



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΣΕΜΦΕ

Χωροχρονική ανάλυση fMRI δεδομένων εγκεφαλικής λειτουργίας με το γενικό γραμμικό μοντέλο

Διπλωματική εργασία

του

Κωτσαντή Κ. Θεόδωρου

προπτυχιακού φοιτητή της σχολής ΗΜΜΥ

Επιβλέπων

Σιέττος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε. Μ. Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2018



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΣΕΜΦΕ

Χωροχρονική ανάλυση fMRI δεδομένων εγκεφαλικής λειτουργίας με το γενικό γραμμικό μοντέλο

Διπλωματική εργασία

του

Κωτσαντή Κ. Θεόδωρου

προπτυχιακού φοιτητή της σχολής ΗΜΜΥ

Εγκρίθηκε από την 3μελή εξεταστική επιτροπή την 13^η Ιουλίου 2018

Σιέττος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε. Μ. Π.

Ματσόπουλος Γιώργος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε. Μ. Π.

Νικόλαος Σμυρνής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α.

Αθήνα, Ιούλιος 2018

Copyright © Κωτσαντής Θεόδωρος, 2018

Με επιφύλαξη κάθε 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.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπον καθηγητή μου Κωνσταντίνο Σιέττο και τον διδακτορικό του φοιτητή Ιωάννη Γάλλο για την στήριξη και την βοήθεια που μου παρείχαν. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, για την υπομονή και την εμπιστοσύνη της. Τέλος τους φίλους και συντρόφους μου οι οποίοι κατά τη διάρκεια των σπουδών μου συνέβαλαν στην απόκτηση πολύτιμων γνώσεων, αξιών και εμπειριών.

Περίληψη

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε χωροχρονική ανάλυση δεδομένων εγκεφαλικής δραστηριότητας με χρήση λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI). Με την fMRI παρέχεται η δυνατότητα, μέσω κατάλληλα επιλεγμένων ερεθισμάτων, να εντοπισθούν και στη συνέχεια να απεικονιστούν οι λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες σχετίζονται με τα εκάστοτε ερεθίσματα ή λειτουργίες ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας.

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το γενικό γραμμικό μοντέλο (General Linear Model). Το γενικό γραμμικό μοντέλο επιτρέπει τη μοντελοποίηση χρονοσειρών ως γραμμικό συνδυασμό διαφορετικών συνιστωσών σήματος και ανιχνεύει μοτίβα ενεργοποίησης από μετρήσεις fMRI.

Η στατιστική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για την υλοποίηση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου είναι η στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση (SPM).

Εφαρμόσαμε την ανάλυση του Γραμμικού Μοντέλου σε ένα πείραμα ακουστικών δεδομένων που περιλαμβάνει ολόκληρες εικόνες fMRI του εγκεφάλου. Οι εικόνες αποκτήθηκαν με την τεχνική EPI (Echo Planar Imaging). Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 2 καταστάσεις: ανάπαυση και ακουστική διέγερση με διαδοχικά block design. Με το συγκεκριμένο πείραμα παρατηρείται η ανίχνευση περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται και σχετίζονται με την ακοή.

Παρουσιάζονται κάποια βασικά στοιχεία σχετικά με την απεικονιστική τεχνική και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τέτοιου είδους αναλύσεις. Ακόμη, παρουσιάζονται τα βήματα της ανάλυσης σε SPM και τα αποτελέσματά της. Θα αναλυθούν οι προϋποθέσεις και η εφαρμογή του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου για την ανάλυση δεδομένων fMRI.

Τέλος θα προχωρήσουμε σε αναλυτική παρουσίαση του πειράματος εντοπισμού των λειτουργικών περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ακοή και θα εξάγουμε συμπεράσματα.

Abstract

In this thesis we present spatial-temporal analysis of cerebral activity data using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). With fMRI, it is possible, through appropriately selected stimuli, to locate and then to visualize the brain's functional areas that are related to the individual stimuli or functions in a resting state.

Data was processed using the General Linear Model. The general linear model allows time series modeling as a linear combination of different signal components and detects trigger patterns from fMRI measurements.

The statistical technique used to implement the General Linear Model is statistical parametric mapping (SPM).

We applied Linear Analysis to an audio data experiment that includes whole fMRI images of the brain. The images were acquired using the EPI (Echo Planar Imaging) technique. A total of 2 situations were used: rest and acoustic stimulation with sequential block design. With this experiment, we detect the regions of brain that are activated and related to listening.

We present some basic concepts about the fMRI imaging technique and methods used for such analyzes. In addition, the steps of the SPM analysis and its results are presented. The conditions and application of the General Linear Model for the analysis of fMRI data will be analyzed.

Finally, we proceed to a detailed presentation of the auditory function of the brain's areas and conclude.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	8
1. Εισαγωγή.....	10
1.1 Αντικείμενο της εργασίας.....	10
1.2 Διάρθρωση της εργασίας.....	10
1.3 Ο εγκέφαλος.....	11
1.3.1 Ανατομία του εγκεφάλου.....	12
1.3.2 Λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου.....	14
1.4 Μέθοδοι νευροαπεικόνισης.....	15
1.5 Σύγκριση των μεθόδων.....	17
2. Εφαρμογή της Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στη Μελέτη Εγκεφαλικής Δραστηριότητας.....	19
2.1 Φαινόμενο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR).....	19
2.2 Οι χρόνοι T1, T2 και T ₂ *.....	24
2.3 Ακολουθίες ταχείας απεικόνισης.....	30
2.4 Αιμοδυναμική απόκριση BOLD.....	31
2.5 Σάρωση του εγκεφάλου με την τεχνική fMRI και προ-επεξεργασία των δεδομένων.....	34
2.6 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα της FMRI.....	35
3. Σχεδιασμός πειράματος και η απόκριση BOLD.....	37
3.1 Block design και event-related design.....	37
3.2 Η απόκριση BOLD.....	39
4. Προ-επεξεργασία των δεδομένων (preprocessing).....	42
4.1 Διόρθωση συγχρονισμού τομών (Slice timing correction).....	42
4.2 Χρονικό φιλτράρισμα.....	43
4.3 Διόρθωση Κίνησης (Motion realignment).....	43
4.4 Καταχώριση σε εικόνα αναφοράς (coregistration), ταξινόμηση σε διαφορετικές κατηγορίες ιστών (segment) και κανονικοποίηση (normalization).....	44
4.5 Χωρική εξομάλυνση (spatial smoothing).....	46
4.6 Αφαίρεση περιοδικού θορύβου από την καρδιά και την αναπνοή.....	49
5. Γενικό γραμμικό μοντέλο.....	50
5.1 Η χρήση του GLM στην ανάλυση δεδομένων από fMRI.....	50
5.2 Ορισμένες επισημάνσεις χρήσιμες για την ανάλυση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων.....	51
5.2.1 Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων.....	51
5.2.2 Διαστήματα εμπιστοσύνης.....	53
5.2.3 t-έλεγχος.....	53

5.3	Ορισμένες απλοποιήσεις στη μοντελοποίηση του σήματος fMRI.....	54
5.4	Το γενικό γραμμικό μοντέλο.....	54
5.5	Έλεγχος επάρκειας του μοντέλου και παρουσίαση των ενεργοποιήσεων.....	58
5.6	Πολλαπλές συγκρίσεις.....	60
5.7	Υλοποίηση του GLM στο Matlab.....	62
6.	Χωροχρονική ανάλυση σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI).....	66
6.1	Παρουσίαση των δεδομένων FMRI του προβλήματος.....	66
6.2	Χωρική προ-επεξεργασία (Spatial pre-processing).....	68
6.2.1	Διορθωση κίνησης (Realignment).....	68
6.2.2	Καταχώριση της μέσης εικόνας fMRI στην ανατομική εικόνα sMRI (Coregistration).....	69
6.2.3	Ταξινόμηση σε διαφορετικές κατηγορίες ιστών (Segmentation).....	71
6.2.4	Κανονικοποίηση (Normalise).....	73
6.2.5	Εξομάλυνση (smoothing).....	74
6.3	Ανάλυση 1ου επιπέδου (1st level analysis).....	75
6.3.1	Προσδιορισμός, επανεξέταση και εκτίμηση του μοντέλου.....	75
6.3.2	Παρουσίαση ενεργοποιήσεων.....	79
6.3.2.1	Διαχειριστής αντίθεσης (Contrast manager).....	79
6.3.2.2	Κατώφλι (Threshold).....	80
6.3.2.3	Εξαγωγή στοιχείων από τους στατιστικούς πίνακες.....	81
6.3.2.4	Απεικόνιση των ενεργοποιήσεων σε ένα voxel.....	82
6.3.2.5	Επικάλυψη (Overlays).....	84
7	Συμπεράσματα.....	87
8	Βιβλιογραφία.....	88

1. Εισαγωγή

1.1 Αντικείμενο της εργασίας

Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει δώσει τη δυνατότητα με τις σύγχρονες μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους να πραγματοποιείται τόσο η ανατομική όσο και η λειτουργική μελέτη του εγκεφάλου.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα επικεντρώσουμε τη προσοχή μας στη Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI). Η fMRI είναι μία μέθοδος απεικόνισης που παράγει δεδομένα τεσσάρων διαστάσεων (4D) και καταγράφει τις διαφορές σε ένα σήμα που είναι εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος (Blood Oxygen Level Dependent). Μας δίνει την δυνατότητα να αξιολογήσουμε την μεταβολική δραστηριότητα, να χαρτογραφήσουμε λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου και να εντοπίσουμε τη λειτουργική συνδεσιμότητα.

Τα δεδομένα fMRI αποκτώνται είτε όταν ο εξεταζόμενος εκτελεί μία γνωστική εργασία (task-based fMRI) είτε όταν βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI). Στην παρούσα εργασία επιλέγουμε να ασχοληθούμε με task-based δεδομένα τα οποία, όπως προαναφέρθηκε, προκύπτουν μέσα από την εκτέλεση γνωστικών εργασιών. Πιο συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ο εγκέφαλος σαρώνεται πολλές φορές και η ενεργοποίηση ορισμένων ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου καταγράφεται ως μεταβολή στη φωτεινότητα των λαμβανόμενων δεδομένων. Μέσα από τη συλλογή και την κατάλληλη ανάλυση των καταγεγραμμένων δεδομένων, δύναται να προσδιορίσουμε τις ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η χωροχρονική ανάλυση δεδομένων fMRI με τη χρήση του γενικού γραμμικού μοντέλου. Για την ανάλυση αυτή χρησιμοποιούμε το λογισμικό SPM (στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση).

Συγκεκριμένα ασχολούμαστε με το πρόβλημα καθορισμού των περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την ακοή. Ο σκοπός μας είναι να κατανοήσουμε τη σχέση κάποιας λειτουργίας (συγκεκριμένα της ακοής) με μία ή και περισσότερες εγκεφαλικές περιοχές.

1.2 Διάρθρωση της εργασίας

Στο 1^ο κεφάλαιο γίνεται μία εισαγωγή στην ανατομία και τις λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου καθώς επίσης και στη θεωρία που έχει αναπτυχθεί για την απεικόνιση του νευρικού συστήματος του εγκεφάλου, την νευροαπεικόνιση. Έπειτα ακολουθεί μία σύντομη αναφορά στις μεθόδους νευροαπεικόνισης και ορισμένα χαρακτηριστικά τους.

Στο 2^ο κεφάλαιο παρουσιάζεται η μέθοδος της Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI). Πιο συγκεκριμένα γίνεται μία συνοπτική παρουσίαση της έννοιας της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (MRI) και των αρχών βάσει των οποίων διέπεται. Στη συνέχεια περιγράφεται ο τρόπος με τον οποίο εφαρμόζεται η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Ουσιαστικά θα εξηγήσουμε θεωρητικά με ποιον τρόπο καταγράφονται τα δεδομένα του πειράματος που θα επεξεργαστούμε στη συνέχεια. Τέλος γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση της επεξεργασίας των δεδομένων fMRI.

Στο 3^ο κεφάλαιο παρουσιάζουμε τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να σχεδιαστεί ένα πείραμα με task-based δεδομένα και εξηγούμε τον τρόπο απόκτησης της απόκρισης BOLD.

Στο 4^ο κεφάλαιο εξηγούμε βήμα-βήμα την απαραίτητη προ-επεξεργασία των δεδομένων τα οποία συλλέγουμε από τη Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) έτσι ώστε να καταστούν κατάλληλα για να προχωρήσουμε στην κυρίως ανάλυση με το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο.

Στο 5^ο κεφάλαιο εξετάζεται μια συγκεκριμένη μέθοδος ανάλυσης των fMRI δεδομένων, το γενικό γραμμικό μοντέλο (General Lineal Model, GLM). Το GLM μοντελοποιεί τη χρονοσειρά ως γραμμικό συνδυασμό αρκετών διαφορετικών συνιστωσών σήματος και ελέγχει εάν η δραστηριότητα σε μια περιοχή του εγκεφάλου συσχετίζεται συστηματικά με οποιαδήποτε από αυτές τις γνωστές λειτουργίες εισόδου.

Στη συνέχεια στο 6^ο κεφάλαιο περιγράφεται το κύριο πρόβλημα. Θα παρουσιαστούν εκτενώς οι μέθοδοι και τα βήματα που έγιναν για την ανάλυση των fMRI δεδομένων με την Στατιστική Παραμετρική Χαρτογράφηση (SPM). Ειδικότερα η στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση (SPM) είναι μια στατιστική τεχνική που δημιουργήθηκε από τον Karl Friston για την εξέταση των διαφορών στην εγκεφαλική δραστηριότητα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια των πειραμάτων λειτουργικής νευροαπεικόνισης χρησιμοποιώντας τεχνολογίες νευροαπεικόνισης όπως fMRI ή PET. Σήμερα το αντίστοιχο λογισμικό αξιοποιείται ευρέως για την ανάλυση δεδομένων νευροαπεικόνισης (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Έπειτα, θα παρουσιαστούν συνοπτικά τα αποτελέσματα από τη συλλογή και την ανάλυση των δεδομένων, όπου μέσω της απεικόνισης καθίσταται δυνατή η ποιοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Έπειτα στο 7^ο κεφάλαιο γίνεται η ερμηνεία των αποτελεσμάτων και η εξαγωγή συμπερασμάτων.

Τέλος στο 8^ο κεφάλαιο παρατίθεται η βιβλιογραφία που χρησιμοποιήσαμε σε όλα τα κεφάλαια σε αλφαβητική σειρά για τη διευκόλυνση του αναγνώστη.

