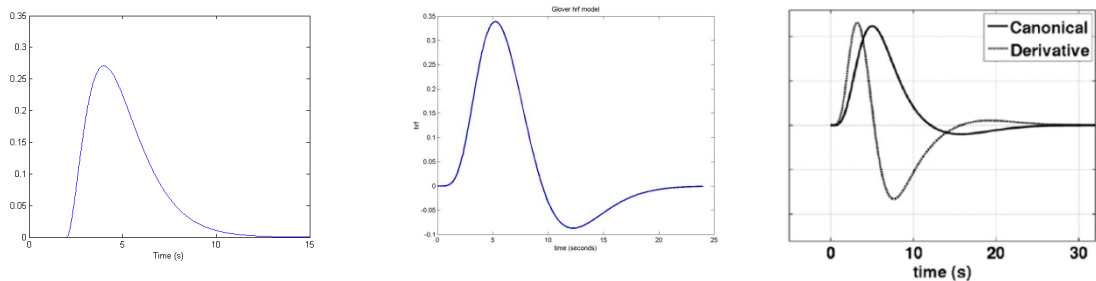


Σχήμα 4.1: Συνέλιξη του design του πειράματος με την συνάρτηση HRF. Πάνω: event-related Κάτω: block-design. [78]

Rapid Event-Related Design -
Fixed ISI and Nonrandom Stimulus Presentation



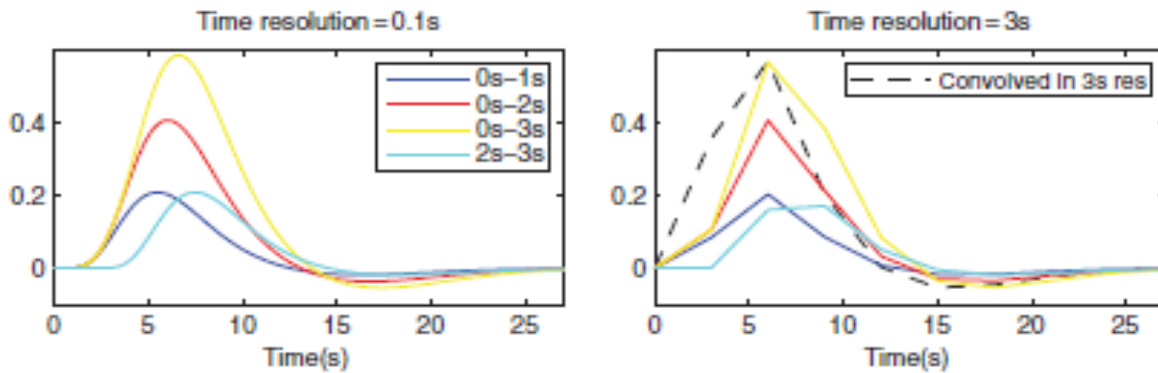
Σχήμα 4.2: α) Το design του πειράματος. β) Όλες οι HRF που αναμένεται να δημιουργηθούν λόγω της διέγερσης. γ) Οι ίδιες HRF μετά την πρόσθεσή τους, που αποτελεί και το τελικό αναμενόμενο σήμα για τα voxels που έχουν ενεργοποιηθεί σε συσχέτιση με την διέγερση. [78]



Σχήμα 4.3: Αριστερά: Gamma συνάρτηση. Μέση: Double-gamma συνάρτηση. Δεξιά: Double-gamma plus derivatives συνάρτηση.

Ένα άλλο στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την δημιουργία του design matrix είναι η χρονική ανάλυση της χρονοσειράς του κάθε voxel. Κατά την διάρκεια της λήψης των εικόνων λαμβάνεται μία μέτρηση για το κάθε voxel κάθε TR χρόνο (time repetition) που συνήθως κυμαίνεται από δύο έως τρία δευτερόλεπτα. Όταν αυτή η χρονική ανάλυση υπολογιστεί κατά την συνέλιξη τότε προκύπτει το σήμα του σχήματος 4.4 (μαύρη διακεκομμένη γραμμή) σαν εκτίμηση της HRF.

Επίσης, ο ερευνητής μπορεί να επιλέξει να συμπεριλάβει και τις παραμέτρους κίνησης του κεφαλιού (3 για μετακίνηση και 3 για περιστροφή), που υπολογίστηκαν κατά την διαδικασία της προεπεξεργασίας (κεφάλαιο 3), σαν ανεξάρτητες μεταβλητές στο design matrix έτσι ώστε να μειώσει την επίδραση του θορύβου στην ένταση των voxels. Ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια στην μοντελοποίηση του θορύβου λόγω κίνησης μπορεί να επιτευχθεί αν



Σχήμα 4.4: Αριστερά: Συνέλιξη διαφόρων διεγέρσεων με διαφορετική χρονική διάρκεια με μία HRF με χρονική ανάλυση 0.1 δευτερολέπτων. Δεξιά: Με μαύρο φαίνεται η συνέλιξη των διεγέρσεων με μία HRF μικρότερης χρονικής ανάλυσης (3 δευτερόλεπτα) σε σύγκριση με το αποτέλεσμα που θα είχε μία απλή υποδειγματοληψία των σημάτων του αριστερού πίνακα. [60]

χρησιμοποιηθούν σαν ανεξάρτητες μεταβλητές οι παράγωγοι (derivatives) των παραμέτρων κίνησης. Παρ'όλα αυτά, η μοντελοποίηση του θορύβου της κίνησης, όταν η κίνηση τυχαίνει να είναι σε συσχέτιση με την διέγερση, μπορεί να επιφέρει λανθασμένες ενεργοποιήσεις λόγω της συσχέτισης μεταξύ της μοντελοποίησης της διέγερσης και της εν λόγω κίνησης.

Τέλος, το design matrix μπορεί να περιέχει μία ακόμα μεταβλητή η οποία θα μοντελοποιεί τον χρόνο απόκρισης του υποκειμένου. Η εισαγωγή μιάς τέτοιας μεταβλητής στο μοντέλο μπορεί να υπολογίσει την διαφορά του χρόνου απόκρισης σε σχέση με την μοντελοποιημένη διέγερση αν υπάρχει.

Υπολογισμός των β και ε στις fMRI

Προηγουμένως, έγινε η υπόθεση ότι το σφάλμα ε (residual error) ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διασπορά σ^2 παντού: $\varepsilon \sim N(0, I\sigma^2)$. Αυτό έδωσε σαν λύση των β και σ^2 τα: $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$ και $\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{T - (n+1)}$. Μία ιδιότητα αυτών είναι ότι: $E(\hat{\beta}) = \beta$ και $\hat{\sigma}^2 = \sigma^2 (X^T X)^{-1}$. Αυτό μεταφράζεται στο ότι οποιαδήποτε άλλη εκτίμηση του β έχει διασπορά μεγαλύτερη από την εκτίμηση που δίνει η OLS, που την κάνει βέλτιστη λύση.

Στις fMRI, όμως, οι υπόθεση ότι τα residual error είναι ανεξάρτητα και ασυσχέτιστα μεταξύ του δεν ισχύει, και το ε γράφεται: $\varepsilon \sim N(0, V\sigma^2)$, όπου $V \neq I$ ονομάζεται *πίνακας συσχέτισης* και είναι συμμετρικός. Αντίστοιχα με προηγουμένως και εκφρασμένο σε πίνακες, η εκτίμηση του residual error e θα είναι: $e = (I - X(X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1}) Y = RY$, όπου $R = (I - X(X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1})$ ονομάζεται *υπολειμματική μήτρα επαγωγής* (residual inducing matrix). Οπότε, η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων θα δώσει λύση:

$$\hat{\beta} = (X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1} Y \text{ και } \hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{tr(RV)} \quad (\text{εξίσωσεις 4.3})$$

όπου $tr(A)$ είναι το ίχνος ενός πίνακα A , δηλαδή το άθροισμα των στοιχείων της διαγωνίου.

Ο λόγος ύπαρξης του V είναι ο θόρυβος λόγω της φυσιολογίας του ανθρώπου, ο οποίος δεν μπορεί να μοντελοποιηθεί, καθώς και των low frequency drift (κεφάλαιο 3) που υπάρχουν. Η μοντελοποίηση του θορύβου στις fMRI συνήθως γίνεται με την χρήση είτε του αυτοπαλινδρομικού μοντέλου (autoregressive model - AR) είτε του αυτοπαλινδρομικού μοντέλου κινήτου μέσου (autoregressive moving average model - ARMA). Ένα

αυτοπαλινδρομικό μοντέλο πρώτης τάξης (AR(1)) είναι: $\varepsilon_t = \varphi\varepsilon_{t-1} + u_t$, όπου $u_t \sim N(0, \sigma^2)$, φ είναι ένας αριθμός άγνωστος στην αρχή και ε_t είναι το residual error. Η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης (autocorrelation function - ACF) του AR(1) είναι: $\rho(h) = \begin{cases} 1 & \text{αν } h = 0 \\ \varphi^{|h|} & \text{αν } h \neq 0 \end{cases}$, όπου h ονομάζεται καθυστέρηση (lag).

Οπότε, αν το h είναι διάφορο του μηδενός, το ε_t συγκλίνει με ταχύτητα ανάλογη του $\varphi^{|h|}$. Σε ένα AR(1), ο πίνακας συσχέτισης V είναι:

$$V = \begin{pmatrix} 1 & \varphi & \varphi^2 & \dots & \varphi^{n-1} \\ \varphi & 1 & \varphi & \dots & \varphi^{n-2} \\ \varphi^2 & \varphi & 1 & \dots & \varphi^{n-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi^{n-1} & \varphi^{n-2} & \varphi^{n-3} & \dots & 1 \end{pmatrix}.$$

Για να υπολογιστεί το β πρέπει να βρεθεί το V και για να υπολογιστεί το V πρέπει το β να είναι γνωστό. Αυτό δημιουργεί ένα πρόβλημα που για να λυθεί χρησιμοποιείται μία επαναληπτική διαδικασία. Στην αρχή υπολογίζονται κάποιες εκτιμήσεις των β από τις εξισώσεις 4.3 υποθέτοντας ότι το $V = I$, τον μοναδιαίο πίνακα, δηλαδή, ότι τα residual error είναι ασυσχέτιστα. Έπειτα, με τις εκτιμήσεις των $\hat{\beta}$ υπολογίζεται ξανά μία εκτίμηση του \hat{V} από την συσχέτιση των residual error και με αυτή την εκτίμηση υπολογίζεται μία καινούρια εκτίμηση του $\hat{\beta}$. Αυτή η διαδικασία θα συνεχιστεί μέχρι τα $\hat{\beta}$ και \hat{V} να συγκλίνουν σε κάποια τιμή. Η εκτίμηση των $\hat{\beta}$, $\hat{\sigma}^2$ του $\hat{\beta}$ και \hat{V} συνήθως γίνεται με την μέθοδο της μεγίστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood) ή με την μέθοδο της περιορισμένης μεγίστης πιθανοφάνειας (restricted maximum likelihood), οι οποίες απαιτούν τα $\hat{\beta}$ να έχουν τις τιμές που μεγιστοποιούν μία συνάρτηση.

Έλεγχος Υποθέσεων

Στην αρχή θα γίνει αναφορά στην συσχέτιση της χρονοσειράς ενός voxel με το μοντέλο του σήματος Bold που προέκυψε από ένα πείραμα με μία διέγερση (first level analysis - σχήμα 4.5). Έχοντας εισάγει στο GLM την χρονοσειρά ενός voxel ως εξαρτημένη μεταβλητή και τον υπολογισμένο design matrix του πειράματος ως ανεξαρτημένες μεταβλητές υπολογίστηκαν οι εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων των συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης $\hat{\beta}$ και η εκτίμηση της διασποράς $\hat{\sigma}^2$ του $\hat{\beta}$. Με τα $\hat{\beta}$ και $\hat{\sigma}^2$ αυτά μπορεί πλέον να γίνει ο έλεγχος αν πράγματι υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ της εξαρτημένης μεταβλητής Y και των ανεξάρτητων μεταβλητών X . Αν υπάρχει τότε το συγκεκριμένο voxel έχει ενεργοποιηθεί σε συσχέτιση με την διέγερση, αλλιώς θεωρείται απενεργοποιημένο.

Ο στατιστικός έλεγχος υποθέσεων (hypothesis testing) είναι μια συμπερασματική διαδικασία/μέθοδος που βασίζεται στον έλεγχο δύο υποθέσεων. Η μία υπόθεση έχει επικρατήσει να συμβολίζεται με H_0 και ονομάζεται *μηδενική υπόθεση* (null hypothesis), και η άλλη με H_1 και ονομάζεται *εναλλακτική υπόθεση* (alternative hypothesis). Η H_0 αναφέρεται στην απώλεια συσχέτισης του voxel με το design matrix. Αν αυτή η υπόθεση απορριφθεί τότε υποχρεωτικά θα ισχύει η υπόθεση H_1 , που σημαίνει ότι το voxel είναι ενεργοποιημένο σε συσχέτιση με το design matrix.

Πιο συγκεκριμένα, στην αρχή, γίνεται η υπόθεση ότι η H_0 είναι αληθής. Αν φανεί ότι αυτό που παρατηρείται στο τυχαίο δείγμα είναι ακραίο τότε

απορρίπτεται η H_0 και η H_1 γίνεται δεκτή. Τότε ακριβώς ένα από τα παρακάτω μπορεί να συνέβη:

(α) είτε η H_0 πράγματι δεν είναι αληθής, όποτε αποφασίστηκε σωστά η απόρριψη της,

(β) είτε η H_0 είναι αληθής και το ακραίο οφείλεται στην τύχη, δηλαδή, εμφανίστηκε ένα δείγμα που σπάνια εμφανίζεται. Στην περίπτωση αυτή, η H_0 απορρίφθηκε λανθασμένα. Το σφάλμα αυτό ονομάζεται *σφάλμα τύπου I* (type I error).

Ανάλογα, είναι δυνατόν, λανθασμένα να μην απορριφθεί η H_0 , ενώ είναι αληθής η H_1 . Αυτό το σφάλμα ονομάζεται *σφάλμα τύπου II* (type II error). Το «ρίσκο», επομένως, είναι διπλό, με πιθανότητα,

- λανθασμένης απόρριψης της H_0 ,
 $P(\text{σφάλμα τύπου I}) = P(\text{απόρριψη της } H_0 | \text{αληθής η } H_0)$ και
- λανθασμένης μη απόρριψης της H_0 ,
 $P(\text{σφάλμα τύπου II}) = P(\text{μη απόρριψη της } H_0 | \text{αληθής η } H_1)$

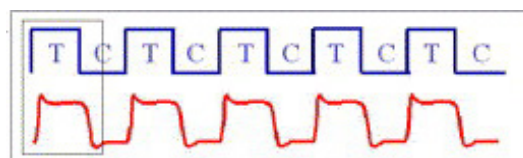
Η απόρριψη ή μη της H_0 καθορίζεται από την ανεκτικότητα σε σφάλματα τύπου I. Η ανεκτικότητα αυτή καθορίζεται από το επίπεδο σημαντικότητας (level of significance – p) που επιλέγεται. Το p συνήθως επιλέγεται 0.05 ή 0.01 και δείχνει ότι υπάρχει πιθανότητα 5% και 1% αντίστοιχα να υπάρχει σφάλμα τύπου I. Το p μπορεί να υπολογιστεί για το κάθε voxel ξεχωριστά αν γνωρίζαμε την κατανομή που ακολουθεί το δείγμα.

Στις fMRI, επειδή δεν γνωρίζουμε την διασπορά σ^2 του β , δεν μπορεί να γίνει η υπόθεση ότι ακολουθούν κανονική κατανομή. Γι'αυτό γίνεται χρήση της κατανομής t (t-distribution – σχήμα 4.6). Αν ισχύει ότι $\hat{\beta} = [\hat{\beta}_0 \hat{\beta}_1 \dots \hat{\beta}_n]^T$ και $X = [X_1 X_2 \dots X_n]$ τότε πρέπει να οριστεί ένας πίνακας αντίθεσης (contrast) $c = [a_0 a_1 \dots a_n]$, όπου a_i δηλώνει αν η i -οστή ανεξάρτητη μεταβλητή, X_i , θα υπολογιστεί στο γραμμικό μοντέλο για την συγκεκριμένη στατιστική ανάλυση και με πιο βάρος. Τότε, η κατανομή t είναι: $t = \frac{c\hat{\beta}}{\sqrt{c(X^T X)^{-1} c^T \hat{\sigma}^2}}$, όπου έχει T -

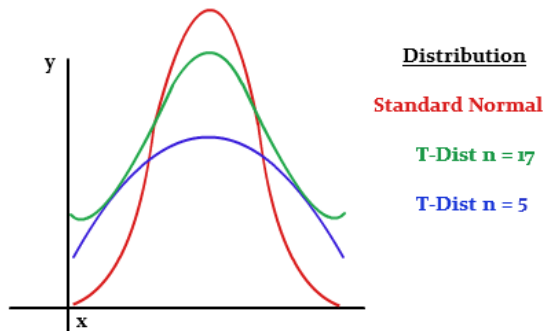
$(n+1)$ βαθμούς ελευθερίας. Ο πίνακας αντίθεσης αυτός θα δημιουργήσει έναν χάρτη αντίθεσης (contrast map) σαν αυτό του σχήματος 4.10. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η αντίθεση τόσο μεγαλύτερη είναι η συσχέτιση της χρονοσειράς του συγκεκριμένου voxel με τον πειραματικό σχεδιασμό.

Τέλος, για τον υπολογισμό του p -value (τιμή του p) για το κάθε voxel πρέπει να οριστεί το είδος της στατιστικής ανάλυσης που θα διεξαχθεί. Αυτή μπορεί να είναι one-tailed ή two-tailed (σχήμα 4.7). Αυτό μεταφράζεται στο αν υπάρχει ενδιαφέρων και στις θετικές και στις αρνητικές τιμές της κατανομής (two-tailed) ή σε μία από τις δύο (one-tailed positive/negative). Για μία θετική ή αρνητική one-tailed υπόθεση το p -value είναι: $P(T_{T-(n+1)} \geq t)$ και $P(T_{T-(n+1)} \leq -t)$ αντίστοιχα, ενώ για μία two-tailed είναι $P(T_{T-(n+1)} \geq |t|)$. Όσο μικρότερο είναι το p τόσο πιο στατιστικά σημαντικό είναι το αποτέλεσμα για αυτό το voxel.

Αφού υπολογιστούν τα p -values για όλα τα voxel, τότε προκύπτει ένας στατιστικός παραμετρικός χάρτης (Statistical Parametric Map – SPM) σαν αυτός του σχήματος 4.8. Ο χάρτης αυτός έχει ως τιμές την στατιστική

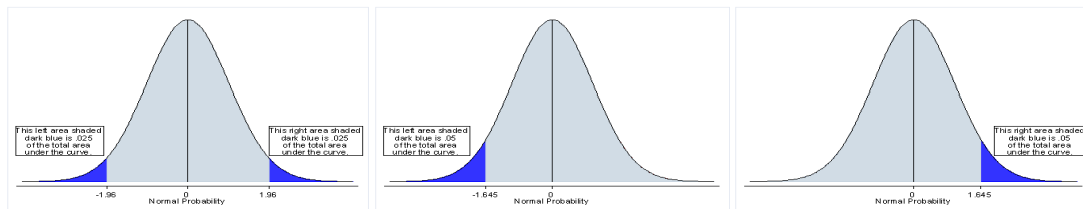


Σχήμα 4.5: Block Design (πάνω) και η αναμενόμενη Bold απόκριση (κάτω). [152]

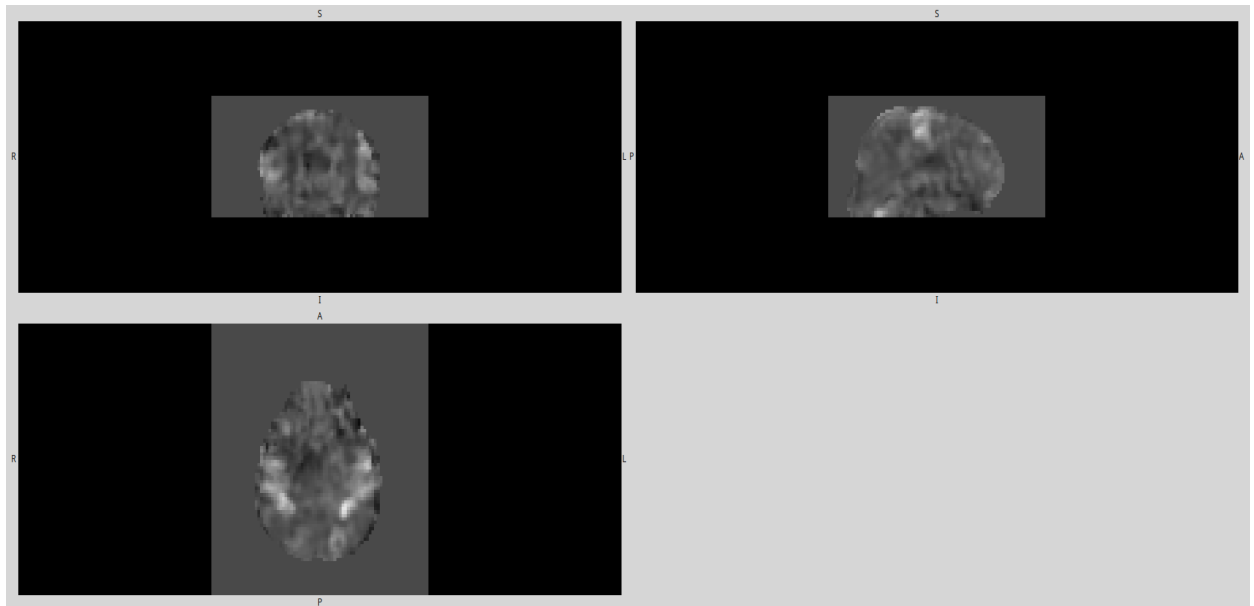


Σχήμα 4.6: Σύγκριση κανονικής κατανομής (κόκκινο), t-κατανομής με μέγεθος δείγματος $n = 5$ (μπλε) και t-κατανομής με μέγεθος δείγματος $n = 17$ (πράσινο). [153]

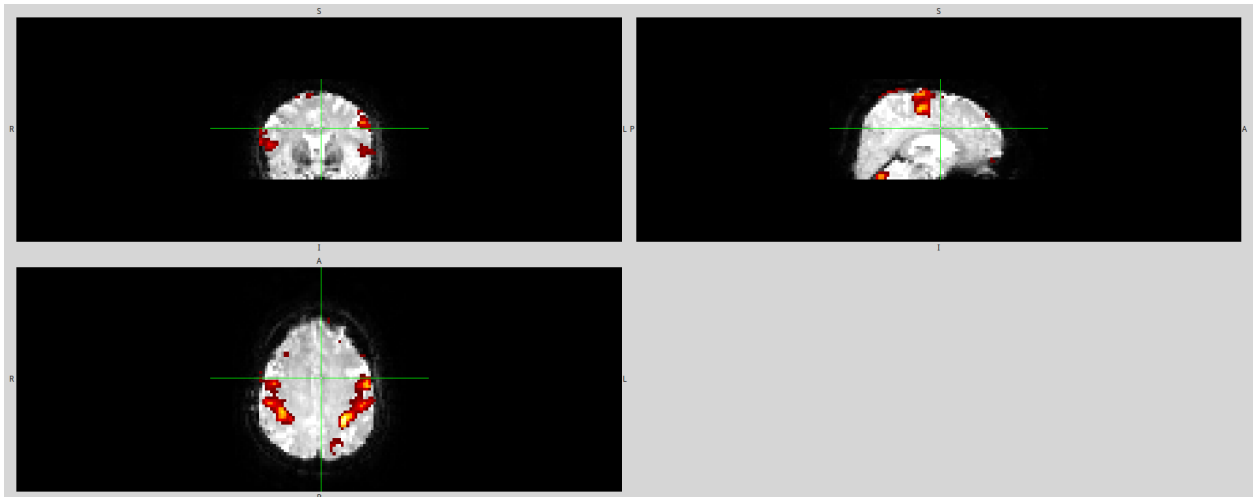
σημαντικότητα του κάθε voxel. Αν χρησιμοποιηθεί ως επίπεδο σημαντικότητας $p = 0.01$ τότε ο χάρτης που θα προκύψει είναι αυτός του σχήματος 4.9.



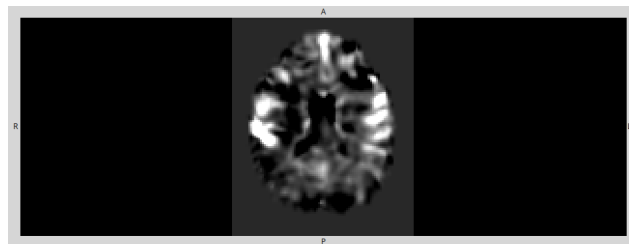
Σχήμα 4.7: Αριστερά: two-tailed με $p = 0.05$. Μέση: negative one-tailed με $p = 0.05$. Δεξιά: positive one-tailed με $p=0.05$. [79]



Σχήμα 4.8: Στατιστικός παραμετρικός χάρτης ενός υποκειμένου μετά από διέγερση μπλοκ σε ένα left-finger-tapping πείραμα.



Σχήμα 4.9: Ο στατιστικός χάρτης του σχήματος 4.8 με threshold (κατώφλι) $p = 0.01$ one-tailed. Ο εγκέφαλος σε functional space ανήκει στο ίδιο υποκείμενο και είναι απλά για την απεικόνιση. Τα κόκκινα voxels είναι αυτά που επιβίωσαν από το threshold. Όσο πιο ανοιχτό κόκκινο είναι ένα voxel τόσο μικρότερο p-value έχει. Είναι φανερές οι ενεργοποιήσεις στον κινητικό φλοιό, και στο αριστερό και στο δεξιό ημισφαίριο, καθώς και στην παρεγκεφαλίδα.



Σχήμα 4.10: Χάρτης Αντίθεσης του ίδιου υποκειμένου για τον ίδιο πειραματικό σχεδιασμό. Ο χάρτης είναι στο standard space MNI152.

Ανάλυση Ομάδων

Αν υπάρχουν δεδομένα από αρκετά υποκείμενα, τότε μπορεί να γίνει ανάλυση ομάδων (group analysis – second level analysis). Για να επιτευχθεί αυτό, πρώτα βγαίνουν όλοι οι στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες καθώς και οι χάρτες αντίθεσης από όλα τα υποκείμενα όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Έπειτα, ο χάρτης αντίθεσης από όλα τα υποκείμενα περνάει στο δεύτερο επίπεδο ανάλυσης. Εδώ έχει γίνει η υπόθεση ότι όλοι οι χάρτες έχουν υπολογιστεί με το ίδιο design matrix, δηλαδή ήταν μέρος του ίδιου πειράματος, καθώς και με τον ίδιο πίνακα αντίθεσης c . Επίσης, οι χάρτες αυτοί πρέπει να έχουν κανονικοποιηθεί χωρικά έτσι ώστε όταν γίνει επιλογή κάποιου voxel, αυτό να είναι το ίδιο σε όλα τα υποκείμενα.

Για το δεύτερο επίπεδο ανάλυσης, όπως έγινε και στο πρώτο επίπεδο, το κάθε voxel του χάρτη αντίθεσης υπολογίζεται ξεχωριστά (massive multivariate analysis). Αν γίνει η υπόθεση ότι υπάρχουν N υποκείμενα, τότε για το υποκείμενο k για το πρώτο επίπεδο ανάλυσης ισχύει: $Y_k = X_k \beta_k + \varepsilon_k$ με $\varepsilon_k \sim N(0, V_k)$. Αν συνδυαστούν τα δεδομένα (concatenate) από όλα τα υποκείμενα σε μία εξίσωση ώστε:

$$Y = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_N \end{bmatrix}, X = \begin{bmatrix} X_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & X_2 & & 0 \\ & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & X_N \end{bmatrix}, \beta = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_N \end{bmatrix}, \varepsilon = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_N \end{bmatrix} \text{ και } V = \begin{bmatrix} V_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & V_2 & & 0 \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & V_N \end{bmatrix}$$

τότε ολόκληρο το μοντέλο του πρώτου επιπέδου ανάλυσης μπορεί να γραφτεί ως:

$$Y = X\beta + \varepsilon \text{ με } \varepsilon \sim N(0, V)$$

Το μοντέλο του δεύτερου επιπέδου ανάλυσης μπορεί να γραφτεί ως:

$$\beta = X_g \beta_g + \eta \text{ με } \eta \sim N(0, V_g)$$

όπου β είναι οι παράμετροι που υπολογίστηκαν στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης που εισάγετε σαν εξαρτημένη μεταβλητή, X_g είναι το design matrix του δεύτερου επιπέδου ανάλυσης, β_g είναι οι συντελεστές γραμμικής παλινδρόμησης για το δεύτερο επίπεδο επίσης και η είναι το residual error για αυτή την ανάλυση επίσης. Τώρα, μπορεί να γίνει η υπόθεση ότι τα residual error η είναι ανεξάρτητα και ασυσχέτιστα μεταξύ τους, σε αντίθεση με το πρώτο επίπεδο. Τα β_g ονομάζονται και παράμετροι του πληθυσμού γιατί έχει γίνει υπόθεση ότι τα β είναι τυχαία δείγματα από τον πληθυσμό των πιθανών παλινδρομικών παραμέτρων. Αυτό δίνει την δυνατότητα να γίνει γενίκευση στον πληθυσμό από το τυχαίο δείγμα.

Το design matrix του δεύτερου επιπέδου ανάλυσης, X_g , αυτή τη φορά είναι πιο απλό και χρησιμοποιείται για να ξεχωρίσει την ομάδα (group) στην οποία ανήκει το κάθε υποκείμενο. Έτσι, για παράδειγμα, για ένα πείραμα που έχει δύο ομάδες με πέντε υποκείμενα στην κάθε ομάδα ισχύει:

$$X_g = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}^T \text{ και } \beta_g = \begin{bmatrix} \beta_{g1} \\ \beta_{g2} \end{bmatrix}. \text{ Αν ο ερευνητής επιθυμεί}$$

να εξετάσει τις ενεργοποιήσεις στην πρώτη ομάδα, χωρίς να υπάρχει ενδιαφέρον για τη δεύτερη, τότε ο κατάλληλος πίνακας αντίθεσης είναι ο $c = [1 \ 0]$. Αντίστοιχα, αν το ενδιαφέρον είναι για τις ενεργοποιήσεις στη δεύτερη ομάδα, ο πίνακας αντίθεσης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί είναι: $c = [0 \ 1]$. Ακόμα, το GLM δίνει την δυνατότητα να γίνει έλεγχος για τις διαφορετικές ενεργοποιήσεις στις δύο ομάδες. Αυτό επιτυγχάνεται αν $H_0: \beta_{g1} = \beta_{g2}$ ή αλλιώς $H_0: \beta_{g1} - \beta_{g2} = 0$, δηλαδή ο πίνακας αντίθεσης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί είναι ο $c = [1 \ -1]$.

Για τον υπολογισμό των β_g , όπως και στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης, χρησιμοποιείται ως κριτήριο κόστους είτε η συνάρτηση μεγίστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood) είτε, πιο συχνά, η συνάρτηση της περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (restricted maximum likelihood).

Αφού υπολογιστούν τα β_g για όλα τα voxel του εγκεφάλου, δημιουργείται ένας χάρτης αντίθεσης για το δεύτερο επίπεδο ανάλυσης. Στο χάρτη αυτό, με τον ίδιο τρόπο όπως και στο πρώτο επίπεδο, γίνεται μία t-στατιστική και δημιουργούνται οι στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες που περιέχουν τις πιθανότητες p (p-values) για το κάθε voxel.

Όπως ειπώθηκε και στην αρχή, το GLM δίνει την δυνατότητα στον ερευνητή να διεξάγει μία σειρά από διαφορετικές στατιστικές αναλύσεις. Εδώ, στο δεύτερο επίπεδο έγινε t-στατιστική ανάλυση δύο δειγμάτων (two-sample t-test). Οι πιο δημοφιλείς στατιστικές αναλύσεις για δεδομένα fMRI φαίνονται στο σχήμα 4.11.