1.3 Ο εγκέφαλος

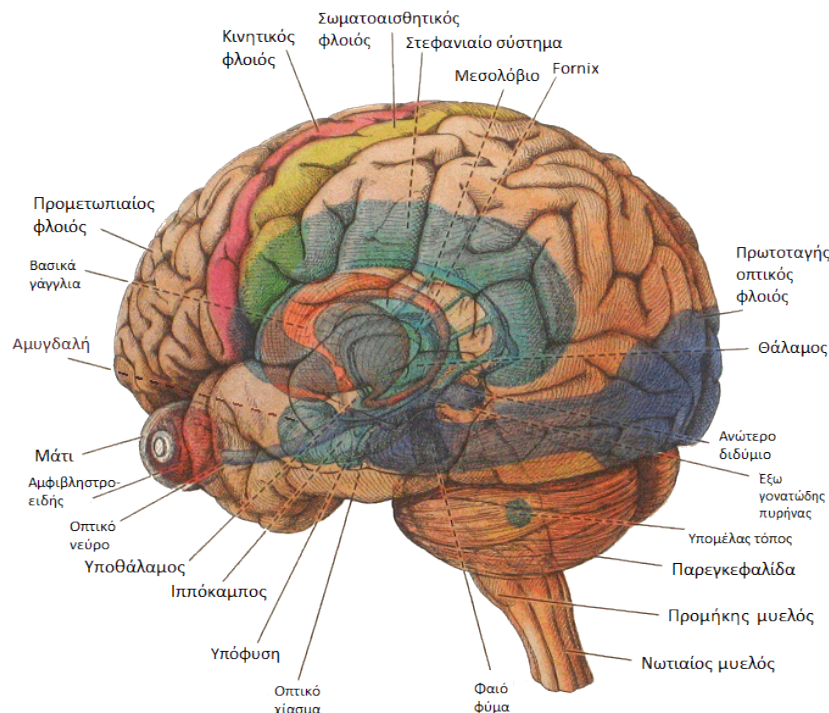
Ο εγκέφαλος αποτελεί το μεγαλύτερο και πολυπλοκότερο τμήμα του νευρικού μας συστήματος. Συλλέγει πληροφορίες από τα αισθητήρια όργανα και τα

νευρικά κύτταρα του σώματος. Ακολουθως, τα εγκεφαλικά κύτταρα επεξεργάζονται αυτές τις πληροφορίες, προκειμένου να αποφασίσουν και να εκτελέσουν τις απαραίτητες και κατάλληλες ενέργειες. Τα εγκεφαλικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να εκτελούν πολλαπλές ενέργειες εκατομμύρια φορές ανά δευτερόλεπτο.

Όντας κομμάτι του νευρικού συστήματος, ο εγκέφαλος αποτελείται από νευρικά κύτταρα τα οποία ονομάζονται νευρώνες. Οι νευρώνες έχουν σχεδιαστεί για τη μετάδοση πληροφοριών τόσο μεταξύ τους, όσο και προς τα άλλα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού μέσω ηλεκτρικών και χημικών ωθήσεων. Γι' αυτό το λόγο οι νευρώνες έχουν μεγάλο μήκος, για να μπορούν δηλαδή να μεταφέρουν τις πληροφορίες – μηνύματα στα υπόλοιπα κύτταρα έγκαιρα. Για παράδειγμα εάν τεντώσουμε ένα μόνο νευρικό κύτταρο, αυτό μπορεί να φτάσει ακόμα και το ένα μέτρο σε μήκος. Τα συγκεκριμένα κύτταρα σχηματίζουν ένα πυκνό δίκτυο στον εγκέφαλο που μεταδίδει και επεξεργάζεται ταχύτατα τις πληροφορίες.

1.3.1 Ανατομία του εγκεφάλου

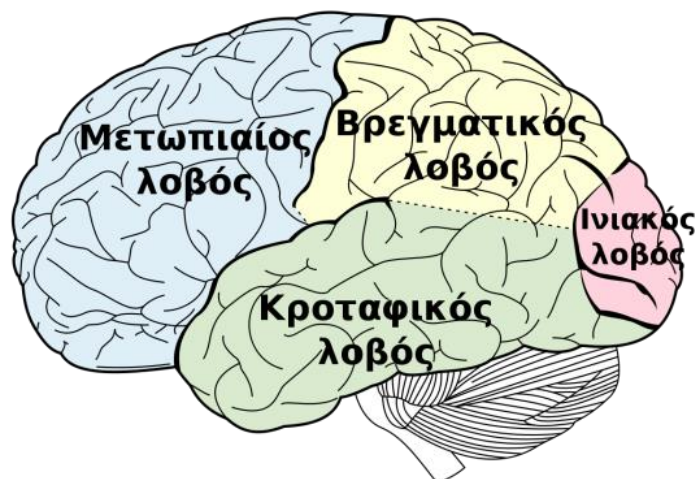
Ο εγκέφαλος (Εικόνα 1.1) αποτελείται από τους νευρώνες (νευρικά κύτταρα) και τα νευρόγλια (υποστηρικτικά κύτταρα). Αποτελείται επίσης από τη λευκή και φαιά ουσία. Η φαιά ουσία αποτελείται κυρίως από τα κυτταρικά σώματα των νευρών και είναι συγκεντρωμένη στον εγκεφαλικό φλοιό, στους πυρήνες και στα βασικά γάγγλια. Η λευκή ουσία αποτελείται από τους νευρίτες, οι οποίοι σχηματίζουν οδούς που συνδέουν τμήματα του εγκεφάλου μεταξύ τους και με τον νωτιαίο μυελό (Moore et al., 2013).



Εικόνα 1.1: Η ανατομία του εγκεφάλου. Πηγή: neurophysiologyofbehavior.wikispaces.com

Τα κύρια τμήματα του εγκεφάλου είναι:

- **Ο εγκεφαλικός φλοιός** είναι το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου και αποτελείται από δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια είναι τα δύο τμήματα στα οποία χωρίζεται μορφολογικά αλλά και από άποψη λειτουργιών ο ανθρώπινος εγκέφαλος. Τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια συνδέονται με μία πλατιά ταινία νευρικών ινών που ονομάζεται μεσολόβιο. Αποτελούνται από τα βασικά γάγγλια, τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή, και περιβάλλονται από το φλοιό, ο οποίος έχει εξαιρετική σημασία για τον άνθρωπο αφού εκεί εδράζονται οι ανώτερες ψυχολογικές λειτουργίες.
- Η **παρεγκεφαλίδα** βρίσκεται στο πίσω μέρος εγκεφάλου πίσω από τον ινιακό λοβό. Είναι υπεύθυνη για τον συντονισμό και την ισορροπία και τον έλεγχο των λειτουργιών στην ίδια πλευρά του εγκεφάλου.
- Το **εγκεφαλικό στέλεχος** (προμήκης μυελός, γέφυρα και μεσεγκέφαλος). Ελέγχει ακούσιες λειτουργίες απαραίτητες για τη ζωή, όπως τη λειτουργία της καρδιάς και της αναπνοής.
- **Οι μήνιγγες**. Αυτές είναι οι μεμβράνες που περιβάλλουν και προστατεύουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Υπάρχουν τρία στρώματα μηνίγγων: η σκληρή (εξωτερικά), η υπαραχνοειδής (μεσαία) και η χοριοειδής μήνιγγα (εσωτερικά).
- **Οι κοιλίες του εγκεφάλου**. Οι κοιλίες είναι γεμάτες με εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οποίο σχηματίζεται από τα χοριοειδή πλέγματα στα τοιχώματα και τις οροφές των κοιλιών.



Εικόνα 1.2: Οι λοβοί του εγκεφάλου. Πηγή: Wikipedia, https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%B5%CF%84%CF%89%CF%80%CE%B9%CE%B1%CE%AF%CE%BF%CF%82_%CE%BB%CE%BF%CE%B2%CF%8C%CF%82

1.3.2 Λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου

Ο φλοιός κάθε εγκεφαλικού ημισφαιρίου διαιρείται σε τέσσερις ανατομικές ανεξάρτητες περιοχές ή λοβούς: το μετωπιαίο, το βρεγματικό, τον κροταφικό και τον ινιακό (εικόνα 1.2). Κάθε λοβός είναι υπεύθυνος για διάφορες λειτουργίες και βρίσκεται σε στενή συνεργασία με τις άλλες περιοχές του φλοιού. Η “αποκρυπτογράφηση” της λειτουργίας του εγκεφάλου και του ρόλου που παίζουν οι διάφορες περιοχές του δεν έχει ολοκληρωθεί. Με βάση τα μέχρι τώρα γνωστά δεδομένα διακρίνουμε τις εξής ανατομικές περιοχές ή λοβούς (εικόνα 1.3) :

Μετωπιαίος Λοβός (Frontal Lobe): συνδέεται με την αιτιολογία, το σχεδιασμό, τα μέρη του λόγου, της κίνησης, τα συναισθήματα και την επίλυση προβλημάτων.

Βρεγματικός Λοβός (Parietal Lobe): συνδέεται με την κίνηση, τον προσανατολισμό, την αναγνώριση και την αντίληψη των ερεθισμάτων.

Κροταφικός Λοβός (Temporal Lobe): συνδέεται με την αντίληψη και την αναγνώριση των ακουστικών ερεθισμάτων (Binder et al., 2000), την μνήμη και την ομιλία.

Ινιακός Λοβός (Occipital Lobe): συνδέεται με την οπτική επεξεργασία.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση δείχνει πως όταν ένα άτομο εκτελεί μια συγκεκριμένη ενέργεια, ενεργοποιούνται (συγκεκριμένες) περιοχές του εγκεφάλου. Αυτές οι περιοχές ενδέχεται να παίζουν σημαντικό ρόλο για τον εντοπισμό των νευρώνων που συμβάλλουν στη συμπεριφορά.

Κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο των αισθητικών και κινητικών λειτουργιών της αντίθετης πλευράς του σώματος. Δηλαδή, το αριστερό ημισφαίριο ελέγχει τις κινήσεις του δεξιού μέρους του σώματος, ενώ αντίστοιχα το δεξιό ημισφαίριο ελέγχει τις κινήσεις του αριστερού μέρους του σώματος.

Η λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου συνεχίζει να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα, καθώς η έρευνα συνεχίζεται για να κατανοήσουμε πιο ολόπλευρα τη λειτουργία του εγκεφάλου.



Εικόνα 1.3: Περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με συγκεκριμένες λειτουργίες. Πηγή: <http://www.mentalware.gr/omicron-epsilongammakappaepsilonphialphalambdaomicronsigma-sigmaomicronupsilon.html>

1.4 Μέθοδοι νευροαπεικόνισης

Με τον όρο «νευροαπεικόνιση» αναφερόμαστε στη χρήση διαφόρων τεχνικών για την έμμεση ή άμεση απεικόνιση της δομής ή λειτουργίας του νευρικού συστήματος του εγκεφάλου *in vivo*. Διακρίνεται (Allen et al., 2008):

- την «δομική νευροαπεικόνιση» η οποία αφορά την απεικόνιση της δομής του νευρικού συστήματος και χρησιμοποιείται για τη διάγνωση των - μεγάλης κλίμακας - ενδοκρανιακών νόσων (όπως όγκων) και τραυματισμών.
- τη «λειτουργική νευροαπεικόνιση» η οποία χρησιμοποιείται για τη διάγνωση διαταραχών μεταβολισμού και ομοιόστασης, βλαβών σε λεπτότερη κλίμακα (όπως η νόσος Alzheimer). Αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στη γνωστική νευροεπιστήμη, τη γνωστική ψυχολογία, τη νευροψυχολογία και την κοινωνική νευροεπιστήμη.

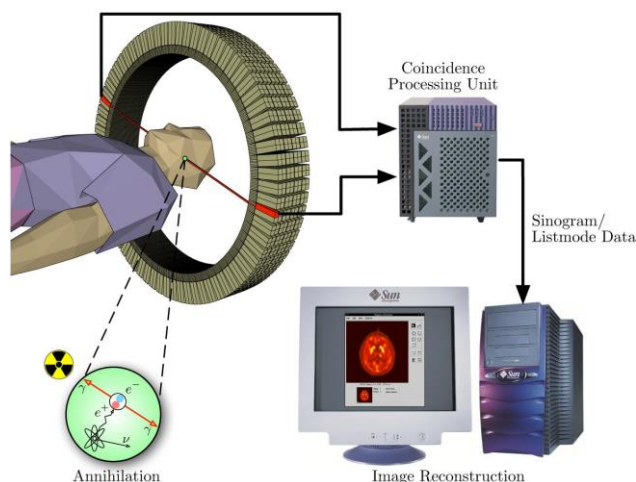
Στην παρούσα εργασία ασχολούμαστε με τη λειτουργική νευροαπεικόνιση, η οποία αναφέρεται στη χρήση της τεχνολογίας νευροαπεικόνισης για να «φωτίσουμε» μια πτυχή της λειτουργίας του εγκεφάλου, ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητή η συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου και στην εκτέλεση συγκεκριμένων πνευματικών ή σωματικών λειτουργιών. Οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι λειτουργικής νευροαπεικόνισης είναι (Hagoort, 2003):

- η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)
- η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI)
- το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG)
- το μαγνητικό εγκεφαλογράφημα (MEG)

Οι μέθοδοι λειτουργικής απεικόνισης μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες με βάση τις αιμοδυναμικές (PET και fMRI) και ηλεκτροφυσιολογικές (EEG, MEG) μετρήσεις που χρησιμοποιούν για την μελέτη της νευρωνικής δραστηριότητας. Η PET και η fMRI μετράνε έμμεσα την νευρωνική δραστηριότητα στον εγκέφαλο με απεικόνιση των αλλαγών στην τοπική εγκεφαλική αιματική ροή. Το EEG και το MEG αφορούν την καταγραφή των ηλεκτρικών ρευμάτων ή μαγνητικών πεδίων.

Με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) χημικές ουσίες ραδιενεργά σημασμένες εισάγονται στην κυκλοφορία του αίματος και αισθητήρες μετράνε την εκπομπή ραδιενέργειας σε κάθε τμήμα του εγκεφάλου κατά τις διάφορες συνθήκες. Η μέθοδος αυτή εντοπίζει και ποσοτικοποιεί την ακτινοβολία (η οποία προέρχεται από την εξουδετέρωση ποζιτρονίων –ηλεκτρονίων) που εκπέμπεται από το σώμα από ορισμένες ομάδες ραδιενεργών ισοτόπων (εκπομπών ποζιτρονίων) όπως φαίνεται στην εικόνα 1.4. Επιτρέπει τη δημιουργία τρισδιάστατων εικόνων, όπου η ένταση της εικόνας είναι ανάλογη του αριθμού εξουδετερώσεων που ανιχνεύονται σε κάθε διάστημα σάρωσης (Brown & Hagoort, 2004). Τέλος από έναν ασθενή

μπορούμε να αποκτήσουμε έως και 12 εικόνες, χωρίς να ξεπεραστούν οι τρέχουσες οδηγίες για τα επιτρεπτά όρια ακτινοβολίας στον ανθρώπινο οργανισμό. Η εικόνα 1.5 δείχνει ένα μηχάνημα PET.