Τέλος, μέσω του GLM μπορεί να γίνει ο έλεγχος του αν κάποιο voxel έχει συσχέτιση με τουλάχιστον μία παράμετρο β . Η στατιστική αυτή ονομάζεται F-test. Έτσι, αν $\beta = [\beta_1 \ \beta_2 \ \beta_3]^T$ τότε η μηδενική υπόθεση είναι: $H_0: \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 0$ και ο πίνακας αντίθεσης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί είναι: $c = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$. Η F-statistics τώρα είναι: $F = (c\hat{\beta})^T [rc(\widehat{Cov}(\hat{\beta}))c^T]^{-1} (c\hat{\beta})$, από την

οποία θα προκύψουν τα p-values με αντίστοιχο τρόπο όπως και σε έναν t-έλεγχο.

Test Description	Order of data	Xβ	Hypothesis Test	
One-sample t-test. 6 observations	G_1 G_2 G_3 G_4 G_5 G_6	$\begin{matrix} 1 & \beta & & & & \\ 1 & & & & & \\ 1 & & & & & \\ 1 & & & & & \\ 1 & & & & & \\ 1 & & & & & \end{matrix}$	H_0 : Overall mean=0 H_0 : $\beta_1 = 0$ H_0 : $c\beta = 0$ $c = [1]$	
Two-sample t-test. 5 subjects in group 1 (G1) and 5 subjects in group 2 (G2)	$G1_1$ $G1_2$ $G1_3$ $G1_4$ $G1_5$ $G2_1$ $G2_2$ $G2_3$ $G2_4$ $G2_5$	$\begin{matrix} 1 & 0 & \beta & & & \\ 1 & 0 & \beta & & & \\ 1 & 0 & & & & \\ 1 & 0 & & & & \\ 1 & 0 & & & & \\ 0 & 1 & & & & \\ 0 & 1 & & & & \\ 0 & 1 & & & & \\ 0 & 1 & & & & \\ 0 & 1 & & & & \end{matrix}$	H_0 : mean of G1 different from G2 H_0 : $\beta_{G1} - \beta_{G2} = 0$ H_0 : $c\beta = 0$ $c = [1 \ -1]$	
Paired t-test. 5 paired measures of A and B.	$A_{S1} \ B_{S1}$ $A_{S2} \ B_{S2}$ $A_{S3} \ B_{S3}$ $A_{S4} \ B_{S4}$ $A_{S5} \ B_{S5}$	$\begin{matrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{matrix}$	β_{diff} β_{S1} β_{S2} β_{S3} β_{S4} β_{S5}	H_0 : A is different from B H_0 : $\beta_{diff} = 0$ H_0 : $c\beta = 0$ $c = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$
Two way ANOVA. Factor A has two levels and factor B has 3 levels. There are 2 observations for each A/B combination.	$A1B1_1$ $A1B1_2$ $A1B2_1$ $A1B2_2$ $A1B3_1$ $A1B3_2$ $A2B1_1$ $A2B1_2$ $A2B2_1$ $A2B2_2$ $A2B3_1$ $A2B3_2$	$\begin{matrix} 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & -1 & 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 1 & 0 & -1 \\ 1 & -1 & 0 & 1 & 0 & -1 \\ 1 & -1 & -1 & -1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & -1 & -1 & 1 & 1 \end{matrix}$	β_{mean} β_{A1} β_{B1} β_{B2} β_{A1B1} β_{A1B2}	F-tests for all contrasts H_0 : Overall mean=0 H_0 : $\beta_{mean} = 0$ H_0 : $c\beta = 0$ $c = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$ H_0 : Main A effect=0 H_0 : $\beta_{A1} = 0$ H_0 : $c\beta = 0$ $c = [0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$ H_0 : Main B effect = 0 H_0 : $\beta_{B1} = \beta_{B2} = 0$ H_0 : $c\beta = 0$ $c = \begin{matrix} 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{matrix}$ H_0 : A/B interaction effect=0 H_0 : $\beta_{A1B1} = \beta_{A1B2} = 0$ H_0 : $c\beta = 0$ $c = \begin{matrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{matrix}$

Σχήμα 4.11: Τα πιο δημοφιλή μοντέλα σχεδιασμού που χρησιμοποιούνται στις fMRI. [60]

4.2 Δεδομένα από Κατάσταση Ηρεμίας

Τα δεδομένα που προέρχονται από κατάσταση ηρεμίας (resting state) δεν περιέχουν κάποια διέγερση κατά το πείραμα και γι' αυτό δεν μπορεί να οριστεί ένα μοντέλο με το οποίο αναμένεται τα voxels να έχουν συνάφεια. Στα δεδομένα αυτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι χαμηλές συχνότητες (0.01 - 0.1 Hz) οι οποίες παρόλο που έχουν συνδεθεί με ανωμαλίες στο μαγνητικό πεδίο καθώς και με θόρυβο λόγω φυσιολογίας [80], έχουν συνδεθεί επίσης και με νευρωνικές δραστηριότητες [81]. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε EEG, MEG και PET έχουν βρεθεί παρόμοια αποτελέσματα με αυτά των resting state fMRI και γι' αυτό τα αποτελέσματα αυτά θεωρούνται έγκυρα. Οι μέθοδοι ανάλυσης αυτών των δεδομένων χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, εξαρτώμενες από μοντέλο και μη εξαρτώμενες από μοντέλο (model-dependent και model-free methods αντίστοιχα).

Μέθοδοι Εξαρτώμενες από Μοντέλο

Οι μέθοδοι που εξαρτώνται από μοντέλο στηρίζονται στην συσχέτιση μιας χρονοσειράς, που ονομάζεται χρονοσειρά σπόρος (seed), με τις υπόλοιπες χρονοσειρές, που ονομάζονται περιοχές ενδιαφέροντος (Region Of Interest - ROI). Αυτό θα δημιουργήσει έναν χάρτη λειτουργικής συνδεσιμότητας (functional connectivity map) που θα εκφράζει πόσο συσχετισμένη (correlated) είναι η κάθε περιοχή ενδιαφέροντος με την χρονοσειρά που επιλέχθηκε ως αρχικός κόμβος (seed). Ανάλογα με το ποια περιοχή θα επιλεγεί σαν αρχικός κόμβος αλλά και με το ποιες θα είναι οι περιοχές ενδιαφέροντος μπορούν να διαχωριστούν τρεις κατηγορίες μεθόδων εξαρτημένες από μοντέλο, η ROI-to-ROI, η Seed-to-Voxel και η Voxel-to-Voxel.

ROI-to-ROI

Σε αυτή τη μέθοδο, επιλέγονται ως περιοχές ενδιαφέροντος συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, που ορίζει ο εκάστοτε ερευνητής. Κριτήριο επιλογής αυτών των περιοχών είναι συνήθως προηγούμενες έρευνες σε συνδυασμό με τον στόχο της συγκεκριμένης έρευνας. Με τα ίδια κριτήρια επιλέγεται ένα από αυτά τα ROIs ως αρχικός κόμβος ενώ όλα τα υπόλοιπα ROIs θεωρούνται ως στόχοι (target). Στη συνέχεια, υπολογίζεται ο μέσος όρος των voxels μέσα σε κάθε ROI και αυτός ο μέσος όρος θεωρείται ως η χρονοσειρά του ROI. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται αν δεν υπάρχει ενδιαφέρον στην συσχέτιση του αρχικού κόμβου με άλλα μέρη του εγκεφάλου πλην των ROIs που επιλέχθηκαν ως στόχοι.

Seed-to-Voxel

Σε αυτή τη μέθοδο επιλέγεται ως αρχικός κόμβος κάποιο ROI, όπως και στην προηγούμενη μέθοδο. Αυτή τη φορά όμως ως στόχοι ορίζονται όλα τα υπόλοιπα voxels που δεν ανήκουν στο ROI αυτό. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται αν πρέπει να βρεθεί η συσχέτιση του αρχικού κόμβου με όλο τον υπόλοιπο εγκέφαλο.

Voxel-to-Voxel

Σε αυτή τη μέθοδο δεν επιλέγεται κάποιος συγκεκριμένος αρχικός κόμβος ούτε κάποιος συγκεκριμένος στόχος, αλλά ελέγχονται όλα τα voxel ως

αρχικοί κόμβοι με όλα τα υπόλοιπα voxel ως στόχοι. Είναι φανερό ότι αν αυτή η ανάλυση έμενε έτσι τότε η πολυπλοκότητα της θα ήταν μη πολυωνυμική ($O(n^n)$) και άρα η επίλυση της θα ήταν υπολογιστικά αδύνατη. Για το λόγο αυτό, στη μέθοδο αυτή εισάγονται περιορισμοί, όπως έλεγχος ομοιότητας (ή διαφοράς) του κάθε voxel με τους γείτονες του, την εύρεση μοτίβων μεταξύ του κάθε voxel-σπόρου με τα voxel του υπόλοιπου εγκεφάλου κ.α. που καθιστούν το πρόβλημα επιλύσιμο.

Η στατιστική ανάλυση στις μεθόδους εξαρτώμενες από μοντέλο γίνεται γραμμικά. Συνήθως, για το πρώτο επίπεδο ανάλυσης χρησιμοποιείται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson's r που υπολογίζει την συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών, τον αρχικό κόμβο και έναν έναν τους στόχους. Αν οι δύο μεταβλητές είναι οι X και Y , και N είναι το μέγεθος του δείγματος τότε η συνάρτηση που δίνει την συσχέτιση είναι:

$$r = \frac{\sum XY - \frac{\sum X \sum Y}{N}}{\sqrt{\left(\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N}\right) \left(\sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N}\right)}}$$

Το r παίρνει τιμές από -1 έως 1, με 1 να θεωρείται απόλυτη συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών και 0 απόλυτα ασυσχέτιστες μεταβλητές. Η κατανομή του r αυτού όμως είναι γνωστό ότι δεν ακολουθεί κανονική κατανομή. Για το λόγο αυτό, πριν τα δεδομένα εισαχθούν στο δεύτερο επίπεδο ανάλυσης γίνεται ένας μετασχηματισμός Fisher's z με συνάρτηση: $z' = 0.5[\ln(1+r) - \ln(1-r)]$. Αυτός ο απλός μετασχηματισμός μετατρέπει τα αποτελέσματα ώστε να ακολουθούν κανονική κατανομή με διασπορά $\sigma_z^2 = \frac{1}{N-3}$. Αφού τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή για το δεύτερο επίπεδο ανάλυσης χρησιμοποιείται το GLM, όπως και στο δεύτερο επίπεδο ανάλυσης των δεδομένων προερχόμενα από πειραματικό σχεδιασμό.

Μέθοδοι Ανεξάρτητες από Μοντέλα

Οι μέθοδοι που είναι ανεξάρτητες από μοντέλα βασίζονται στην εύρεση σημάτων που ο συνδυασμός τους εξηγεί καλύτερα το παρατηρούμενο σήμα χωρίς να γίνεται καμμία εκτίμηση για τα δεδομένα. Η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Principal Component Analysis - PCA) και η ανάλυση σε ανεξάρτητες συνιστώσες (Independent Component Analysis - ICA) είναι τέτοιες μέθοδοι.

PCA

Η ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) είναι μία στατιστική διαδικασία η οποία μετατρέπει μία ομάδα τιμών (παρατηρήσεων) δυνητικά συσχετιζόμενων μεταβλητών σε μία ομάδα νέων τιμών μη γραμμικά συσχετιζόμενων μεταβλητών οι οποίες καλούνται κύριες συνιστώσες [82]. Για τις fMRI, οι μεταβλητές αυτές είναι η χρονοσειρά του κάθε voxel.

Αν υπάρχει ένα σύνολο από p voxels με χρονοσειρές $X = [X_1 X_2 \dots X_p]$, η διαδικασία PCA θα προσπαθήσει να δημιουργήσει το πολύ p συνδυασμούς αυτών, έστω $Z = [Z_1 Z_2 \dots Z_p]$, με τρόπο ώστε να μην συσχετίζονται μεταξύ τους και, ταυτόχρονα, αν $i, j = 1, 2 \dots p$ και $i < j$ τότε το ποσοστό της ολικής μεταβλητότητας που εξηγείται από την Z_i είναι μεγαλύτερο από αυτό που εξηγείται από την Z_j . Με τον τρόπο αυτό θα δημιουργηθούν λίγες συνιστώσες που θα εξηγούν μεγάλο ποσοστό της ολικής μεταβλητότητας και μεγάλος αριθμός συνιστωσών που θα εξηγούν μικρό έως ελάχιστο ποσοστό. Οι

τελευταίες, συνήθως, αγνοούνται χωρίς την απώλεια ουσιαστικής πληροφορίας αφού το στατιστικό τους αποτέλεσμα είναι σχετικά μη σημαντικό.

Για να υπολογιστούν οι κύριες συνιστώσες, πρώτη απαίτηση είναι οι τιμές των X να είναι κανονικοποιημένες, δηλαδή να έχουν μέση τιμή μηδέν και διασπορά ίση με ένα. Έπειτα, για την i κύρια συνιστώσα ισχύει: $Z_i = a_{i1}X_1 + a_{i2}X_2 + \dots + a_{ip}X_p$, όπου a_{ij} ονομάζεται ειδικός συντελεστής της μεταβλητής j για την συνιστώσα i με τον περιορισμό ότι πρέπει να ισχύει: $a_{i1}^2 + a_{i2}^2 + \dots + a_{ip}^2 = 1$. Οι υπολογισμοί των a_{ij} γίνεται με την βοήθεια του πίνακα συνδιασποράς (covariance matrix), ο οποίος για την μεταβλητή X είναι: $C_X = \frac{XX^T}{n-1}$ και για την Z αντίστοιχα: $C_Z = \frac{ZZ^T}{n-1}$. Σκοπός της ανάλυσης κύριων συνιστωσών είναι ο πίνακας C_Z να είναι διαγωνοποιήσιμος, δηλαδή τα στοιχεία εκτός διαγωνίου να είναι ίσα με μηδέν. Έπειτα, οι γραμμές του πίνακα συνδιασποράς είναι οι κύριες συνιστώσες.

Για να μπορεί να εφαρμοστεί η ανάλυση κύριων συνιστωσών και τα αποτελέσματα της να είναι ερμηνεύσιμα απαιτείται κάποιες από τις αρχικές μεταβλητές X στον πίνακα συνδιασποράς να φέρουν σχετικά μεγάλες τιμές συσχέτισης, θετικές ή αρνητικές ($r \geq |0.700|$). Ταυτόχρονα, όμως, πολύ μεγάλες τιμές ($r \geq |0.990|$) θεωρούνται πλεονάζουσες και κάποιες από αυτές πρέπει να απορρίπτονται πριν εφαρμοστεί η διαδικασία.

ICA

Η μέθοδος ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές (Independent Component Analysis – ICA) βασίζεται στον τυφλό διαχωρισμό των πηγών (Blind Source Separation – BSS) από σήμα που προέρχεται από άγνωστη διαδικασία μίξης [83] [84]. Για τις fMRI το σήμα αυτό είναι η χρονοσειρά του κάθε voxel.

Έστω ότι οι χρονοσειρές των voxels είναι $X = [X_1 X_2 \dots X_p]$ και ότι οι πηγές του σήματος είναι: $S = [S_1 S_2 \dots S_p]$. Τότε ισχύει ότι:

$$X_1 = \alpha_{11}S_1 + \alpha_{12}S_2 + \dots + \alpha_{1p}S_p$$

$$X_2 = \alpha_{21}S_1 + \alpha_{22}S_2 + \dots + \alpha_{2p}S_p$$

...

$$X_p = \alpha_{p1}S_1 + \alpha_{p2}S_2 + \dots + \alpha_{pp}S_p$$

Όπου τα α_{ij} είναι σταθεροί συντελεστές που δίνουν τα βάρη κάθε μίξης. Σε μορφή πίνακα αυτοί οι συντελεστές μπορούν να γραφτούν ως:

$$A = \begin{bmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \dots & \alpha_{1p} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \dots & \alpha_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{p1} & \alpha_{p2} & \dots & \alpha_{pp} \end{bmatrix}. \text{ Τα βάρη } \alpha_{ij} \text{ είναι άγνωστα και εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθούν.}$$

εκτιμηθούν.

Σκοπός της μεθόδου ICA είναι να διαχωρίσει το σήμα στις διάφορες πηγές του. Δηλαδή να βρεθούν κατάλληλα βάρη w_{ij} ώστε να ισχύει:

$$S_1 = w_{11}X_1 + w_{12}X_2 + \dots + w_{1p}X_p$$

$$S_2 = w_{21}X_1 + w_{22}X_2 + \dots + w_{2p}X_p$$

...

$$S_p = w_{p1}X_1 + w_{p2}X_2 + \dots + w_{pp}X_p$$

$$\text{Αποδεικνύεται ότι αν } W = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{12} & \dots & w_{1p} \\ w_{21} & w_{22} & \dots & w_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{p1} & w_{p2} & \dots & w_{pp} \end{bmatrix} \text{ τότε } W = A^{-1}. \text{ Ο πίνακας}$$

W είναι πολύ δύσκολο επίσης να βρεθεί. Μία εκτίμηση του όμως είναι εφικτό

να βρεθεί υποθέτοντας ότι τα σήματα S είναι στατιστικά ανεξάρτητα. Η ανεξαρτησία αυτή εξασφαλίζεται αν τα σήματα δεν ακολουθούν Gaussian κατανομή. Στις fMRI, για να εξασφαλιστεί ότι τα σήματα δεν θα ακολουθούν Gaussian κατανομή κατά την διάρκεια της προεπεξεργασίας γίνεται ένα ακόμα βήμα προσθήκης λευκού θορύβου (Pre-whitening), ο οποίος έχει μέση τιμή ίση με μηδέν και διασπορά σ^2 γνωστή.

Για να μπορεί να εφαρμοστεί η διαδικασία ICA πρέπει τα σήματα να είναι στατιστικά ανεξάρτητα και όχι απλά ασυσχέτιστα [85], όπως στην διαδικασία PCA. Επίσης, οι ανεξάρτητες πηγές S πρέπει να ακολουθούν μη-Γκαουσιανή κατανομή [86]. Τέλος, πρέπει ο πίνακας μίξης W να είναι τετραγωνικός και αντιστρέψιμος προκειμένου το πρόβλημα να είναι επιλύσιμο [84].

Η μέθοδος ICA στις fMRI, εκτός από την εφαρμογή στην στατιστική ανάλυση δεδομένων που προέρχονται από κατάσταση ηρεμίας βρισκεί και άλλες εφαρμογές. Μία κοινή πρακτική είναι ο υπολογισμός των ανεξάρτητων μεταβλητών σε δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό, η αφαίρεση των μεταβλητών που προέρχονται από πηγές θορύβου, π.χ. κίνηση κεφαλιού, θόρυβοι από τον σαρωτή κ.α., και έπειτα η μίξη των σημάτων στις αρχικές μεταβλητές για να συνεχιστεί η στατιστική ανάλυση.

Για το δεύτερο επίπεδο στατιστικής ανάλυσης, στις μεθόδους ανεξάρτητες από μοντέλο, συνήθως, γίνεται χρήση της μη παραμετρικής μεθόδου της μετάθεσης (permutation) [87]. Σε αυτή τη μέθοδο, οι συνιστώσες που υπολογίζονται στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης (σχήμα 4.12) για το κάθε υποκείμενο εξετάζονται μία-μία. Αφού αναγνωριστεί η ίδια συνιστώσα σε όλα τα υποκείμενα και υπολογιστούν οι αντίστοιχοι στατιστικοί χάρτες έπειτα εισάγονται σαν είσοδο στη διαδικασία της μετάθεσης μαζί με την πληροφορία για την ομάδα που ανήκει το κάθε υποκείμενο. Σε αυτό το σημείο γίνεται η μηδενική υπόθεση, ότι δηλαδή δεν υπάρχει στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Αφού δεν υπάρχει διαφορά τότε αν απλά μετατεθούν υποκείμενα από τη μία ομάδα στην άλλη οι στατιστικοί χάρτες της κάθε ομάδας δεν πρέπει να αλλάξουν. Αυτό αν γίνει ικανοποιητικές φορές (~5000) τότε βγαίνει ένας μέσος όρος στατιστικών χαρτών, που αν είναι στατιστικά διαφορετικός από αυτόν των αρχικών ομάδων τότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και γίνεται δεκτή η εναλλακτική υπόθεση, ότι δηλαδή υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αν n είναι το μέγεθος της πρώτης ομάδας και m το μέγεθος της δεύτερης τότε ο μέγιστος αριθμός μεταθέσεων που μπορεί να γίνει είναι: $P_{nm} = \frac{(n*m)!}{n!m!}$. Τέλος, πρέπει να διευκρινιστεί ότι και σε αυτή την περίπτωση, η ανάλυση που ακολουθείται είναι η massive multivariate analysis, δηλαδή το κάθε voxel ελέγχεται ξεχωριστά.



Σχήμα 4.12: Μία συνιστώσα που συνήθως βρίσκεται ανάμεσα στις συνιστώσες των μεθόδων ανεξάρτητων από μοντέλο. Η συνιστώσα αυτή ονομάζεται **Default Mode Network** και έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα δίκτυο του εγκεφάλου που είναι ενεργοποιημένο συνέχεια. Ο εγκέφαλος που έχει χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση είναι ο MNI152.

4.3 Κατώφλιωση Στατιστικού Παραμετρικού Χάρτη

Όλες οι εικόνες που βγαίνουν από την στατιστική ανάλυση, και από δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό και από κατάσταση ηρεμίας, είναι στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες. Αυτό σημαίνει ότι περιέχουν πιθανότητες να ισχύει η μηδενική υπόθεση, όποια και αν ήταν αυτή. Το ενδιαφέρον βρίσκεται στις πιθανότητες που είναι ικανές ώστε να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Οπότε, πρέπει να οριστεί μία τιμή, ένα p -value, που όταν η πιθανότητα στο voxel είναι μικρότερη από αυτή τότε θα απορρίπτεται. Αν, όπως ειπώθηκε και προηγουμένως, οριστεί αυτό το p -value ως $p \leq 0.05$, τότε υπάρχει πιθανότητα 5% να απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση ενώ δεν έπρεπε. Το p αυτό ονομάζεται p -uncorrected γιατί δεν έχει γίνει κάποια διόρθωση ακόμα. Οπότε, όταν ελέγχονται 100.000 voxels αναμένεται να υπάρχουν 5.000 από αυτά που ενώ θα εμφανίζονται ως στατιστικά σημαντικά στην πραγματικότητα πρόκειται για σφάλμα τύπου I. Το νούμερο αυτό είναι σημαντικά μεγάλο. Από την άλλη, αν οριζόταν ένα p αρκετά μικρό ($\sim \leq 0,00001$), θα μειωνόταν η εμφάνιση σφαλμάτων τύπου I αλλά θα αυξανόταν η εμφάνιση σφαλμάτων τύπου II, δηλαδή voxels που είναι ενεργοποιημένα εμφανίζονται απενεργοποιημένα (σχήμα 4.13 - Β).

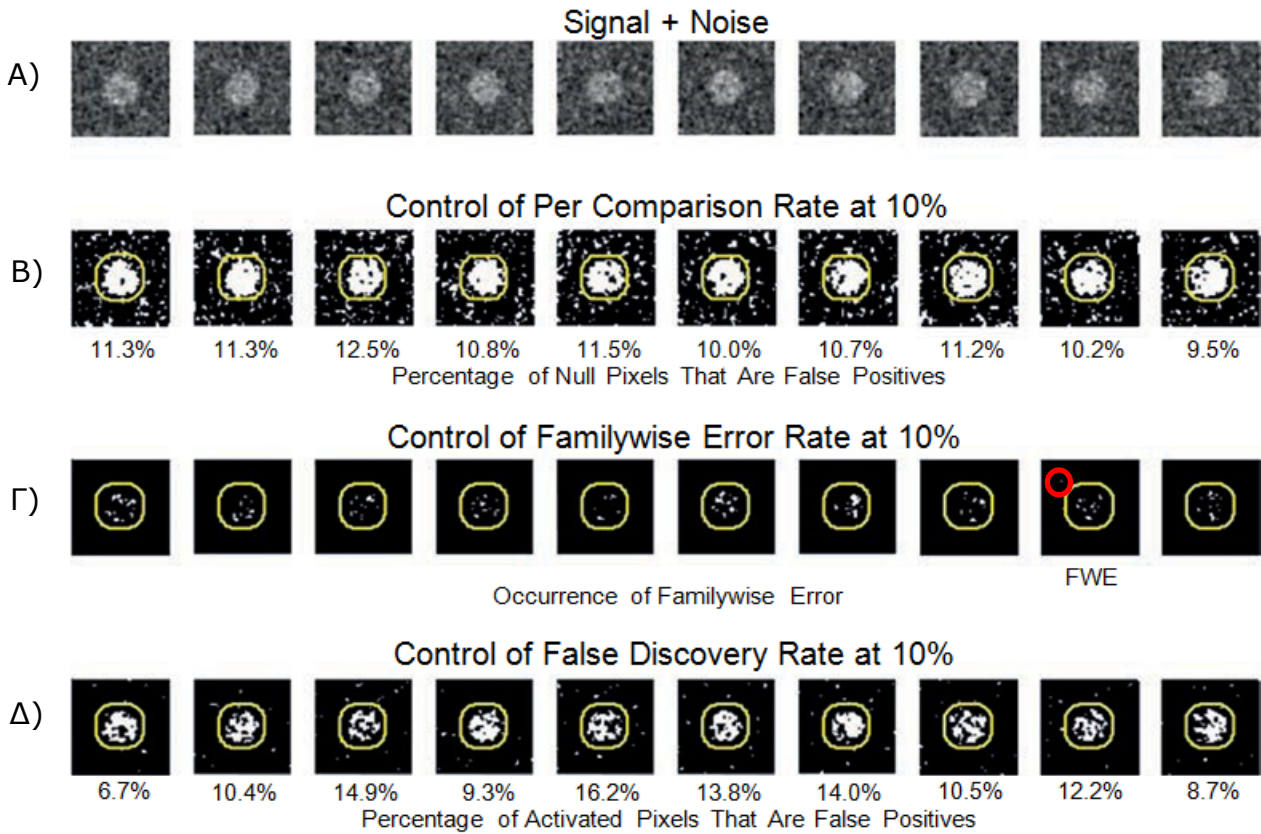
Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να ελεγχθεί αυτό το πρόβλημα. Οι πιο ευρέως διαδεδομένοι είναι οι FamilyWise Error Rate (FWER) και False Discovery Rate (FDR).

Familywise Error Rate

Το FWER είναι η πιθανότητα να υπάρχει σφάλμα τύπου I σε ένα αριθμό διαφορετικών τεστ, υπό την μηδενική υπόθεση. Αν γίνεται έλεγχος FWER με $p \leq 0.1$ τότε αν επαναληφθεί το ίδιο πείραμα 10 φορές μόνο μία φορά θα υπάρχει τουλάχιστον ένα σφάλμα τύπου I (σχήμα 4.13 - Γ).

Για την επίλυση του, συνήθως, χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι της διόρθωσης Bonferroni είτε των τυχαίων πεδίων (Random Field Theory - RFT).

Αν ελέγχεται ένα δείγμα από m voxels, τότε η διόρθωση Bonferroni ορίζει ότι αν ο ερευνητής επιθυμούσε ένα κατώφλι FWER (threshold) στο



Σχήμα 4.13: Παράδειγμα κατωφλίωσης σε δεδομένα που έχουν φτιαχτεί τεχνητά (Α). Το σήμα έχει ενεργοποιήσει μόνο μέσα στον κίτρινο κύκλο και ο θόρυβος είναι λευκός Γκαουσιανός. Στο (Β) έχει εφαρμοστεί p -uncorrected ≤ 0.1 και φαίνεται ότι το ποσοστό των σφαλμάτων τύπου I είναι περίπου στο 10% όλων των voxels. Στο (Γ) έχει εφαρμοστεί p -FWE ≤ 0.1 και φαίνεται ότι μόνο ένα στα δέκα πειράματα εμφάνισε τουλάχιστον ένα σφάλμα τύπου I. Στο (Δ) έχει εφαρμοστεί p -FDR ≤ 0.1 και φαίνεται ότι υπάρχει μόνο ένα μικρό ποσοστό σφαλμάτων τύπου I σε σχέση με τις πραγματικές ενεργοποιήσεις. [60]

$p_{FWE} \leq 0.05$, για να το πετύχει πρέπει να ορίσει ένα κατώφλι στο $p_{uncorrected} \leq \frac{0.05}{m}$. Εδώ γίνεται φανερό ότι επειδή υπάρχει ένας πολύ μεγάλος αριθμός voxels το p αυτό γίνεται πολύ μικρό. Οπότε, ιδιαίτερα σε έρευνες με μικρό αριθμό υποκειμένων (<100), ελάχιστα, ίσως και κανένα, voxels δεν θα επιβιώσουν του κατωφλίου. Αυτό επιφέρει μεγάλο αριθμό σφαλμάτων τύπου II.

Ένας άλλος τρόπος για να γίνει έλεγχος του λόγου FWER είναι τα τυχαία πεδία, και συνήθως στις fMRI χρησιμοποιούνται τα Γκαουσιανά τυχαία πεδία. Αυτό επιτρέπει τον υπολογισμό της συσχέτισης των voxels ώστε να βρεθεί το κατάλληλο κατώφλι. Η λειτουργία τους βασίζεται στην προσέγγιση της κατανομής της μέγιστης τιμής της στατιστικής στην υπόλοιπη εικόνα με μία Gauss συνάρτηση. Έτσι λαμβάνετε υπόψη η χωρική συσχέτιση των δεδομένων που προέρχεται από την ενεργοποίηση ενός voxel.

Σύμφωνα με Γκαουσιανά τυχαία πεδία το FWER για μία τρισδιάστατη εικόνα είναι: $FWER \approx \frac{R(4 \log 2)^{3/2} (u^2 - 1) e^{-u^2/2}}{(2\pi)^2}$, όπου u είναι η t-statistic που πρέπει να χρησιμοποιηθεί σαν κατώφλι και $R = \frac{V}{FWHM_x FWHM_y FWHM_z}$, όπου V είναι ο όγκος της περιοχής που ερευνάται και $FWHM$ είναι η χωρική εξομάλυνση

των δεδομένων στον κάθε άξονα ξεχωριστά (κεφάλαιο 3). Το R ονομάζεται Resel (Resolution Element) γιατί δείχνει την ανάλυση των δεδομένων. Για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν το Γκαουσιανά τυχαία πεδία πρέπει η fMRI εικόνα να έχει χωρική εξομάλυνση με FWHM τουλάχιστον την διπλάσια του μεγέθους του voxel, με προτιμότερες να είναι στην τριπλάσια με τετραπλάσια τιμή.

False Discovery Rate

Ενώ το FWER ελέγχει την πιθανότητα να υπάρχει έστω και ένα σφάλμα τύπου I, το FDR ελέγχει την αναλογία των σφαλμάτων τύπου I σε σχέση με τα voxels στα οποία έχει απορριφθεί η μηδενική υπόθεση.

Συνήθως, για την εύρεση του κατώφλιου που ελέγχει για FDR χρησιμοποιείται η μέθοδος των Benjamini Hochberg. Σε αυτή τη μέθοδο πρώτα επιλέγεται το κατώφλι $p_{FDR} \leq q$, με q συνήθως: $q = 0.05$. Έπειτα, ταξινομούνται όλα τα p-values του στατιστικού παραμετρικού χάρτη από το μικρότερο στο μεγαλύτερο, έστω $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_m$. Τέλος, αν το r voxel έχει το μεγαλύτερο p_r που επιβιώνει το κατώφλι $p_i \leq \frac{i}{m}q$, τότε από το κατώφλι p_{FDR} επιβιώνουν μόνο τα $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_r$. Αυτό σημαίνει ότι από όλα τα voxels στα οποία απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση το πολύ 5% (για κατώφλι $p_{FDR} \leq 0.05$) αυτών είναι σφάλματα τύπου I (σχήμα 4.13 - Δ).

Ακόμα, πρέπει να αναφερθεί ότι αν γίνεται κατωφλίωση για FWER τότε γίνεται ταυτόχρονα έλεγχος και για FDR. Τέλος, επειδή η διαδικασία του FDR είναι απ'ευθείας στα p-values και όχι στην στατιστική διαδικασία μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε έγκυρη στατιστική ανάλυση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από πείραμα που διεξήχθη στο Αττικό Νοσοκομείο Αθηνών. Στο πείραμα έλαβαν μέρος εικοσιπέντε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά την διεκπεραίωση των χημειοθεραπειών τους, με παρόμοιο κύκλο φαρμάκων, και πριν διεξαχθεί η προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία (Prophylactic Cranial Irradiation – PCI), καθώς και δεκατέσσερα υγιή υποκείμενα σαν ομάδα αναφοράς/ελέγχου (control group). Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή συγκατάθεση για την συμμετοχή τους στο πείραμα. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιείχαν μία MRI T1-weighted εικόνα, δύο fMRI εικόνες από ένα σχεδιασμό μπλοκ με κτύπημα των δαχτύλων (finger-tapping) με τον αντίχειρα (μία για το αριστερό και μία για το δεξί χέρι) καθώς και μία fMRI εικόνα από κατάσταση ηρεμίας (resting state) για το κάθε υποκείμενο. Η προεπεξεργασία όλων των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα FSL [88] [89] (FMRIB's Software Library, version 5.0). Η στατιστική ανάλυση για τα δεδομένα από το σχεδιασμό μπλοκ έγινε με το πρόγραμμα FEAT που ανήκει στα εργαλεία του FSL. Για τα resting state δεδομένα, για την ανάλυση σε ανεξάρτητες μεταβλητές (ICA) έγινε χρήση του προγράμματος MELODIC, που επίσης ανήκει στα εργαλεία του FSL, ενώ για την ανάλυση ROI-to-ROI και Seed-to-Voxel χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Conn [90] (version 16.b), ένα πρόγραμμα βασισμένο σε matlab και στο SPM12 [91], και εξειδικευμένο στην στατιστική ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου.

5.1 Λήψη Εικόνων

Η λήψη όλων των εικόνων έγινε σε έναν σαρωτή τύπου Philips με μαγνητικό πεδίο B_0 έντασης 3.0T (Achieva; Philips, Best, The Netherlands).

Για την ανατομική εικόνα επιλέχθηκε μήκος τομής 1.0mm χωρίς κενό ανάμεσα στις τομές. Ο χρόνος TE επιλέχθηκε στα 4.6ms, ενώ ο TR για το γέμισμα του πίνακα του K-space στα 15ms. Το πεδίο προβολής (Field Of View - FOV) ήταν στα 256mm² και το κάθε voxel είχε ανάλυση 1.0mmX1.0mmX1.0mm.

Το block design πείραμα συστάθηκε με δύο συνθήκες, χτύπημα των δαχτύλων με τον αντίχειρα και κατάσταση ηρεμίας. Κάθε μπλοκ είχε διάρκεια τριάντα δευτερολέπτων και ανάμεσα στα μπλοκ υπήρχε μία λεκτική παρότρυνση των δύο δευτερολέπτων με τις λέξεις χτύπα και ηρεμία αντίστοιχα. Κάθε σάρωση είχε τέσσερις επαναλήψεις χτυπήματος των δαχτύλων με τον αντίχειρα και πέντε επαναλήψεις κατάστασης ηρεμίας. Ο χρόνος TR που επιλέχθηκε ήταν στα 2.000ms και ο χρόνος TE στα 30ms με γωνία εκτροπής (flip angle) στις 90 μοίρες. Η ανάλυση του κάθε voxel ήταν στα 3.0mmX3.0mmX3.0mm. Ο συνολικός χρόνος λήψης ανέρχεται στα πέντε λεπτά και λήφθηκαν συνολικά 136 volumes εγκεφάλου. Η διαδικασία επαναλήφθηκε δύο φορές, μία για το αριστερό χέρι και μία για το δεξί.

Για τα resting state δεδομένα, τα υποκείμενα προτράπηκαν να παραμείνουν καθ'όλη την διάρκεια της σάρωσης με τα μάτια κλειστά, διατηρώντας τις αισθήσεις τους και παροτρύνθηκαν να παραμείνουν όσο το δυνατόν πιο ακίνητα. Το TR της λήψης των volumes επιλέχθηκε στα 2.000ms και το TE στα 30ms με γωνία εκτροπής (flip angle) στις 90 μοίρες. Η ανάλυση

του κάθε voxel ήταν στα 3.0mmX3.0mmX3.0mm. Ο συνολικός χρόνος λήψης ανήλθε στα δέκα λεπτά και έγινε λήψη 297 volumes από το κάθε υποκείμενο.

5.2 Προεπεξεργασία Δεδομένων

Δεδομένα από *finger-tapping*

Τα δεδομένα που προήλθαν από το *finger-tapping* πείραμα περιλαμβάνουν δύο fMRI εικόνες, μία για το αριστερό χέρι και μία για το δεξί. Οπότε, διεξήχθησαν δύο διαφορετικές αναλύσεις αντίστοιχα.

Τα βήματα προεπεξεργασίας ήταν τα ίδια και για τις δύο αναλύσεις. Στην αρχή, με την χρήση του εργαλείου BET από το πακέτο του FSL, οι ιστοί που δεν ανήκουν στον εγκέφαλο αφαιρέθηκαν από τις ανατομικές εικόνες, ενώ η ίδια διαδικασία έγινε, αυτή τη φορά αυτόματα από το Feat, για τις fMRI εικόνες. Μετά, πραγματοποιήθηκε διόρθωση κίνησης με το εργαλείο MCFLIRT του πακέτου του FSL που είναι ενσωματωμένο στο Feat και υπολογίστηκαν οι έξι παράμετροι (3 για μετακίνηση και 3 για περιστροφή). Επειδή η περίοδος διέγερσης ήταν τα 60 δευτερόλεπτα (30 δευτερόλεπτα κτύπημα δαχτύλων και 30 δευτερόλεπτα ηρεμίας), τα σήματα με περίοδο μεγαλύτερη από αυτή δεν έχουν ερευνητικό ενδιαφέρον στα πλαίσια αυτής της ανάλυσης. Έτσι, ένα υψηλερατό φίλτρο εφαρμόστηκε στις χρονοσειρές των voxel με περίοδο αποκοπής στα 65 δευτερόλεπτα ($\sim 0,015\text{Hz}$). Η χωρική εξομάλυνση έγινε με Γκαουσιανό πυρήνα (Gaussian Kernel) με FWHM στα 6mm. Η χωρική κανονικοποίηση πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο τα δεδομένα από το functional space κανονικοποιήθηκαν στο anatomical space του κάθε υποκειμένου με την χρήση του αλγορίθμου BBR. Έπειτα, τα κανονικοποιημένα δεδομένα κανονικοποιήθηκαν περαιτέρω στο standard space MNI152 με ανάλυση 2mm μέσω μη γραμμικού μετασχηματισμού με 12 βαθμούς ελευθερίας και ανάλυση παραμόρφωσης στα 10mm. Τέλος, διόρθωση για τις ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου B_0 και διόρθωση χρόνου λήψης των τομών δεν εφαρμόστηκαν.

Δεδομένα από *resting-state*

Στα δεδομένα που προήλθαν από κατάσταση ηρεμίας η προεπεξεργασία πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια.

Στο πρώτο στάδιο, ακολουθήθηκε ακριβώς η ίδια διαδικασία που έγινε και για τα δεδομένα από το *finger-tapping* πείραμα με την διαφορά ότι το φίλτρο που εφαρμόστηκε ήταν ένα ζωνοπερατό με συχνότητα αποκοπής από 10 seconds έως 100 seconds (0.1 - 0.01Hz). Τα δεδομένα αυτά, έπειτα, αναλύθηκαν σε ανεξάρτητες μεταβλητές (ICA).

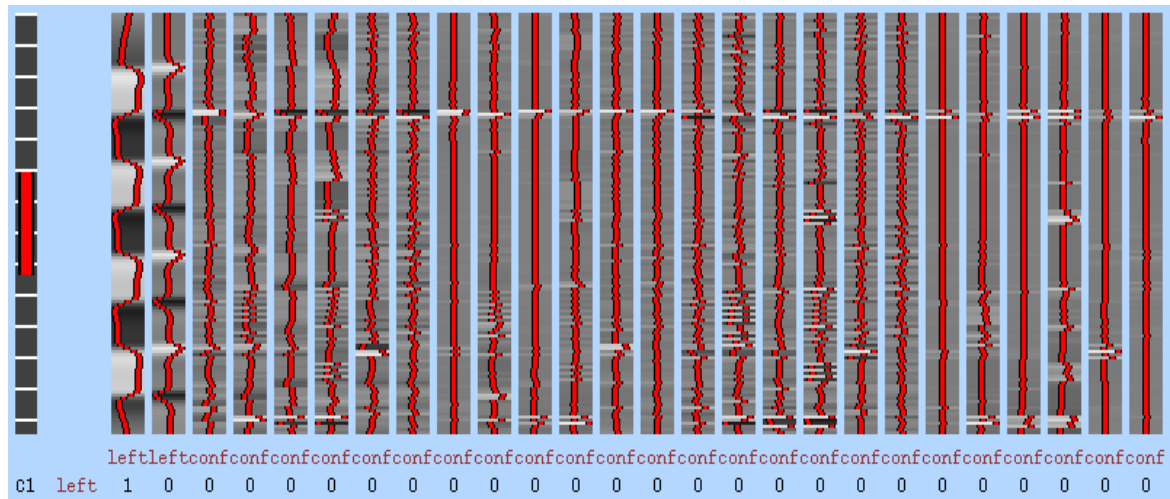
Το δεύτερο στάδιο αποτελεί ένα ακόμα στάδιο αποθρομβοποίησης και πραγματοποιήθηκε για την ανάλυση με μεθόδους εξαρτώμενες από μοντέλο, και πιο συγκεκριμένα διεξήχθησαν οι αναλύσεις ROI-to-ROI και Seed-to-Voxel. Στο σημείο αυτό έγινε εξαγωγή ιστών από την ανατομική εικόνα και τα σήματα προερχόμενα από την λευκή ουσία (White Matter - WM) και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Cerebrospinal Fluid - CSF) αφαιρέθηκαν από την εικόνα [92]. Ακόμα, από την εικόνα αφαιρέθηκαν επιπτώσεις στο σήμα λόγω κίνησης (μέσω των 6 παραμέτρων κίνησης που υπολογίστηκαν στο πρώτο στάδιο) καθώς και volumes του εγκέφαλου με έντονες κορυφές στην ένταση των voxels που οφείλοντας επίσης στην κίνηση.

5.3 Στατιστική Ανάλυση

Πρώτο Επίπεδο Ανάλυσης

Δεδομένα από finger-tapping

Για το πρώτο επίπεδο ανάλυσης (first level analysis), στην αρχή, στα δεδομένα εισήχθει λευκός Γκαουσιανός θόρυβος ώστε η στατιστική ανάλυση να είναι έγκυρη (κεφάλαιο 4). Το design matrix (ανεξάρτητες μεταβλητές) που χρησιμοποιήθηκε για το κάθε υποκείμενο μοιάζει με αυτό του σχήματος 5.1. Στο μοντέλο αυτό, στην πρώτη σειρά φαίνεται η αναμενόμενη απόκριση της HRF και στην δεύτερη είναι η παράγωγος της HRF, ώστε να γίνει προβλέψη μέσω σειρών Taylor για τη θέση του μεγίστου σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Οι επόμενες έξι σειρές είναι οι παράμετροι κίνησης που υπολογίστηκαν στο στάδιο της προεπεξεργασίας ενώ οι υπόλοιπες σειρές είναι οι παράγωγοι των παραμέτρων αυτών.



Σχήμα 5.1: Το design matrix ενός υποκειμένου που χρησιμοποιήθηκε στο first level analysis.

Δεδομένα από resting-state

Για την ανάλυση με μεθόδους εξαρτώμενες από μοντέλο, αφού υπολογίστηκε ο μέσος όρος των χρονοσειρών των voxel του κάθε ROI έπειτα υπολογίστηκε η συσχέτιση Pearsons' r για να βρεθεί η αμφίδρομη λειτουργική συσχέτιση χωρίς βάρη (bivariate unweighted functional connectivity) στο κάθε υποκείμενο ξεχωριστά.

Για την ανάλυση σε ανεξάρτητες μεταβλητές, οι χρονοσειρές όλων των voxel κανονικοποιήθηκαν ως προς τη διασπορά τους. Έπειτα, συνδέθηκαν τυχαία (concatenated) όλα τα ίδια voxel, που προέρχονται από διαφορετικά υποκείμενα, στο χρόνο, χωρίς να ενδιαφέρει η ομάδα στην οποία ανήκει το κάθε υποκείμενο. Τέλος, υπολογίστηκαν οι ανεξάρτητες πηγές (ICA) του σήματος όπως ειπώθηκε στο κεφάλαιο 4.

Δεύτερο Επίπεδο Ανάλυσης

Δεδομένα από finger-tapping

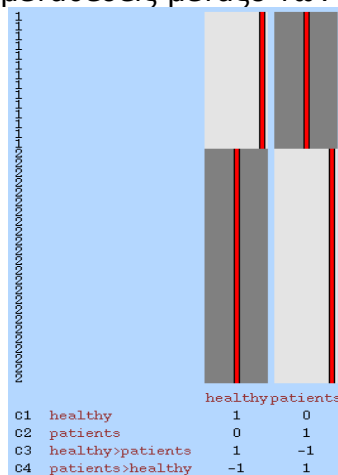
Για το δεύτερο επίπεδο ανάλυσης (second-level analysis), χρησιμοποιήθηκε το design matrix του σχήματος 5.2. Επίσης,

χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση FLAME1 του FSL που χρησιμοποιεί μία εξελιγμένη συνάρτηση κόστους (cost function) για τον υπολογισμό των β_g , ενώ, ακόμα, έγινε χρήση μίας παραπάνω διασποράς σ_g^2 που αναφέρεται στη διασπορά του πληθυσμού για να μπορούν να βγουν στατιστικά συμπεράσματα για τον πληθυσμό από τον οποίο προέρχεται το δείγμα, θεωρώντας ότι το δείγμα έχει δειγματοληπτηθεί τυχαία, και όχι μόνο για το ίδιο το δείγμα.

Δεδομένα από resting-state

Για τις αναλύσεις ROI-to-ROI και Seed-to-Voxel, πριν τα δεδομένα από το πρώτο επίπεδο ανάλυσης εισαχθούν στο δεύτερο επίπεδο έγινε ο Fischer's μετασχηματισμός. Έπειτα, έγινε χρήση του GLM με design matrix παρόμοιο με αυτό του σχήματος 5.2.

Για την ανάλυση ICA, αφού αναγνωρίστηκαν τα δίκτυα του εγκεφάλου που έχουν ερευνητικό ενδιαφέρον για την συγκεκριμένη μελέτη (σχήματα 5.20-5.23) χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση 'dual_regression' του FSL. Η dual_regression αφού πρώτα "σπάσει" το σήμα από την κάθε υπολογισμένη μεταβλητή στα υποκείμενα έπειτα πραγματοποιεί μεταθέσεις (permutations) υπολογίζοντας ξανά την μεταβλητή. Έτσι, ελέγχει αν υπάρχει στατιστική διαφορά ανάμεσα στις πραγματικές ομάδες και τις μετατεθημένες. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 5.000 μεταθέσεις μεταξύ των δύο διαφορετικών ομάδων.



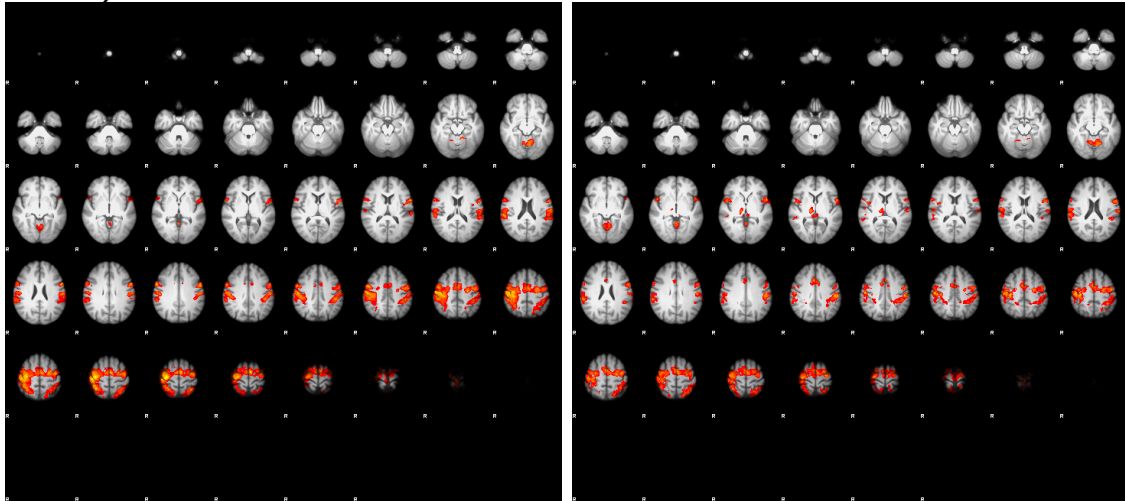
Σχήμα 5.2: Το design matrix που χρησιμοποιήθηκε στο second level analysis για τα δεδομένα από το finger-tapping πείραμα. Το ίδιο design matrix χρησιμοποιήθηκε και για το αριστερό και για το δεξιό finger-tapping πείραμα.

5.4 Παρουσίαση Αποτελεσμάτων

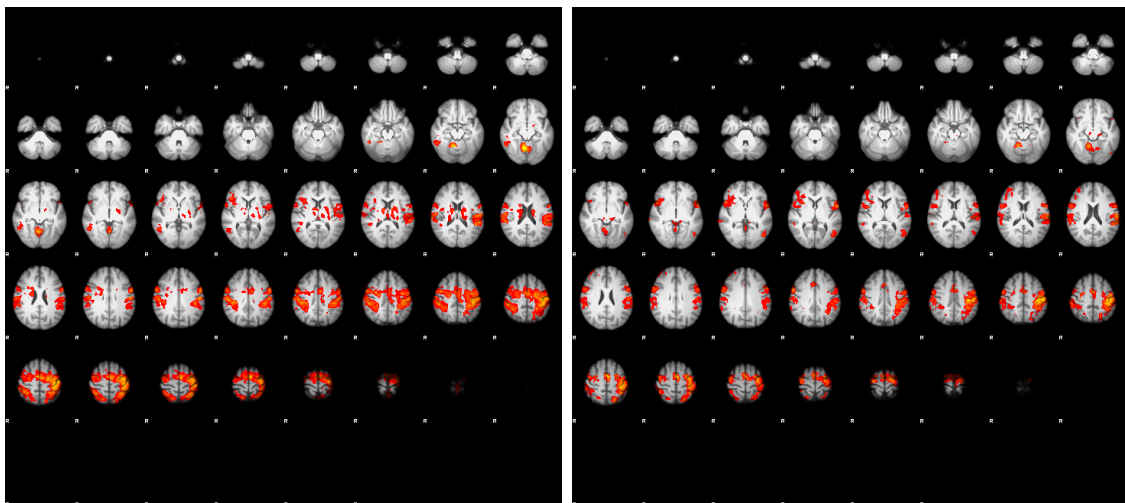
Δεδομένα από finger-tapping

Η παραπάνω στατιστική διαδικασία εφαρμόστηκε για τέσσερις διαφορετικούς πίνακες αντίθεσης (contrast maps), $c_1 = [1 \ 0]$, $c_2 = [0 \ 1]$, $c_3 = [1 \ -1]$ και $c_4 = [-1 \ 1]$, όπου ελέγχουν αντίστοιχα τις μηδενικές υποθέσεις (null-hypothesis): $H_0: \beta_{g1} = 0$, $H_0: \beta_{g2} = 0$, $H_0: \beta_{g1} - \beta_{g2} = 0$ και $H_0: \beta_{g2} - \beta_{g1} = 0$, όπου το β_{g1} αναφέρεται στην ομάδα ελέγχου (control group) και το β_{g2} αναφέρεται στην ομάδα των ασθενών (patient group). Σε όλους τους στατιστικούς παραμετρικούς χάρτες εφαρμόστηκε κατωφλίωση p -uncorrected ≤ 0.001 και έλεγχο για το μέγεθος των συστάδων (cluster-extended) με $p \leq 0.05$. Ο χάρτης που προέκυψε για το αριστερό finger-tapping πείραμα φαίνεται στο σχήμα 5.3, ενώ για το δεξιό φαίνεται στο σχήμα 5.4. Οι χάρτες από τις αντιθέσεις c_3 και c_4 δεν παρουσιάζονται γιατί δεν βρέθηκαν

στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες για κανένα από τα δύο πειράματα, δηλαδή μετά την κατωφλίωση δεν επέζησε καμμία συστάδα (cluster).



Σχήμα 5.3: Αριστερά: Τα voxels που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για την ομάδα ελέγχου για το αριστερό finger-tapping πείραμα. Δεξιά: Τα voxels που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημασία για την ομάδα ασθενών για το αριστερό finger-tapping πείραμα. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση, δηλαδή το αριστερό ημισφαίριο, όπως φαίνεται στην εικόνα, συμβολίζει το δεξί ημισφαίριο των υποκειμένων και αντίστοιχα το δεξί ημισφαίριο της εικόνας συμβολίζει το αριστερό ημισφαίριο των υποκειμένων.



Σχήμα 5.4: Αριστερά: Τα voxels που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για την ομάδα ελέγχου για το δεξί finger-tapping πείραμα. Δεξιά: Τα voxels που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημασία για την ομάδα ασθενών για το δεξί finger-tapping πείραμα. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.

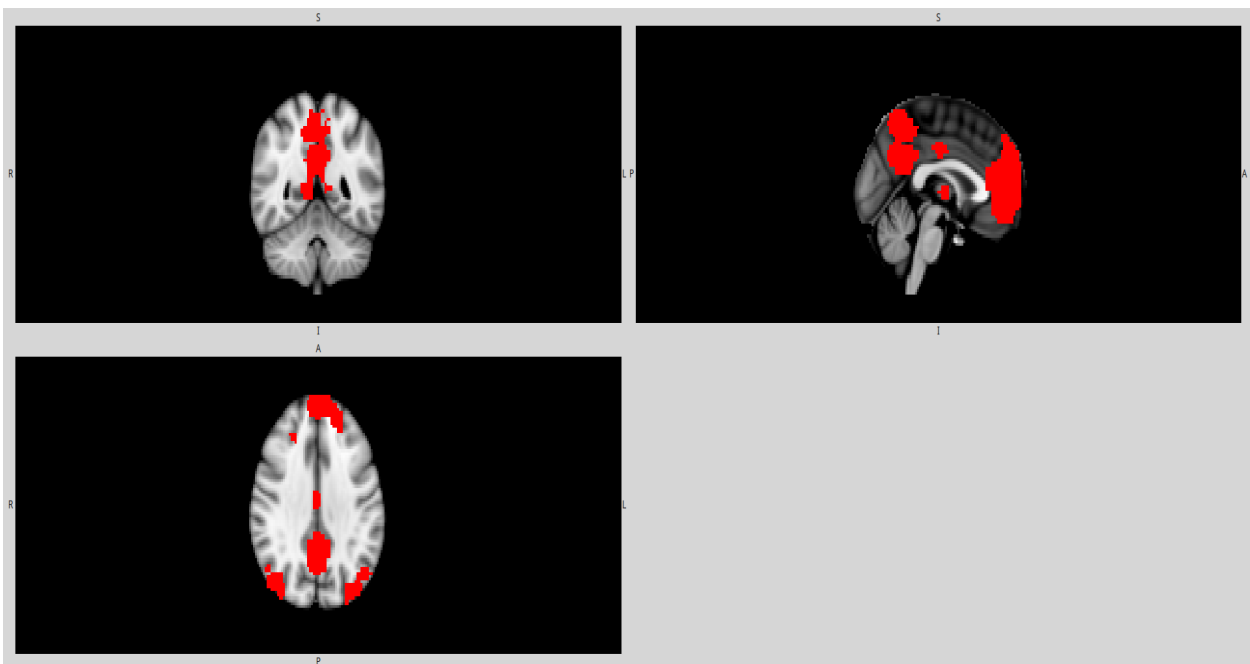
Δεδομένα από resting-state

Στις αναλύσεις ROI-to-ROI και Seed-to-Voxel επιλέχθηκαν να εξεταστούν δύο γνωστά από προηγούμενες έρευνες δίκτυα του εγκεφάλου, το Default Mode Network (DMN) και το Sensory-Motor Network (SMN). Οι περιοχές που καλύπτουν αυτά τα δίκτυα φαίνονται στο σχήμα 5.5 και 5.6 αντίστοιχα. Η διάσπαση αυτών των περιοχών σε μικρότερες περιοχές που θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ROIs έγινε από τους William Shirer και Bernard Ng και ονομάζονται Willard ROIs [93]. Οι περιοχές αυτές μπορούν να βρεθούν στην ιστοσελίδα: http://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html.

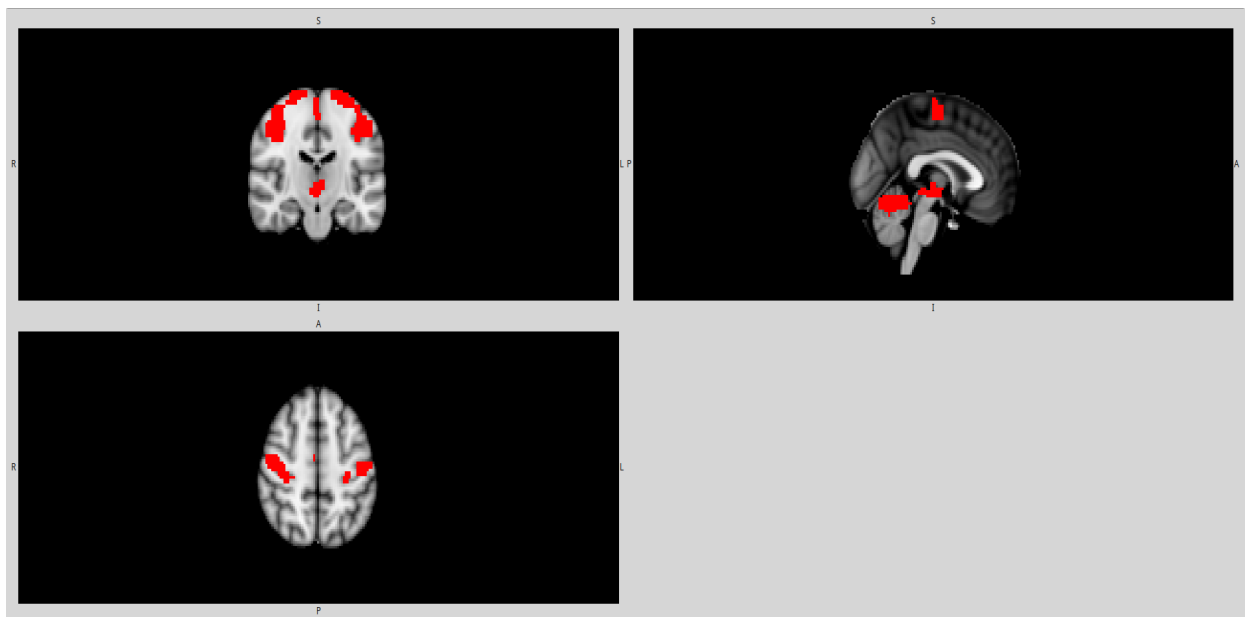
Και για τις δύο αναλύσεις, ROI-to-ROI και Seed-to-Voxel, χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες περιοχές σαν seed. Για το DMN χρησιμοποιήθηκε ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου (Posterior Cingulate Cortex - PCC) που είναι γνωστό από προηγούμενες έρευνες ότι είναι κεντρικός κόμβος με τον οποίο συσχετίζονται όλες οι περιοχές του DMN [94] (σχήμα 5.7-Αριστερά). Για το SMN χρησιμοποιήθηκαν δύο περιοχές από τον πρωτεύων κινητικό φλοιό (Primary Motor Cortex - PMC) οι οποίες μετά από έναν έλεγχο ευαισθησίας στα δεδομένα τις παρούσας έρευνας έδειξαν ότι σχετίζονται περισσότερο από όλα τα υπόλοιπα ROIs με τις περιοχές του SMN (σχήμα 5.7-Δεξιά).

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ROI-to-ROI για το DMN φαίνονται στα σχήματα 5.8 έως 5.10. Στο σχήμα 5.8 φαίνονται τα ROIs που βρέθηκαν σε συσχέτιση με το PCC για την ομάδα ελέγχου. Στο σχήμα 5.9 φαίνονται τα αντίστοιχα ROIs για την ομάδα των ασθενών. Τέλος στο σχήμα 5.10 φαίνονται οι στατιστικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες για ένα αμφίπλευρο έλεγχο (two-tailed test), δηλαδή με κόκκινο εμφανίζονται οι διαφορές που υπερिशύουν οι υγιείς ενώ με μπλε θα εμφανιζόντουσαν αν υπήρχαν διαφορές που θα υπερίσχυαν οι ασθενείς. Όσο πιο μεγάλη είναι η στατιστική σημασία της συσχέτισης του κάθε ROI τόσο πιο έντονο κόκκινο εμφανίζεται στο σχήμα. Ακόμα, σε όλους τους στατιστικούς παραμετρικούς χάρτες έχει εφαρμοστεί κατωφλίωση για πρόβλεψη FDR με $p\text{-FDR} \leq 0.05$.