Εικόνα 1.4: λειτουργία PET . Πηγή:

[http://mycourses.ntua.gr/courses/ECE1168/document/%D0%E1%F1%EF%F5%F3%E9%DC%F3%E5%E9%F2 %C1%EA%E1%E4. %B8%F4%EF%F5%F2 2017-2018/03 Image intro.pdf](http://mycourses.ntua.gr/courses/ECE1168/document/%D0%E1%F1%EF%F5%F3%E9%DC%F3%E5%E9%F2% C1%EA%E1%E4. %B8%F4%EF%F5%F2 2017-2018/03 Image intro.pdf)



Εικόνα 1.5: PET. Πηγή : docmed.gr

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Functional Magnetic Resonance Imaging) καταμετρά την αιμοδυναμική απόκριση που σχετίζεται με τη νευρωνική δραστηριότητα στον εγκέφαλο. Βασίζεται στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance) κατά το οποίο ένας πυρήνας μπορεί να απορροφήσει και να εκπέμψει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε μία συγκεκριμένη συχνότητα συντονισμού (resonant frequency) και

στη θεμελιώδη υπόθεση ότι αύξηση στην νευρωνική δραστηριότητα συμπίπτει με την αύξηση στην εγκεφαλική αιματική ροή (Kim et al., 1999). Αυτή τη διαδικασία θα περιγράψουμε εκτενώς στο επόμενο κεφάλαιο.

Οι νευροφυσιολογικές μέθοδοι μετρούν την νευρική δραστηριότητα άμεσα εκμεταλλευόμενοι το γεγονός ότι από απόσταση μερικές ομάδες νευρώνων ενεργούν ως ηλεκτρικά δίπολα (Kutas & Dale 1997). Αν τα μέλη μιας ομάδας νευρώνων προσανατολίζονται προς την ίδια γενική κατεύθυνση και πολώνονται ή αποπολώνονται συγχρόνως, οι μεμονωμένες διπολικές ροπές τους θα αθροίζονται και θα δημιουργούν ένα ηλεκτρομαγνητικό πεδίο που είναι δυνατόν να ανιχνευτεί έξω από το κεφάλι.

Το **μαγνητικό εγκεφαλογράφημα** (MEG) συνίσταται πρώτον, στην επιφανειακή καταγραφή της μαγνητικής ροής που προέρχεται από ενδοκυτταρικά ηλεκτρικά ρεύματα σε ενεργοποιημένες στήλες νευρικών κυττάρων, δεύτερον, στον υπολογισμό της θέσεως αυτών των στηλών (οι οποίες αποτελούν λειτουργικές μονάδες) σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και τρίτον στην προβολή τους πάνω σε ανατομικές (αξονικές ή μαγνητικές) τομογραφικές απεικονίσεις, γεγονός που καθιστά δυνατή, την αναγνώριση των ενεργοποιημένων εγκεφαλικών περιοχών (Hämäläinen et al., 1993). Στην εικόνα 1.6 αναπαριστάται μια διάταξη λήψης MEG.



Εικόνα 1.6: Διάταξη λήψης Μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (MEG). Πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetoencephalography>

1.5 Σύγκριση των μεθόδων

Κάθε μέθοδος έχει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και αξιοποιούνται ανάλογα με τις ανάγκες και τους σκοπούς της ερευνητικής εργασίας.

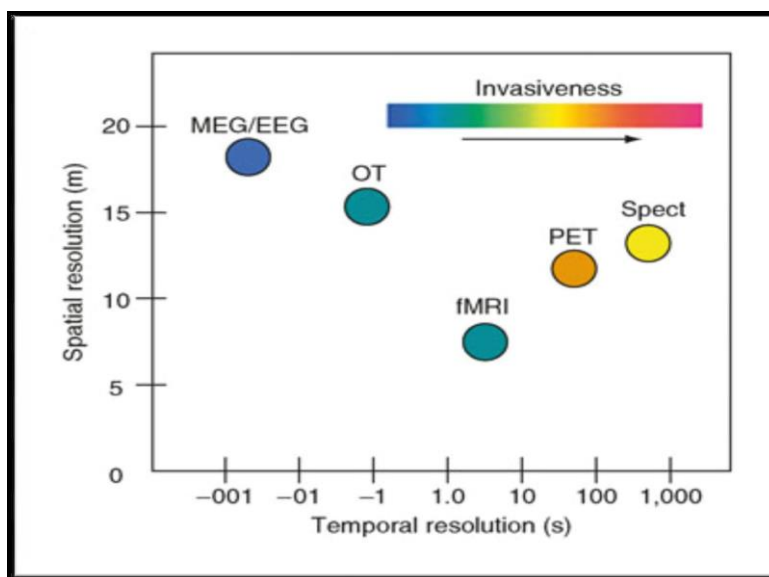
Για παράδειγμα, οι MEG και EEG καταγράφουν τις μαγνητικές ή ηλεκτρικές διακυμάνσεις που συμβαίνουν όταν μια ομάδα νευρώνων είναι ενεργή. Για αυτό το

λόγο είναι ιδανικές για τη μέτρηση του χρόνου στη πορεία των νευρωνικών εκδηλώσεων (της τάξεως των χιλιοστών του δευτερολέπτου) αλλά δεν είναι οι κατάλληλες στην μέτρηση της ακριβούς τοποθεσίας των ενεργοποιήσεων αυτών.

Αντίθετα οι PET και fMRI μετράνε τις αλλαγές στη ροή του αίματος κοντά σε μία ενεργοποίηση ενός πληθυσμού νευρώνων. Επειδή οι μετρήσιμες μεταβολές στο αίμα είναι αργές (της τάξης των δευτερολέπτων) (Cohen & Bookheimer, 1994), αυτές οι μέθοδοι υστερούν στην χρονική ανάλυση, αλλά είναι γενικά καλύτερες στη χωρική ανάλυση. Συμπερασματικά η MEG έχει υψηλή χρονική ανάλυση (~1 ms), αλλά περιορισμένη χωρική ανάλυση (δεν εντοπίζει με μεγάλη ακρίβεια την ακριβή τοποθεσία). Η fMRI αντίθετα έχει καλή χωρική ανάλυση (~1-2 χιλιοστά μέγεθος pixel), αλλά πολύ χαμηλότερη ανάλυση χρόνου (~ 1 sec). Τα παραπάνω χαρακτηριστικά των διάφορων τεχνικών νευροαπεικόνισης αποτυπώνονται στις εικόνες 1.7 και 1.8.

Μη επεμβατική καταγραφή εγκεφαλικής δραστηριότητας	Αιμοδυναμικές Τεχνικές	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET)	Καλή χωρική ανάλυση (<1mm)
		Μαγνητική Απεικόνιση (fMRI)	Κακή χρονική ανάλυση (περίπου 1sec)
	Ηλεκτρομαγνητικές Τεχνικές	Ήλεκτρο-εγκεφαλογράφημα (EEG)	Μέτρια χωρική ανάλυση (<1cm)
		Μαγνητο-εγκεφαλογράφημα (MEG)	Καλή χρονική ανάλυση (περίπου 1 ms)

Εικόνα 1.7: Διάφοροι μέθοδοι νευροαπεικόνισης και ορισμένα χαρακτηριστικά τους. Πηγή : <https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/LIT1901>



Εικόνα 1.8: Η χωρική και χρονική ανάλυση διάφορων μεθόδων νευροαπεικόνισης. Πηγή: <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fphy.2013.00001/full>

2. Εφαρμογή της Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στη Μελέτη Εγκεφαλικής Δραστηριότητας

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο εξετάζουμε τον τρόπο με τον οποίο προέκυψαν τα δεδομένα fMRI που χρησιμοποιούμε στην ανάλυση μας. Η γνώση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί η διαδικασία απόκτησης των δεδομένων μας υποδεικνύει τις μεθόδους προ-επεξεργασίας και επεξεργασίας τους. Ταυτόχρονα μας θέτει συγκεκριμένα όρια για τα επιστημονικά ερωτήματα που μπορούμε να απαντήσουμε αξιοποιώντας αυτά τα δεδομένα.

Προφανώς η φύση των δεδομένων επιβάλλεται να είναι γνωστή όταν γίνεται χρήση μεθόδων βασισμένων σε μοντέλα τα οποία επιδιώκουμε να ελέγξουμε ως προς την αξιοπιστία και την αληθοφάνεια τους.

2.1 Φαινόμενο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

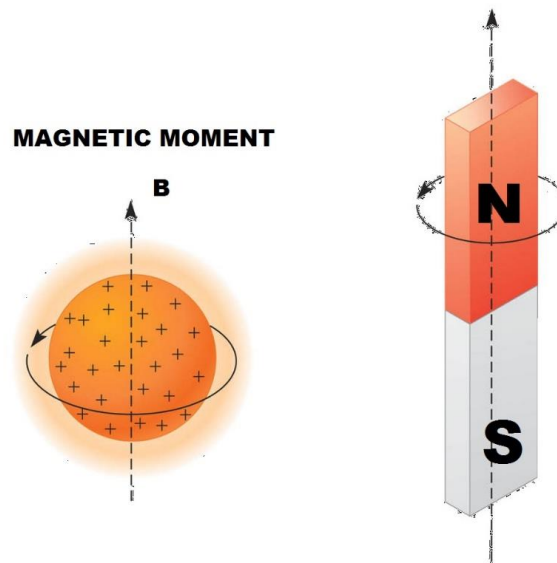
Μερικοί ατομικοί πυρήνες παρουσιάζουν ενδογενείς μαγνητικές ιδιότητες (ιδιοστροφορμή σπιν - spin)¹, όπως αναπαριστάται στη εικόνα 2.1, και μπορούν να αλληλεπιδρούν με ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μέσω ενός φαινομένου που ονομάζεται συντονισμός. Οι πυρήνες που έχουν σπιν διαφορετικό του 0 εμφανίζουν μαγνητική ροπή. Σε τυπικές συνθήκες ο πυρήνας του ατόμου είναι τυχαία οριοθετημένος, οι πυρήνες στο σώμα έχουν τυχαίες κατευθύνσεις και η συνολική μαγνήτιση του σώματος είναι 0, εφόσον οι περιστροφές στις διάφορες κατευθύνσεις ακυρώνουν η μία την άλλη.

Ο κυλινδρικός σωλήνας του MRI σκάνερ (Εικόνα 2.2) έχει στο εσωτερικό του έναν πανίσχυρο ήλεκτρο-μαγνήτη. Ένα τυπικό ερευνητικό σκάνερ τέτοιου τύπου έχει ένα μαγνητικό πεδίο στα 3 Tesla (T), περίπου 50,000 φορές μεγαλύτερο από το βαρυτικό πεδίο της γης². Το μαγνητικό πεδίο μέσα στο σκάνερ επηρεάζει το

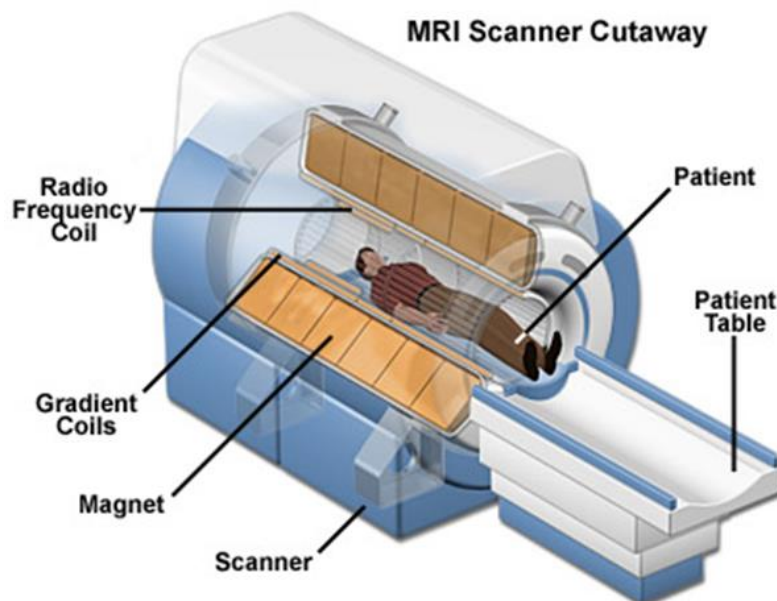
1. Μόνο πυρήνες με μονό αριθμό πρωτονίων παρουσιάζουν μαγνητική δραστηριότητα, όπως τα ισότοπα του υδρογόνου H, του άνθρακα C, του νατρίου, Na κλπ

2. Πριν από 15 χρόνια, η τυπική ισχύς πεδίου που χρησιμοποιούνταν στην έρευνα fMRI ήταν 1,5Tesla (T), ενώ το πρότυπο σήμερα είναι 3T. Ακόμα κι έτσι, ένας αριθμός των ερευνητικών κέντρων διαθέτουν σαρωτές σαφώς ισχυρότερους από αυτό (π.χ. πάνω από 10 T). Μερικά από αυτά χρησιμοποιούνται με ανθρώπινα υποκείμενα, αλλά πολλά χρησιμοποιούνται μόνο για έρευνα σε ζώα (Ashby, 2011)

μαγνητικό πυρήνα των ατόμων. Υπό την επιρροή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου ο πυρήνας ευθυγραμμίζεται με την κατεύθυνση του πεδίου.

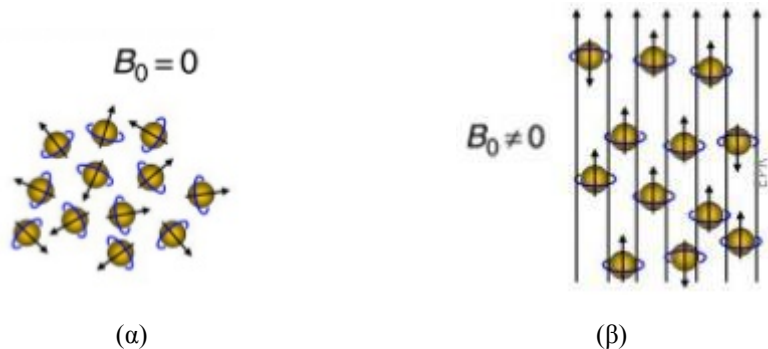


Εικόνα 2.1: Μαγνητικό πεδίο πρωτονίου. Πηγή: <https://mrimaster.com/physics%20intro.html>



Εικόνα 2.2: Αναπαράσταση ενός MRI Scanner. Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/299512554_fig2_Figure-9-a-MRI-Scanner-Cutaway-b-MRI-Scanner-Gradient-Magnets-MRI-A-Guided-Tour

Όταν λοιπόν θέσουμε πρωτόνια εντός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, επιβαλλόμενου από εμάς, εκείνα στρέφονται έτσι ώστε να γίνει παράλληλο το ίδιο μαγνητικό τους πεδίο με το εξωτερικό, είτε ομόρροπο (αυτό συμβαίνει στα περισσότερα καθώς απαιτεί λιγότερη ενέργεια) είτε αντίρροπο (Schild, 1990), όπως φαίνεται στην εικόνα 2.3.

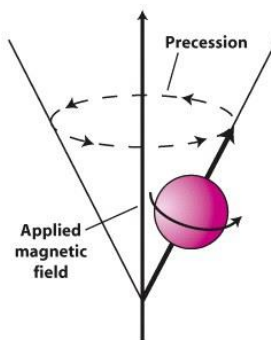


Εικόνα 2.3 : (α) Προσανατολισμός των σωματιδίων πριν την εφαρμογή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. (β) Προσανατολισμός των σωματιδίων μετά την εφαρμογή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Πηγή: www.biomig.ntua.gr

Η κίνηση που εκτελούν είναι γυροσκοπική/μεταπτωτική³ (αλλάζει δηλαδή ο προσανατολισμός του άξονα περιστροφής, εικόνα 2.4), με τη συχνότητα της να εξαρτάται από την ένταση του εξωτερικά επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου και δίνεται από την εξίσωση *Larmor* (Hand & Finch, 1998):

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.1)$$

Όπου έχουμε: ω_0 την συχνότητα της κίνησης (Hz), B_0 την ένταση του εξωτερικά επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου (T) και γ τον γυρομαγνητικό λόγο. Το γ διαφέρει για διαφορετικά άτομα⁴, είναι δηλαδή χαρακτηριστικό του κάθε ατόμου.