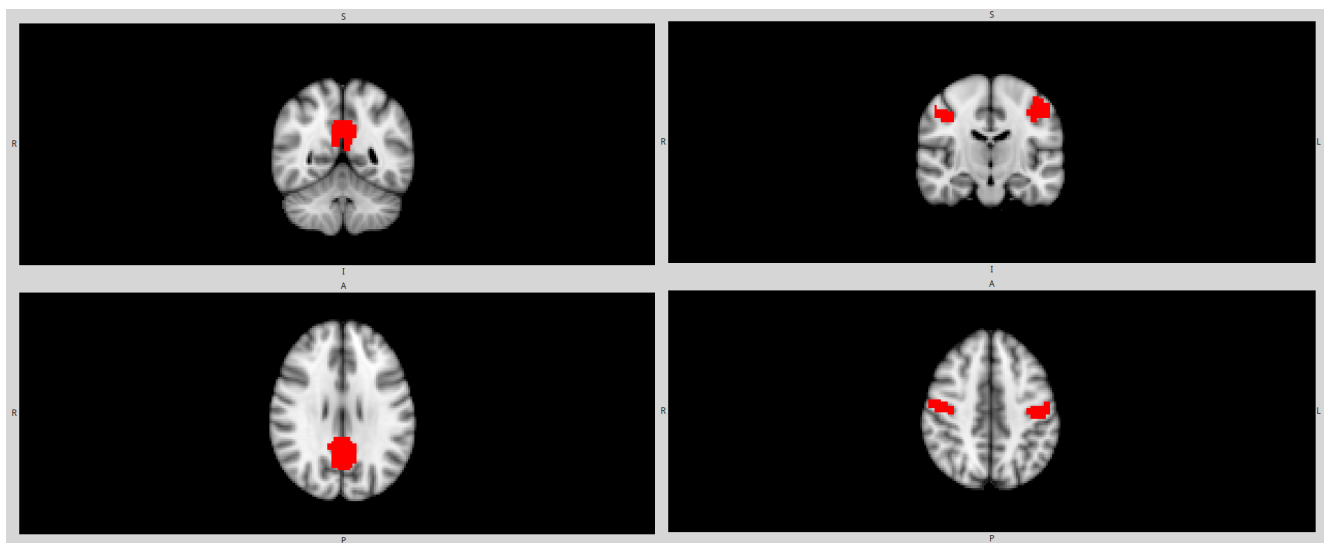
Με αντίστοιχο τρόπο, στα σχήματα 5.11 έως 5.13 εμφανίζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης ROI-to-ROI για το SMN. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ίδια με την προηγούμενη, δηλαδή χρησιμοποιήθηκε $p\text{-FDR} \leq 0.05$



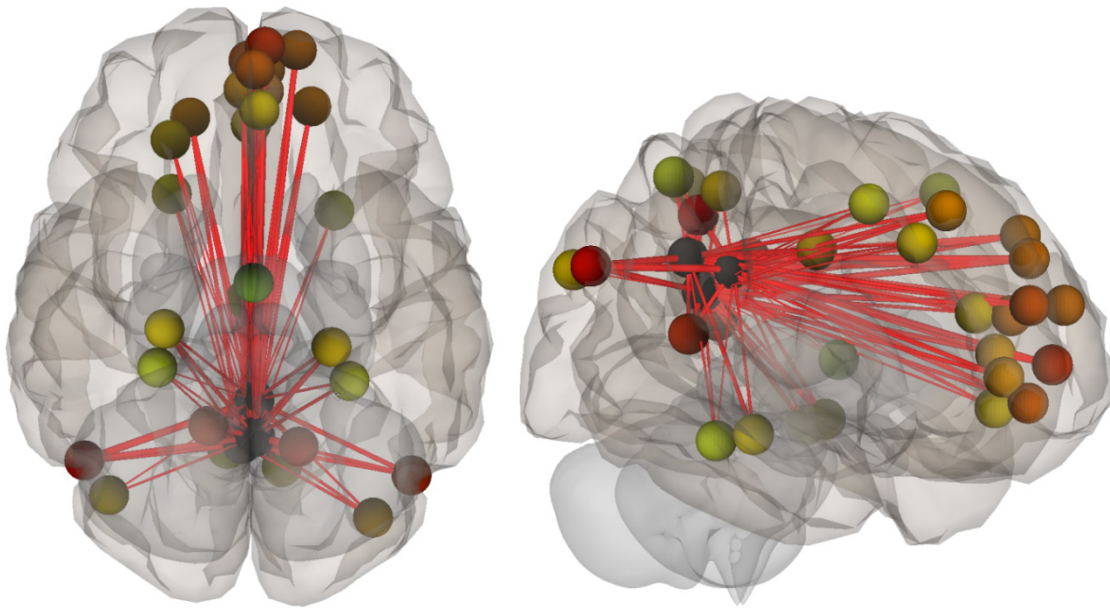
Σχήμα 5.5: Το DMN όπως χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ROI-to-ROI. Το Posterior Cingulate Cortex (PCC) από αυτές τις περιοχές χρησιμοποιήθηκε ως seed για τις αναλύσεις Seed-to-Voxel και ROI-to-ROI. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



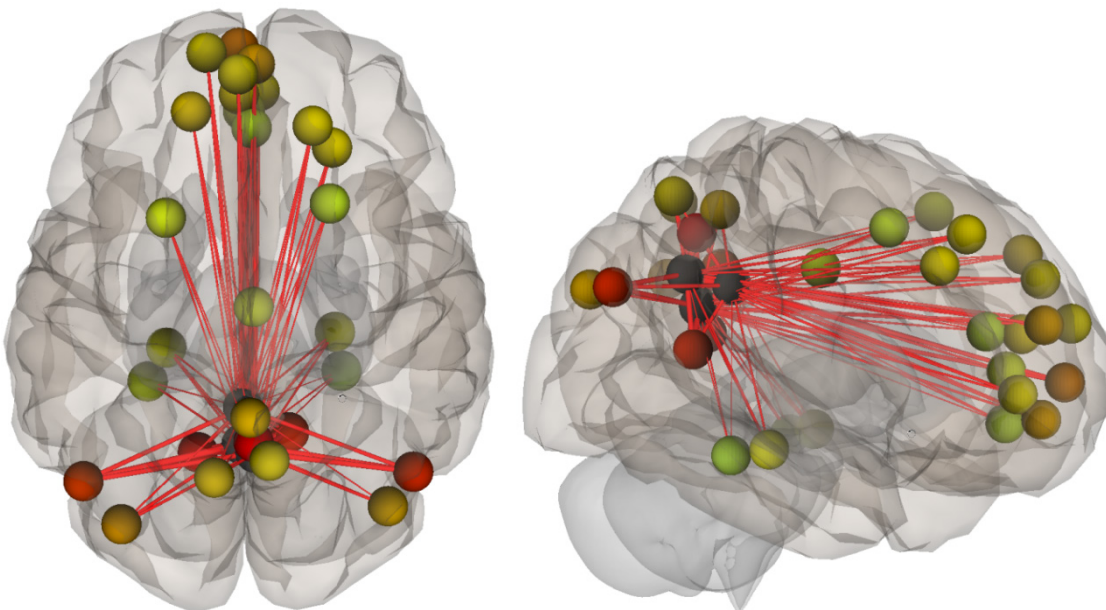
Σχήμα 5.6: Το SMN όπως χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ROI-to-ROI. Δυο περιοχές εκατέρωθεν των ημισφαιρίων στο Primary Motor Cortex (PMC) χρησιμοποιήθηκαν ως seed για τις αναλύσεις Seed-to-Voxel και ROI-to-ROI. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



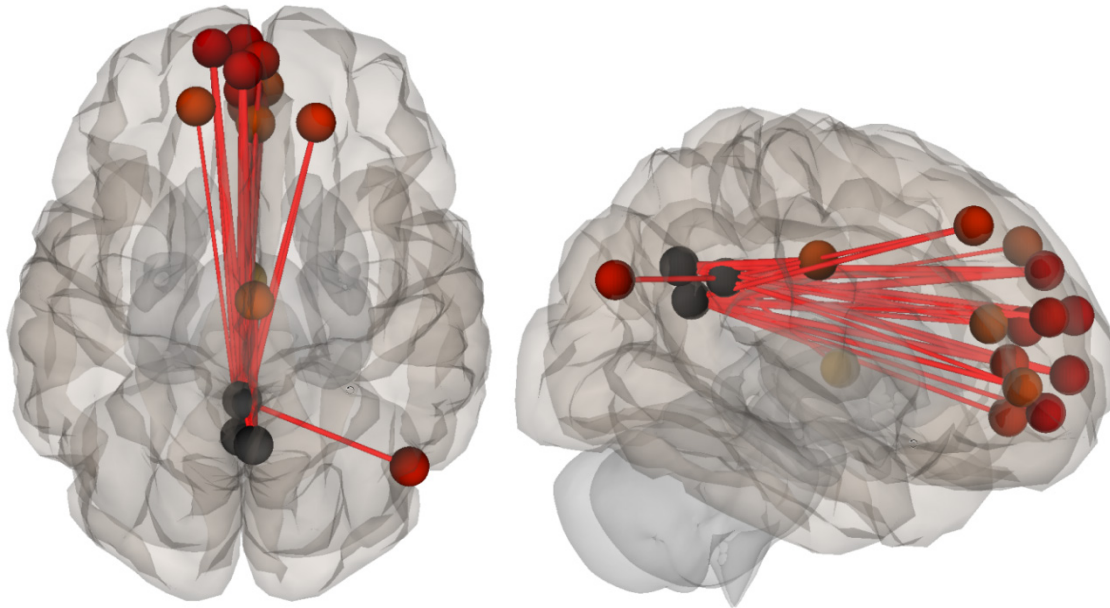
Σχήμα 5.7: Τα seeds που χρησιμοποιήθηκαν στις δύο αναλύσεις. Αριστερά φαίνεται το seed για το DMN (PCC) και δεξιά το seed για το SMN (PMC). Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



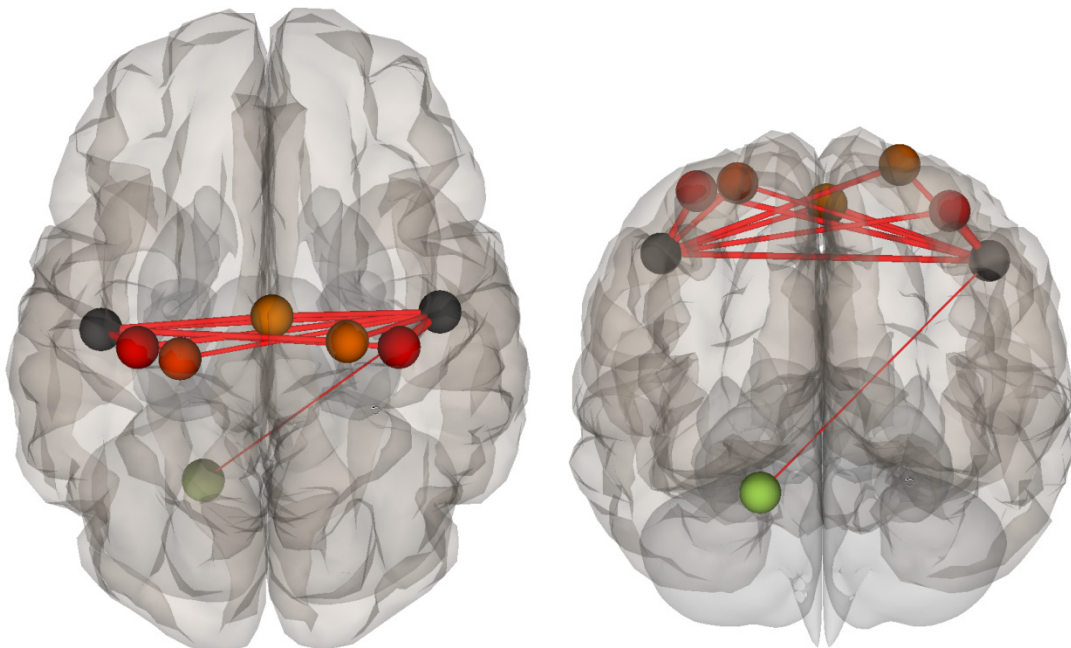
Σχήμα 5.8: Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PCC (μαύρες περιοχές) και target ROIs το DMN για την ομάδα ελέγχου. Εμφανίζονται τα ROIs που έχουν συσχέτιση με αυτό. Όσο πιο έντονο κόκκινο είναι μία περιοχή τόσο μεγαλύτερη συσχέτιση έχει με το PCC. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.



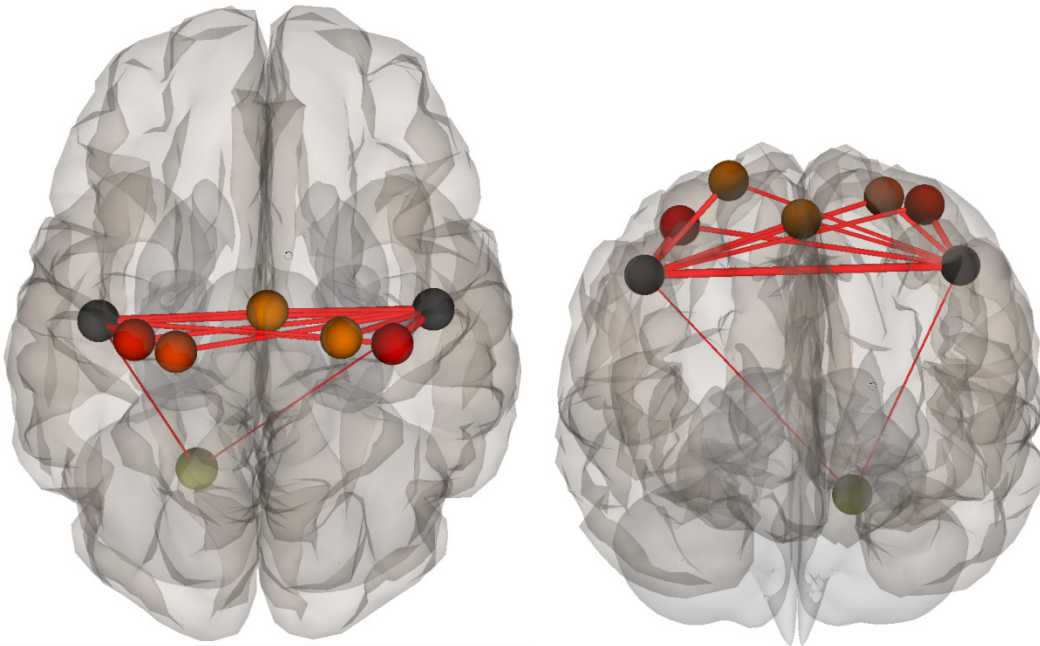
Σχήμα 5.9: Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PCC (μαύρες περιοχές) και target ROIs το DMN για την ομάδα ασθενών. Εμφανίζονται τα ROIs που έχουν συσχέτιση με αυτό. Όσο πιο έντονο κόκκινο είναι μία περιοχή τόσο μεγαλύτερη συσχέτιση έχει με το PCC. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.



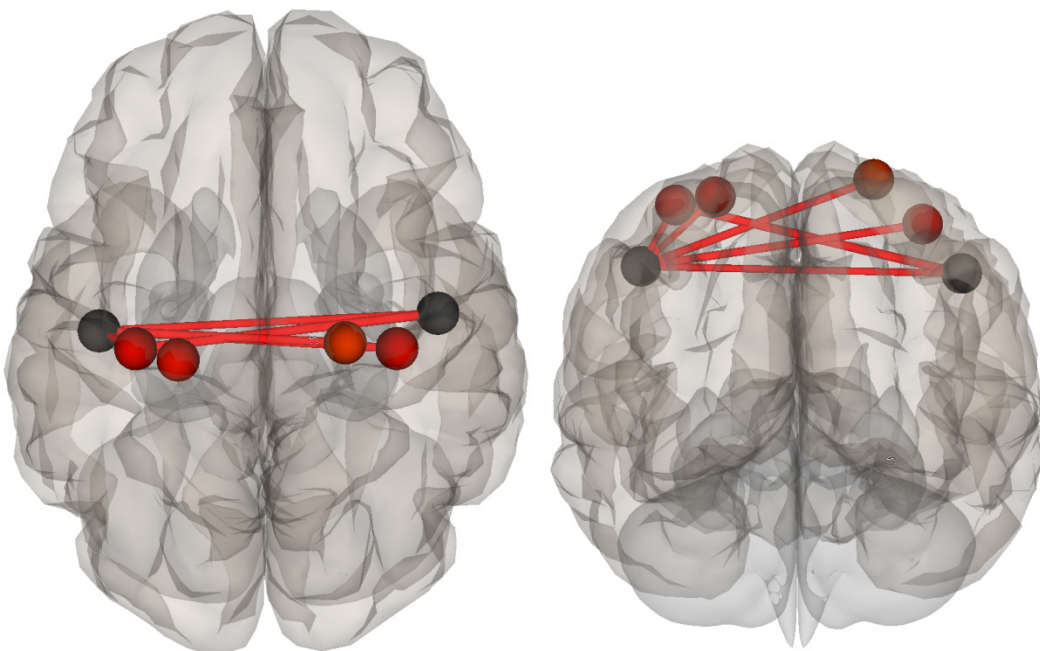
Σχήμα 5.10: Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PCC (μαύρες περιοχές) και target ROIs το DMN. Εμφανίζονται τα ROIs που έχουν στατιστική διαφορά στην συσχέτιση μεταξύ των δύο ομάδων. Όσο πιο έντονο κόκκινο είναι μία περιοχή τόσο μεγαλύτερη στατιστική διαφορά έχουν αυτές οι περιοχές. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.



Σχήμα 5.11: Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PMC (μαύρες περιοχές) και target ROIs το SMN για την ομάδα ελέγχου. Εμφανίζονται τα ROIs που έχουν συσχέτιση με το PMC. Όσο πιο έντονο κόκκινο είναι μία περιοχή τόσο μεγαλύτερη συσχέτιση έχει με το αυτό. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.



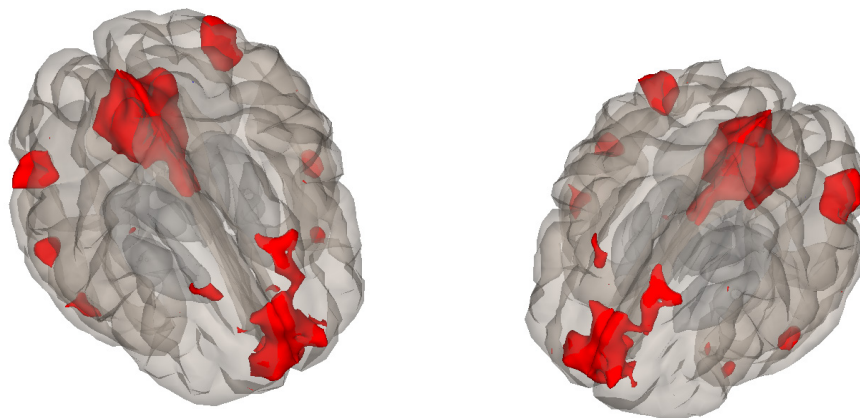
Σχήμα 5.12: Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PMC (μαύρες περιοχές) και target ROIs το SMN για την ομάδα ασθενών. Εμφανίζονται τα ROIs που έχουν συσχέτιση με το PMC. Όσο πιο έντονο κόκκινο είναι μία περιοχή τόσο μεγαλύτερη συσχέτιση έχει με το αυτό. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.



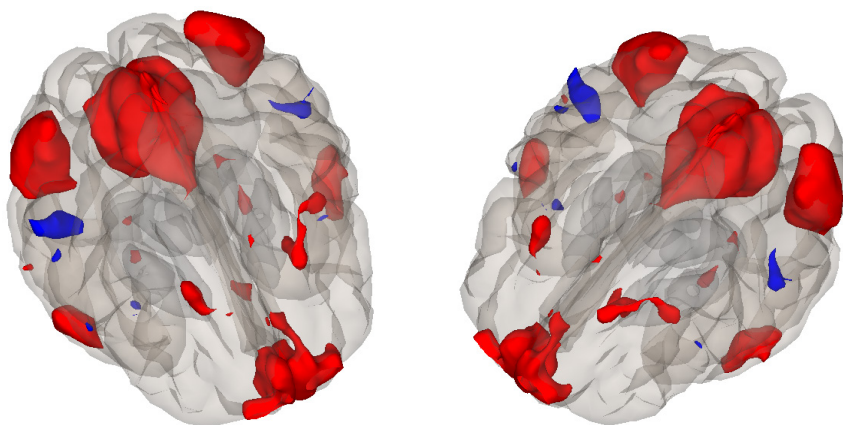
Σχήμα 5.13: Στατιστική ανάλυση ROI-to-ROI με seed το PMC (μαύρες περιοχές) και target ROIs το SMN. Εμφανίζονται τα ROIs που έχουν στατιστική διαφορά στην συσχέτιση μεταξύ των δύο ομάδων. Όσο πιο έντονο κόκκινο είναι μία περιοχή τόσο μεγαλύτερη στατιστική διαφορά έχουν αυτές οι περιοχές. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης Seed-to-Voxel για το DMN φαίνονται στα σχήματα 5.14 έως 5.16. και για το SMN στα σχήματα 5.17 έως 5.19. Η λογική με την οποία εμφανίζονται είναι ίδια με την προηγούμενη. Τα Seeds

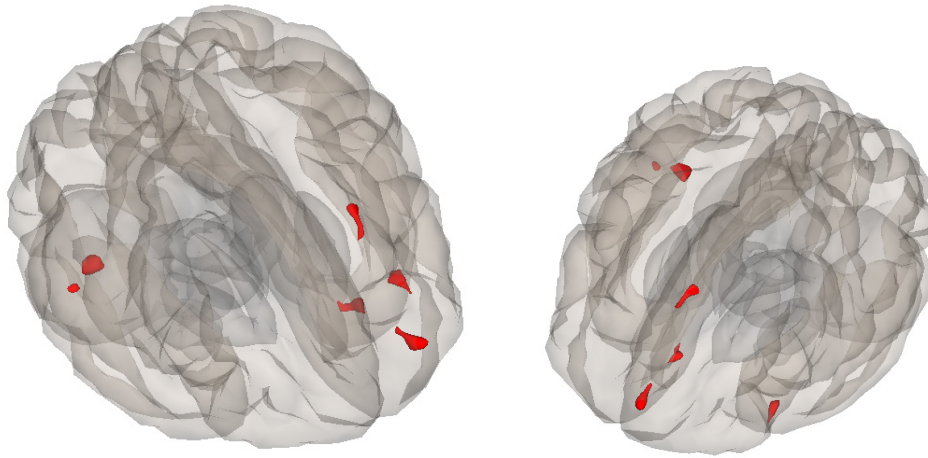
που χρησιμοποιήθηκαν είναι, επίσης, ίδια με την ανάλυση ROI-to-ROI (σχήμα 5.8). Για την κατωφλίωση των στατιστικών παραμετρικών χαρτών προερχόμενες από τις ομάδες (ελέγχου και ασθενών) χρησιμοποιήθηκε $p\text{-uncorrected} \leq 0.000001$ με ταυτόχρονη κατωφλίωση για το μέγεθος των συστάδων (clusters) με έλεγχο FDR $p\text{-FDR} \leq 0.05$. Για τους χάρτες της σύγκρισης μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε $p\text{-uncorrected} \leq 0.0001$ με την ίδια κατωφλίωση για το μέγεθος των συστάδων. Με κόκκινο χρώμα εμφανίζονται τα voxels που έχουν συσχέτιση με το seed ενώ με μπλέ χρώμα εμφανίζονται αυτά που έχουν αντίθετη συσχέτιση με το seed. Η ένταση του χρώματος είναι άνευ σημασίας σε αυτή την απεικόνιση.



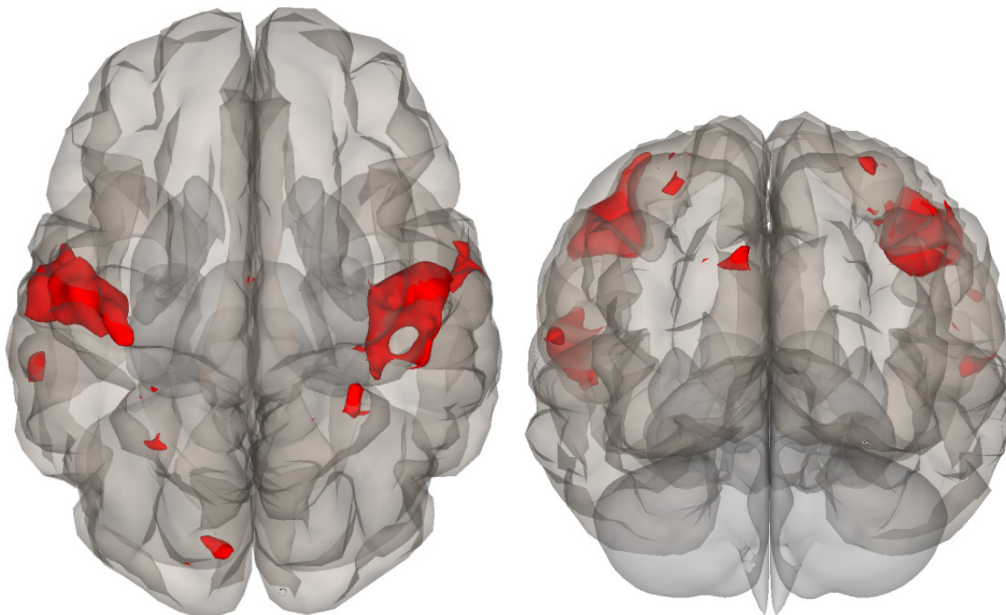
Σχήμα 5.14: Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PCC για την ομάδα ελέγχου. Εμφανίζονται τα voxels που βρέθηκαν να έχουν συσχέτιση με το PCC. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.



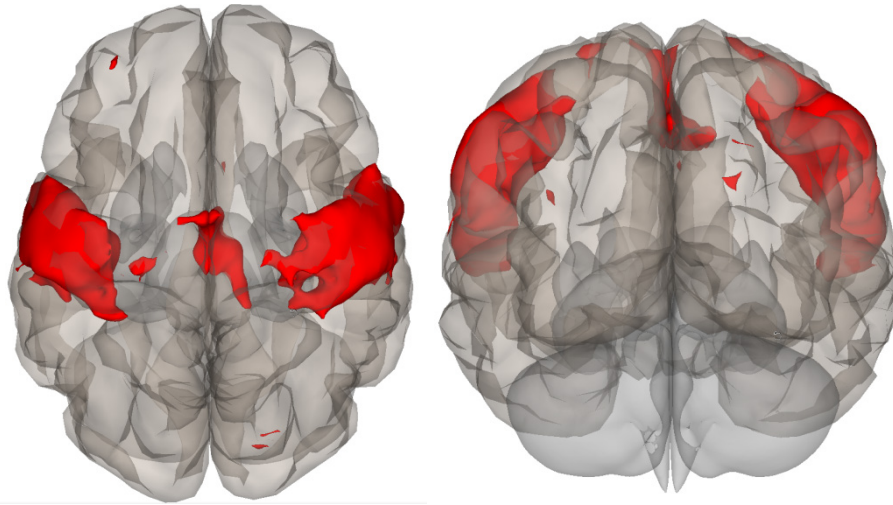
Σχήμα 5.15: Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PCC για την ομάδα ασθενών. Με κόκκινο εμφανίζονται τα voxels που έχουν συσχέτιση με το PCC ενώ με μπλε εμφανίζονται τα voxels που έχουν αντίθετη συσχέτιση. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.



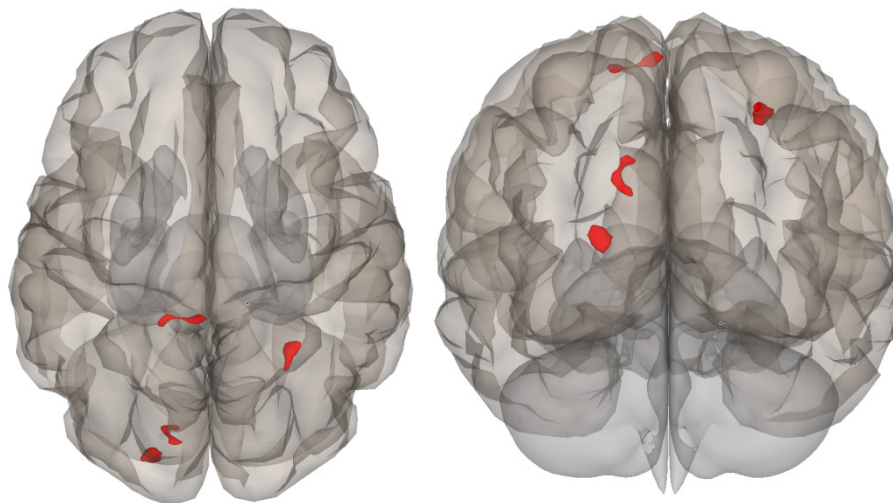
Σχήμα 5.16: Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PCC. Εμφανίζονται τα voxels που η συσχέτιση τους με το seed έχει στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.



Σχήμα 5.17: Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PMC για την ομάδα ελέγχου. Εμφανίζονται τα voxels που βρέθηκαν να έχουν συσχέτιση με το PMC. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.

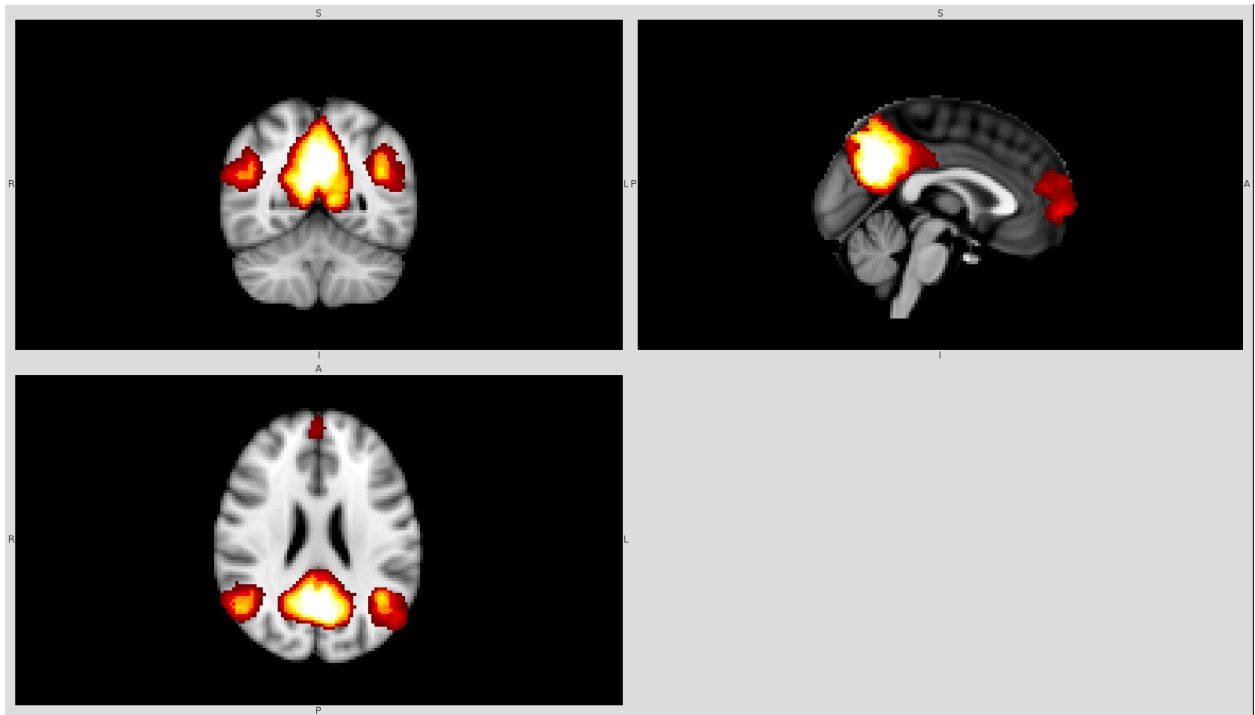


Σχήμα 5.18: Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PMc για την ομάδα ασθενών. Εμφανίζονται τα voxels που βρέθηκαν να έχουν συσχέτιση με το PMc. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.

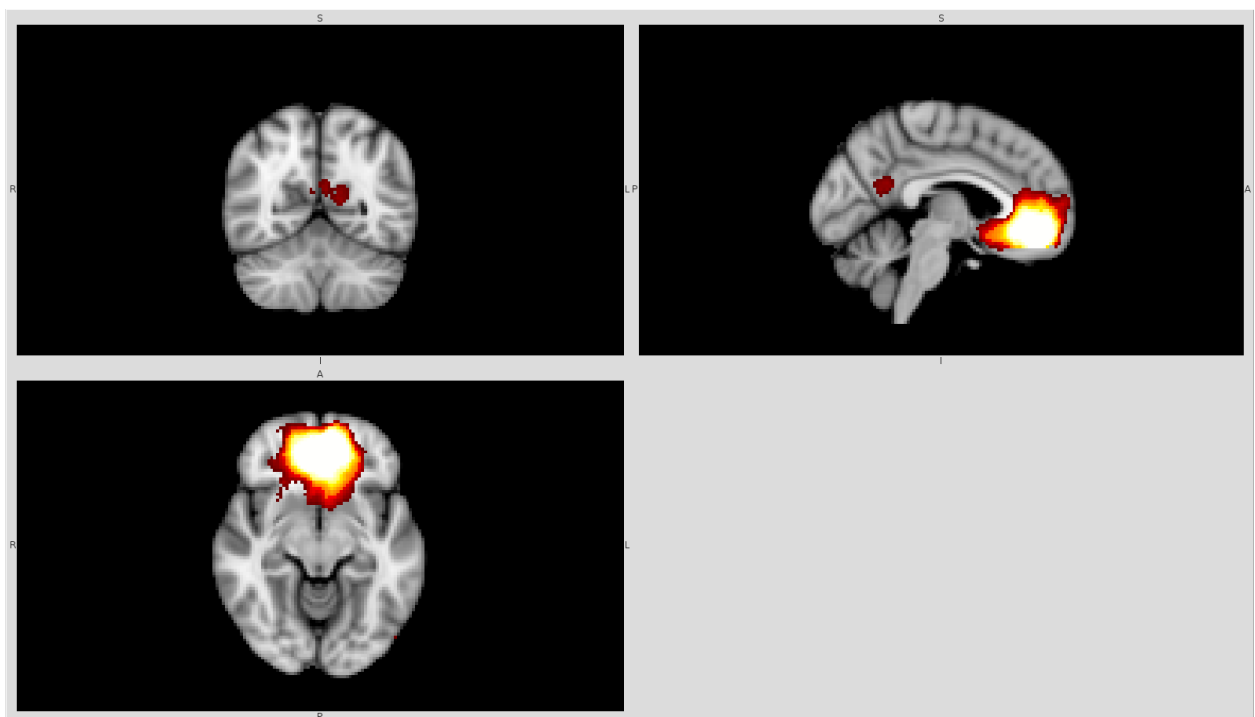


Σχήμα 5.19: Στατιστική ανάλυση Seed-to-Voxel με seed το PMc. Εμφανίζονται τα voxels που η συσχέτιση τους με το seed έχει στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την ακτινολογική σύμβαση.

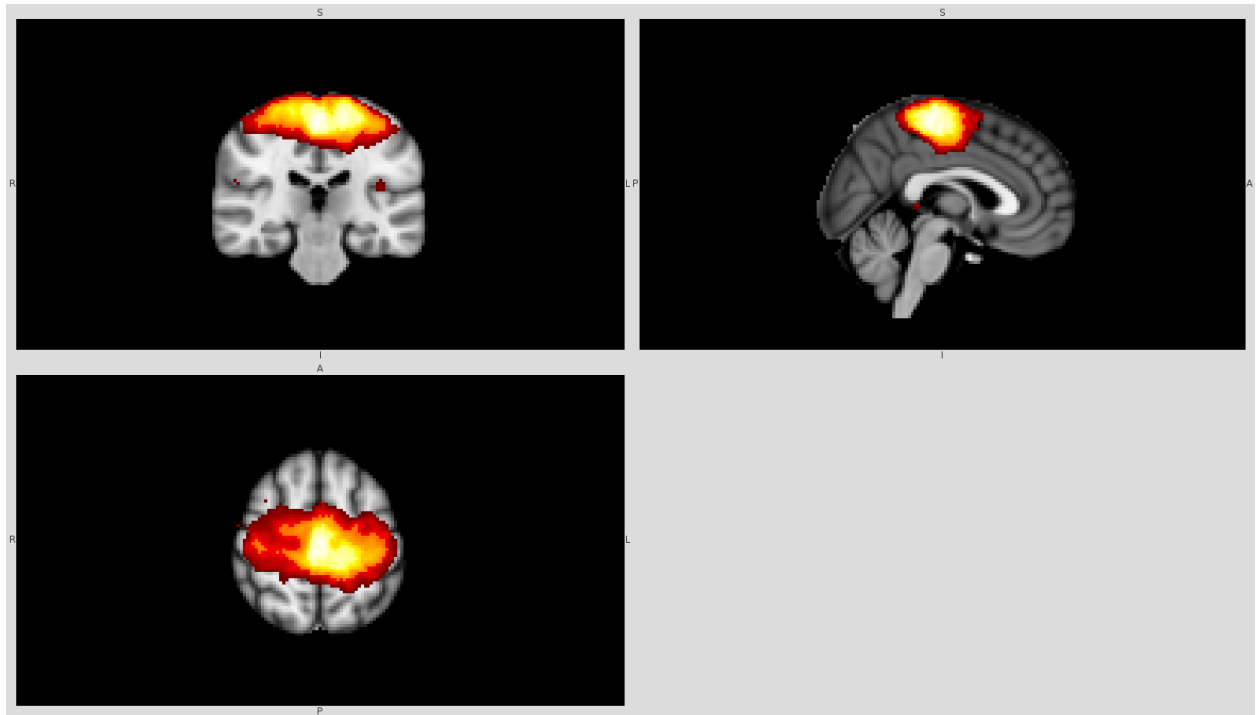
Τέλος, για την ανάλυση σε ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν τα δίκτυα/μεταβλητές/συνιστώσες (components) των σχημάτων 5.20 έως 5.23. Στα σχήματα αυτά παρουσιάζονται οι συνιστώσες όπως υπολογίστηκαν από το πρώτο επίπεδο στατιστικής ανάλυσης. Στα σχήματα 5.20 και 5.21 φαίνεται το DMN. Η ανάλυση έσπασε το σήμα σε δύο συνιστώσες οι οποίες ονομάζονται dorsal-DMN (dDMN) και ventral-DMN (vDMN) (dorsal=κοιλιακή, ventral=ραχαία). Το σχήμα 5.22 αποτελεί το SMN και το σχήμα 5.23 είναι το Task-Positive Network (TPN). Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 3$, όπου το t -value μεταφράζεται σε p -value σύμφωνα με μία πολύπλοκη συνάρτηση πιθανότητας που εξαρτάται από τους βαθμούς ελευθερίας του δείγματος. Εδώ, το p -value είναι περίπου $p \leq 0.002$.



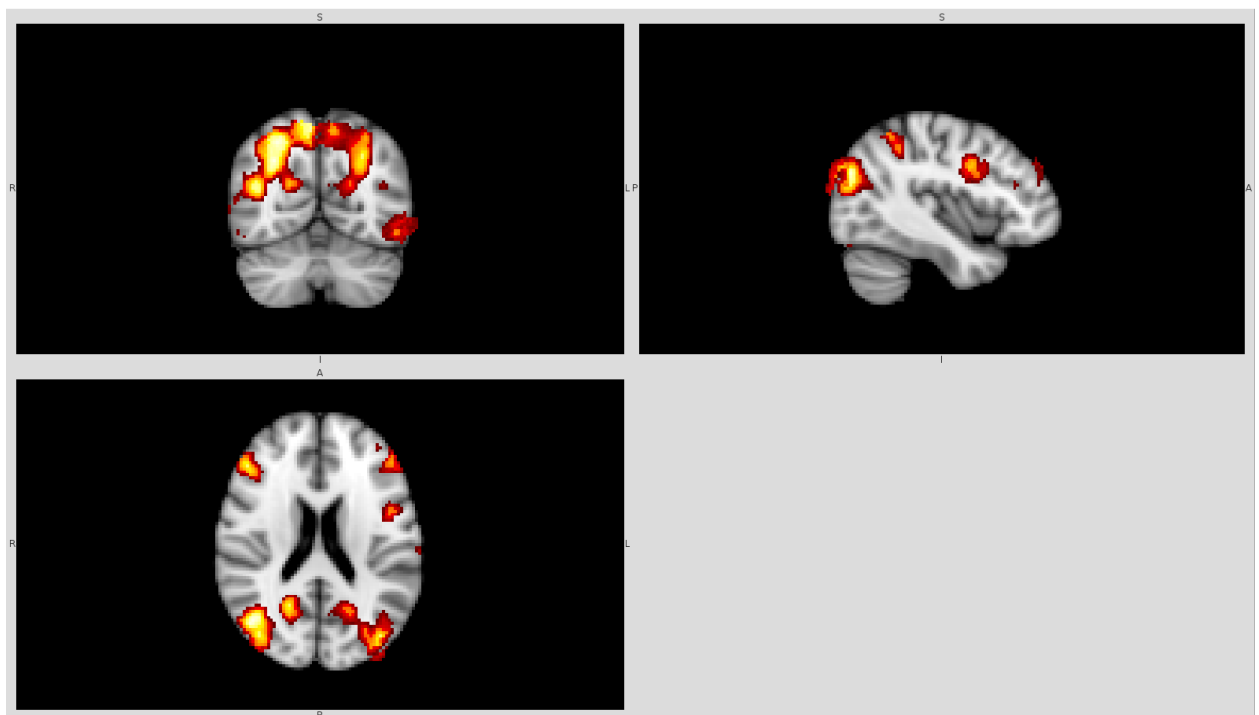
Σχήμα 5.20: Η συνιστώσα dDMN της ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές όπως εμφανίστηκε στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



Σχήμα 5.21: Η συνιστώσα vDMN της ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές όπως εμφανίστηκε στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



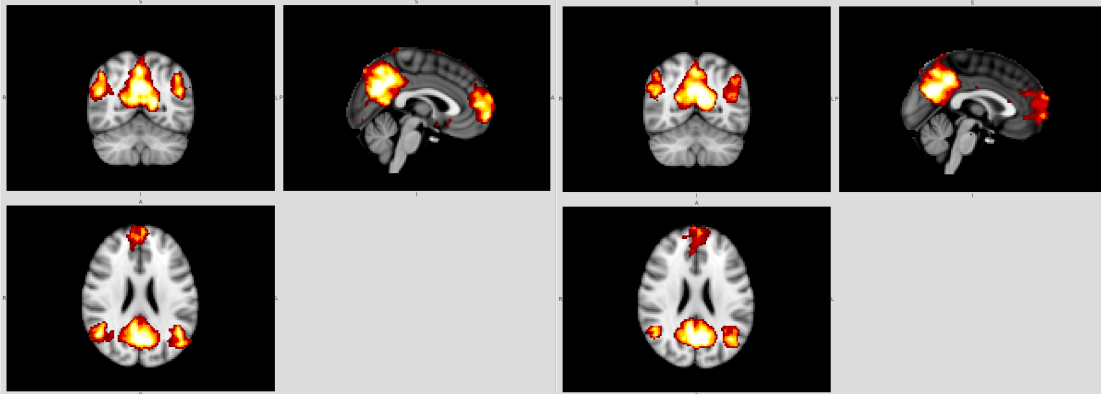
Σχήμα 5.22: Η συνιστώσα SMN της ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές όπως εμφανίστηκε στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



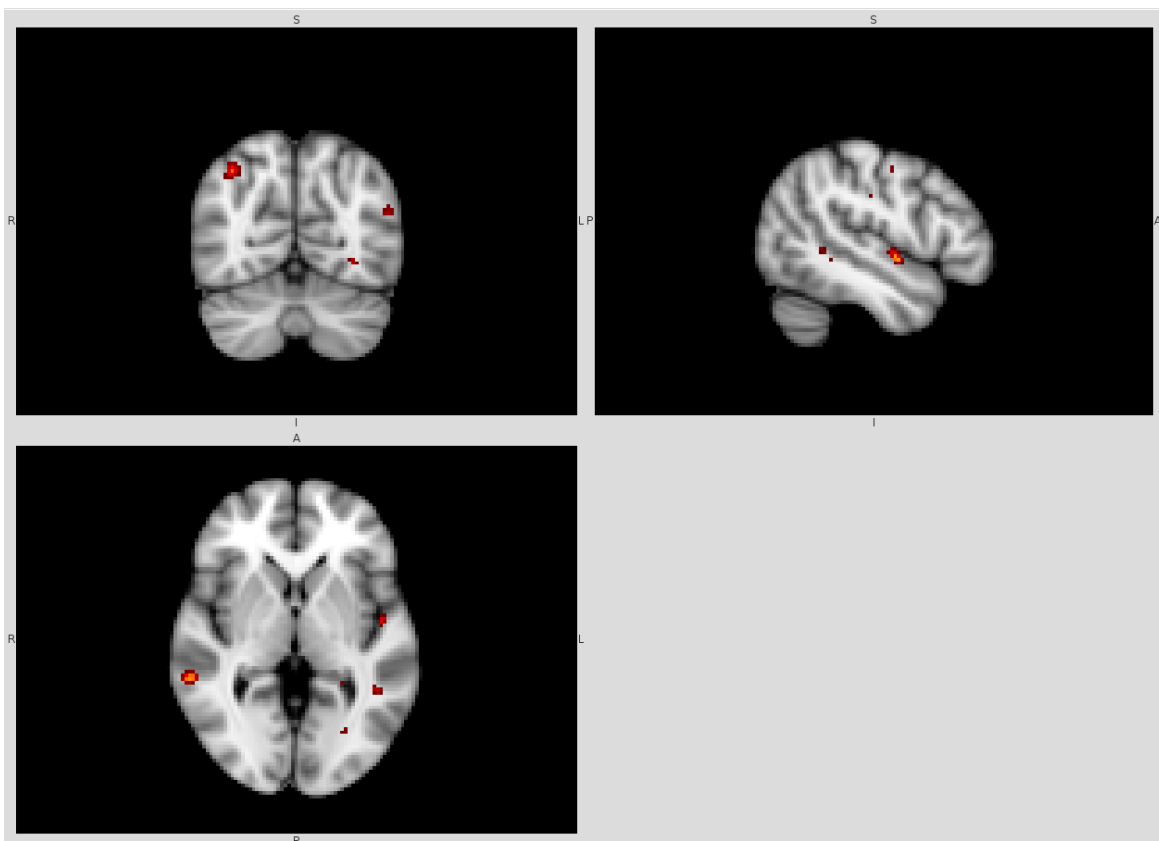
Σχήμα 5.23: Η συνιστώσα TPN της ανάλυσης σε ανεξάρτητες μεταβλητές όπως εμφανίστηκε στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.

Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν τέσσερις στατιστικοί χάρτες για την κάθε συνιστώσα. Οι πρώτοι δύο χάρτες αποτελούν την ανάλυση της κάθε συνιστώσας στις δύο ομάδες, ελέγχου και ασθενών αντίστοιχα. Οι επόμενοι δύο είναι οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, διαφορές που υπερίσχυε η

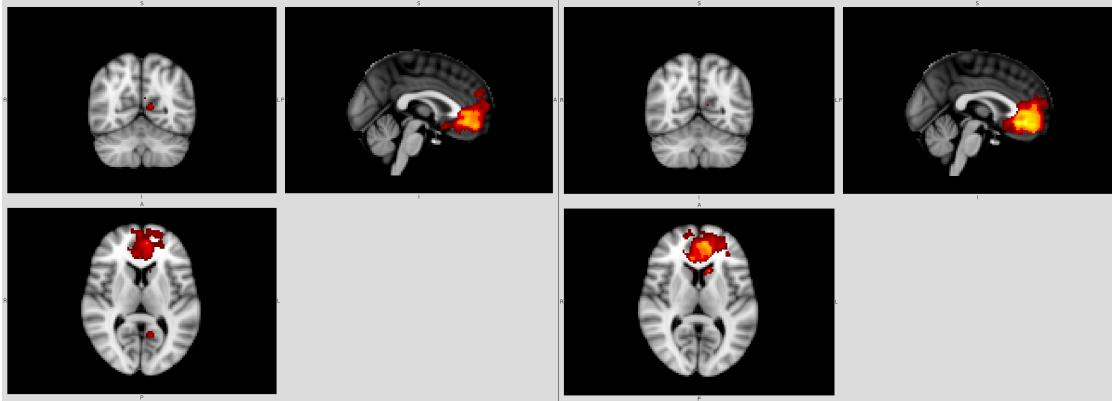
ομάδα ελέγχου και διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των ασθενών αντίστοιχα. Οι χάρτες που δεν έδειξαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων δεν παρουσιάζονται. Τέλος, η στατιστική ανάλυση μεταθέσεων προβλέπει για έλεγχο πολλαπλής σύγκρισης FWE, ενώ η κατωφλίωση για την κάθε συνιστώσα φαίνεται στη λεζάντα του κάθε χάρτη.



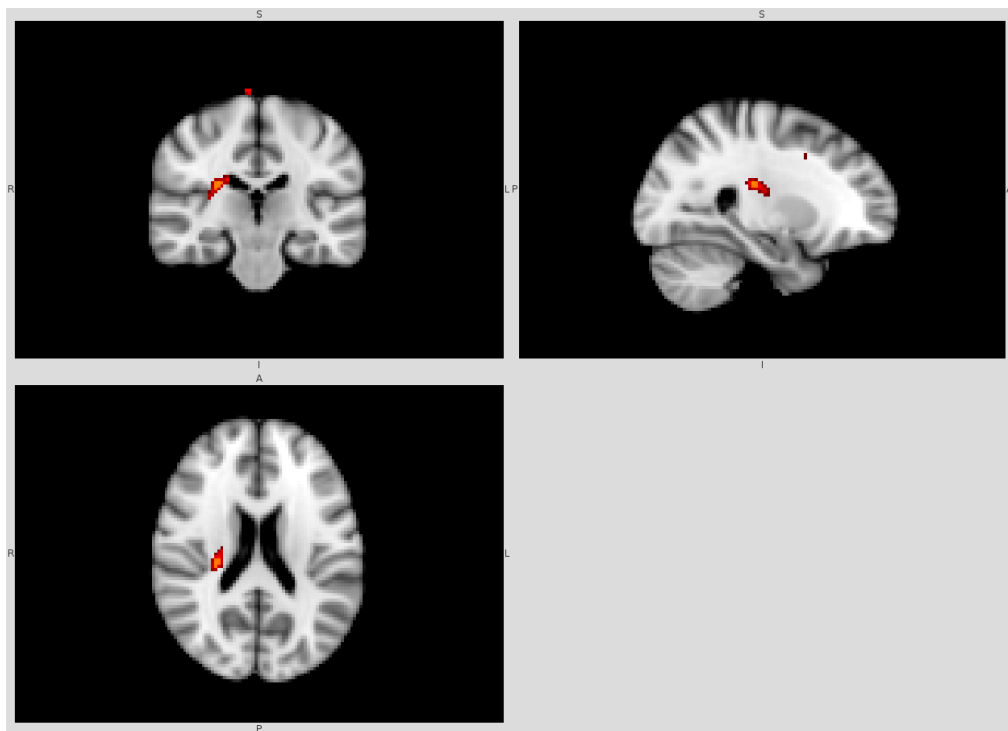
Σχήμα 5.24: Η συνιστώσα dDMN για τις δύο ομάδες. Αριστερά: ομάδα ελέγχου. Δεξιά: ομάδα ασθενών. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 4.5$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



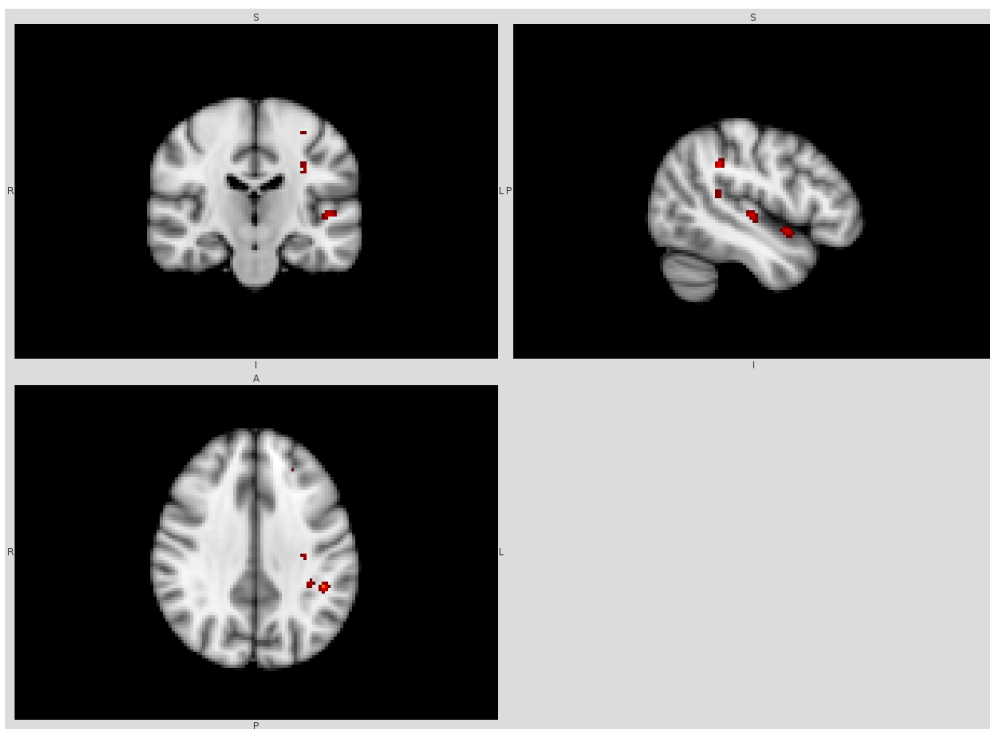
Σχήμα 5.25: Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των υγιών για την συνιστώσα dDMN. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 3$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



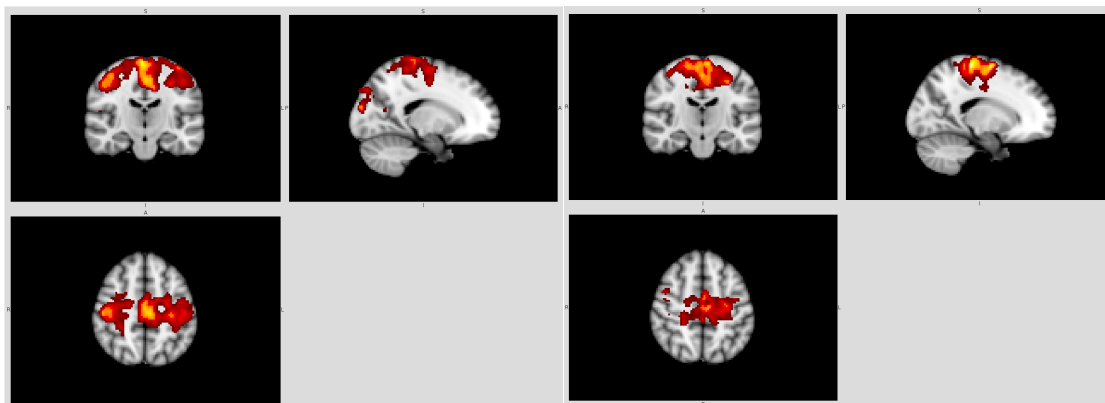
Σχήμα 5.26: Η συνιστώσα vDMN για τις δύο ομάδες. Αριστερά: ομάδα ελέγχου. Δεξιά: ομάδα ασθενών. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 3$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



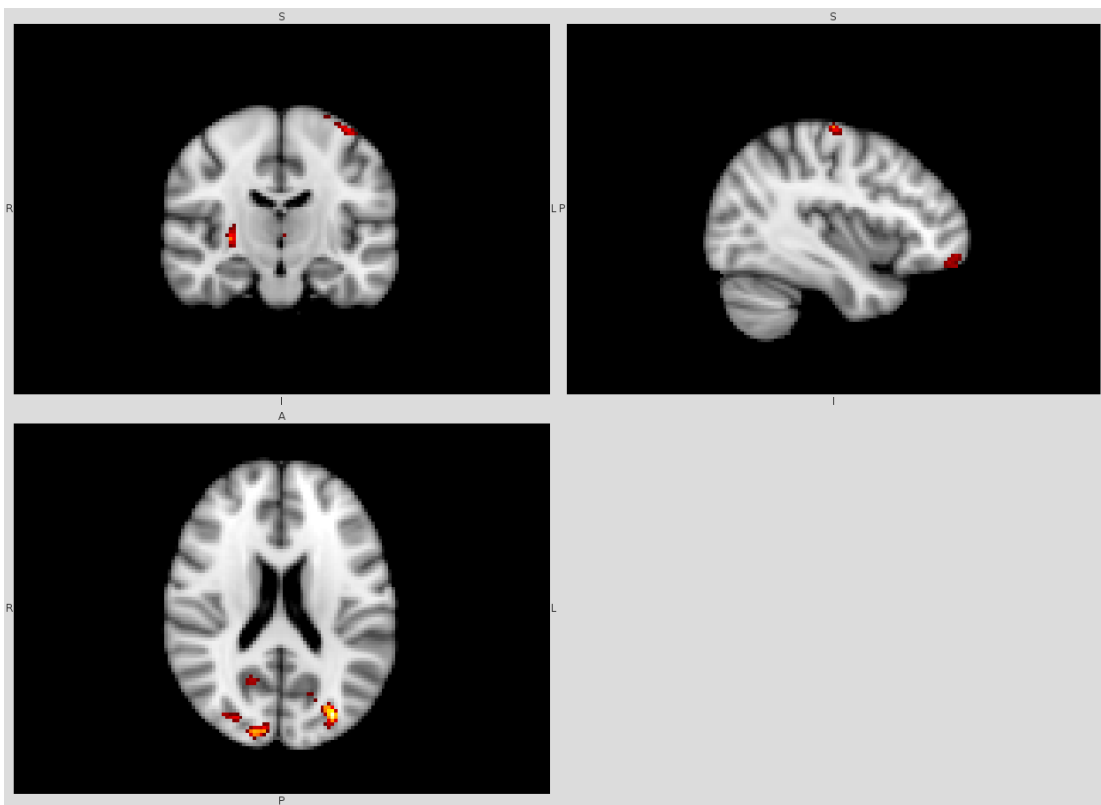
Σχήμα 5.27: Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των υγιών για την συνιστώσα vDMN. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 3$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



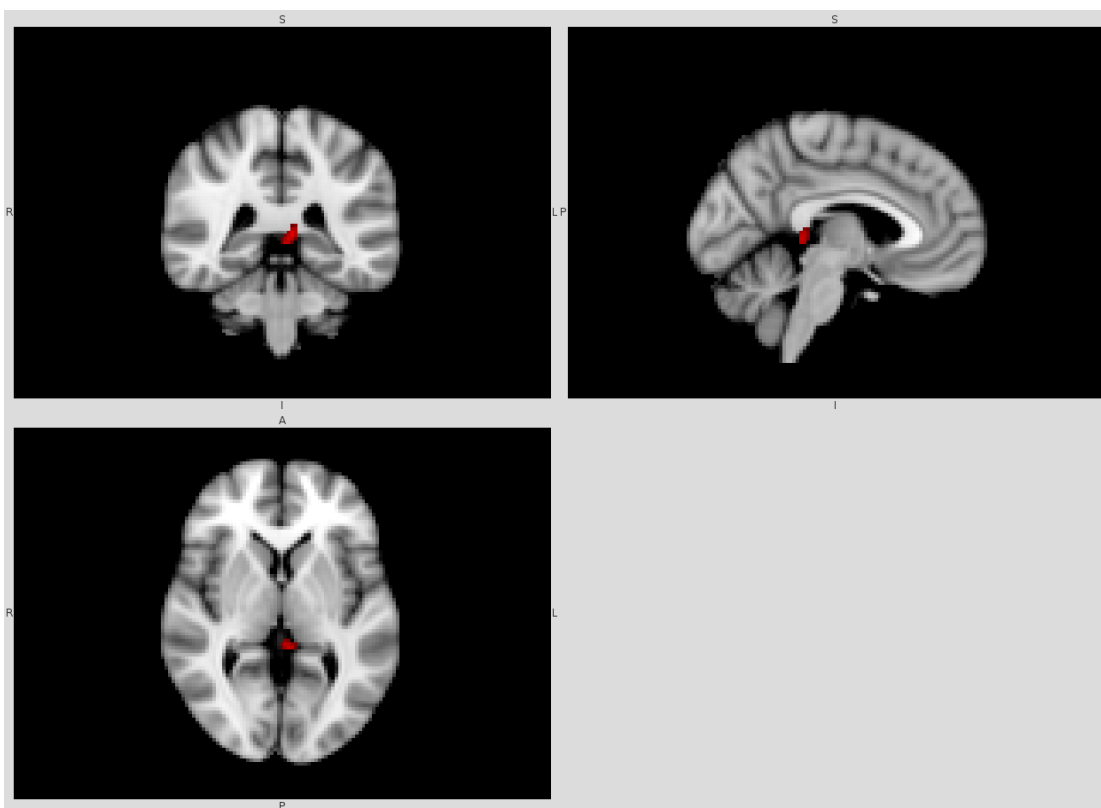
Σχήμα 5.28: Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των ασθενών για την συνιστώσα vDMN. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 3$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



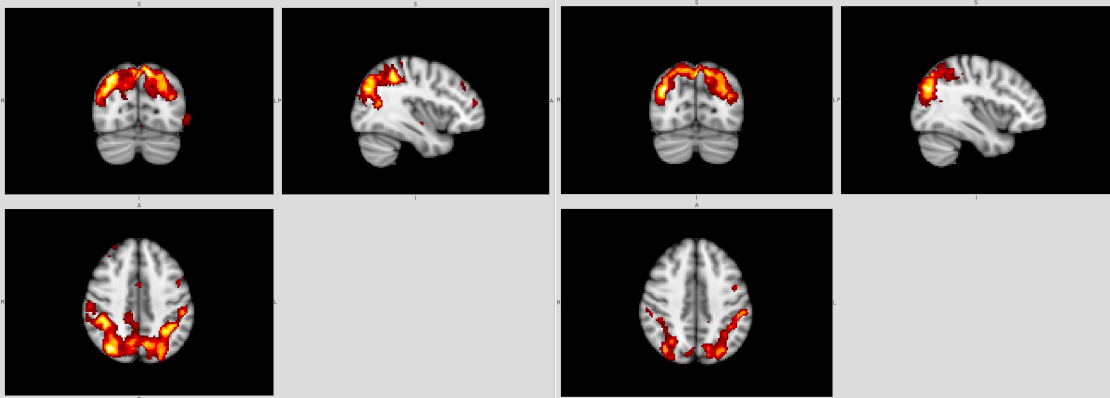
Σχήμα 5.29: Η συνιστώσα SMN για τις δύο ομάδες. Αριστερά: ομάδα ελέγχου. Δεξιά: ομάδα ασθενών. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 4$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



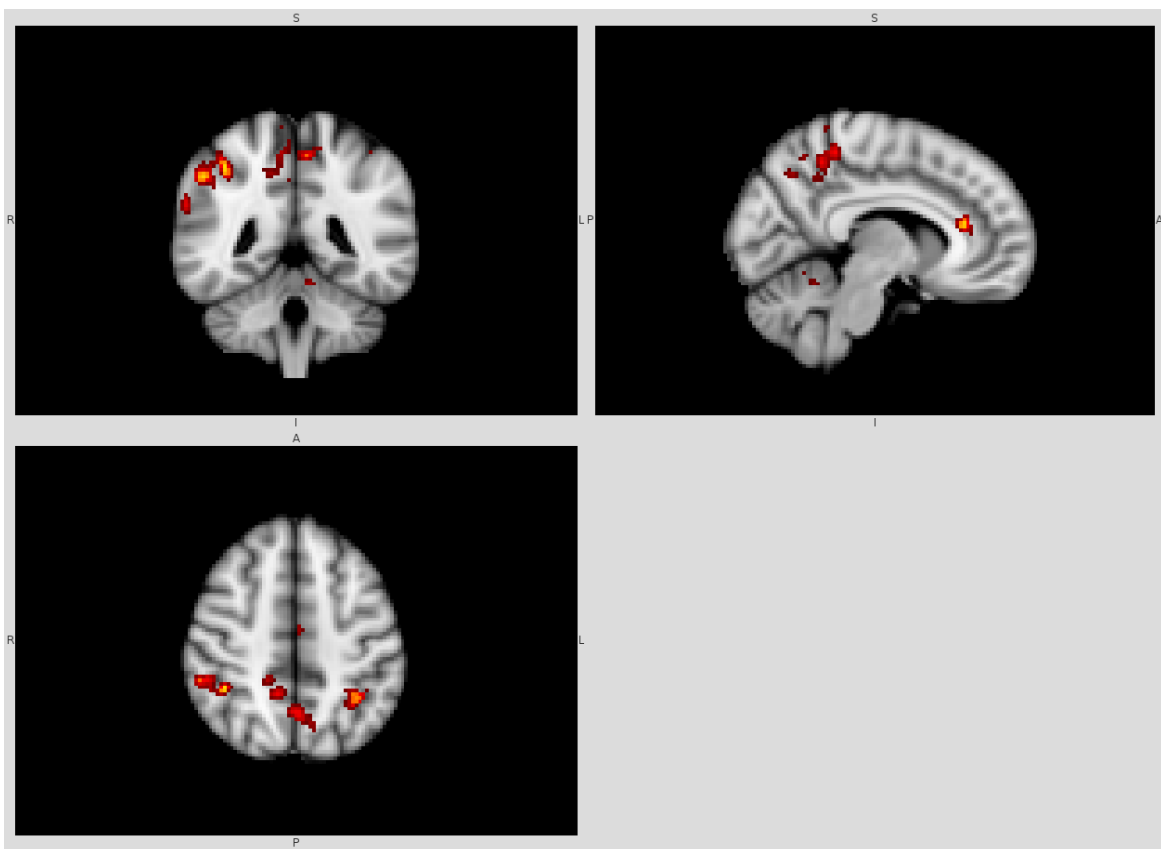
Σχήμα 5.30: Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των υγιών για την συνιστώσα SMN. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 3.5$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



Σχήμα 5.31: Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των ασθενών για την συνιστώσα SMN. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 3$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



Σχήμα 5.32: Η συνιστώσα TPN για τις δύο ομάδες. Αριστερά: ομάδα ελέγχου. Δεξιά: ομάδα ασθενών. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 4$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



Σχήμα 5.33: Οι στατιστικές διαφορές που υπερίσχυε η ομάδα των υγιών για την συνιστώσα TPN. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 3$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.