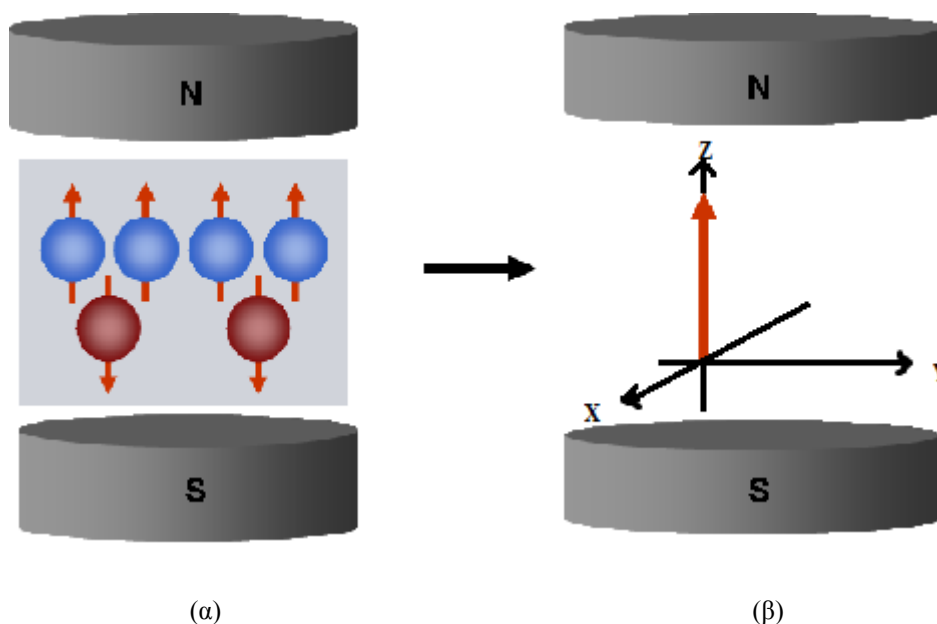
Εικόνα 2.4: Γυροσκοπική κίνηση πρωτονίου. Πηγή: <https://sites.duke.edu/apep/module-3-alcohol-cell-suicide-and-the-adolescent-brain/explore-more/mri-the-dance-of-the-whirling-protons/>

Όσο περισσότεροι πυρήνες προσανατολίζονται προς την κατεύθυνση που είναι παράλληλη προς το μαγνητικό πεδίο, το αντικείμενο μέσα στον τομογράφο, γίνεται ελαφρώς μαγνητισμένο (εικόνα 2.5) Ο μαγνητισμός του αντικειμένου μέσα στο πεδίο συμβολίζεται με κεφαλαίο M , το οποίο μπορεί να θεωρηθεί ως ένα διάνυσμα με κατεύθυνση και μήκος. Οι συνιστώσες του διανύσματος είναι διαμήκεις,

3. Ουσιαστικά λόγω τυχαίας κίνησης, συγκρούσεων, αδράνειας τα spin δεν ευθυγραμμίζονται με τον άξονα του B αλλά περιστρέφονται γύρω του.

4. διαφέρει και για διαφορετικά ισότοπα του ίδιου ατόμου

προσανατολισμένες στην κατεύθυνση του μαγνήτη (άξονας z), και εγκάρσιες προσανατολισμένες κάθετα στο βασικό μαγνητικό πεδίο (επίπεδο xy). Ο πυρήνας συνεχίζει να περιστρέφεται αλλά τώρα οι κατευθύνσεις δεν είναι τυχαίες. Αν και τα άτομα έχουν την κατεύθυνση του πεδίου και περιστρέφονται γύρω από τον άξονά του, κάθε άτομο περιστρέφεται με διαφορετική φάση. Το αποτέλεσμα αυτών των διαδικασιών είναι ότι το μαγνητικό πεδίο στην εγκάρσια κατεύθυνση είναι σχεδόν 0 και ο συνολικός μαγνητισμός M , ο οποίος προκύπτει από το διανυσματικό άθροισμα της μαγνήτισης των επιμέρους ατόμων, είναι παράλληλος με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο (διαμήκης μαγνήτιση) (Schild, 1990). Όσο πιο δυνατό είναι το μέτρο του πεδίου τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός ευθυγράμμισης.



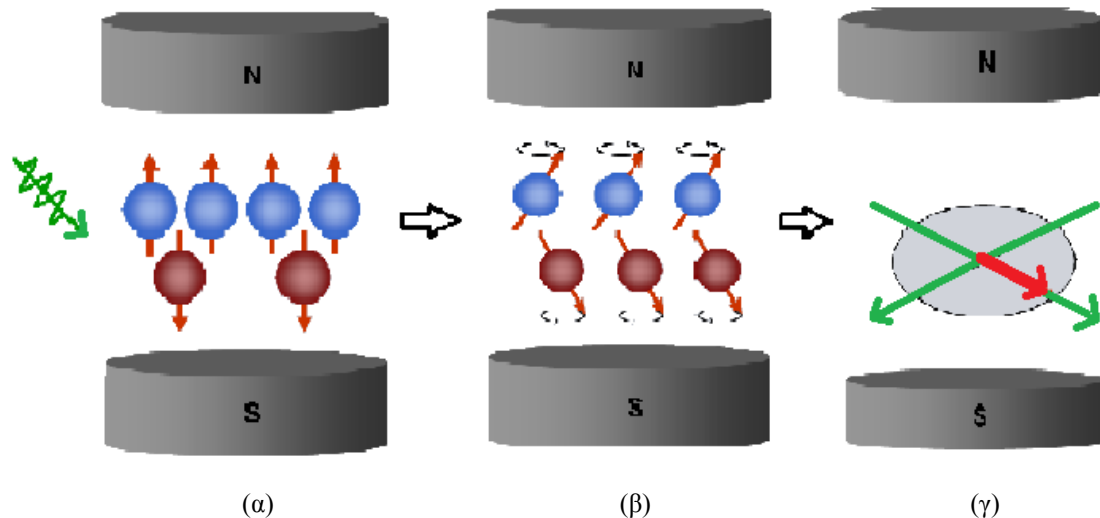
Εικόνα 2.5: (α) προσανατολισμός των πυρήνων στην διεύθυνση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. (β) Διάνυσμα διαμήκους μαγνήτισης M_z . Πηγή: <https://mrimaster.com/physics%20intro.html>

Αυτό θα θέλαμε να μετρήσουμε, αλλά είναι παράλληλο με το εξωτερικό, συνεπώς θα προσπαθήσουμε να μετρήσουμε μια κάθετη συνιστώσα του ως εξής:

Όπως γνωρίζουμε από το φαινόμενο NMR, αν προκαλέσουμε κάποια ραδιοκύματα με συγκεκριμένη συχνότητα ίση με τη συχνότητα συντονισμού (resonant frequency, που είναι ανάλογη με τη δύναμη του μαγνητικού πεδίου) για κάθε πυρήνα, τότε αυτός μπορεί να τα απορροφήσει. Όταν ωστόσο σταματήσουμε την εκπομπή εκείνος μπορεί να εκπέμψει πίσω σαν μία ηχώ (αυτός είναι ο λόγος που συνήθως ένας fMRI σαρωτής λέγεται echo-planar) ραδιοκύματα με συχνότητα που βασίζεται στην δύναμη του μαγνητικού πεδίου.

Επομένως εισάγουμε επιπλέον ενέργεια στο σύστημα στη μορφή παλμών ραδιοσυχνότητας (RF pulses). Όταν ο RF παλμός είναι στη σωστή συχνότητα (συχνότητα συντονισμού ω_0), τα πρωτόνια απορροφούν ενέργεια και σταδιακά την απελευθερώνουν, επιστρέφοντας στην αρχική τους κατάσταση. Το παραπάνω έχει σαν αποτέλεσμα, μερικές από τις περιστροφές στη χαμηλής ενέργειας κατάσταση να διεγείρονται από τον RF παλμό, μεταπηδώντας στην υψηλότερης ενέργειας κατάσταση. Παράλληλα, τα πρωτόνια έρχονται σε φάση και δημιουργούν έτσι

εγκάρσια (transversal) μαγνήτιση κατά τον άξονα y (εικόνα 2.6). Όταν ο παλμός απενεργοποιείται, ενώ οι τροχιές μεταπίπτουν στην αρχική τους κατάσταση, τα διεγερμένα πρωτόνια εκπέμπουν ένα αδύνατο σήμα ραδιοσυχνότητας στην συχνότητα Larmor (με μικρές αποκλίσεις). Το αδύναμο εκπεμπόμενο σήμα RF το οποίο λαμβάνουμε είναι το σήμα μαγνητικού συντονισμού. Το εκπεμπόμενο σήμα ανιχνεύεται σε αντιστοιχία από τα RF πηνία μέσα στον μαγνητικό τομογράφο.

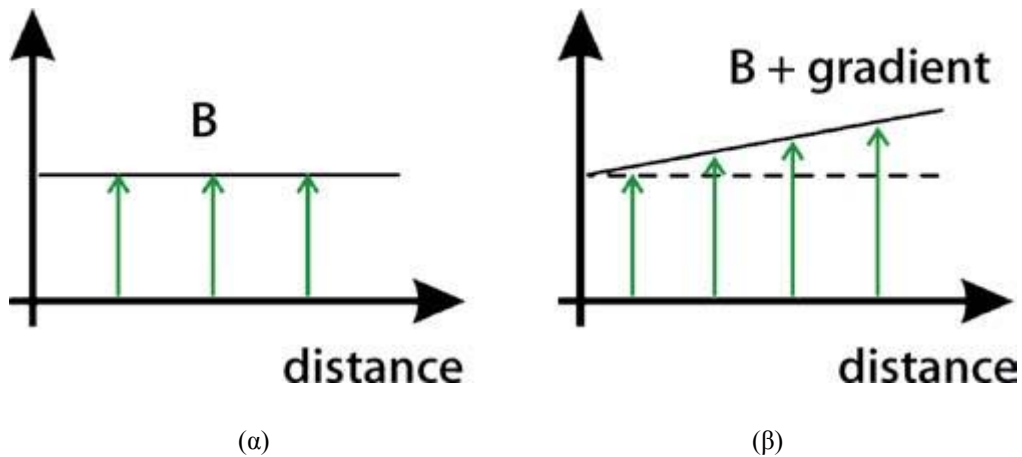


Εικόνα 2.6: (α) Εκπομπή παλμού. RF. (β) τα πρωτόνια έρχονται σε φάση (γ) εγκάρσια μαγνήτιση Πηγή: <https://mrimaster.com/physics%20intro.html>

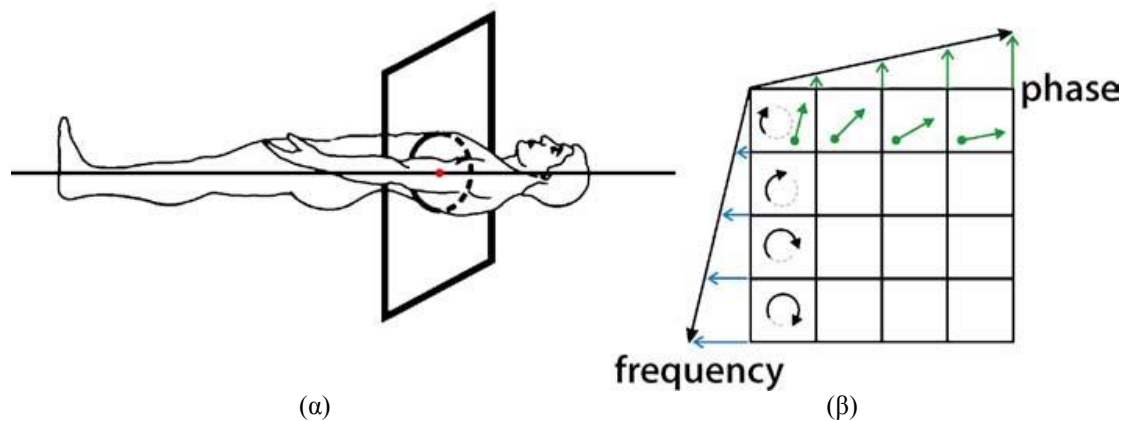
Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού εκμεταλλεύεται αυτές τις διπλές διαδικασίες απορρόφησης και επανεκπομπής (ή χαλάρωσης): εφαρμόζοντας τους RF παλμούς με κατάλληλο τρόπο, είναι πιθανό να ταυτοποιήσουμε μοναδικά την κάθε τοποθεσία στον χώρο που απεικονίζεται.

Σύμφωνα με την εξίσωση Larmor υπάρχει μονοσήμαντη αντιστοιχία μεταξύ της συχνότητας συντονισμού πρωτονίων και της έντασης του μαγνητικού πεδίου B . Επομένως εάν αναγκάσουμε το πεδίο B να αυξομειωθεί με ομαλό και συνεχή τρόπο κατά μήκος μιας γραμμής, τότε δημιουργούμε ένα εύρος συχνοτήτων συντονισμού και επιβάλλει σε πρωτόνια κατά μήκος αυτής της γραμμής να εκπέμπουν σήμα διαφορετικής συχνότητας (από το εύρος συχνοτήτων που έχουμε δημιουργήσει). (Ljunggren, 1983; Twieg, 1983). Το παραπάνω επιτυγχάνεται με την εφαρμογή ενός ασθενών στατικών μαγνητικών πεδίων που ονομάζονται βαθμιδωτά πεδία (gradient field). Τα βαθμιδωτά πεδία επιπροβάλλονται του B για μικρά χρονιά διαστήματα (Εικόνα 2.7, 2.8), έτσι ώστε να υπάρχει μια ομαλή, γραμμική μεταβολή (διαβάθμιση) του B κατά μήκος ενός προεπιλεγμένου άξονα. Αρχικά “χωρίζουμε” τον ασθενή σε τομές με το πεδίο επιλογής τομών. Κατόπιν εφαρμόζουμε το βαθμιδωτό πεδίο για την κωδικοποίηση της φάσης ή το βαθμιδωτό πεδίο προετοιμασίας (phase encoding ή preparation gradient), έτσι ώστε να δημιουργήσουμε αποκλίσεις ή διαφορές φάσης κατά μήκος ενός από τους άξονες της τομής που έχουμε επιλέξει. Το τελευταίο βαθμιδωτό πεδίο ενεργοποιείται στον εναπομείναντα ορθογώνιο άξονα, κατά το σχηματισμό της ηχούς, και διευρύνει το φάσμα των συχνοτήτων του σήματος που

εκπέμπει ο ασθενής από την προεπιλεγμένη τομή. Αυτό το πεδίο ονομάζεται πεδίο κωδικοποίησης της συχνότητας (frequency encoding) (Χρυσικόπουλος, 2011).