5.5 Συμπεράσματα-Μελλοντική Εργασία

Στην παραπάνω στατιστική ανάλυση έγινε έλεγχος για τυχόν επιπτώσεις στις λειτουργίες του εγκεφάλου της χημειοθεραπείας που ακολουθούν ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να αναφερθεί ότι αυτή η ομάδα ασθενών είναι σχετικά ταλαιπωρημένη ομάδα καθώς η χημειοθεραπεία, την οποία ακολουθούν, περιλαμβάνει φάρμακα που έχουν μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών.

Στην αρχή, ακολουθήθηκε μία απλή πειραματική διαδικασία που στόχο είχε την ενεργοποίηση του κινητικού φλοιού χωρίς, όμως, την ενεργοποίηση ανώτερων διανοητικών λειτουργιών, όπως θα γινόταν σε κάποια απαιτητική κινητική διαδικασία. Ο λόγος για αυτό ήταν για να γίνει έλεγχος των διαφορών στις ενεργοποιήσεις σε βασικές εθελοντικές κινητικές λειτουργίες, καθώς αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν κινητικές δυσκολίες [95], αλλά και για να γίνει έλεγχος της λειτουργίας του μετωπιαίου λοβού που είναι γνωστό ότι ενεργοποιείται σε εθελοντικές κινήσεις [96]. Σε αυτή την έρευνα φάνηκε ότι δεν έχουν επηρεαστεί οι απλές κινητικές λειτουργίες ούτε ο μετωπιαίος λοβός.

Έπειτα, έγινε έλεγχος στη λειτουργική συνδεσιμότητα περιοχών που είναι γνωστό από προηγούμενες έρευνες ότι παίζουν κάποιο ρόλο στις γνωσιακές λειτουργίες του εγκεφάλου. Ο λόγος που διεξήχθη αυτό είναι γιατί πολυάριθμες έρευνες έχουν δείξει ότι αυτή η ομάδα ασθενών πάσχει από βαριές μορφές γνωσιακών δυσλειτουργιών [97] [98] [99] [100]. Καμία, όμως, έρευνα δεν έχει διεξαχθεί με την χρήση fMRI εικόνων για να αποδείξει αυτά τα ευρήματα.

Η ανάλυση της συσχέτισης των περιοχών στο DMN έδειξε ότι ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου (Posterior Cingulate Cortex - PCC) είχε μεγάλες στατιστικές διαφορές στη συσχέτιση με τον μετωπιαίο λοβό (Frontal Lobe) ανάμεσα στις δύο ομάδες. Προηγούμενες έρευνες έχουν συνδέσει την λειτουργία του PCC με την εστίαση της προσοχής [101] [102], ίσως και με τον έλεγχο των εσωτερικών και εξωτερικών εστιάσεων της σκέψης [103]. Ακόμα, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην συνειδητή αντίληψη [104]. Το Frontal Lobe, από την άλλη, είναι υπεύθυνο για μία σειρά από γνωσιακές λειτουργίες [105] [106].

Η ανάλυση της συσχέτισης των περιοχών στο SMN έδειξε ότι ο πρωτεύων κινητικός φλοιός (Primary Motor Cortex - PMC) έχει στατιστικές διαφορές στη συσχέτιση του με μεγάλο μέρος του Sensory-Motor Network (SMN) στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την ομάδα ασθενών, όχι όμως τόσο στατιστικά σημαντικές όσο του PCC. Το SMN είναι γνωστό ότι ενεργοποιείται όταν υπάρχουν αισθητηριακές πληροφορίες που ο εγκέφαλος καλείται να επεξεργαστεί [107]. Εκτός αυτού, όμως, παίζει σημαντικό ρόλο στην λήψη αποφάσεων [108], στην κατηγοριοποίηση και την αποθήκευση καινούριων κινητικών αναμνήσεων [109] [110] καθώς και στην διάκριση των αισθήσεων και την μετατροπή τους σε συμπεριφορική απόκριση [111].

Επίσης, στην ανάλυση του SMN με ανεξάρτητες μεταβλητές φάνηκαν μεγάλες στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στον πρωτεύων αλλά κυρίως στον δευτερεύων οπτικό φλοιό (Primary Visual Cortex - PVC, Secondary Visual Cortex - SVC). Το οπτικό σύστημα (Visual System - VS) μετά την εκτίμηση της θέσης των αντικειμένων στο χώρο στέλνει την πληροφορία στο SMN [112], ενώ θεωρείται ότι σήματα από το SMN μπορεί να συμβάλλουν στην βαθμονόμηση του χώρου χωρίς να παράγουν αισθήσεις από μόνα τους [113] [114].

Το Task-Positive Network (TPN), όταν μελετήθηκε με την μέθοδο ανεξάρτητων μεταβλητών, έδειξε πολύ μεγάλες στατιστικές διαφορές στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την ομάδα ασθενών. Συγκεκριμένα, υπήρχαν διαφορές στον άνω βρεγματικό λοβό (Superior Parietal Lobule - SPL) και στο αριστερό και στο δεξί ημισφαίριο, στον κάτω βρεγματικό λοβό (Inferior Parietal Lobule - IPL) στο δεξί ημισφαίριο, στην πρόσθια έλικα προσαγωγίου (Anterior Cingulate Gyrus - ACG), στο Broca's Area στο δεξί ημισφαίριο, ενώ μικρές διαφορές φάνηκαν στο Premotor Cortex (PMC) και στην

παρεγκεφαλίδα (Cerebellum). Η λειτουργία των Parietal Lobules έχει συνδεθεί με τον χωρικό προσανατολισμό [115], με την αντίληψη των συναισθημάτων από την αναγνώριση προσώπων [116], με την επεξεργασία των γλωσσικών πληροφοριών [117] κ.α., ενώ υπάρχουν πολλά μονοπάτια στην λευκή ουσία (White Matter – WM) που συνδέονται με το SPL, όπως το άνω διαμήκες δεμάτιο (Superior Longitudinal Fascicle) [118] με το οποίο επίσης βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στην ανάλυση σε ανεξάρτητες μεταβλητές για την συνιστώσα vDMN. Το ACG έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζεται από την αντίληψη και τα συναισθήματα [119]. Η παρεγκεφαλίδα είναι υπεύθυνη για τον συντονισμό και την ακρίβεια των κινήσεων [120], ενώ θεωρείται ότι έχει συμπληρωματικό ρόλο στην αναγνώριση της γλώσσας, στην εστίαση της προσοχής καθώς και σε γνωσιακές λειτουργίες [121] [122].

Ακόμα, μία περιοχή του εγκεφάλου που εμφανίστηκε στις διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες σε αρκετές διαφορετικές αναλύσεις και φάνηκε και στην ανάλυση σε ανεξάρτητες μεταβλητές για την συνιστώσα dDMN που παρουσιάζεται εδώ, είναι η μέση κροταφική έλικα (Middle Temporal Gyrus). Η περιοχή αυτή βρέθηκε ενεργοποιημένη στην αναγνώριση προτάσεων που τα υποκείμενα διάβαζαν [123] στην πραγματικότητα, όμως, η ακριβής λειτουργία της παραμένει ακόμα άγνωστη.

Επίσης, διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις οποίες υπερίσχυαν οι ασθενείς φάνηκαν στην ανάλυση σε ανεξάρτητες μεταβλητές για την συνιστώσα vDMN και για την συνιστώσα SMN. Οι περιοχές διαφορών ήταν ο ακουστικός φλοιός (Auditory Cortex) στο αριστερό ημισφαίριο, η πρόσθια ενδο-κροταφική έλικα (Anterior Intra-Parietal Sulcus) και το μεσολόβιο (Callosal Body). Οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται στην προσπάθεια του εγκεφάλου να καλύψει λειτουργίες του, που σε φυσιολογικές συνθήκες θα επεξεργάζοντουσαν σε άλλο σημείο του. Επειδή, όμως, η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων ήταν σχετικά μικρή σε σχέση με τις υπόλοιπες διαφορές που εμφανίστηκαν και υπερίσχυαν οι υγιείς, πιο πιθανό σενάριο εμφάνισης αυτών φαίνεται να είναι η διαφορά στο μέγεθος των δύο ομάδων, καθώς αυτό προσφέρει στην ομάδα ασθενών, τη μεγαλύτερη από τις δύο ομάδες, μεγαλύτερη στατιστική σημαντικότητα στα αποτελέσματα από αυτή την ομάδα ελέγχου.

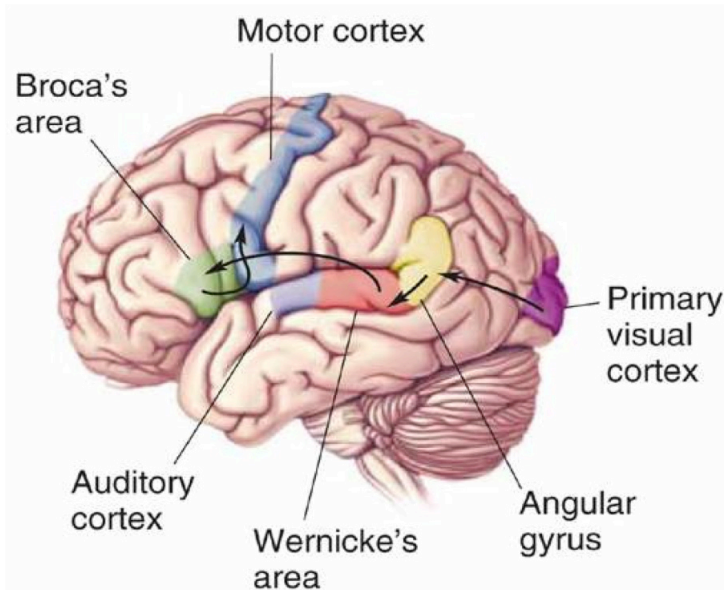
Τα αποτελέσματα από αυτή την έρευνα μπορούν εν μέρει να εξηγήσουν κάποια από τα συμπτώματα των χημειοθεραπειών που εμφανίζει αυτή η ομάδα ασθενών, όπως είναι η δυσλειτουργία των γνωστικών και γνωσιακών λειτουργιών, των εκτελεστικών λειτουργιών, των κινητικών λειτουργιών αλλά και των γλωσσικών λειτουργιών [95]. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων. Επίσης, έρευνα στην ίδια ομάδα ασθενών πρέπει να διεξαχθεί η οποία θα στοχεύει την ενεργοποίηση του TRN και του Language Network, για να βρεθούν ακριβώς οι δυσλειτουργίες αυτών των δικτύων. Ακόμα, πρέπει να διεξαχθεί ογκομετρική ανάλυση του εγκεφάλου ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επιρροής των χημειοθεραπειών στην δομή του, ενώ συνετό θα ήταν να διεξαχθεί και ανάλυση της χαρτογράφησης των νευροαξόνων του εγκεφάλου μέσω DTI εικόνων. Τέλος, λόγω των αντικρουόμενων απόψεων, απαιτείται να διεξαχθεί έρευνα στην ίδια ομάδα ασθενών μετά την διεξαγωγή της προφυλακτικής κρνιακής ακτινοβολίας για να μελετηθεί η επιρροή της θεραπείας αυτής στον εγκέφαλο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός αποτελεί μία τεχνολογία σχετικά πρόσφατη στην ιστορία. Η ανακάλυψη της έφερε ραγδαία αλλαγή σε πάρα πολλούς τομείς. Οι νευροεπιστήμονες σχετικά γρήγορα συνειδητοποίησαν τις δυνατότητες της και την μετέτρεψαν στις δικές τους ανάγκες, παρουσιάζοντας την λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Οι πλήρεις δυνατότητες του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, βέβαια, μένει ακόμα να ανακαλυφθούν.

Όταν αυτή η μέθοδος έγινε ευρέως διαθέσιμη στους νευροεπιστήμονες έφερε ταχύτατες αλλαγές στην κατανόηση μας για τον εγκέφαλο και τις λειτουργίες του. Πλέον οι ερευνητές μπορούν να πουν με σχετική βεβαιότητα ότι οι λειτουργίες του εγκεφάλου είναι χωρισμένες σε περιοχές, ενώ έχουν κατορθώσει να συνδέσουν κάποιες από αυτές τις λειτουργίες του ανθρώπου με πολύ συγκεκριμένες περιοχές στον εγκέφαλο. Ακόμα, είναι σε θέση να υποστηρίξουν ότι ο εγκέφαλος λειτουργεί με δίκτυα τα οποία επικοινωνούν μεταξύ τους για την διεκπεραίωση συγκεκριμένων εργασιών. Όταν ο άνθρωπος δέχεται κάποιο ερέθισμα από το περιβάλλον ενεργοποιείται ταυτόχρονα μία ολόκληρη ομάδα νευρώνων που έχουν εκπαιδευτεί να συνδέονται μεταξύ τους για την ερμηνεία του συγκεκριμένου ερεθίσματος. Όσο περισσότερο το ερέθισμα σχετίζεται με την επιβίωση τόσο περισσότεροι



Σχήμα 6.1: Περιοχές του εγκεφάλου που έχουν μελετηθεί σε πολυάριθμες έρευνες και έχει βρεθεί ότι σχετίζονται σε κάποια μορφή με την ομιλία και την κατανόηση της γλώσσας. [154]

νευρώνες ενεργοποιούνται με την έκθεση σε αυτό [124].

Πιο συγκεκριμένα, με μελέτες παρόμοιες και ταυτόχρονα αρκετά διαφορετικές από αυτή που παρουσιάστηκε στο πέμπτο κεφάλαιο, έχει βρεθεί ότι η αμυγδαλή (σχήμα 1.1 και 1.2) είναι υπεύθυνη για αρνητικά συναισθήματα, όπως θυμός, απέχθεια [125]. Από την άλλη, στην αίσθηση ευφορίας νευρώνες στο frontal lobe, που η λειτουργία τους είναι συνδεδεμένη

με την αίσθηση της χρησιμότητας και του σκοπού, πυροδοτούν, ενώ ταυτόχρονα η αμυγδαλή καταπιέζει την λειτουργία της. Η κατανόηση της γλώσσας έχει εντοπιστεί στην περιοχή Wernicke [126], αλλά η παραγωγή της ομιλίας έχει συνδεθεί με την περιοχή Broca [127] (σχήμα 6.1). Τα συναισθήματα παράγονται στο μεταίχμιακό σύστημα (limbic system) [128], ενώ οι ίδιες περιοχές επεξεργάζονται σήματα όσφρησης. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η μυρωδιά παράγει έντονες αναμνήσεις και συναισθήματα. Η γεύση, από την άλλη, ενεργοποιεί ένα τεράστιο κομμάτι του επιφανειακού εγκεφαλικού φλοιού και στα δύο ημισφαίρια. Οι αισθήσεις, όπως πόνος, άγγιγμα, θερμοκρασία κ.α., εντοπίζονται στον αισθητηριακό φλοιό ενώ η κίνηση στον κινητικό φλοιό. Η συνείδηση θεωρείται ότι προέρχεται από το frontal lobe [129] στο οποίο παράγεται και η μεγαλύτερη ποσότητα ντοπαμίνης του εγκεφάλου. Η ισορροπία και ο συντονισμός των κινήσεων και των μυών γίνεται στην παρεγκεφαλίδα (cerebellum) [130]. Πιο βασικές λειτουργίες του εγκεφάλου, όπως η αναπνοή, η πίεση του αίματος, η πέψη κ.α., βασίζονται στην λειτουργία τους στο εγκεφαλικό στέλεχος (brain stem), το οποίο είναι το μέρος του εγκεφάλου που θεωρείται ότι είναι το πιο αρχαίο και εντοπίζεται σε όλα τα θηλαστικά με παρόμοιες λειτουργίες με αυτές του ανθρώπου.

Εκτός από όλα αυτά, που είναι ένα μικρό παράδειγμα της πραγματικής γνώσης των επιστημόνων για τις περιοχές του εγκεφάλου, με την άνοδο της χρήσης των resting state δεδομένων έχουν ανακαλυφθεί μία σειρά δικτύων του εγκεφάλου που είναι ενεργοποιημένα και επικοινωνούν μεταξύ τους σε όλους τους υγιείς ανθρώπους. Τα δίκτυα αυτά, εκτός από τις μελέτες MRI, έχουν βρεθεί και σε μελέτες με EEG, MEG και PET γεγονός που σημαίνει ότι η ύπαρξη τους δεν μπορεί να αμφισβητηθεί. Στο σχήμα 6.2 φαίνονται δεκατρία δίκτυα του εγκεφάλου που εμφανίζονται στις περισσότερες μελέτες fMRI με resting-state δεδομένα (rs-fMRI).

Τα τρία πρώτα δίκτυα βρίσκονται στον οπτικό φλοιό (visual cortex) και εκτός από την επεξεργασία οπτικών σημάτων έχουν συνδεθεί με την χαρτογράφηση του χώρου, την οπτική μνήμη, την προσοχή, την αναγνώριση απλών αντικειμένων (όπως γεωμετρικά σχήματα), την αντίληψη της κίνησης κ.α. [131] [132]. Το αισθητικο-κινητικό δίκτυο (sensory-motor network) είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τις αισθήσεις και την κίνηση. Έχει βρεθεί ότι αυτό το δίκτυο ενεργοποιείται όταν ο άνθρωπος βλέπει έναν άλλο άνθρωπο να κάνει κινήσεις, όταν επεξεργάζεται οπτικές και ακουστικές πληροφορίες, όταν σχεδιάζει κινήσεις (χωρίς απαραίτητα να τις εκτελεί) κ.α. [133]. Τα δεξιά και αριστερά πλευρικά δίκτυα (right και left lateral networks) σε συνδυασμό με το δίκτυο του προσφηνοειδούς λόβιου (precuneus network) θεωρείται ότι έχουν κάποιο ρόλο στις γνωστικές λειτουργίες του ανθρώπου και υποστηρίζουν τις μεταγνωσιακές ικανότητες της μνήμης και της αντίληψης [134] [135]. Το κοιλιακό μονοπάτι του οπτικού φλοιού (ventral stream network) σε συνδυασμό με το ραχιαίο μονοπάτι του οπτικού φλοιού (dorsal stream network) έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχουν στην αναγνώριση αντικειμένων και σωμάτων και ότι ελέγχουν περίτεχνες κινήσεις [136] [137]. Το δίκτυο του μέσου κροταφικού λοβού (medial temporal lobe network) θεωρείται ότι κωδικοποιεί, αποθηκεύει και ανακτά την μακροχρόνια μνήμη [138]. Το διακριτικό δίκτυο (salience network) μετά από μία έρευνα που έδειξε ότι η μη σωστή λειτουργία του οδηγεί σε λάθος αποφάσεις, έχει συνδεθεί με τον γνωσιακό έλεγχο [139]. Το task-positive δίκτυο ενεργοποιείται όταν κάποιος κάνει μία εργασία που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Ταυτόχρονα το δίκτυο κατάστασης ηρεμίας (Default Mode Network - DMN) καταπιέζει τη λειτουργία

του. Από την άλλη, σε κατάσταση ηρεμίας συμβαίνει το αντίθετο, δηλαδή το DMN είναι ιδιαίτερος ενεργοποιημένος ενώ το task positive είναι "καταπιεσμένο". Το ακουστικό δίκτυο (Auditory network) ενεργοποιείται όχι μόνο όταν κάποια ακουστική πληροφορία επεξεργάζεται από τον εγκέφαλο αλλά επίσης και όταν φαντάζεται κάποια ακουστική πληροφορία χωρίς να υπάρχει εκεί, ενώ ταυτόχρονα τα οπτικά δίκτυα παραμένουν σχετικά απενεργοποιημένα. Όταν κάποιος φαντάζεται αντικείμενα τότε το αντίθετο συμβαίνει [140]. Τέλος, το δίκτυο κατάστασης ηρεμίας είναι το δίκτυο με τις περισσότερες αναφορές στα άρθρα. Έχει βρεθεί ότι είναι ενεργοποιημένο σε καταστάσεις άγρυπνης ηρεμίας, όπως όταν ο εγκέφαλος σκέφτεται χωρίς να έχει ιδιαίτερη επικοινωνία με το περιβάλλον του. Επίσης, ενεργοποιείται όταν κάποιος σκέφτεται τους άλλους, τον εαυτό του, το παρελθόν, το μέλλον κ.α. [141]. Ακόμα, η μη σωστή λειτουργία του έχει συνδεθεί με ασθένειες όπως το Alzheimer, ο αυτισμός, η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, ο χρόνιος πόνος κ.α., ενώ αναμένεται αυτή η λίστα να μεγαλώσει και άλλο [141].

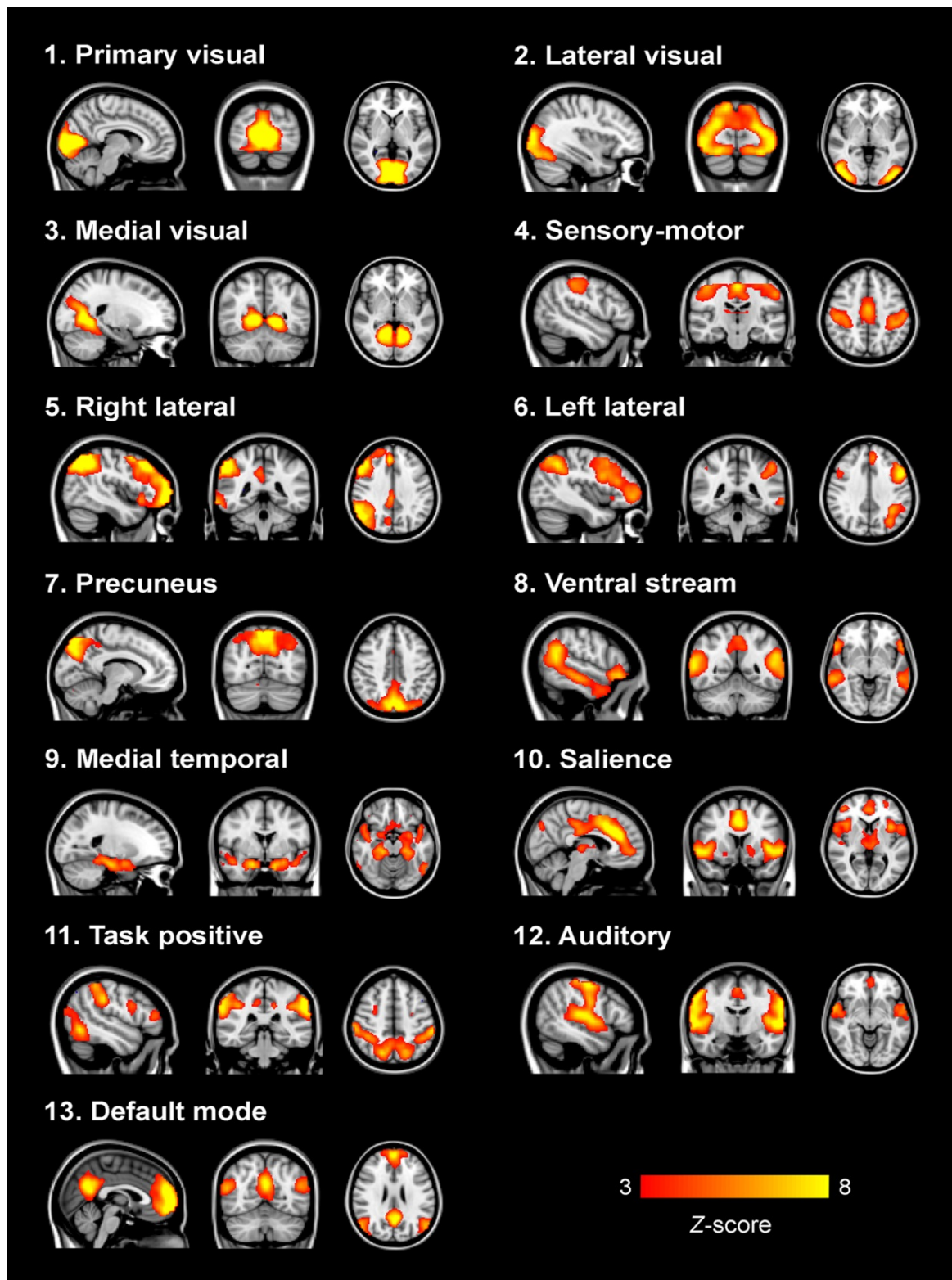
Η επανάσταση που έχει φέρει η τεχνική λήψης fMRI γίνεται αισθητή αν κανείς αναλογιστεί την πολλαπλότητα των λειτουργιών της. Έχει δώσει την δυνατότητα στους επιστήμονες εκμεταλλεόμενοι απλές φυσικές παραμέτρους, όπως τη συχνότητα Larmor, να κάνουν λήψη φασμάτων και μεταβολικών χαρτών υψηλής διαγνωστικής αξίας. Επίσης, είναι δυνατόν κάποιος να προσδιορίσει την βιοχημική σύσταση της εικόνας απλώς αναλύοντας τις μεταβλητές της σάρωσης. Τελευταίο, αλλά ίσως πιο σημαντικό απ'όλα, είναι η μη επεμβατικότητα αυτής της τεχνικής, χωρίς να επιβαρύνει τον οργανισμό. Αυτό δίνει την δυνατότητα στους επιστήμονες να διενεργήσουν όσες αναλύσεις επιθυμούν ακόμα και σε ομάδες ευπαθείς, όπως γυναίκες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ταυτόχρονα, όμως, η χρήση της τεχνικής αυτής δεν είναι τόσο απλή. Το μεγάλο εύρος εφαρμογών της και η απαίτηση γνώσεων φυσικών παραμέτρων, προγραμματισμού, μαθηματικών, φυσιολογία και ανατομίας καθιστά την εκμετάλλευση αυτού του εργαλείου σχετικά δύσκολη. Επίσης, για τους ίδιους λόγους η ερμηνεία και η επεξεργασία των αποτελεσμάτων καθώς επίσης και η δυσκολία εύρεσης των ψευδενδείξεων (σφάλματα τύπου I και II) απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό. Το κόστος αγοράς και συντήρησης των μηχανημάτων αλλά και το κόστος λήψης των εικόνων καθιστούν αυτή την τεχνική σπάνια στη χρήση παρά τα τεράστια προτερήματα της έναντι άλλων απεικονιστικών μεθόδων.

Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι παρά την υψηλή ευκρίνεια που προσφέρει η MRI, για την λήψη εικόνων fMRI η ανάλυση πρέπει να μειωθεί αρκετά για να μπορεί η λήψη να γίνει σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα. Επίσης, κατά την διάρκεια της επεξεργασίας και της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων, οι ερευνητές οφείλουν να αλλοιώνουν περαιτέρω την ανάλυση της εικόνας για να έχουν έγκυρα στατιστικά αποτελέσματα. Εκτός αυτού, αν κάποιος αναλογιστεί ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει 86 δισεκατομμύρια νευρώνες σε περίπου 1200cm², μπορεί να συνειδητοποιήσει ότι σε κάθε τετραγωνικό χιλιοστό, που μία τυπική ανάλυση μίας T1-weighted εικόνας, υπάρχουν μερικά εκατομμύρια νευρώνων. Όλα αυτά οδηγούν στο ότι μία καινούρια απεικονιστική μέθοδος πρέπει να εισαχθεί, η οποία θα βασίζεται στην απ'ευθείας παρατήρηση των ίδιων των νευρώνων και της λειτουργίας τους.

Τέλος, παρατίθεται ένα απόσπασμα από το γνωστό δοκίμιο του Leibniz το 1714 με όνομα La Monadologie [142] σε ελεύθερη μετάφραση: "Κάποιος είναι υποχρεωμένος να παραδεχτεί ότι η αντίληψη και ό,τι στηρίζεται σε αυτή

δεν μπορεί να εξηγηθεί με μηχανικούς όρους, όπως νούμερα και κινήσεις. Αν υπήρχε μία μηχανή που η κατασκευή της θα της επέτρεπε να σκεφτεί, να αισθανθεί και να έχει αντίληψη, κάποιος μπορεί να τη διανοηθεί μεγενθυμένη, διατηρώντας τις αναλογίες της, ώστε να μπορεί να μπει μέσα της, όπως μπαίνει σε έναν ανεμόμυλο. Αν υποθεθεί αυτό, κάποιος εισερχόμενος σε αυτή θα βρεί μηχανικά μέρη που το ένα θα σπρώχνει το άλλο, και ποτέ δεν θα βρει κάτι που να εξηγεί την αντίληψη.”



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Η προεπεξεργασία και η στατιστική ανάλυση εικόνων fMRI μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρονοβόρα, ιδιαιτέρως όταν η ανάλυση περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό σαρώσεων. Στο παράρτημα αυτό παρουσιάζονται μία σειρά από scripts που αν χρησιμοποιηθούν όπως προορίζονται μπορούν να μειώσουν τον χρόνο αυτό σε μεγάλο βαθμό. Τα script είναι γραμμένα σε bash/sh και τρέχουν από το τερματικό οποιασδήποτε έκδοσης linux/unix αν υπάρχουν οι σωστές ρυθμίσεις. Για να τρέξει ο υπολογιστής κάποιο αρχείο αποθηκευμένο σε κάποιο σημείο του σκληρού, το αρχείο πρέπει να είναι εκτελέσιμο. Δηλαδή, έστω ότι το αρχείο ονομάζεται list και βρίσκεται στον φάκελο: /home/user/scripts/list , τότε αρκεί ο χρήστης να τρέξει την εξής εντολή με δικαιώματα root για να μετατρέψει το αρχείο σε εκτελέσιμο:

```
#chmod 755 /home/user/scripts/list
```

Επίσης, για τα scripts που απαιτείται να τρέχουν από άλλο φάκελο από αυτόν που είναι αποθηκευμένα το μόνο που χρειάζεται είναι να δημιουργηθεί ένα soft link του αρχείου στον φάκελο /bin/ με την εντολή, η οποία χρειάζεται δικαιώματα root:

```
#ln -s /home/user/scripts/list /bin/list
```

Τέλος, έχει γίνει η υπόθεση ότι τα δεδομένα έχουν κάποιο είδος λογικής ταξινόμησης μέσα στους φακέλους και ότι τα ονόματα των niftii εικόνων έχουν κάποια κοινά στοιχεία μεταξύ των διαφορετικών υποκειμένων, π.χ. όλες οι T1-weighted εικόνες των υποκειμένων ξεκινάνε με T1_ .

list

Το πρώτο πρόβλημα που θα συναντήσει κάποιος στην προσπάθεια του να διεξάγει αναλύσεις είναι η εισαγωγή των δεδομένων. Αν αυτή γίνει χειροκίνητα τότε, λόγω του μεγάλου αριθμού αναλύσεων που συνήθως γίνονται σε ένα και μόνο σύνολο δεδομένων, θα ξοδεύει περισσότερο χρόνο στην εισαγωγή αυτή από ότι στην ανάλυση. Ένα script για να βοηθήσει την χειροκίνητη εισαγωγή των δεδομένων είναι το εξής:

```
1. if [ $# -eq 1 ]; then
    a. name=`pwd`
    b. ls -l -d ${name}/*/${1}*;
2. elif [ $# -eq 2 ]; then
    a. name=`pwd`
    b. ls -l -d ${name}/*/${1}*${2}*;
3. else
    a. echo "Usage:list <pattern>"
    b. echo "or:list <pattern1> <pattern2>";
4. fi
```

Το script αυτό ονομάζεται "list" και απαιτεί ένα soft link στον φάκελο /bin/ . Ο σκοπός του είναι να μπαίνει σε όλους τους υποφακέλους του φακέλου στον οποίο έτρεξε και να ψάχνει για το μοτίβο που του έχει δώσει ο χρήστης. Ένα παράδειγμα χρήσης του είναι: list rs*.nii.gz (το * στον τερματικό των linux αντικατασταίνεται με όλες τις δυνατές τιμές), το οποίο αν τρέξει μέσα στον φάκελο /home/user/healthy θα παράξει:

```
/home/user/healthy/subj1/rs_s601a1006.nii.gz
```

```
/home/user/healthy/subj2/rs_s401a1004.nii.gz
```

```
/home/user/healthy/subj3/rs_s701a1007.nii.gz
/home/user/healthy/subj4/rs_s601a1006.nii.gz
/home/user/healthy/subj5/rs_s401a1004.nii.gz
```

Αυτό με την σειρά του μπορεί να αντιγραφεί στο σημείο που απαιτεί το εκάστοτε στατιστικό πρόγραμμα. Ένα καλό τρικ για το script αυτό είναι να τρέξει στον φακέλο /home/user αλλά με την εξής εντολή: `list */rs*.nii.gz`, το οποίο θα γυρίσει τα δεδομένα για όλες τις ομάδες (healthy, patients, etc.) που υπάρχουν μέσα σε αυτόν τον φάκελο.

dcm_user

Τα δεδομένα τα οποία προέρχονται από το σαρωτή είναι σε μορφή DICOM. Για να μετατραπούν αυτά σε nifti εικόνες (nii ή nii.gz) πρέπει να χρησιμοποιηθεί κάποιο ειδικό πρόγραμμα. Εδώ χρησιμοποιείται το MRICron, το οποίο είναι διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: <https://www.nitrc.org/projects/mricron>. Το πρόβλημα, εδώ, έγκειται στο αν τα αρχεία DICOM είναι σε μεγάλο βάθος και το πρόγραμμα MRICron δεν μπορεί να τις εντοπίσει. Για να τρέξει το παρακάτω script έχει γίνει η υπόθεση ότι έχει γίνει soft link το script dcm2nii του MRICron που βρίσκεται μέσα από το φάκελο που κατέβηκε από την παραπάνω ιστοσελίδα, δηλαδή αν το πρόγραμμα είναι στο φάκελο /home/user/mricron τότε:

```
#ln -s /home/user/mricron/dcm2nii /bin/dcm2nii
```

Επίσης και το ίδιο το script, που ονομάζεται dcm_user πρέπει να έχει γίνει soft link.

```
#ln -s /home/user/scripts/dcm_user /bin/dcm_user
```

Το script αυτό θα μετατρέψει τις εικόνες DICOM σε niftii σε όποιο βάθος και αν βρίσκονται και θα βάλει τις εικόνες niftii στο φάκελο dcm που δημιουργεί. Τέλος, ο χρήστης συμβουλεύεται να τρέξει το script για κάθε group ξεχωριστά.

```
1. if [ $# -eq 1 ]; then
    a. cd ${1}
    b. if [ ! $? -eq 0 ]; then
        i. echo "$1 not a dir"
        ii. exit -1
    c. fi
    d. for name in *; do
        i. if [ -d ${1}/${name} ]; then
            1. echo "dcm2nii to $name";
            2. mkdir ${1}/${name}/dcm
            3. if dcm2nii -a y -d n -e y -f n -g y -i n -o
                ${1}/${name}/dcm -p y -r n -t y -x n
                ${1}/${name} >
                ${1}/${name}/dcm/output_dcm.txt; then
                a. echo "done"
            4. else
                a. echo "dcm2nii failed: trying one folder
                    deeper"
                b. rm -R ${1}/${name}/dcm
                c. dcm_user ${1}/${name}
            5. fi
        ii. fi
```

- e. done
- 2. else
 - a. echo "Usage: dcm_user <path_to_dicom_images>"
- 3. fi

Ένα παράδειγμα χρήσης του είναι: `dcm_user /home/user/dicom_files/group1/`

move_files

Πολύ συχνά στην ανάλυση θα χρειαστεί να μεταφερθούν αρχεία από τους φακέλους των υποκειμένων σε έναν άλλο φάκελο για να είναι όλα μαζί. Το script που έχει γραφτεί για αυτή την εργασία υποθέτει ότι ο φάκελος στον οποίο θα μεταφερθούν τα αρχεία υπάρχει ήδη. Επίσης, δεν απαιτείται soft link για να τρέξει.