Εικόνα 2.7: (α) Σταθερή ένταση του μαγνητικού πεδίου B στο χώρο. (β) Η προσθήκη του βαθμιδωτού μαγνητικού πεδίου μεταβάλλει την ένταση του B με γραμμικό τρόπο κατά μήκος ενός προκαθορισμένου άξονα. Πηγή: Χρυσικόπουλος, 2011



Εικόνα 2.8: (α) Βαθμιδωτό πεδίο επιλογής τομής. Απομονώνει" ένα τμήμα του ατόμου (τομή) για επιλεκτική διέγερση. (β) Βαθμιδωτά πεδία κωδικοποίησης φάσης και κωδικοποίησης συχνότητας. Προκαλούν γραμμικές μεταβολές της φάσης και της συχνότητας αντίστοιχα στην προεπιλεγμένη τομή. Πηγή: Χρυσικόπουλος, 2011.

2.2 Οι χρόνοι T1, T2 και και T2*

Κατά τη διαδικασία όπου η RF ενέργεια εισχωρεί στο σύστημα, απορροφάται από τα πρωτόνια και εν συνεχεία απενεργοποιείται ο παλμός RF και τα πρωτόνια αρχίζουν να χαλαρώνουν, επιστρέφοντας στην κατάσταση ισορροπίας, υπάρχουν τρεις χρόνοι χαλάρωσης που σχετίζονται με την Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού. Αυτοί συμβολίζονται ως T_1 , T_2 και T_2^* .

Με την παύση του ραδιοπαλμού, σταδιακά τα πρωτόνια χάνουν θερμική ενέργεια προς το περιβάλλον και στρέφουν το μαγνητικό τους πεδίο ομόρροπα με το εξωτερικό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνεται και πάλι η διαμήκης μαγνήτιση.

Ορίζουμε ως χρόνο T_1 την χρονική διάρκεια μέχρι η διαμήκης μαγνήτιση να φθάσει στο 63% της αρχικής της τιμής.

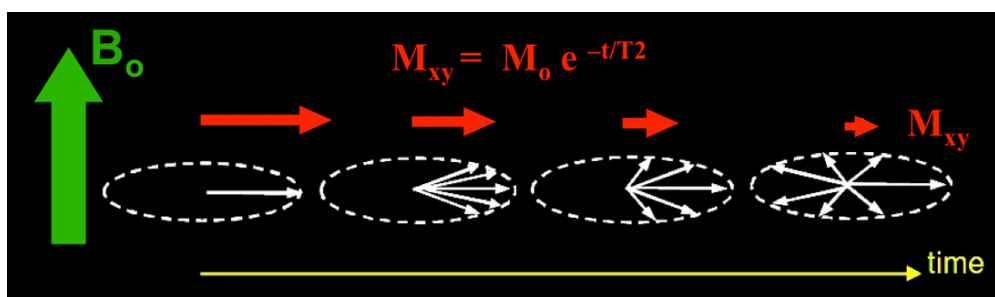
Η καμπύλη χαλάρωσης T_1 μπορεί να περιγραφεί από την εκθετική συνάρτηση $1 - e^{-t/T_1}$ όπου t είναι ο χρόνος που πέρασε. Αν M_0 είναι ο αρχικός μαγνητισμός, τότε M_z , το ποσό του διαμήκους μαγνητισμού σε χρόνο t , ύστερα από έναν παλμό διέγερσης, δίνεται από την εξίσωση:

$$M_z = M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.2)$$

Αντίστοιχα, όσον αφορά την εγκάρσια μαγνήτιση, ελλείψει ραδιοπαλμού, τα πρωτόνια βγαίνουν εκτός φάσης, λόγω ανομοιογένειας στον ιστό (εικόνα 2.9) και έτσι αυτή η συνιστώσα μειώνεται. Τον χρόνο που απαιτείται μέχρι να απωλέσει το 63% της αρχικής του τιμής τον ονομάζουμε χρόνο T_2 (Schild, 1990) (ουσιαστικά μετράει το πόσο γρήγορα οι πυρήνες εκπέμπουν ενέργεια μέχρι να επιτευχθεί και πάλι ισορροπία). Ο T_2 είναι ο εγκάρσιος, ή 'spin-spin', χρόνος χαλάρωσης. Μπορεί επίσης να περιγραφεί από την εκθετική συνάρτηση $- e^{-t/T_2}$ ή

$$M_{xy} = M_0 e^{-t/T_2} \quad (2.3),$$

όπου M_0 είναι ο αρχικός μαγνητισμός, και το M_{xy} είναι η μείωση του σήματος σε χρόνο t στο εγκάρσιο επίπεδο.



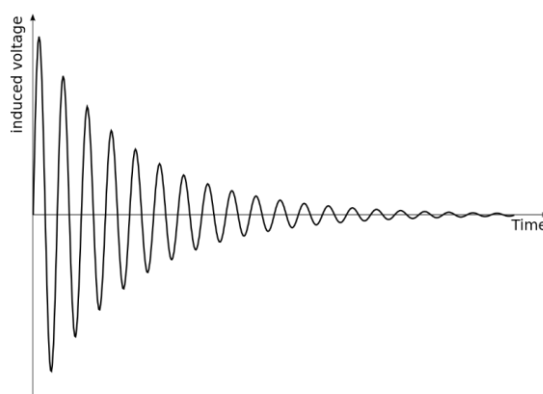
Εικόνα 2.9: Εγκάρσια χαλάρωση. Πηγή: <http://mriquestions.com/what-is-t2.html>

Οι τιμές T_1 , T_2 διαφέρουν για την φαιά ουσία (grey matter), τη λευκή ουσία (white matter), και τα εγκεφαλονωτιαία υγρά, και για μαγνήτες διαφορετικής ισχύος (Ashby, 2011). Γενικά, ο χρόνος T_1 είναι μεγαλύτερος από τον T_2 κατά τάξη μεγέθους και λόγω του ότι αφορούν διαφορετικά φαινόμενα, παρουσιάζουν διαφορετική συμπεριφορά ανάλογα με τον ιστό στον οποίο αναφερόμαστε. Ενδεικτικά, ο χρόνος T_1 αφορά ανταλλαγή θερμικής ενέργειας θα είναι μικρός όταν η εν λόγω ανταλλαγή γίνεται αποδοτικά. Αυτό συμβαίνει όταν η συχνότητα ταλάντωσης των γειτονικών μορίων είναι κοντά στην ω_0 . Αυτό ισχύει για λιπώδεις περιοχές, ενώ για υγρά όπου τα μόρια κινούνται γρήγορα, η διαδικασία είναι πιο χρονοβόρα. Αντίστοιχα, η γρήγορη κίνηση των μορίων στα υγρά δυσχεραίνει το να έλθουν εκτός φάσης αυξάνοντας έτσι τον χρόνο T_2 , ενώ το αντίθετο φαινόμενο έχουμε στις λιπώδεις περιοχές. Ο διαχωρισμός αυτός είναι πολύ σημαντικός για την διάγνωση καθώς παθόντες ιστοί συνήθως περιέχουν νερό, το οποίο ως υγρό έχει ιδιαίτερη επιρροή στους χρόνους T_1 και T_2 .

Με την παύση λοιπόν του σήματος, έχουμε σταδιακή αύξηση της διαμήκους συνιστώσας της μαγνήτισης και εκθετική μείωση της εγκάρσιας, η οποία όμως μας δίνει το ανιχνεύσιμο σήμα, ραδιοσυχνότητας στην συχνότητα Larmor (με μικρές

αποκλίσεις). Το αδύναμο εκπεμπόμενο σήμα RF το οποίο λαμβάνουμε είναι το σήμα μαγνητικού συντονισμού. Το σήμα αυτό φθίνει με την πάροδο του χρόνου και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (Free Induction Decay).

Ο T_2^* είναι ένας χρόνος χαλάρωσης που σχετίζεται με το φαινόμενο FID (εικόνα 2.10). Σε σύγκριση με τον T_2 ο T_2^* εξαρτάται από το εξωτερικό πεδίο, όπως και από τις αλληλεπιδράσεις 'spin-spin', δηλαδή, είναι συνάρτηση και της εξωτερικής (σχετικής με το μαγνήτη) και εσωτερικής (σχετικής με τον ιστό) ανομοιογένειας (Χρυσικόπουλος, 2011). Μαγνήτες με λιγότερο ομογενή πεδία έχουν υψηλότερες τιμές T_2^* άσχετα με τις τιμές T_2 . Επομένως, η T_2^* που αντιπροσωπεύει επίσης έναν ρυθμό μείωσης, είναι πάντα μικρότερη από την T_2 , εκτός αν επιτευχθεί τέλεια ομοιογένεια του βασικού μαγνητικού πεδίου.

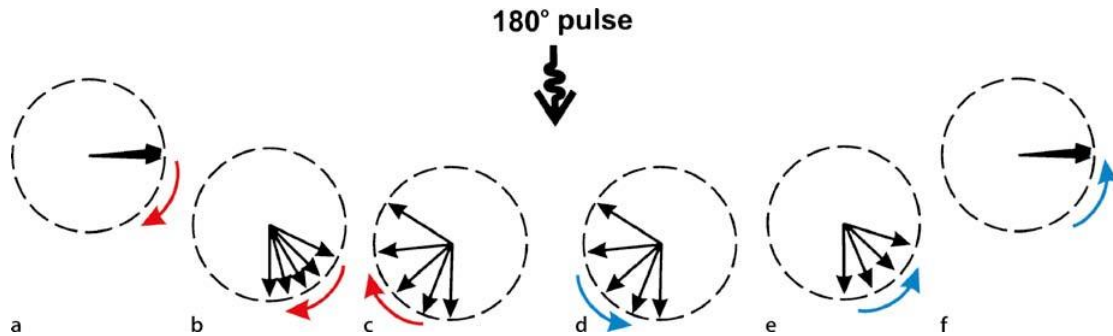


Εικόνα 2.10: Ελεύθερη επαγωγική απόσβεση. Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Free_induction_decay

Όπως τονίστηκε παραπάνω, ο χρόνος T_1 , διαφέρει ανάλογα με την σύσταση του ιστού και είναι σημαντικός για διαγνωστικούς λόγους. Πράγματι, με κατάλληλη χρήση των ραδιοπαλμών, μπορούμε να διαχωρίσουμε ιστούς ως εξής: Έστω ότι έχουμε δύο τέτοιους ιστούς με διαφορετική σύσταση. Αν διεγείρουμε τα πρωτόνια με δύο ραδιοπαλμούς με μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ τους, και οι δύο ιστοί θα έχουν ανακτήσει την διαμήκη μαγνήτισή τους. Αν όμως το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών παλμών (χρόνος TR) είναι μικρό και ο ρυθμός με τον οποίο ανακτούν την διαμήκη μαγνήτισή τους διαφέρει, κατά την εκπομπή του δεύτερου παλμού, η τελευταία θα παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των δύο ιστών τις οποίες καθιστούμε ανιχνεύσιμες με διαφορές στις εγκάρσιες μαγνητίσεις που θα προκύψουν από τον νέο παλμό. Καθώς εκμεταλλευόμαστε τις διαφορές στους χρόνους T_1 των δύο ιστών, οι απεικονίσεις αυτού του τύπου ονομάζονται εικόνες βεβαρημένες κατά T_1 .

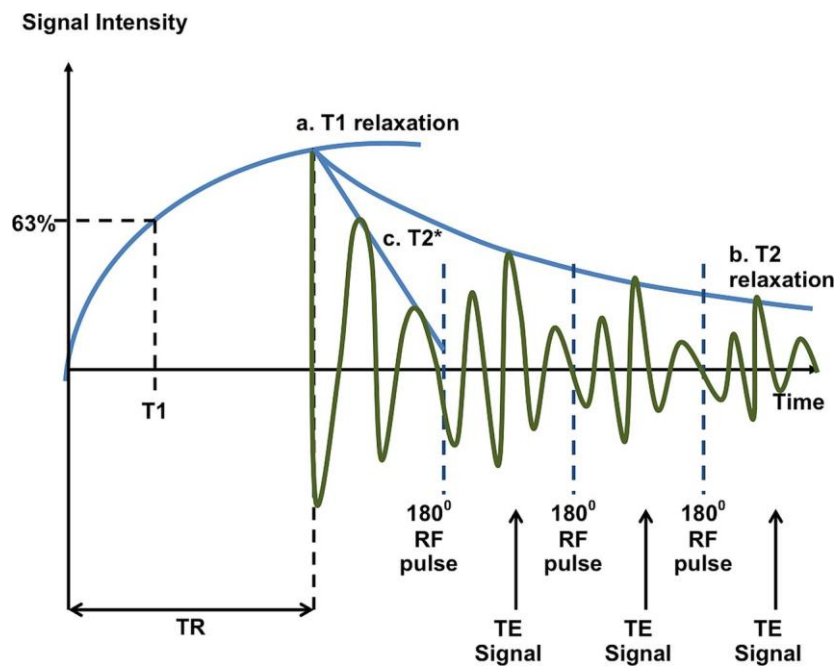
Ο μοναδικός ραδιοπαλμός που περιγράψαμε μέχρι τώρα είναι ο ονομαζόμενος παλμός 90 μοιρών καθώς μας οδηγεί από διάνυσμα μαγνήτισης κατά τον άξονα των z σε εγκάρσια μαγνήτιση επί του επιπέδου xy . Αντίστοιχα, παλμός 180 μοιρών, μπορεί να αντιστρέψει την κατεύθυνση (φορά) της περιστροφής των spin και αυτό το εκμεταλλευόμαστε ώστε να φέρουμε ξανά σε φάση τα πρωτόνια αφού αντιστρέφοντας τις κατευθύνσεις των διανυσμάτων γρηγορότερα περιστρεφόμενα πρωτόνια “προλαβαίνουν” τα βραδύτερα, με αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} , το οποίο ονομάζεται spin echo (εικόνα 2.11). Έτσι λοιπόν

με διαδοχικούς παλμούς 180 μοιρών επαναφέρουμε τα πρωτόνια σε φάση και έτσι εξαλείφουμε τις σταθερές εξωτερικές ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο (φαινόμενα T_2^*) που τα θέτουν εκτός φάσης. Παρ' όλα αυτά, η ένταση του σήματος τελικά μειώνεται λόγω μη σταθερών ανομοιογενειών εντός των ιστών (φαινόμενα T_2).



Εικόνα 2.11: Spin echo. Μετά την παύση του παλμού διέγερσης 90° έχουμε σταδιακή απώλεια συμφασικότητας των πυρήνων. Με τον παλμό επανεστίασης 180° αντιστρέφεται η φάση των spin. Επειδή η σχετική ταχύτητα των spin δεν αλλοιώνεται, τα spin συγκλίνουν σε συμφασικότητα μετά την πάροδο χρονικού διαστήματος TE. Πηγή: Χρυσικόπουλος, 2011

Η συνολική επίδραση των φαινομένων T_1 , T_2 και T_2^* στο σήμα φαίνεται στην εικόνα 2.12.

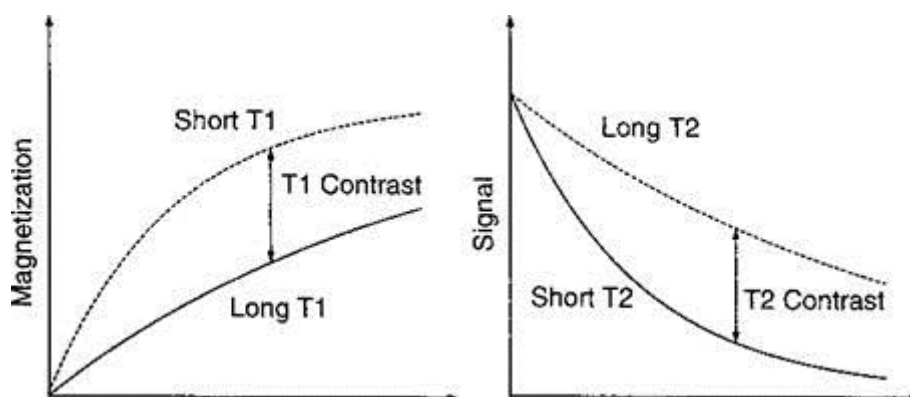


Εικόνα 2.12: Επίδραση φαινομένων T_1 , T_2 και T_2^* στο σήμα. Πηγή: Currie et al., 2013

Όταν λοιπόν η εικόνα μας είναι βεβαρημένη κατά T_2 , δηλαδή οι διαφορές στην απεικόνιση μεταξύ διαφορετικών ιστών οφείλονται σε διαφορές που αφορούν φαινόμενα T_2 , η καταγραφή του σήματος γίνεται όταν τα πρωτόνια έχουν ξαναέλθει σε φάση λόγω της χρήσης παλμού 180 μοιρών. Ο χρόνος από την έναρξη του πρώτου

παλμού (90 μοιρών) μέχρι την καταγραφή του σήματος ονομάζεται TE (time to echo) και το αντίστοιχο σήμα, SE (spin echo). Οι διαφοροποιήσεις των ιστών σε αυτό το πλαίσιο αυξάνονται με τον χρόνο, ταυτόχρονα όμως έχουμε και μείωση της συνολικής ισχύς του σήματος (λόγω φαινομένων T_2 τα οποία δεν είναι αντιμετωπίσιμα). Πρέπει συνεπώς να διατηρηθεί μία ισορροπία μεταξύ ισχυρού σήματος και ικανής διακριτικής ικανότητας μεταξύ ιστών.

Συνοψίζοντας, έχουμε δύο τρόπους να διαφοροποιούμε ιστούς στην απεικόνισή μας: Είτε μέσω της διαφοράς στον χρόνο T_1 (ρυθμίζουμε μέσω της παραμέτρου TR), είτε μέσω της διαφοράς στον χρόνο T_2 (ρυθμίζουμε μέσω της παραμέτρου TE). Παραθέτουμε ενδεικτικά τα σχετικά γραφήματα της έντασης σήματος συναρτήσει του χρόνου για ιστούς διαφορετικής σύστασης (εικόνα 2.13). Παρατηρούμε ότι ανάλογα με την επιλογή των παραμέτρων TR και TE , λαμβάνουμε σήμα διαφορετικής έντασης αλλά και διαφορετική αντίθεση μεταξύ των ιστών.

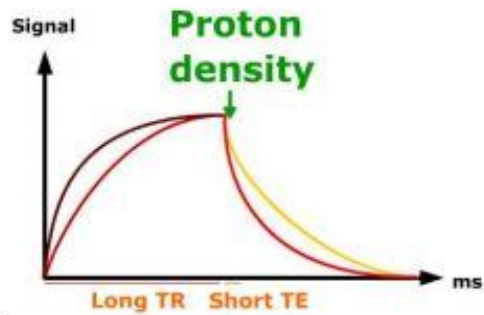


Εικόνα 2.13: Διαφορές στην απόκριση μεταξύ ιστών. Πηγή: <http://elektroarsenal.net/category/biomedical-engineering/page/28>

Προκειμένου να προβλέψουμε το σήμα που αντιστοιχεί σε μία ακολουθία παλμών, αρκεί να παραθέσουμε τις δύο καμπύλες. Μερικοί συνδυασμοί παραμέτρων είναι οι εξής⁵:

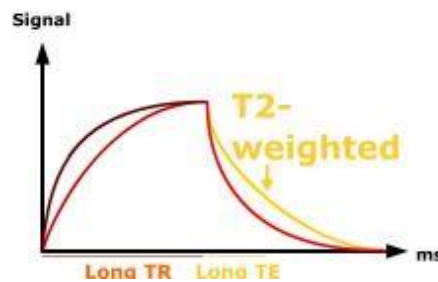
- ✓ Μεγάλο TR και μικρό TE (εικόνα 2.14): Δεν υπάρχει μεγάλη διακριτική ικανότητα λόγω φαινομένων T_1 καθώς η διαμήκης μαγνήτιση έχει ανακάμψει και στους δύο ιστούς, ενώ ταυτόχρονα δεν υπάρχει μεγάλη διακριτική ικανότητα λόγω φαινομένων T_2 καθώς δεν έχει παρέλθει αρκετός χρόνος ώστε οι καμπύλες να αποκλίνουν. Έτσι η εικόνα δεν είναι βεβαρυμένη ούτε κατά T_1 ούτε κατά T_2 και οι διαφορές στο σήμα οφείλονται μόνο στις διαφορετικές πυκνότητες των ιστών σε πρωτόνια (proton density).

5. Μικρό TR θεωρούμε το μικρότερο δυνατό T_1 , δηλαδή το πολύ $500ms$, ενώ μεγάλο θεωρείται ένα TR άνω των $1500ms$. Μικρό TE έχουμε κάτω από τα $30ms$ και μεγάλο πάνω από τα $80ms$.



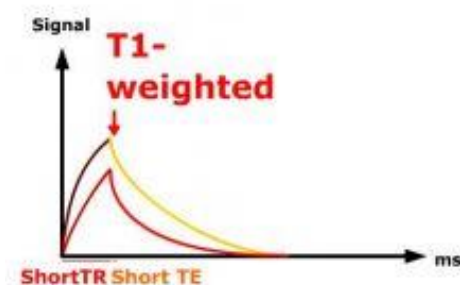
Εικόνα 2.14: Ακολουθία Proton Density. Πηγή: <http://www.cram.com/flashcards/physics-mri-signals-1-2112471>

- ✓ Μεγάλο TR και μεγάλο TE (εικόνα 2.15): Η εικόνα είναι βεβαρυμένη κατά T_2 καθώς οι αντίστοιχες καμπύλες έχουν αποκλίσει λόγω των αντίστοιχων φαινομένων.



Εικόνα 2.15: Βάρυνση κατά T_2 . Πηγή: <http://www.cram.com/flashcards/physics-mri-signals-1-2112471>

- ✓ Μικρό TR και μικρό TE (εικόνα 2.16): Η εικόνα είναι βεβαρυμένη κατά T_1 καθώς μόνο αυτά τα φαινόμενα έχουν επιδράσει.



Εικόνα 2.16: Βάρυνση κατά T_1 . Πηγή: <http://www.cram.com/flashcards/physics-mri-signals-1-2112471>

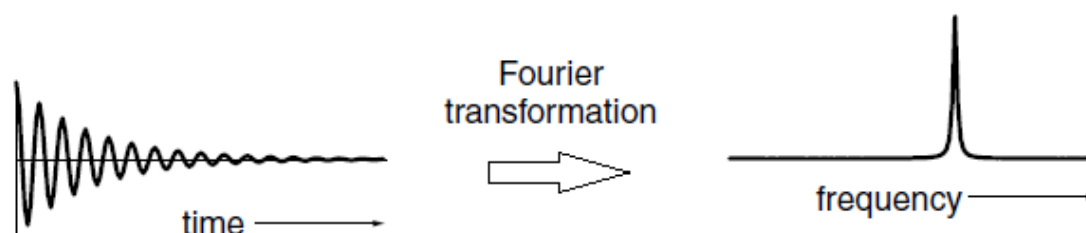
- ✓ Μικρό TR και μεγάλο TE: Αυτή η επιλογή παραμέτρων δεν ενδείκνυται καθώς το ήδη μικρό πρώτο σήμα με το πέρας του χρόνου TR θα εξασθενήσει ακόμη περισσότερο με την πάροδο μεγάλου χρόνου TE.

2.3 Ακολουθίες ταχείας απεικόνισης

Είναι σαφές ότι η εξέταση περισσότερων ατόμων (ασθενών ή υγείων) δίνει μεγαλύτερη αξιοπιστία στην στατιστική ανάλυση που ακολουθεί. Είναι λογικό λοιπόν να θέλουμε να μειώσουμε τον χρόνο της εξέτασης. Παράλληλα, η ταχεία απεικόνιση περιορίζει την δυνατή κίνηση του υποκειμένου, μειώνοντας έτσι την επίδρασή της. Στις απλές ακολουθίες όπως εκείνη που περιγράψαμε παραπάνω, οι χρονοβόρες παράμετροι είναι ο μεγάλος χρόνος TR και ο παλμός 180 μοιρών, ο οποίος χρειάζεται χρόνο για να σταλεί αλλά και να δράσει.

Ο χρόνος TR δεν μπορεί να μειωθεί πολύ καθώς το σήμα δεν θα είναι αρκετά ισχυρό, πόσο μάλλον όταν ακολουθεί περαιτέρω εξασθένησή του μετά τον παλμό 180 μοιρών (όταν δηλαδή κινούμαστε κατά μήκος της καμπύλης T_2). Έτσι, οδηγούμαστε να παραλείψουμε τον παλμό 180 μοιρών. Αντ' αυτού, υπερθέτω ένα μαγνητικό πεδίο βαθμίδας (gradient) το οποίο επαναφέρει τα πρωτόνια σε φάση (η τεχνική αυτή ονομάζεται *echo planar imaging/EPI*) (Poutschi-Amin et al., 2000). Η ταχεία αναστροφή αυτού του πεδίου μπορεί να επαναληφθεί κάποιες φορές ώστε να καταγραφούν περισσότερα του ενός σήματα. Επιπρόσθετα, ο αρχικός παλμός συνήθως είναι μικρότερος των 90 μοιρών, ώστε να έχουμε από την αρχή ένα ποσοστό διαμήκους μαγνήτισης. Είναι σαφές ότι με το να μην χρησιμοποιούμε παλμό 180 μοιρών επιτρέπουμε την επιρροή φαινομένων T_2^* . Αν λοιπόν έχω μια μοναδική αρχική διέγερση τότε το σήμα λαμβάνεται στο πλαίσιο της ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (FID) (Bydder & Steiner, 1982). Αυτός ο τύπος απεικόνισης είναι η T_2^* βεβαρημένη EPI-FID απεικόνιση.

Τελικά με χρήση μετασχηματισμού Fourier στο σήμα (σήμα στο πεδίο του χρόνου), λαμβάνουμε το σήμα στην τελική του μορφή, δηλαδή στο πεδίο των συχνοτήτων (εικόνα 2.17).



Εικόνα 2.17 : Μετασχηματισμός Fourier . Πηγή: Keeler, 2004

Στην παραπάνω διαδικασία αυτό που εντοπίζεται, είναι το μαγνητικό σήμα από πυρήνες υδρογόνου. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι το ανθρώπινο σώμα αποτελείται σε μεγάλο βαθμό από νερό. Η παρουσία οποιασδήποτε ουσίας εντός ενός μαγνητικού πεδίου μεταβάλλει το μαγνητικό πεδίο σε ένα συγκεκριμένο βαθμό. Ο δείκτης που σχετίζεται με τα fMRI είναι κυρίως ο T_2^* και δηλώνει το βαθμό εξασθένησης του MR σήματος (κυρίως λόγω ανομοιογένειας στο τοπικό μαγνητικό

πεδίο των πυρήνων) ανιχνεύοντας έτσι έμμεσα την νευρωνική δραστηριότητα μίας εγκεφαλικής περιοχής.

2.4 Αιμοδυναμική απόκριση BOLD

Οι νευρώνες καταναλώνουν το οξυγόνο που μεταφέρουν οι αιμοσφαιρίνες (πρωτεΐνες του αίματος) των ερυθροκυττάρων (ερυθρά αιμοσφαίρια) από γειτονικά τριχοειδή αγγεία. Όταν ο εγκέφαλος ενεργοποιείται ως απόκριση σε ένα ερέθισμα ή σε μια συγκεκριμένη εργασία, οι νευρώνες στις περιοχές που συμμετέχουν στην εργασία ή επηρεάζονται από το ερέθισμα, αυξάνουν την κατανάλωση οξυγόνου. Όταν λοιπόν υπάρξει ενεργοποίηση σε μία περιοχή του εγκεφάλου, οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη ρέει στην περιοχή για να αυξήσει τοπικά την συγκέντρωση οξυγόνου και με αυτό τον τρόπο αυξάνεται τοπικά η ροή του αίματος στις περιοχές αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας (Kim et al., 1999) (εικόνα 2.18). Αυτή την τοπική αύξηση στη ροή του αίματος (η οποία συμβαίνει με καθυστέρηση περίπου 1-5 δευτερολέπτων) την ονομάζουμε *αιμοδυναμική απόκριση* και ο χωρικός εντοπισμός της είναι στα 2 με 3 mm από την περιοχή νευρικής δραστηριότητας.

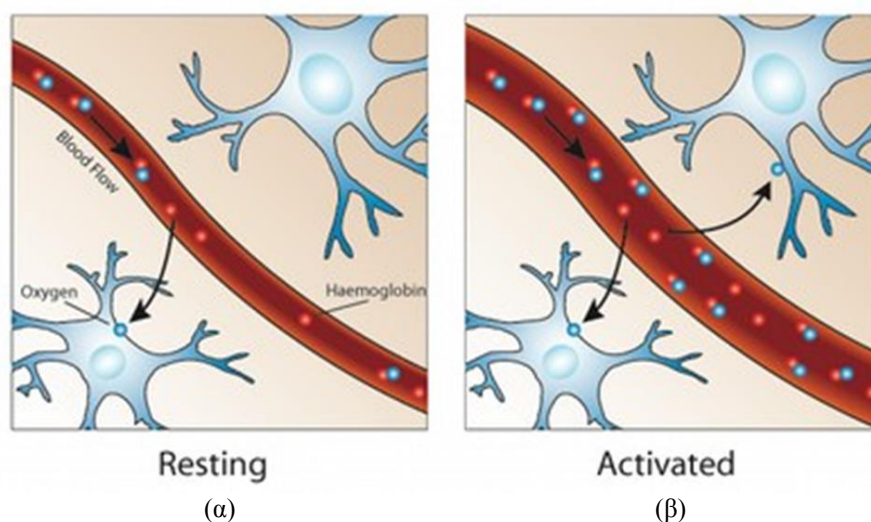
Η ροή αυτή πιθανόν να αυξάνεται προκειμένου να μεταφερθεί στην περιοχή *γλυκόζη*. Η τελευταία αποτελεί το καύσιμο του εγκεφάλου καθώς παρέχει ενέργεια στους νευρώνες για την λειτουργία των διαύλων ιόντων που επαναφέρουν τον νευρώνα στην αρχική του κατάσταση εκπόλωσης. Δεν αποθηκεύεται όμως εντός του εγκεφάλου. Το νέο αίμα που εισέρχεται στην περιοχή, εκτός από γλυκόζη είναι πλούσιο και σε οξυγόνο αφού τα ερυθρά του αιμοσφαίρια περιέχουν *οξυαιμοσφαιρίνη*, δηλαδή την πρωτεΐνη αιμοσφαιρίνη προσδεσμένη με οξυγόνο. Επομένως η αιμοδυναμική απόκριση έχει ως συνέπεια τοπικές αλλαγές στις σχετικές συγκεντρώσεις οξυαιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη ενωμένη με οξυγόνο) και δεοξυαιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη που δεν έχει δεσμευμένο οξυγόνο).