1. if [\$# -eq 4]; then
 - a. current=\${1}
 - b. pattern=\${3}
 - c. dest=\${2}
 - d. name=\${4}
 - e. cd \${current}
 - f. for dir in *; do
 - i. if [-d \${dir}]; then
 1. cd \${dir}
 2. tmp=`ls -l -d \${pattern}`
 3. cd \${tmp}
 4. if [\$? -eq 0]; then
 - a. echo "moving \${dir}"
 - b. cp reg_ \${name}.nii.gz
 \${dest}/\${name}_\${dir}.nii.gz
 5. else
 - a. echo "no \${pattern} for \${dir}"
 6. fi;
 - ii. else
 1. echo "\${dir} not a dir"
 - iii. fi
 - iv. cd \${current}
 - g. done
2. else
 - a. echo "USAGE: move_files <from_dir> <to_dir> <pattern>
 <file_name>";
3. fi

Το script χρειάζεται τέσσερα ορίσματα. Πρώτο είναι ο φάκελος από τον οποίο θα τραβήξει τα δεδομένα. Δεύτερο είναι ο φάκελος στον οποίο θα αντιγράψει τα δεδομένα. Τρίτο είναι ένα μοτίβο των φακέλων μέσα στα υποκείμενα, στους οποίους φακέλους είναι το αρχείο με όνομα το τέταρτο όρισμα. Για παράδειγμα, αν έχει τρέξει το first level analysis από το FEAT, τότε μέσα στον φάκελο του κάθε υποκειμένου έχει δημιουργηθεί ένας φάκελος με όνομα αντίστοιχο της niftii εικόνας του κάθε υποκειμένου και θα τελειώνει σε .feat (data_kati.feat). Αν ο χρήστης επιθυμεί να μετακινήσει τα filtered_func_data.nii.gz από το κάθε υποκείμενο που βρίσκονται μέσα σε αυτούς τους φακέλους αρκεί να τρέξει:

```
./move_files /home/user/data/group1/ /home/user/destination_folder/ data*.feat
    filtered_func_data
```

Αν, όμως, για παράδειγμα, στα ίδια δεδομένα επιθυμεί να μετακινήσει τα cope1.nii.gz που έχουν κανονικοποιηθεί στο standard-space τότε αρκεί να αλλάξει την γραμμή 1.f.i.4.b (με κόκκινο) σε:

```
cp reg_standard/stats/${name}.nii.gz ${dest}/${name}_${dir}.nii.gz
```

και να καλέσει το script ως εξής:

```
./move_files /home/user/data/group1/ /home/user/destination_folder/ data*.feat
    cope1
```

dir_mover

Πολλές φορές χρειάζεται τα αρχεία να μετακινηθούν είτε από τον ένα σκληρό δίσκο σε έναν άλλο είτε και μέσα στον ίδιο τον σκληρό από το ένα σημείο στο άλλο. Όμως, λόγω του μεγάλου όγκου των δεδομένων αυτή η διαδικασία μπορεί να φανεί πολύ χρονοβόρα. Το script αυτό έχει δημιουργηθεί ώστε η ταχύτητα μεταφοράς των αρχείων να μην προλαβαίνει να πέσει και η διαδικασία να παίρνει όσο το δυνατόν λιγότερο χρόνο.

```
1. if [ $# -eq 2 ]; then
    a. cd $1
    b. for dir in *; do
        i. if [ -d $dir ]; then
            1. mkdir ${2}/${dir}
        ii. else
            1. mv $dir ${2}/${dir}
        iii. fi
    c. done;
    d. cd $1
    e. for dir in *; do
        i. if [ -d $dir ]; then
            1. echo "transferring from $dir"
            2. if [ -d ${2}/${dir} ]; then
                a. cd $dir
                b. for files in *; do
                    i. mv $files ${2}/${dir};
                c. done;
                d. cd ../;
            3. else
                a. echo "something went wrong: $1/$dir
                    cant be moved, probably mkdir
                    $2/$dir failed"
            4. fi
        ii. fi;
    f. done;
    2. else
        a. echo "Usage: dir_mover <input_directory>
            <output_directory>"
    3. fi
```

Ένα παράδειγμα χρήσης του script είναι:

```
./dir_mover /home/user/data /media/external_drive/data
```


Προσοχή απαιτείται στο σημείο αυτό γιατί τα linux μπορεί να δείξουν ότι η μεταφορά έχει τελειώσει, αλλά στην πραγματικότητα τα δεδομένα να βρίσκονται ακόμα στην cache. Θεωρείται συνετό μετά από μία τέτοια διαδικασία η εξαγωγή του σκληρου δίσκου να γίνεται με το γραφικό περιβάλλον Disk, που είναι διαθέσιμο σχεδόν σε όλες τις διανομές linux.

create_sphere

Στις αναλύσεις ROI-to-ROI και Seed-to-Voxel, συνήθως, απαιτείται ο χρήστης να δημιουργήσει τα δικά του σφαιρικά ROIs με συγκεκριμένες συντεταγμένες. Για την διευκόλυνση αυτή έχει δημιουργηθεί αυτό το script το οποίο υποθέτει ότι το FSL είναι εγκατεστημένο.

1. if [! \$# -eq 5]; then
 - a. echo "USAGE:create_sphere <destination> <x> <y> <z>
<radius>";
2. else
 - a. addr=\${1}
 - b. x=\${2}
 - c. y=\${3}
 - d. z=\${4}
 - e. r=\${5}
 - f. fslmaths
[/usr/share/fsl/5.0/data/standard/MNI152_T1_2mm_brain](#)
-mul 0 -add 1 -roi \$x 1 \$y 1 \$z 1 0 1
\${addr}/roi_point -odt float
 - g. fslmaths \${addr}/roi_point -kernel sphere \$r -fmean
\${addr}/roi_sphere -odt float
 - h. fslmaths \${addr}/roi_sphere -bin
\${addr}/sphere_roi_\${r}_mm;
 - i. rm \${addr}/roi_point.nii.gz
\${addr}/roi_sphere.nii.gz
3. fi;

Το script αυτό έχει σαν πρώτο όρισμα το φάκελο στον οποίο θα δημιουργηθεί το ROI. Τα επόμενα τρία ορίσματα αντιστοιχούν στις συντεταγμένες του ROI σε MNI, και το τελευταίο είναι η ακτίνα του σε χιλιοστά. Π.χ. μία σφαίρα με κέντρο το PCC και ακτίνα 10mm:

```
./create_sphere /home/user/destination_folder/ 44 40 54 10
```

Τέλος, αν ο χρήστης επιθυμεί η σφαίρα να είναι σε κάποιο άλλο space από το standard-space MNI152 2mm αρκεί να ορίσει τον χώρο στη γραμμή 2.f (κόκκινο).

fsl_view_results

Ένα, επίσης, χρήσιμο script για την αναπαράσταση των δεδομένων στο fslview είναι το fsl_view_results. Αυτό, θα ανοίξει με το fslview όλα τα αποτελέσματα με κατάλληλα χρώματα και κατωφλίωση για την επισκόπιση τους. Το script απαιτείται να γίνει soft link.

1. if [\$# -eq 1]; then
 - a. for name in `ls \${1}*`; do
 - i. value=\$value" \$name -l Hot -b 2.3,6"
 - b. done

- c. fslview
 /usr/share/fsl/5.0/data/standard/MNI152_T1_2mm_brain.nii.gz \$value
- 2. else
 a. echo "USAGE: fsl_view_results <pattern_1>";
- 3. fi;

Ένα παράδειγμα χρήσης του script είναι:

```
cd /home/user/results/stats/
fsl_view_results zstat
```

Αυτό θα ανοίξει όλες τις niftii εικόνες που υπάρχουν μέσα στον φάκελο αυτό και ξεκινούν με zstat (zstat1.nii.gz, zstat2.nii.gz κτλ) στο fslview. Τέλος, αν ο χρήστης επιθυμεί μπορεί να αλλάξει τις παραμέτρους με κόκκινο χρώμα στις επιθυμητές.

melodic

Τέλος, ίσως η πιο χρήσιμη εντολή είναι η melodic του FSL. Έστω ότι ο χρήστης έχει τρέξει ήδη από το Melodic Gui μία ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών με τις εξής επιλογές: Brain/background threshold = 10%, tr=2.000002, threshold IC maps = 0.5, variance-normalise timecourses, multi-session temporal concatenation, 45 output components και οι επιλογές του preprocessing που επιθυμεί. Αυτό έχει παράξει ένα φάκελο με όνομα kati.gfeat . Αν ο χρήστης επιθυμεί να τρέξει την ανάλυση με τις ίδιες επιλογές του preprocessing αλλά να αλλάξει κάποιες επιλογές από την στατιστική ανάλυση τότε μπορεί να το κάνει με την εντολή melodic. Έστω ότι το μόνο που θέλει να αλλάξει είναι ο αριθμός των ανεξάρτητων μεταβλητών από 45 σε 42. Τότε, μπορεί να τρέξει μέσα από τον φάκελο kati.gfeat:

```
cd /home/user/results/kati.gfeat
melodic -i .filelist -o groupmelodic42.ica -v --nobet --bgthreshold=10 --tr=2.000002 --report --bgimage=bg_image.nii.gz -d 42 --mmthresh=0.5 --migp --sep_vn
```

Αυτό θα δημιουργήσει το επιθυμητό αποτέλεσμα στον φάκελο:

```
/home/user/results/kati.gfeat/groupmelodic42.ica
```

ΓΡΑΦΙΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Παρακάτω παρατίθεται ένα απλό γραφικό περιβάλλον (GUI) που σκοπό έχει να διευκολύνει την χρήση των στατιστικών προγραμμάτων. Στο γραφικό περιβάλλον ο χρήστης θα βρει πέντε διαφορετικά προγράμματα. Τα δύο από αυτά είναι το list και το create_sphere, που παρουσιάστηκαν προηγουμένως. Τα άλλα τρία είναι:

- extract data && convert to niftii
 Αυτό το πρόγραμμα, με είσοδο τον φάκελο με τις DICOM εικόνες, είτε ως συμπιεσμένα αρχεία είτε ως απλούς φακέλους, παράγει τις niftii εικόνες.
- denoise melodic_ic.nii.gz
 Αυτό το πρόγραμμα, κάνοντας χρήση των εντολών fslsplit και fslmerge, με είσοδο τον φάκελο στον οποίο βρίσκεται το αρχείο melodic_IC.nii.gz, που έχει παραχθεί είτε από το Melodic είτε από το Feat, και τις συνιστώσες που έχουν προσδιοριστεί ότι είναι από πηγές

σήματος, και όχι θορύβου, παράγει το αρχείο `melodic_ic_denoised.nii.gz`, το οποίο περιέχει μόνο αυτά τα components

- `demographics`

Αυτό το πρόγραμμα έχει ως σκοπό από τις DICOM εικόνες να εξάγει τα δημογραφικά στοιχεία του κάθε υποκειμένου. Παρά την περίπλοκη χρήση του, αν εφαρμοστεί σωστά, μπορεί να φανεί πολύ χρήσιμο και να σώσει πολύ χρόνο από τον ερευνητή. Υπάρχουν επαρκείς οδηγίες για την χρήση του στο ίδιο το GUI.

Το GUI θεωρεί ότι στον υπολογιστή έχουν εγκατασταθεί σωστά τα εξής προγράμματα: `FSL`, `detox`, `dtrx`, `yad` και για το πρόγραμμα `demographics` απαιτείται ένας compiler της `matlab`.

Για την έναρξη του GUI αρκεί κάποιος να τρέξει από ένα τερματικό στον φάκελο στον οποίο υπάρχουν τα αρχεία το `./starter.sh`

Τα παρακάτω αρχεία πρέπει να αποθηκευτούν στον ίδιο φάκελο με τα ίδια ονόματα που εμφανίζονται εδώ και να έχουν όλα δικαιώματα εκτελέσιμων αρχείων. Το αρχείο `list` είναι λίγο διαφορετικό από το προηγούμενο, οπότε απαιτείται να ξαναγραφτεί στον ίδιο φάκελο, ενώ δεν θα δημιουργηθεί πρόβλημα αν το `list` που παρουσιάστηκε πιο πάνω έχει soft link στο φάκελο `/bin/`. Επίσης, υπάρχει ένα script γραμμένο σε `matlab` για την λειτουργία του προγράμματος `demographics` που πρέπει επίσης να είναι στον ίδιο φάκελο. Τέλος, προσοχή απαιτείται στην στοίχιση και στα κενά, καθώς η `bash/sh` είναι ευαίσθητη σε αυτές της αλλαγές.

`starter.sh`

1. `#!/bin/bash`
2. `terminate()`
3. `{`
 - a. `yad --width 300 --height 150 --title "NeuroHelper" --text "Do you want to run another script?" --text-align "center" --button "YES:2" --button "NO:1"`
 - b. `ret=$?`
 - c. `if [$ret -eq 1]; then`
 - i. `echo "THANKS FOR USING"`
 - ii. `exit 0`
 - d. `fi`
4. `}`
5. `while true`
6. `do`
 - a. `option=$(yad --width 300 --height 150 --title "NeuroHelper" --item-separator="," --form --field "Address:CB" "extract data && convert to niftii,list files,denoise melodic_ic.nii.gz,spherical rois CREATE,demographics")`
 - b. `ret=$?`
 - c. `if [$ret -eq 1]; then`
 - i. `echo "Cancel button was pressed:exiting now!"`
 - ii. `exit 0`
 - d. `fi`

```

e. dir=$(pwd)
f. export PATH=${dir}:${PATH}

g. case $option in
h. extract*)
    i. echo "extract data"
    ii. option2=$(yad --width 300 --height 150 --title "Extractor"
        --text "Extract-data && convert to niftii && reorient them.
        Path must have no spaces" --form --field "Input
        Address:DIR")
    iii. ret=$?
    iv. if [ $ret -eq 1 ]; then
        1. echo "Cancel button was pressed:exiting now!"
        2. terminate
        3. continue
    v. fi
    vi. d=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $1 }')

    vii. data2niftii "$d"
    viii. ;;
i. list*)
    i. echo "list"
    ii. option2=$(yad --width 300 --height 150 --title "List Files"
        --text "This gets into each directory contained in the
        Input Directory and searches for directories/files
        containig the pattern. HINT: If you want this to get one
        step further in the tree directory you can use
        <*/something*.nii.gz> as pattern instead of
        something*.nii.gz" --form --field "Input Directory:DIR" --
        field "pattern" --field "Output Address:DIR" --field
        "Output Name")
    iii. ret=$?
    iv. if [ $ret -eq 1 ]; then
        1. echo "Cancel button was pressed:exiting now!"
        2. terminate
        3. continue
    v. fi
    vi. addr=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $1 }')
    vii. pattern=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $2
        }')
    viii. diir=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $3 }')
    ix. name_txt=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $4
        }')

    x. list "$addr" "$pattern" "${diir}/${name_txt}"
    xi. ;;
j. denoise*)

```

- i. echo "Fslsplit-Fslmerge"
- ii. option2=\$(yad --width 300 --height 150 --title "Denoise melodic_ic.nii.gz" --text "The script denoise melodic_ic.nii.gz by removing the noise components; it uses fslsplit and fslmerge. As input it requires the Directory in which melodic_ic is and the Signal Components 'e.g. 0,1,2,3,4,6,7,8,10,14'" --form --field "melodic_ic.nii.gz Directory:DIR" --field "Signal Components(from 0)")
- iii. ret=\$?
- iv. if [\$ret -eq 1]; then
 - 1. echo "Cancel button was pressed:exiting now!"
 - 2. terminate
 - 3. continue
- v. fi
- vi. addr=\$(echo \$option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$1 }')
- vii. comp=\$(echo \$option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$2 }')
- viii. ICs "\$addr" "\$comp"
- ix. ;;
- k. spherical*)
 - i. echo "create spherical roi"
 - ii. option2=\$(yad --width 300 --height 150 --title "Spherical ROI" --text "This script creates a spherical roi with center (x,y,z) and radius r. Coordinates and sphere are in MNI_2mm space; you can change it by changing create_sphere script. Radius is in mm; as fslmaths requires." --form --field "Output Address:DIR" --field "Coordinate x in MNI:NUM" --field "Coordinate y in MNI:NUM" --field "Coordinate z in MNI:NUM" --field "Radius in mm:NUM" --numeric)
 - iii. ret=\$?
 - iv. if [\$ret -eq 1]; then
 - 1. echo "Cancel button was pressed:exiting now!"
 - 2. terminate
 - 3. continue
 - v. fi
 - vi. addr=\$(echo \$option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$1 }')
 - vii. x=\$(echo \$option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$2 }')
 - viii. y=\$(echo \$option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$3 }')
 - ix. z=\$(echo \$option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$4 }')
 - x. r=\$(echo \$option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$5 }')
 - xi. create_sphere "\$addr" \$x \$y \$z \$r
 - xii. ;;
- l. demographics*)
 - i. echo "demographics"
 - ii. yad --width 300 --height 150 --title "DEMOGRAPHICS" --text "This scripts need some inputs to find your Demographics."

First it needs a *.txt with n lines; one line for each subject; each line will have a path to a DICOM image of that subject; if you dont have it we will create it together. HINT: Use it on each group separately and then merge the files on you own. If you run it for all groups then you have to change GROUP variable in the produced *.csv" --text-align "center" --button "OK"

- iii. `yad --width 300 --height 150 --title "DEMOGRAPHICS" --text "Do you have addresses to DICOM in a .txt?" --text-align "center" --button "YES:2" --button "NO:3" --button "Cancel:1"`
- iv. `ret=$?`
- v. `if [$ret -eq 1]; then`
 - 1. `echo "Cancel button was pressed:exiting now:2"`
 - 2. `terminate`
 - 3. `continue`
- vi. `elif [$ret -eq 2]; then`
 - 1. `echo "Yes is pressed"`
 - 2. `option2=$(yad --width 300 --height 150 --title "/path/to/*.txt" --form --text "What is the /path/to/*.txt?" --field ":FL")`
 - 3. `ret2=$?`
 - 4. `if [$ret2 -eq 1]; then`
 - a. `echo "Cancel button was pressed:exiting now:2"`
 - b. `terminate`
 - c. `continue`
 - 5. `fi`
 - 6. `addr=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $1 }')`
 - 7. `demos $addr`
- vii. `elif [$ret -eq 3]; then`
 - 1. `echo "No is pressed"`
 - 2. `option2=$(yad --width 300 --height 150 --title "DICOM DIR" --form --text "This script will run, from an initial directory, all the tree directory searching for DICOM files. Together we will produced the required *.txt. HINT: be careful with the dir selection" --field "Give me initial DICOM Directory:DIR" --field "Output Directory for *.txt:DIR" --field "name for *.txt e.g.control_adresses")`
 - 3. `ret2=$?`
 - 4. `if [$ret2 -eq 1]; then`
 - a. `echo "Cancel button was pressed:exiting now:2"`
 - b. `terminate`
 - c. `continue`

```

5. fi
6. dcm_dir=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} {
  print $1 }')
7. txt_dir=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} {
  print $2 }')
8. txt_name=$(echo $option2 | awk 'BEGIN {FS="|"} {
  print $3 }')
9. echo $dcm_dir $txt_dir $txt_name
10.rm ${txt_dir}/${txt_name}.txt

11.if create_dcm_txt $dcm_dir
    ${txt_dir}/${txt_name}.txt; then
    a. demos ${txt_dir}/${txt_name}.txt
12.else
    a. echo "starter.sh: something is wrong with
        DICOM directory or you have pressed cancel"
    b. terminate
    c. continue
13.fi
viii. else
    1. echo "Starter_demographics:Something went terribly
        wrong"
    ix. fi
    x. ;;

m. *)
    i. echo "starter:Something went terribly wrong"
    ii. ;;
n. esac

o. terminate
7. done

```

data2niftii

```

1. #!/bin/bash

2. dir=${1}
3. if [ -d "$dir" ]; then
    a. if [ -d $dir ]; then
        i. detox $dir
        ii. dtrx_extract $dir;
    b. else
        i. new_dir=$(echo $dir | tr " " "_")
        ii. yad --width 300 --height 150 --title "LOL" --text "PATH has
            space characters after all, do you want to move file to:
            ${new_dir}? HINT: This directory MUST NOT exist" --text-
            align "center" --button "YES:2" --button "NO:3" --button
            "Cancel:1"

```

```

iii. ret=$?
iv. if [ $ret -eq 1 ]; then
    1. echo "Cancel button was pressed:exiting now!"
    2. exit 0
v. elif [ $ret -eq 2 ]; then
    1. if [ -e $new_dir ]; then
        a. echo "file $new_dir exists!! LOL^2 Exiting for
            now"
        b. exit 0;
    2. else
        a. mkdir -p $new_dir;
        b. echo "moving files from $dir to $new_dir"
        c. cd "$dir"
        d. for name in *; do
            i. mv "$name" $new_dir
        e. done;
        f. dtrx_extract $new_dir;
    3. fi;
vi. elif [ $ret -eq 3 ]; then
    1. exit 0
vii. else
    1. echo "data2niftii: Something went terribly wrong"
    2. exit 0
viii. fi
c. fi;
4. else
    a. echo "data2niftii: Something went terribly wrong"
    b. USAGE: data2niftii <folder>
    c. <folder> must be a directory containing directories/archives of
        DICOM files"
5. fi;

```

dtrx_extract

```

1. #!/bin/bash

2. dir=${1}
3. cd "${dir}"
4. if [ $? -eq 0 ]; then
    a. detox *
    b. for name in *; do
        i. if [ -d $name ]; then
            1. dtrx_extract "${dir}/${name}";
        ii. else
            1. format=$(file -b "$name")
            2. if [ "${format}" = "DICOM medical imaging data" ];
                then
                a. transformer "${dir}"
                b. break;

```



```

3. elif [ $(basename "$name" .nii.gz) != "$name" ];
   then
     a. echo "${dir}/${name} is already a .nii.gz
        file";
4. elif [ $(basename "$name" .nii) != "$name" ]; then
     a. echo "${dir}/${name} is already a .nii file";
5. elif dtrx --one inside -o -n -q -q "$name"; then
     a. echo "dtrx_extraction: dtrx success
        ${dir}/${name}"
     b. name2=$(basename "$name" | cut -d. -f1)
     c. if [ -d "${dir}/${name2}" ]; then
         i. dtrx_extract "${dir}/${name2}";
     d. else
         i. echo "WARNING: dtrx uncompressed
            ${dir}/${name2} which seems not to be a
            valid DICOM compressed file!!";
     e. fi;
6. else
     a. echo "dtrx_extract:Unkown file extension:
        ${dir}/${name} $format";
     b. continue;

     7. fi;
     iii. fi;
     c. done;
5. else
     a. echo "Something went terribly wrong: $dir should be a directory"
6. fi;

```

transformer

```

1. #!/bin/bash

2. dir=${1}
3. cd "${dir}"
4. if [ $? -eq 0 ]; then
     a. detox *
     b. for name in *; do
         i. format=$(file -b "$name")
         ii. if [ "${format}" = "DICOM medical imaging data" ]; then
             1. if [ "$name" = "DICOMDIR" ]; then continue; fi;
             2. echo "transforming ${dir}/${name}"
             3. temp="${dir}_nifti"
             4. mkdir "$temp"
             5. dcm2nii -a y -d n -e y -f n -g y -i n -m n -o
                "$temp" -p y -r y -t y -x n "$name" >
                ${temp}_dcmoutput.txt
             6. for nifti in $(ls "${temp}"); do

```

```

a. if [ $(basename "$nifti" .nii.gz) != "$nifti"
]; then
    i. if fslreorient2std "${temp}/${nifti}"
        "${temp}/${nifti}"; then
        1. echo "reoriented
            ${dir}/${nifti}";
    ii. else
        1. echo "reorientation needs to
            have no spaces in path:
            ${dir}/${nifti} HAS NOT been
            reoriented";
    iii. fi
    b. fi
7. done
8. break
iii. else
    1. echo "transformer:Unknown file type: ${dir}/${name}
        $format"
    iv. fi
c. done
5. else
    a. echo "transformer:Something went terribly wrong";
6. fi;

```

create_dcm_txt

```

1. #!/bin/bash

2. if [ $# -eq 2 ]; then
    a. start_dir=$1
    b. output=$2
    c. cd "$start_dir"
    d. for name in *; do
        i. if [ -d "$name" ]; then
            1. create_dcm_txt "${start_dir}/${name}" "${output}"
            2. ret=$?
            3. if [ $ret != 0 ]; then
                a. exit $ret
            4. fi
        ii. else
            1. format=$(file -b "$name")
            2. if [ "${format}" = "DICOM medical imaging data" ];
            then
                a. yad --width 300 --height 150 --title "DICOM
                    files" --text "Do you want this DICOM:
                    ${start_dir}/${name} to be included in the
                    .txt? Hint: Use only one DICOM for each
                    subject" --text-align "center" --button
                    "YES:2" --button "NO:3" --button "Cancel:1"

```

```

        b. ret=$?
        c. if [ $ret -eq 1 ]; then
            i. echo "Cancel button was pressed:exiting
                now:2"
            ii. exit -1
        d. elif [ $ret -eq 2 ]; then
            i. echo "${start_dir}/${name}" >> $output
            ii. break
        e. elif [ $ret -eq 3 ];then
            i. break
        f. else
            i. echo "create_dcm_txt:Something went
                terribly wrong"
        g. fi
    3. fi
        iii. fi
    e. done
    f. exit 0
3. else
    a. echo "create_dcm_txt:Something went terribly wrong"
4. fi

```

demos

```

1. #!/bin/bash

2. if [ $# -eq 1 ]; then
    a. yad --width 300 --height 150 --title "DEMOGRAPHICS" --text "Now
        we will need two *.txt's; 'names.txt' and 'vars.txt'. 'names.txt'
        will contain x lines; one for each demographic you want to
        extract; each line will contain the name you want that collumn to
        have in your *.csv . 'vars.txt' will also contain x lines; one
        for each demographic you want to extract in correspondence with
        'names.txt'; each line will contain the correspondence variable's
        name in the DICOM files. You will have to find those names in a
        DICOM file; you can do so with the matlab command
        'dicominfo('/path/to/dicom/')' or as you like. This script
        requires matlab to run. HINT: We will create the files
        together!!" --text-align "center" --button "OK"
    b. addr=$1
    c. frmdata2=$(yad --width 300 --height 150 --title "GROUP" --form --
        text "First define the group name and how many variables you want
        to extract from dicom files(you can find them in matlab with the
        command dicom('/path/to/any/dicom/') and write down the names and
        how many of them you need)" --field "Group" --field "How many
        variables?:NUM")
    d. ret=$?
    e. if [ $ret -eq 1 ]; then
        i. echo "Cancel button was pressed:exiting now:2"

```

```

        ii. exit 0
    f. fi
    g. group=$(echo $frmdata2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $1 }')
    h. var=$(echo $frmdata2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $2 }')

    i. yad --width 300 --height 150 --title "VARIABLES" --form --text
        "Do you have the 'names.txt' and 'vars.txt'? HINT:if you have run
        this script before they should be in data_produced/*" --text-
        align "center" --button "YES:2" --button "NO:3" --button
        "Cancel:1"
    j. ret=$?
    k. if [ $ret -eq 1 ]; then
        i. echo "Cancel button was pressed:exiting now:2"
        ii. exit 0
    l. elif [ $ret -eq 2 ]; then
        i. frmdata2=$(yad --width 300 --height 150 --title "names.txt
        && vars.txt" --form --text "Give me the paths to
        'names.txt' and 'vars.txt'." --field "names.txt:FL" --field
        "vars.txt:FL")
        ii. ret2=$?
        iii. if [ $ret2 -eq 1 ]; then
            1. echo "Cancel button was pressed:exiting now:2"
            2. exit 0
        iv. fi
        v. names_txt=$(echo $frmdata2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print
        $1 }')
        vi. vars_txt=$(echo $frmdata2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print $2
        }')
        vii. cp "$names_txt" data_produced/names.txt
        viii. cp "$vars_txt" data_produced/vars.txt
    m. elif [ $ret -eq 3 ]; then
        i. rm data_produced/vars.txt data_produced/names.txt
        ii. i=0
        iii. while [ "$i" -lt "$var" ]
        iv. do
            1. frmdata2=$(yad --width 300 --height 150 --title
            "VARIABLE $i" --text "Give me VARIABLE $i HINT: you
            need to give me full path to variable e.g.
            PatientName.FamilyName.Whatever" --form --field
            "Variable Name e.g:PatientName.FamilyName" --field
            "Column Name in your *.csv")
            2. ret2=$?
            3. if [ $ret2 -eq 1 ]; then
                a. echo "Cancel button was pressed:exiting now:2"
                b. exit 0
            4. fi
            5. echo "$(echo $frmdata2 | awk 'BEGIN {FS="|"} {
            print $1 }')" >> data_produced/vars.txt