Σε αυτή την αύξηση της οξυγονώσης είναι ευαίσθητο το σήμα μας καθώς η οξυαιμοσφαιρίνη (αυξημένη στην περιοχή ενεργοποίησης) είναι *διαμαγνητική*, ενώ η δεοξυαιμοσφαιρίνη είναι *παραμαγνητική*. Ένα παραμαγνητικό υλικό έχει την ιδιότητα πως όταν τοποθετηθεί σε ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο, τα άτομα στο υλικό προσπαθούν να προσανατολιστούν με το πεδίο, αυξάνοντας την ισχύ του πεδίου. Με άλλα λόγια, το παραμαγνητικό υλικό γίνεται ένας μαγνήτης όσο το πεδίο είναι παρόν. *Η οξυαιμοσφαιρίνη όντας διαμαγνητική ουσία δεν είναι ευαίσθητη στο επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο⁶, συνεπώς δεν διαταράσσει ιδιαίτερα το σήμα το οποίο θα είναι πιο ισχυρό σε μια περιοχή ενεργοποίησης και αυτό θα αντιστοιχίσει σε φωτεινό pixel της ανακατασκευασμένης εικόνας* (Ogawa et al., 1990). Σημειώνουμε εδώ ότι μέρος του οξυγόνου που εισέρχεται στην «ενεργή» περιοχή καταναλώνεται κατά την καύση της

6. Το μη οξυγονωμένο αίμα έχει περίπου 20% μαγνητική επιδεκτικότητα από το οξυγονωμένο. Η μαγνητική επιδεκτικότητα είναι ένα μέτρο της έντασης του μαγνητισμού της ουσίας που τοποθετείται σε ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο.

γλυκόζης αλλά όχι το σύνολό του και συνεπώς, η αναλογία οξυαιμοσφαιρίνης, δεοξυαιμοσφαιρίνης καταλήγει να είναι αυξημένη. Αντίθετα, σε μη ενεργοποιημένη περιοχή, πάντα σύμφωνα με την υπόθεσή μας, δεν θα έχει επέλθει αλλαγή στην ροή του αίματος. Η δεοξυαιμοσφαιρίνη έχει ένα γρηγορότερα εξασθενούμενο MR σήμα (μικρότερο T_2^*) από ότι η οξυαιμοσφαιρίνη (Cohen & Bookheimer, 1994), έτσι το σήμα από τις καλά οξυγονωμένες περιοχές έχει ως αποτέλεσμα ένα πιο δυνατό MR σήμα (πιο φωτεινό) από τις περιοχές του εγκεφάλου που δεν έχουν αυξημένη ροή αίματος.

Πρακτικά, ανιχνεύουμε τη νευρωνική δραστηριότητα εκμεταλλευόμενοι την διαφορά στις μαγνητικές ιδιότητες μεταξύ πτωχού και πλούσιου σε οξυγόνο αίματος. Από το παραπάνω προκύπτει και η ονομασία του εν λόγω σήματος, *BOLD* (blood oxygen level dependent). Επομένως η fMRI δε μετράει την εγκεφαλική δραστηριότητα απευθείας, αλλά συσχετισμούς με αυτήν.

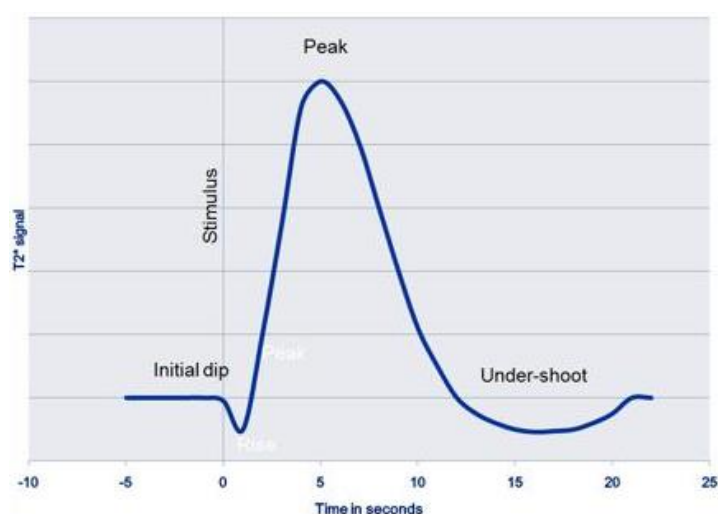


Εικόνα 2.18. Αναπαράσταση μίας εγκεφαλικής περιοχής, της ροής και οξυγόνωσης του αίματος κατά την (α) κατάσταση ηρεμίας και (β) ενεργοποίηση των νευρώνων. Πηγή: www.psychcentral.com

Συμπερασματικά, το αποτέλεσμα που αποτυπώνεται στην νευροαπεικόνιση έχει ως εξής: για μία περιοχή με εξασθενημένο MR σήμα αυτό θα σημαίνει ότι υπάρχει υψηλή συγκέντρωση δεοξυαιμοσφαιρίνης (παραμαγνητικές ιδιότητες μεγαλύτερη εξασθένηση για το T_2^*) άρα αυτό θα κάνει την απεικόνιση στο συγκεκριμένο εικονοστοιχείο να είναι πιο σκοτεινή ενώ σε αντίθετη περίπτωση πιο λαμπερή. Με τον τρόπο αυτό διαμορφώνονται πολλές εικόνες ανάλογα με το πείραμα που γίνεται για κάποια συγκεκριμένη ενέργεια του υποκειμένου με αισθητικοκινητικές λειτουργίες ή και σε ήρεμη κατάσταση (resting state).

Αξιοσημείωτη επίσης είναι η κατεύθυνση της μεταβολής οξυγόνωσης του αίματος που προκύπτει από μία έντονη δραστηριότητα. Μπορεί να περιμένει κανείς ενστικτωδώς να μειωθεί η οξυγόνωση με την μείωση της δραστηριότητας (δεδομένου ότι οι νευρώνες «τρέφονται» με οξυγόνο), στην πραγματικότητα όμως τα πράγματα είναι πιο πολύπλοκα. Η εικόνα 2.19 δίνει το σχήμα μιας τυπικής συνάρτησης αιμοδυναμικής αντίδρασης (HRF) για ένα voxel σε ένα ενεργό κομμάτι του

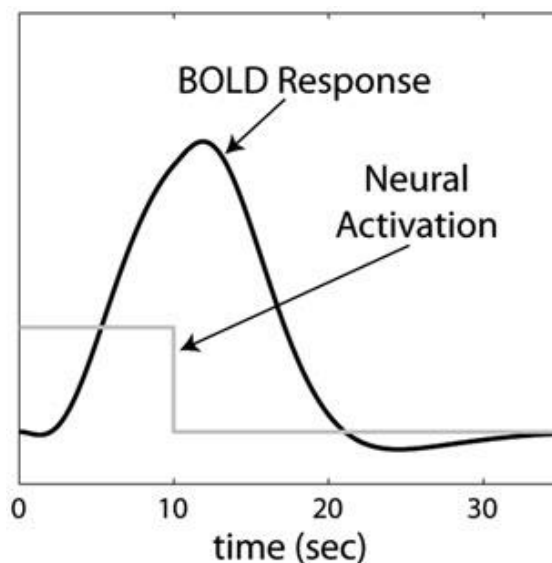
εγκεφάλου. Υπάρχει λοιπόν μία στιγμιαία μείωση της οξυγόνωσης του αίματος ακριβώς μετά από αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα, καλούμενη και ως “the initial dip” (αρχική βουτιά) στην αιμοδυναμική απόκριση. Αυτή η μείωση ακολουθείται στη συνέχεια από μία περίοδο 4 περίπου δευτερολέπτων όπου η ροή του αίματος αυξάνεται, όχι μόνο σε επίπεδο όπου ικανοποιείται η ανάγκη σε οξυγόνο, αλλά σε επίπεδο που υπερκαλύπτεται η ζήτηση αυτή. Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι η οξυγόνωση του αίματος αυξάνεται πραγματικά μετά την ενεργοποίηση των νευρώνων. Η ροή του αίματος φτάνει στη μέγιστη τιμή της μετά από περίπου 6 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια επιστρέφει πίσω στην αρχική της κατάσταση (συχνά ξεπερνώντας την ελαφρώς), συχνά συνοδευόμενη από μία μετά-διεγερτική υποτίναξη (post-stimulus undershoot). Στην εικόνα 2.20 αποτυπώνεται η χρονική υστέρηση της HRF σε σχέση με το σήμα ενεργοποίησης.



Εικόνα 2.19: Αναπαράσταση της συμπεριφοράς του σήματος BOLD στο χρόνο για μία δραστηριότητα του υποκειμένου μετά από αρχικό ερέθισμα. Πηγή: www.radiopaedia.org

Το αποτέλεσμα της εισαγωγής μιας ουσίας με μαγνητική ευαισθησία μέσα σε ένα μαγνητικό πεδίο είναι μια μείωση του εγκάρσιου μαγνητισμού που σχετίζεται με τους χρόνους T2 και T2*. Όσο πιο ισχυρό είναι το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, τόσο πιο ισχυρό είναι το αποτέλεσμα BOLD. Για το BOLD fMRI απαιτούνται πεδία με ένταση μεγαλύτερη από 1.5 T.

Η χωρική μονάδα που χρησιμοποιούμε ονομάζεται *voxel* και πρόκειται για κύβο (ή ακριβέστερα ορθογώνια δεξιά πρίσματα) ακμής από 1 μέχρι 5 mm. Χαρακτηρίζεται από 3 συντεταγμένες x, y, z και καθορίζει την διακριτική μας ικανότητα να ανιχνεύουμε ενεργοποιήσεις στον χώρο. Τα voxels είναι τρισδιάστατα ανάλογα των εικονοστοιχείων (pixels) - δηλαδή, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως εικονοστοιχεία όγκου. Ένα τυπικό μέγεθος voxel σε λειτουργική απεικόνιση μπορεί να είναι $3\text{mm} \times 3\text{mm} \times 3,5\text{mm}$. Σε αυτή την περίπτωση, σε έναν τυπικό ανθρώπινο εγκέφαλο, θα μπορούσαν να αποκτηθούν 33 ξεχωριστές “φέτες” που περιέχει μια διάταξη 64×64 voxels για ένα σύνολο εγκεφάλου συνολικά 135.168 voxels (Ashby, 2011).



Εικόνα 2.20: Μία υποθετική απόκριση BOLD (μαύρη καμπύλη) σε μια σταθερή νευρική ενεργοποίηση 10 δευτερολέπτων (γκρι καμπύλη). Πηγή: Ashby, 2011

Καθώς ο μαγνητικός τομογράφος παρακολουθεί το σήμα σε όλο τον εγκέφαλο, σε περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται αναμένουμε το σήμα να έχει αυξομειώσεις αφού το ίδιο το ερέθισμα ενεργοποιείται και απενεργοποιείται (αν και εντοπίζουμε το σήμα με μια χρόνο-καθυστέρηση λόγω της καμπύλης HRF που είδαμε παραπάνω. Voxel, που ενεργοποιείται από το ερέθισμα, του δίνεται μια υψηλή βαθμολογία, ενώ voxel του οποίου το σήμα δεν δείχνει κάποια σημαντική συσχέτιση του δίνεται χαμηλή βαθμολογία και voxel που δείχνει το αντίθετο (απενεργοποίηση) του δίνεται ένα αρνητικό αποτέλεσμα. Τελικά, αφού έχουμε για κάθε voxel κάποιο βαθμό ενεργοποίησης /απενεργοποίησης, αυτά μπορούν να μετατραπούν σε χάρτες ενεργοποίησης. Οι χάρτες αυτοί, αναπαριστούν τη διέγερση των εγκεφαλικών περιοχών κατά τη διάρκεια μίας συγκεκριμένης λειτουργίας ή και την αλληλεπίδραση μεταξύ των περιοχών αυτών σε περίπτωση ήρεμης κατάστασης (resting state).

2.5 Σάρωση του εγκεφάλου με την τεχνική fMRI και προ-επεξεργασία των δεδομένων

Τα αποτελέσματα του BOLD μετρώνται με τη χρήση ογκομετρικής λήψης εικόνων. Όπως έχουμε ήδη εξηγήσει προηγουμένως, η Επίπεδη Απεικόνιση Αντήχησης (EPI - T2* weighted gradient echo) είναι η μέθοδος που έχει επιλεγεί για την απεικόνιση BOLD. Σε αυτή γίνεται ένας συμβιβασμός ανάμεσα σε ταχύτητα και ευαισθησία. Οι εικόνες έχουν συνήθως από μέτρια έως πολύ καλή ανάλυση. Πρόσφατες πρόοδοι στην τεχνική, με χρήση υψηλότερων μαγνητικών πεδίων και πολυκαναλικών ανιχνευτών ραδιοκυμάτων έχουν ανεβάσει την χωρική διακριτικότητα μέχρι και το επίπεδο του χιλιοστού.

Γενικά οι εικόνες fMRI λαμβάνονται κάθε 1-4 δευτερόλεπτα και κάθε στοιχείο όγκου της εικόνας έχει μέγεθος 1-6 χιλιοστά σε κάθε ακμή. Παρόλο που μπορούν να διαχωριστούν χρονικά ερεθίσματα μέχρι και 2 δευτερόλεπτα, ο ολικός χρόνος της απόκρισης BOLD σε ένα σύντομο ερέθισμα διαρκεί περίπου 15 δευτερόλεπτα (για να θεωρούνται τυχαίες οι συνθήκες για την επόμενη μέτρηση). Αφού συλλεχθούν όλες οι φωτογραφίες, οι οποίες συλλέγονται σε φέτες του εγκεφάλου (slices) με πολλαπλές σαρώσεις, αποθηκεύονται στον 2D χώρο Fourier (στο χώρο των συχνοτήτων). Όσο καλύτερη γίνεται η ανάλυση της φωτογραφίας τόσο περισσότερες σαρώσεις πρέπει να γίνουν σε περισσότερες «φέτες» του εγκεφάλου. Στη συνέχεια μετά από επεξεργασία αυτών των ακατέργαστων (raw) δεδομένων γίνεται η μεταφορά των εικόνων από το χώρο των συχνοτήτων στον καρτεσιανό χώρο (3D).