```

- 6. echo "\$(echo \$frmdata2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$2 }')" >> data_produced/names.txt
 - 7. i=\$((i+1))
 - v. done
 - n. else
 - i. echo "demos:Something went terribly wrong"
 - o. fi
 - p. frmdata2=\$(yad --width 300 --height 150 --title "OUTPUT DIR" --form --field "Output Directory:DIR" --field "Output name for csv")
 - q. ret2=\$?
 - r. if [\$ret2 -eq 1]; then
 - i. echo "Cancel button was pressed:exiting now:2"
 - ii. exit 0
 - s. fi
 - t. dir=\$(echo \$frmdata2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$1 }')
 - u. demo=\$(echo \$frmdata2 | awk 'BEGIN {FS="|"} { print \$2 }')
 - v. echo "adress:\$addr group:\$group var:\$var dir:\$dir demo:\$demo"
 - w. p=\$(pwd)
 - x. rm \${dir}/\${demo}.csv
 - y. matlab -nosplash -nodisplay -nojvm -r "addpath('\$p'),subj_info2csv('\$addr', '\${dir}/\${demo}.csv', '\$group', '\$var'),exit"
- 3. else
 - a. echo "demos:Something went terribly wrong"
 - 4. fi

ICs

- 1. #!/bin/bash
- 2. if [\$# -eq 2]; then
 - a. d=\$1
 - b. comp=\$2
 - c. if [-e \${d}/melodic_IC.nii.gz]; then
 - i. temp="\${d}/components"
 - ii. while [-e "\$temp"]
 - iii. do
 - 1. temp+=1
 - iv. done
 - v. mkdir \$temp
 - vi. cp \${d}/melodic_IC.nii.gz \${temp}/melodic_IC.nii.gz
 - vii. cd \$temp
 - viii. fslsplit melodic_IC.nii.gz v
 - ix. comp=\$(echo \$comp | sed 's/,/ /g')
 - x. merge_em \$comp

- xi. cp melodic_IC_denoised.nii.gz
 \${d}/melodic_IC_denoised.nii.gz
- xii. rm -R \$temp
- d. else
 - i. echo "no melodic_ic.nii.gz file for \${d}: directory is wrong"
- e. fi;
- 3. else
 - a. echo "ICs: Something went terribly wrong"
- 4. fi;

create_sphere

- 1. #!/bin/bash
- 2. if [! \$# -eq 5]; then
 - a. echo "create_sphere: Something went terribly wrong"
 - b. echo "USAGE:create_sphere <x> <y> <z> <name>";
- 3. else
 - a. addr=\${1}
 - b. x=\${2}
 - c. y=\${3}
 - d. z=\${4}
 - e. r=\${5}
 - f. fslmaths /usr/share/fsl/5.0/data/standard/MNI152_T1_2mm_brain -
mul 0 -add 1 -roi \$x 1 \$y 1 \$z 1 0 1 \${addr}/roi_point -odt float
 - g. fslmaths \${addr}/roi_point -kernel sphere \$r -fmean
 \${addr}/roi_sphere -odt float
 - h. fslmaths \${addr}/roi_sphere -bin \${addr}/sphere_roi_\${r}_mm;
 - i. rm \${addr}/roi_point.nii.gz \${addr}/roi_sphere.nii.gz
- 4. fi;

list

- 1. #!/bin/bash
- 2. if [\$# -eq 3]; then
 - a. d=\$1
 - b. p=\$2
 - c. out=\$3
 - d. ls -l -d \${d}/*/\${p}* > \${out}
- 3. else
 - a. echo "list: Something went terribly wrong"
 - b. echo "Usage:list <dir> <pattern> <out_dir>"
- 4. fi

merge_em

- 1. #!/bin/bash

```

2. a=9
3. b=99
4. c=999
5. d=9999

6. while [ -n "$1" ]
7. do
    a. if [ "$1" -le "$a" ]; then
        i. comp+=$(echo " v000${1}")
    b. elif [ "$1" -le "$b" ]; then
        i. comp+=$(echo " v00${1}")
    c. elif [ "$1" -le "$c" ]; then
        i. comp+=$(echo " v0${1}")
    d. elif [ "$1" -le "$d" ]; then
        i. comp+=$(echo " v${1}")
    e. else
        i. echo "TOO MANY components: something is wrong"
        ii. exit 1
    f. fi

    g. shift 1
8. done
9. fslmerge -t melodic_IC_denoised $(echo $comp)

```

To matlab script `sva1`:

`sunj_info2csv.m`

```

1. function subj_info2csv(adresses,dest_adress,group,n_vars)
    a. adr = fopen(adresses);
    b. demo = fopen(dest_adress, 'w');
    c. csv_name = fopen('data_produced/names.txt');
    d. vars = fopen('data_produced/vars.txt');

    e. names = fgetl(csv_name);
    f. fprintf(demo, '%s', names);
    g. names = fgetl(csv_name);
    h. while ischar(names);
        i. fprintf(demo, ', %s', names);
        ii. names = fgetl(csv_name);
    i. end
    j. fclose(csv_name);
    k. fprintf(demo, ', GROUPWn');

    l. var = cell(1,n_vars);
    m. for i = 1:n_vars
        i. var{i} = fgetl(vars);

```

```

n. end
o. fclose(vars);

p. subj = fgetl(adr);
q. while ischar(subj)
    i. try
        ii. a=dicominfo(subj);
    iii. for i = 1:n_vars
        1. temp=var{i};
        2. k=strfind(temp, '.');
        3. if isempty(k)
            a. name = a.(sprintf('%s', temp));
        4. else
            a. temp=char(temp);
            b. temp2 = cell(1,length(k)+1);
            c. temp2{1}=temp(1:k(1)-1);
            d. for j = 2:length(k)
                i. temp2{j}=temp(k(j-1)+1:k(j)-1);
            e. end
            f. temp2{length(k)+1}=temp(k(length(k))+1:end);
            g. name=a;
            h. for j = 1:length(temp2)
                i. name = name.(sprintf('%s', temp2{j}));
            i. end
        5. end
        6. if isinteger(name)
            a. fprintf(demo, '%d, ', name);
        7. elseif isnumeric(name)
            a. fprintf(demo, '%.2f, ', name); %YOU CAN CHANGE
                THE PRECISION HERE
        8. else
            a. fprintf(demo, '%s, ', name);
        9. end
    iv. end
    v. catch
        1. disp('An error in names occured. Exiting now!')
        2. exit;
    vi. end
    vii. fprintf(demo, '%s\n', group);
    viii. subj = fgetl(adr);
r. end
s. fclose(demo);
t. fclose(adr);

```


Βιβλιογραφία

- [1] R. Carter, «Ο ανθρώπινος εγκέφαλος».
- [2] C. M. Parent A., «Carpenter's Human Neuroanatomy,» 1996.
- [3] M. Raichle, «The brain's dark energy,» *Scientific American*, 2010.
- [4] J. Kolinski, «Closed-Loop Brain Model of Neocortical Information-Based Exchange,» 2016.
- [5] F. C. M. J. N. Roger A. Barker, «Anatomical and functional organization,» *Neuroanatomy and Neuroscience at a Glance, 4th ed.*, pp. 5-31, 2012.
- [6] Σ. Θ. Μηλούλης, Επεξεργασία εικόνων fMRI με χρήση πακέτων λογισμικού FSL και SPM, Athens: NTUA, 2014.
- [7] Τ. Αρης, «Ανατομία του Ανθρώπινου Σώματος,» 2011. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://1epal-dafnis.att.sch.gr/bima/ergask/anatomy/egefalos.htm>.
- [8] Α. Λαγγουράνης, «Σύλλογος Αθλούμενων Νεφροπαθών,» Renal Patients Athletic Association, 2005. [Ηλεκτρονικό]. Available: http://www.san.gr/gr/arth_eg_th_life.htm.
- [9] F. S. Ghez C, «The cerebellum,» *Principles of Neural Science, 2nd edition*, pp. 502-522, 1985.
- [10] K. Cherry, «The Anatomy of the Brain,» http://psychology.about.com/od/biopsychology/ss/brainstructure_2.htm.
- [11] F. AG., «The history, development, and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, DTI,» *Nature Precedings*.
- [12] Sandrone και e. al., «Angelo Mosso,» *Journal of Neurology* 259, p. 2513–2514, 2012.
- [13] B. E. Swartz, «The advantages of digital over analog recording techniques,» *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1998.
- [14] C. D., «Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents,» *Science* 161, p. 784–786, 1968.
- [15] R. C. Jaklevic, J. Lambe και A. H. S. & J. E. Mercereau, «Quantum Interference Effects in Josephson Tunneling,» *Phys. Rev. Letters*, p. 159–

- 160, 1964.
- [16] L. PC, «Image Formation by Induced Local Interactions: Examples of Employing Nuclear Magnetic Resonance,» *Nature*, 1973.
- [17] D. R, «Tumor detection by nuclear magnetic resonance,» *Science*, March 1971.
- [18] H. WS, B. PA και H. GN, «Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance,» *Nature*, 1977.
- [19] B. B. Biswal, «Resting state fMRI: A personal history.,» *Neuroimage*, pp. 938-944, 2012.
- [20] E. b. P. P. Bright, *Neuroimaging - Methods*, InTech, 2012.
- [21] Δ. Κουμαριανός, Μαγνητική Τομογραφία: Από τις βασικές αρχές στην κλινική πράξη.
- [22] I. Rabi, J. Zacharias, S. Millman και P. Kusch, «A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment,» *Physical Review*, p. 318–327, 1938.
- [23] Ι. Κ. Αναστάσιος Καρατόπης, Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.
- [24] Κ. Ν. Σ. Π. Δ. Κουτσούρης, Ιατρικά απεικονιστικά συστήματα.
- [25] C. K. Catherine Westbrook, *MRI in Practice*, 2nd ed. Blackwell Science, 1998.
- [26] Ι. Ι. Καφάτος, Επεξεργασία Ιατρικών Απεικονίσεων από Λειτουργικό Μαγνητικό Συντονισμό., Athens: NTUA, 2015.
- [27] Α. Καρατόπης, «Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού: Από το πρωτόνιο στη βιοχημική ανάλυση του ανθρώπινου οργανισμού.,» 2011. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://mriandmedicalimaging.blogspot.gr/2011/12/blog-post.html>.
- [28] I. A. Silva, «What dancing, Nuclear Magnetic Resonance and Quantum Information have to do with each other?,» 2015. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://quantarei.wordpress.com/2015/11/27/what-dancing-nuclear-magnetic-resonance-and-quantum-information-have-to-do-with-each-other/>.
- [29] K. H. M. C. M. a. B. B. Friedrich Wetterling, «Non-Destructive Investigation of Glass Fiber Reinforced Composites via Magnetic Resonance Imaging,» *Key Engineering Materials* 569-570:126-131 · July

2013, Τόμ. %1 από %2569-570, pp. 126-131, 2014.

- [30] HIDALGO-TOBON, «Theory of Gradient Coil Design Methods for Magnetic Resonance Imaging,» *Concepts in Magnetic Resonance Part:A*, τόμ. 36A, pp. 223-242, 2010.
- [31] G. P. Mansfield P, «NMR diffraction in solids,» *J Phys C: Solid State Phys* 6, p. L422–L427, 1973.
- [32] L. PC, «Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance,» *Nature*, pp. 190-191, 1973.
- [33] E. L. AD Elster, «Active Shielded Gradients,» 2016. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://mriquestions.com/active-shielded-gradients.html>.
- [34] M. Lab, «Stronger, Faster Gradients,» 2016. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://med.stanford.edu/mcnablab/research/gradient.html>.
- [35] «ResolutionNMR,» Resolution MR Ltd, 2016. [Ηλεκτρονικό]. Available: http://www.resolutionmr.com/s/cc_images/cache_34792882.JPG?t=1443556353.
- [36] [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://oftankonyv.reak.bme.hu/tiki-index.php?page=Spin+Echo>.
- [37] «MRI Shark,» 2015. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://www.mrishark.com/k-space-filling.html>.
- [38] Zdeny, «Zobrazonání pomocí MR (MRI),» 2004. [Ηλεκτρονικό]. Available: http://fmri.mchmi.com/main_index.php?strana=14.
- [39] E. A. M. J. G. R. P. Donald W. McRobbie, «MRI From Picture to Proton,» *Cambridge University Press*.
- [40] Β. Σ., «Τεχνικές μέτρησης χρόνων μαγνητικής αποκατάστασης (T1,T2,T2*) με χρήση ομοιωμάτων προσομοίωσης ανθρώπινων ιστών,» Διπλωματική Εργασία, 2014.
- [41] «Magnetic Resonance, a critical peer-reviewed introduction; functional MRI,» *European Magnetic Resonance Forum*, Retrieved 17 November 2014.
- [42] N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Auguth, T. Trinath και A. Oeltermann, «A neurophysiological investigation of the basis of the BOLD signal in fMRI,» *Nature*, αρ. 412, p. 150–157, July 2001.

- [43] T. L. A. K. D. T. S. Ogawa, «Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation,» *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, τόμ. 87, 1990.
- [44] Τ. Ευανθία, «Αυτόματη ανάλυση λειτουργίας εγκεφάλου σε άτομα με τη νόσο Alzheimer βασισμένη στον αλγόριθμο τυχαίων δασών,» 2012.
- [45] B. Richard, U. Kamil και L. Thomas, «Modeling the Haemodynamic Response to Brain Activation,» *NeuroImage*.
- [46] D. A. H. M. P. H. John Kornak, «Spatially Extended fMRI Signal Response to Stimulus in Non-Functionally Relevant Regions of the Human Brain: Preliminary Results.,» *The Open Neuroimaging Journal*, τόμ. 5, pp. 24-32, 2011.
- [47] P. M. S. S. P. Jezzard, «Functional MRI: An introduction to methods,» *Oxford University Press*, 2001.
- [48] D. T. L. a. A. F. G. e. al., «Functional MRI,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://radiopaedia.org/articles/functional-mri>.
- [49] R. H. O. Josephs, «Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization,» *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 1999.
- [50] P. B. K. O. R. S. S. P. M. R. B. R. R.L. Buckner, «Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging,» *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.
- [51] J. M. J. H. V.P. Clark, «fMRI Study of Face Perception and Memory Using Random Stimulus Sequences,» *Journal of Neurophysiology*.
- [52] L. Gwilliams, «Neural Correlates of Nouns and Verbs: fMRI Study Design,» 2013. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://www.slideshare.net/LauraGwilliams/neural-correlates-of-nouns-and-verbs-fmri-study-design>.
- [53] K. F. Y. B. Buckner RL, «Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI,» *Nature Neuroscience*, pp. 832-837, 2013.
- [54] J. S. R. S. B. F. S. P. S. C. J. S. S. M. e. a. Damoiseaux, «Consistent resting-state networks across healthy subjects,» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006.
- [55] B. B. Biswal, «Resting State Functional Connectivity,» *Biological Psychiatry*, 2011.

- [56] C. & M. L. Rosazza, «Resting-state brain networks: literature review and clinical applications,» *Neurol Sci*, 2011.
- [57] D. M. & S. S. M. & B. C. F. Cole, «Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data,» *Frontiers in systems neuroscience*, 2010.
- [58] C. G. G. Chang, «Relationship between respiration, end-tidal CO(2), and BOLD signals in resting-state fMRI.,» *Neuroimage*, 2009.
- [59] K. S. M. B. R. Van Dijk, «The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI.,» *Neuroimage*, 2012.
- [60] J. A. M. T. E. N. Russel A. Poldrack, Handbook of functional MRI data analysis, Cambridge University Press, 2011.
- [61] E. L. AD Elster, «Miscellaneous Artifacts,» 2016. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://mriquestions.com/data-artifacts.html>.
- [62] SoftWays, «MRI Artifacts,» 2016. [Ηλεκτρονικό]. Available: [http://www.mrtip.com/serv1.php?type=art&sub=Sample%20Imperfection%20\(Artifact\)](http://www.mrtip.com/serv1.php?type=art&sub=Sample%20Imperfection%20(Artifact)).
- [63] J. & Balaban, «Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations,» *Magn Reson Med*, 1995.
- [64] OT1, «MR Pre-Processing,» 2015. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://www.humanconnectome.org/about/project/MR-preprocessing.html>.
- [65] G. A. P. Xue, «Common neural substrates for inhibition of spoken and manual responses,» *Cereb Cortex*, τόμ. 18, αρ. 8, pp. 1923-32, 2008.
- [66] J. e. al, «Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images.,» *NeuroImage*, τόμ. 17, αρ. 2, pp. 825-41, 2002.
- [67] O. e. al, «Analysis of interpolation effects in the reslicing of fMRI,» *J Comp Assist Tomog*, τόμ. 21, αρ. 5, pp. 803-10, 1997.
- [68] T. e. al, «Prospective acquisition correction for head motion with image-based tracking for real-time fMRI,» *Magn Reson Med*, τόμ. 44, αρ. 3, pp. 457-65, 2000.
- [69] G. e. al, «Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI,» *Magn Reson Med*, τόμ. 44, αρ. 1,

pp. 1188-201, 2000.

- [70] L. B. R. U. Y. F. S. T. Y. Y. D. J. F. J. Smith AM1, «Investigation of low frequency drift in fMRI signal,» *Neuroimage*, τόμ. 9, αρ. 5, pp. 526-33, 1999.
- [71] Z. Y. Y. Y. X. S. A. J. A. G. W. J. Yan L1, «Physiological origin of low-frequency drift in blood oxygen level dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI),» *Magn Reson Med*, τόμ. 61, αρ. 4, pp. 819-27, 2009.
- [72] «fslcourses,» αρ.
[http://web.mit.edu/fsl_v5.0.8/fsl/doc/wiki/POSSUM\(2f\)UserGuide.html](http://web.mit.edu/fsl_v5.0.8/fsl/doc/wiki/POSSUM(2f)UserGuide.html).
- [73] B. F. Douglas N. Greve, «Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration,» *Neuroimage*, τόμ. 48, pp. 63-72, 2009.
- [74] Y. Ding, «SPM8 fMRI Analyses,» 2013. [Ηλεκτρονικό]. Available:
<http://windstalker.pbworks.com/w/page/55649100/SPM8%20fMRI%20Analyses>.
- [75] K. M. W. W. & N. C. Neter J, *Applied linear statistical models*, McGraw-Hill Irwin, 1996.
- [76] J. P. & T. R. Friston K, «Analysis of functional MRI time-series,» *Human Brain Mapping*, pp. 1-19, 1994.
- [77] L. N. & Z. S, «Non-linear Fourier time series analysis for human brain mapping by fMRI,» *Appl Statistics*, pp. 1-29, 1997.
- [78] «fMRI Experimental Design,» [Ηλεκτρονικό]. Available:
https://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/HOWTO/howto/ht03_stim/html/stim_background.html.
- [79] «Introduction to SAS. UCLA: Statistical Consulting Group.,» 24 November 2007. [Ηλεκτρονικό]. Available:
http://www.ats.ucla.edu/stat/mult_pkg/faq/general/tail_tests.htm.
- [80] L. B. R. U. Y. F. S. T. Y. Y. D. J. F. J. Smith AM, «Investigation of low frequency drift in fMRI signal.,» *Neuroimage*, τόμ. 9, αρ. 5, pp. 526-33, 1999.
- [81] R. D. J. S. M. B. P. Birn, «Separating respiratory variation fluctuations from neuronal activity-related fluctuations in fMRI,» 2006.

- [82] J. Shlens, «A Tutorial on Principal Component Analysis,» *International Journal of Remote Sensing Impact Factor & Information*, 2014.
- [83] S. I. A. Z. Noboru Murata, «An approach to blind source separation based on temporal structure of speech signals,» *Neurocomputing*, τόμ. 41, pp. 1-24, 2001.
- [84] G. R. N. a. D. K. Kumar, «An Overview of Independent Component Analysis and Its Applications,» *Informatica*, τόμ. 35, pp. 63-81, 2011.
- [85] J. K. a. E. O. Aapo Hyvärinen, «Independent Component Analysis,» *John Wiley & Sons*, 2001.
- [86] S. C. a. D. G. Dominic Langlois, «An Introduction to Independent Component Analysis: InfoMax and FastICA algorithms,» *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, τόμ. 6, αρ. 1, pp. 31-38, 2010.
- [87] «A permutation testing framework to compare groups of brain networks,» *Front Comput Neurosci*, τόμ. 7, p. 171, 2013.
- [88] C. B. T. B. M. W. S. S. M. Jenkinson, «FSL,» *NeuroImage*, τόμ. 62, pp. 782-90, 2012.
- [89] M. J. M. W. C. B. T. B. H. J.-B. P. B. M. D. L. I. D. D. F. R. N. J. S. J. V. Y. Z. N. D. S. J. B. a. P. M. S.M. Smith, «Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL,» *NeuroImage*, τόμ. 23, αρ. S1, pp. 208-19, 2004.
- [90] S. a. N.-C. A. Whitfield-Gabrieli, «Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks.,» *Brain Connectivity*, 2012.
- [91] Ashburner, «Computational Anatomy with the SPM software,» *Magnetic Resonance Imaging*, τόμ. 27, αρ. 8, pp. 1163-1174, 2009.
- [92] Y. R. K. L. J. a. L. T. Behzadi, «A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI.,» *NeuroImage*, τόμ. 37, pp. 90-101, 2007.
- [93] e. a. Richiardi J, «Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks.,» *Science*, 2015.
- [94] R. Buckner, A.-H. JR και S. DL, «The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease,» *Ann N Y Acad Sci*, τόμ. 1124, pp. 1-38, 2008.

- [95] M. C. A. P. D. S. K. R. Grosshans DR, «Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer : effect of prophylactic cranial irradiation.,» *Cancer*, τόμ. 112, αρ. 3, pp. 589-95, 2008.
- [96] F. M. Kimberg DY, «A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: the role of working memory in complex, organized behavior,» *Journal of Experimental Psychology*, τόμ. 122, αρ. 4, pp. 411-28, 1993.
- [97] O. B. R. J. J. S. Fonseca R, «Cerebral toxicity in patients treated for small cell carcinoma of the lung.,» *Μαυο Ψλιν Προψ*, τόμ. 74, pp. 461-465, 1999.
- [98] E. L. R. S. M. Fleck JF, «Is prophylactic cranial irradiation indicated in small-cell lung cancer?,» *J Clin Oncol*, τόμ. 8, pp. 209-214, 1990.
- [99] M. R. D. J. Volk SA, «Morbidity in long-term survivors of small cell carcinoma of the lung.,» *Cancer*, τόμ. 54, pp. 25-27, 1984.
- [100] P. N. W. e. a. Johnson BE, «Neurologic, computed cranial tomographic, and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: further follow-up of 6- to 13-year survivors.,» *J Clin Oncol*, τόμ. 8, pp. 48-56, 1990.
- [101] D. J. S. Robert Leech, «The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease,» *Brain*, τόμ. 137, αρ. 1, pp. 12-32, 2013.
- [102] T. J. R. a. E. A. S. Britta Hahn, «Cingulate Activation Increases Dynamically with Response Speed under Stimulus Unpredictability,» *Cereb. Cortex*, τόμ. 17, αρ. 7, pp. 1664-1671, 2007.
- [103] K. S. B. C. S. D. Leech R, «Fractionating the default mode network: distinct contributions of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control.,» *J Neurosci*, τόμ. 31, pp. 3217-24, 2011.
- [104] L. S. Vogt BA, « Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness.,» *Prog Brain Res*, τόμ. 150, pp. 205-17, 2005.
- [105] G. C. H. C. Stuss DT, «No longer Gage': frontal lobe dysfunction and emotional changes,» *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, τόμ. 60, αρ. 3, pp. 349-359, 1992.
- [106] B. P. P. C. M. R. Rowe AD, «Theory of mind' impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions,» *Brain*, τόμ. 124, αρ. 3, pp. 600-16, 2001.

- [107] G. Robles-De-La-Torre, «The importance of the sense of touch in virtual and real environments,» *IEEE*, τόμ. 13, αρ. 3, pp. 24-30, 2006.
- [108] V. d. L. R. Romo, «Conversion of sensory signals into perceptual decisions,» *Prog Neurobiol*, 2012.
- [109] R. R. V. de Lafuente, «Neuronal correlates of subjective sensory experience,» *Nat Neurosci*, τόμ. 9, pp. 1698-1703, 2005.
- [110] C. B. A. H. L. L. R. Romo, «Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex,» *Nature*, τόμ. 399, pp. 470-473, 1999.
- [111] L. L. V. d. L. Ranulfo Romo, «Sense, memory, and decision-making in the somatosensory cortical network,» *Current Opinion in Neurobiology*, τόμ. 22, αρ. 6, pp. 914-919, 2012.
- [112] S. C. G. Uwe Proske, «The kinaesthetic senses,» *J Physiol*, τόμ. 587, αρ. 17, p. 4139-4146, 2009.
- [113] G. SC, «Roles for perceived voluntary motor command in motor control,» *Trends Neurosci*, τόμ. 10, pp. 81-85, 1987.
- [114] S. J. C. M. P. U. & T. J. Gandevia SC, «Motor commands contribute to human position sense,» *JPhysiol*, τόμ. 571, pp. 703-710, 2006.
- [115] S. H. R. A. H. K. Kamali A, «Decoding the superior parietal lobule connections of the superior longitudinal fasciculus/arcuate fasciculus in the human brain.,» *Neuroscience*, τόμ. 277, pp. 577-583, 2014.
- [116] J. Radua, M. L. Phillips, T. Russell, N. Lawrence, N. Marshall, S. Kalidindi, W. El-Hage, C. McDonald και e. al., «Neural response to specific components of fearful faces in healthy and schizophrenic adults.,» *Neuroscience*, τόμ. 49, αρ. 1, pp. 939-946, 2010.
- [117] B. & Frith, *The Learning Brain.*, Blackwell, 2005.
- [118] A. Kamali, A. Flanders, J. Brody, J. Hunter και K. Hasan, «Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography.,» *Brain Struct Funct*, τόμ. 219, pp. 269-81, 2014.
- [119] P. L. ,. M. I. P. George Bush, «Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex,» *Trends in Cognitive Neuroscience*, τόμ. 4, αρ. 6, pp. 215-222, 2000.
- [120] F. S. Ghez C, «The cerebellum,» *Principles of Neural Science*, τόμ. 2nd

edition, pp. 502-522, 1985.

- [121] D. K, «Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control.,» *Curr. Opin. Neurobiol.*, τόμ. 10, αρ. 6, pp. 732-739, 2000.
- [122] S. J. Schmahmann JD, «The cerebellar cognitive affective syndrome.,» *Brain*, τόμ. 121, αρ. 4, pp. 561-579, 1998.
- [123] P. H. Daniel J. Acheson, «Stimulating the brain's language network: Syntactic Ambiguity Resolution after TMS to the inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus,» *Journal of Cognitive Neuroscience*, τόμ. 25, αρ. 10, pp. 1664-1677, 2013.
- [124] W. S. S Lowel, «Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity,» *Science*, τόμ. 255, αρ. 5041, pp. 209-212, 1992.
- [125] L. A. Z. K. F. P. E. S. Bzdok D, «An investigation of the structural, connectional and functional sub-specialization in the human amygdala,» *Human Brain Mapping*, 2012.
- [126] R. J. DeWitt I, «Wernicke's area revisited: parallel streams and word processing,» *Brain Lang*, τόμ. 127, αρ. 2, p. 181-91, 2013.
- [127] G. P. L. M. D. H. Plaza M, «Speaking without Broca's area after tumor resection,» *Neyrocase*, τόμ. 15, αρ. 4, p. 294-310, 2009.
- [128] G. J. M. D. Morgane PJ, «A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain,» *Progress in Neurobiology*, τόμ. 75, αρ. 2, 2005.
- [129] B. P. P. C. M. R. Rowe AD, «'Theory of mind' impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions,» *Brain*, τόμ. 124, αρ. 3, pp. 600-16, 2001.
- [130] F. S. Ghez C, «The cerebellum,» *New York: Elsevier*, τόμ. 2nd edition, pp. 502-522, 1985.
- [131] T. M. G. M. Ganel T, «A double dissociation between action and perception in the context of visual illusions: opposite effects of real and illusory size.,» *Psych. Sci.*, τόμ. 19, αρ. 3, pp. 221-225, 2008.
- [132] G. MA., «Transforming vision into action.,» *Vision Res.*, τόμ. 51, αρ. 14, pp. 1567-87, 2011.

- [133] A. C. Raffaella I., «The multiple function of sensory-motor representations,» *Cognitive Neuropsychology*, τόμ. 22, pp. 259-261, 2005.
- [134] J. S. K. J. G. a. D. S. M. Benjamin Baird, «Medial and Lateral Networks in Anterior Prefrontal Cortex Support Metacognitive Ability for Memory and Perception,» *JNeurosci*, τόμ. 33, αρ. 42, 2013.
- [135] C. S.-F. K. M. H. G. Catherine Fassbende, «The Role of a Right Fronto-Parietal Network in Cognitive Control,» *Journal of Neuropsychology*, τόμ. 20, αρ. 4, pp. 286-296, 2006.
- [136] M. D. Vonne van Polanena, «Interactions between dorsal and ventral streams for controlling skilled grasp,» *Neuropsychologia*, τόμ. 79, αρ. B, pp. 186-191, 2015.
- [137] D. M. M. I. S. M. H. J. Tessa Dekker, «Dorsal and ventral stream activation and object recognition performance in school-age children,» *NeuroImage*, 2010.
- [138] J. S. S. & H. J. Spiers, «Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory,» *Neuroscience*, τόμ. 4, pp. 637-648, 2003.
- [139] A. L. X. d. B. A. J. a. D. J. S. Timothy Ham, «Cognitive Control and the Salience Network: An Investigation of Error Processing and Effective Connectivity,» *JNeuroSci*, τόμ. 33, αρ. 16, pp. 7091-708, 2013.
- [140] C. B. C. N. M. K. S. A. M. K. Zvyagintsev M, «Brain networks underlying mental imagery of auditory and visual information.,» *JNeuroSci*, τόμ. 37, αρ. 9, pp. 1421-34, 2013.
- [141] R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna και D. L. Schacter, «The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease,» *Annals of the New York Academy of Sciences*, τόμ. 1124, αρ. 1, pp. 1-38, 2008.
- [142] L. G.W., *La Monadologie*, Paris: E. Boutroux, 1991.
- [143] B. Geeraert.
- [144] S. K. Mishra και P. Singh, «History of Neuroimaging: The Legacy of William Oldendorf,» *Child Neurology*, pp. 508-517, 2010.
- [145] A. Ghosh, «Magnetic Resonance Imaging or MRI,» 2012. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://mriandmedicalimaging.blogspot.gr/2011/12/blog-post.html>.

- [146] G. W. Morley, «Wikimedia,» 2011. [Ηλεκτρονικό]. Available: https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Spin_echo#/media/File:SpinEcho_GWM_stills.jpg.
- [147] J. P. Ridgway, «Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I,» *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, τόμ. 12, σφ. 71, 2010.
- [148] «fMRI data analysis – t-tests and correlations.. Hypotheses vs. Data Hypothesis-driven Examples: t-tests, correlations, general linear model (GLM) a priori.,» 2015. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://slideplayer.com/slide/4820052/>.
- [149] R. D. a. H. Man, «Activation Detection on fMRI Time Series Using Hidden Markov Model,» *Advances in Artificial Neural Systems*, τόμ. 2012, 2012.
- [150] [Ηλεκτρονικό]. Available: http://resources.esri.com/help/9.3/arcgisengine/java/gp_toolref/coverage_tools/how_transform_coverage_works.htm.
- [151] «Efficient Gaussian blur with linear sampling,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://rastergrid.com/blog/2010/09/efficient-gaussian-blur-with-linear-sampling/>.
- [152] «fMRI Experimental Designs,» 19 September 2013. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://thoughtsfromanisland.tumblr.com/post/61730578866/fmri-experimental-designs>.
- [153] «T Distribution,» 2015. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://www.mathcaptain.com/statistics/t-distribution.html>.
- [154] [Ηλεκτρονικό]. Available: https://classconnection.s3.amazonaws.com/594/flashcards/1450594/png/untitled_picture121356050385278.png.
- [155] C. F. B. M.-J. v. T. L. F. J. M. D. J. V. A. A. M. A. v. B. N. J. v. d. W. a. S. A. R. Ilya M. Veer, «Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression.,» *Front. Syst. Neurosci.*, τόμ. 4, σφ. 41, 2010.