Καθώς το σήμα fMRI είναι ασθενές και οι διαφορές του BOLD που εντοπίζονται είναι εξίσου ασθενείς και μικρές, ο θόρυβος είναι ένα μεγάλο πρόβλημα στα fMRI δεδομένα που μπορεί να αποπροσανατολίσει εύκολα την μετέπειτα ανάλυση. Οι εικόνες αυτές, όπως λαμβάνονται από το σαρωτή επιδέχονται προ-επεξεργασίας για την ελάττωση του θορύβου, την αντιμετώπιση τυχόν γεωμετρικών παραμορφώσεων λόγω μετατοπίσεων του κρανίου, τη διόρθωση κίνησης, εξαίρεση τυχαίων ενεργοποιήσεων νευρώνων, τη διόρθωση φυσιολογικών συνεπειών (αναπνοή του υποκειμένου κτλ.) καθώς και την αφαίρεση σημάτων που δεν προέκυψαν από εγκεφαλικούς ιστούς κτλ.

Η προ-επεξεργασία των εικόνων περιλαμβάνει διάφορα στάδια όπως: Διόρθωση του χρόνου (εξάλειψη της χρονικής απόστασης που υπάρχει μεταξύ των διαδοχικών λήψεων μιας πλήρους σάρωσης), ευθυγράμμιση (διόρθωση τυχόν μικρών κινήσεων στο κρανίο), χωρική εξομάλυνση (ελαχιστοποίηση του θορύβου), χρονική εξομάλυνση (απομάκρυνση ανεπιθύμητων χρονικών συνιστωσών) κ.ο.κ. (Strother, 2006).

Ένα από τα πιο διαδεδομένα υπολογιστικά εργαλεία για την υλοποίηση προ-επεξεργασίας εικόνων fMRI (και όχι μόνο) είναι η λεγόμενη στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση (SPM), την οποία χρησιμοποιούμε στη συνέχεια.

2.6 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα της fMRI

Όπως αναφέραμε και παραπάνω καμία μέθοδος νευροαπεικόνισης δεν είναι ιδανική για όλες τις περιπτώσεις. Η επιλογή της μεθόδου νευροαπεικόνισης που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί είναι σε άμεση συνάρτηση με το αντικείμενο, τη φύση και τον σκοπό της μελέτης που πρόκειται να πραγματοποιηθεί. Ας δούμε λοιπόν παρακάτω συγκεντρωτικά τα χαρακτηριστικά της μεθόδου fMRI :

- ✚ Δεν χρειάζονται ραδιενεργοί ανιχνευτές, γεγονός που κάνει τη μέθοδο αυτή μη επεμβατική (non-invasive) για το υποκείμενο και ασφαλής (δεν υπάρχουν γνωστές παρενέργειες μέχρι σήμερα), αντίθετα με άλλες μεθόδους όπως η PET.

- ✚ Υψηλή χωρική ανάλυση στα 1-6 χιλιοστά στις περισσότερες εφαρμογές, που θεωρείται πραγματικά πολύ ικανοποιητική για τον εντοπισμό της ακριβούς τοποθεσίας της νευρωνικής δραστηριότητας.
- ✚ Αρκετά γρήγορη χρονική ανάλυση της τάξης των δευτερολέπτων, ώστε να γίνει διάκριση μεταξύ των δοκιμών (να θεωρηθούν δηλαδή οι συνθήκες τυχαίες για την επόμενη μέτρηση, event related design randomization).
- ✚ Χρονική ανάλυση που δεν είναι αρκετά γρήγορη για να γίνει διάκριση μεταξύ προτύπων ενεργοποίησης που συνδέονται με τα διάφορα στάδια της επεξεργασίας ερεθίσματος, αντίθετα με άλλες μεθόδους όπως η EEG.
- ✚ Η μέθοδος fMRI μετράει έμμεσα την νευρωνική δραστηριότητα βασισμένη στην υπόθεση ότι αύξηση στη νευρωνική δραστηριότητα συνεπάγεται μία αύξηση της αιματικής ροής. Πρακτικά λοιπόν μπορεί να μελετήσει μόνο την αιματική ροή και όχι ατομικά, τα εγκεφαλικά κύτταρα.
- ✚ Η μέθοδος fMRI είναι σχετικά ακριβή γεγονός που βάζει περιορισμούς στην ευρεία χρήση της μεθόδου.
- ✚ Η τεχνική αυτή είναι ευαίσθητη σε καταστάσεις σχετικές με την κίνηση κατά τη φάση της εξέτασης, όπως η αναπνοή, οι κτύποι της καρδιάς και οι κινήσεις της κεφαλής του εξεταζόμενου. Αυτή η κίνηση του υποκειμένου αυξάνει τον κίνδυνο θορύβου, ο οποίος με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλο βαθμό σε αλλοίωση των δεδομένων και μετέπειτα σε αποπροσανατολισμό από τη σωστή ανάλυσή τους. Η ευαισθησία της τεχνικής σε, που οδηγούν στην παρουσία σφαλμάτων.
- ✚ Δεν μπορεί ένα υποκείμενο να υποβληθεί στο πείραμα αν φέρει εσωτερικά μεταλλικά στοιχεία (όπως ο βηματοδότης και άλλα εμφυτεύματα). Γεγονός που ισχύει και για την απλή απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (μαγνητικός τομογράφος, λόγω του πανίσχυρου μαγνητικού πεδίου).

3. Σχεδιασμός πειράματος και η απόκριση BOLD

3.1 Block design και event-related design

Ο πειραματικός σχεδιασμός μιας μελέτης fMRI είναι περίπλοκος, καθώς χρειάζεται να συνυπολογίσουμε θέματα σχετικά με την απόκτηση δεδομένων και την παρουσίαση των ερεθισμάτων. Η απόσταση και η σειρά των συμβάντων είναι κρίσιμες παράμετροι, όπως επίσης η ικανότητα του σήματος fMRI να παρακολουθεί τις αλλαγές που εισάγονται με την πάροδο του χρόνου και τις συγκεκριμένες συγκρίσεις που κάποιος ενδιαφέρεται να κάνει. Επιπλέον, καθώς η αποτελεσματικότητα της επόμενης στατιστικής ανάλυσης σχετίζεται άμεσα με τον πειραματικό σχεδιασμό, είναι σημαντικό να εξεταστεί προσεκτικά η διαδικασία σχεδιασμού του πειράματος.

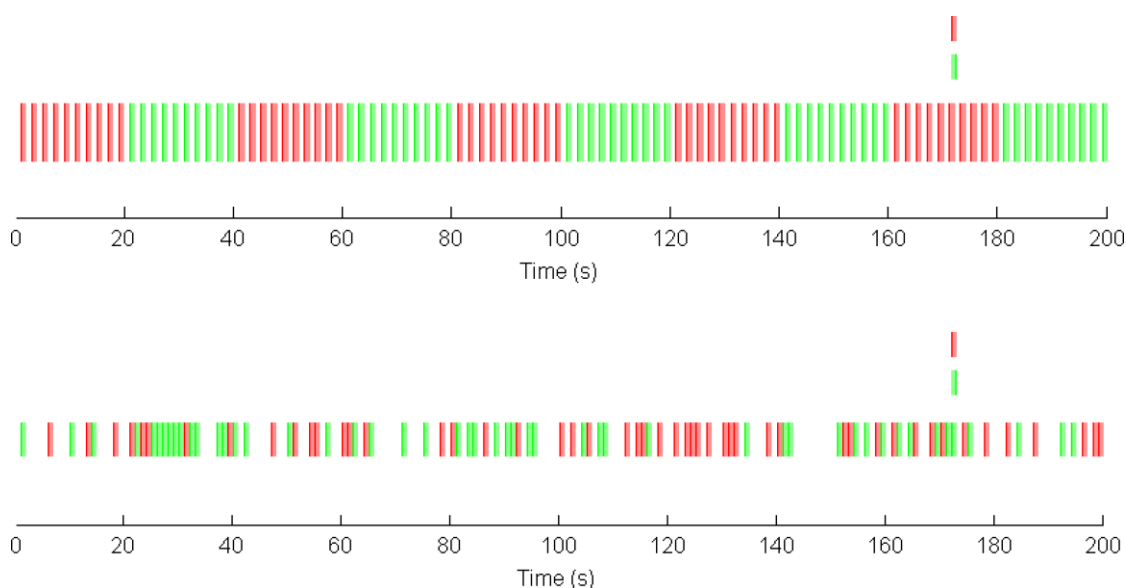
Ένας καλός πειραματικός σχεδιασμός επιχειρεί να μεγιστοποιήσει τόσο τη στατιστική ισχύ όσο και την ψυχολογική ισχύ. Η στατιστική επίδοση μπορεί να χαρακτηρίζεται από την αποτελεσματικότητα της εκτίμησής της (δηλ. την ικανότητα εκτίμησης του HRF) και την ισχύ ανίχνευσής του (δηλ. την ικανότητα ανίχνευσης σημαντικής ενεργοποίησης). Η ψυχολογική εγκυρότητα μετράται συχνά από την τυχαία παρουσίαση του ερεθίσματος, καθώς αυτό βοηθά τον έλεγχο για θέματα που σχετίζονται με την πρόβλεψη, τον εθισμό και την πλήξη. Κατά το σχεδιασμό ενός πειράματος υπάρχουν εγγενείς αντισταθμίσεις μεταξύ της απόδοσης εκτίμησης, της ισχύος ανίχνευσης και της τυχειότητας. Η βέλτιστη ισορροπία μεταξύ των τριών τελικά εξαρτάται από τους στόχους του πειράματος και από τον συνδυασμό των συνθηκών που κάποιος ενδιαφέρεται να μελετήσει. Για παράδειγμα, ένας σχεδιασμός που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό περιοχών ενεργοποίησης του εγκεφάλου απαιτεί υψηλή ισχύ ανίχνευσης με την ακριβή απόδοση και τυχαία εκτίμηση (Lindquist, 2008).

Υπάρχουν 2 συνήθεις τρόποι με τους οποίους γίνεται η παρουσίαση των ερεθισμάτων στα άτομα (εικόνα 3.1): ο σχεδιασμός μπλοκ (block design) και ο σχετικός με το γεγονός σχεδιασμός (event-related design).

Σε ένα block design, η λειτουργική πορεία αποτελείται από μια σειρά τεμαχίων, καθένα από τα οποία μπορεί να διαρκεί κάπου μεταξύ 30s και μερικά λεπτά. Μέσα σε κάθε μπλοκ, τα άτομα ενημερώνονται για να εκτελούν την ίδια γνωστική, αντιληπτική ή κινητική εργασία συνεχώς από την αρχή του μπλοκ μέχρι το τέλος. Σε όλα σχεδόν τα πειράματα block design, τα υποκείμενα σε ορισμένα μπλοκ αναπαύονται (rest). Για παράδειγμα, ένας ερευνητής που ενδιαφέρεται να μελετήσει τις περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την ακοή, μπορεί να

χρησιμοποιήσει ένα block design κατά το οποίο εναλλάσσονται μπλοκ, όπου το υποκείμενο αναπαύεται, με μπλοκ, όπου το υποκείμενο ακούει (Ashby, 2011).

Τα κύρια πλεονεκτήματα για τη χρήση ενός block design είναι ότι προσφέρουν υψηλή στατιστική ισχύ για να ανιχνεύσουν την ενεργοποίηση και είναι ανθεκτικά στις αβεβαιότητες με τη μορφή του HRF. Το τελευταίο πλεονέκτημα οφείλεται στο γεγονός ότι η προβλεπόμενη απόκριση εξαρτάται από την ολική ενεργοποίηση που προκαλείται από μια σειρά ερεθισμάτων, γεγονός που την καθιστά λιγότερο ευαίσθητη στις μεταβολές των αποκρίσεων σε μεμονωμένα ερεθίσματα. Τα μειονεκτήματα είναι ότι τα block design παρέχουν ανακριβείς πληροφορίες σχετικά με τις συγκεκριμένες διεργασίες που ενεργοποίησαν την περιοχή του εγκεφάλου και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την άμεση εκτίμηση σημαντικών χαρακτηριστικών του HRF (π.χ. εμφάνιση ή πλάτος) (Lindquist, 2008).



Εικόνα 3.1 Οι δύο πιο συνηθισμένες κατηγορίες πειραματικού σχεδιασμού είναι τα block design και τα event-related design. Σε ένα block design, (επάνω) οι συνθήκες διαχωρίζονται σε παρατεταμένα χρονικά διαστήματα ή μπλοκ, του ίδιου τύπου. Σε ένα event-related design (κάτω) το ερέθισμα αποτελείται από σύντομα διακριτά γεγονότα των οποίων ο χρονισμός και η σειρά μπορούν να τυχαιοποιηθούν. Πηγή: The Statistical Analysis of fMRI Data, Lindquist, 2008

Τα event-related designs, συνήθως, αξιοποιούνται σε ψυχολογικά πειράματα, κατά τη διάρκεια των οποίων πραγματοποιείται ένα σύνολο διακεκριμένων δοκιμών. Συχνά, η σειρά εκτέλεσης των δοκιμών είναι τυχαία. Κατά την ανάλυση δεδομένων από event-related designs, είναι κρίσιμο να γνωρίζουμε ακριβώς πότε παρουσιάστηκε το κάθε ερέθισμα, σε σχέση με την εμφάνιση του TR. Μια κοινή πρακτική είναι ο συγχρονισμός της παρουσίασης ερεθίσματος με την εμφάνιση του TR. Τα πρώτα event-related designs περιλαμβάνουν μεγάλα διαστήματα μεταξύ κάθε ζεύγους διαδοχικών δοκιμών (συνήθως περίπου 30s). Αυτό συμβαίνει διότι επιδιώκουμε η απόκριση BOLD, στις περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται, να μπορεί να επανέλθει στην αρχική κατάσταση (baseline) πριν από την παρουσίαση του επόμενου ερεθίσματος. Με αυτόν τον τρόπο βελτιώνεται η στατιστική ανάλυση, αλλά

μειώνεται σημαντικά ο αριθμός των δοκιμών, που μπορεί να ολοκληρώσει ένα υποκείμενο σε οποιαδήποτε δεδομένη λειτουργία.

Ένα ακόμα πρόβλημα που προκύπτει είναι το εξής: τα υποκείμενα για μεγάλα χρονικά διαστήματα δε δέχονται κάποιο ερέθισμα. Αυτό ελοχεύει τον κίνδυνο, τα υποκείμενα να σκεφτούν κάτι άλλο κατά τη διάρκεια της “ανάπαυσης”, με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί μια ανεπιθύμητη απόκριση BOLD, η οποία μπορεί να αλλοιώσει την απόκριση BOLD που προκαλείται από το ερέθισμα. Με την ανάπτυξη στατιστικών μεθόδων για την αντιμετώπιση των αλληλεπικαλυπτόμενων αποκρίσεων BOLD έγινε εφικτό τα περισσότερα event-related designs να χρησιμοποιούν μικρότερες καθυστερήσεις (μεταξύ 2-16s) μεταξύ των δοκιμών. Παρόλα αυτά η καθυστέρηση παραμένει αρκετά μεγάλη. Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για αυτό. Πρώτον, λόγω της ανάγκης συγχρονισμού της παρουσίασης ερεθίσματος με το TR, είναι συχνά απαραίτητο να καθυστερήσουμε την εμφάνιση ερεθίσματος μέχρι την έναρξη του επόμενου TR. Δεύτερον πρέπει να χρησιμοποιούνται καθυστερήσεις τυχαίας διάρκειας. Η διαδικασία προσθήκης τέτοιων τυχαίων καθυστερήσεων μεταξύ συμβάντων ονομάζεται jittering (Ashby, 2011).

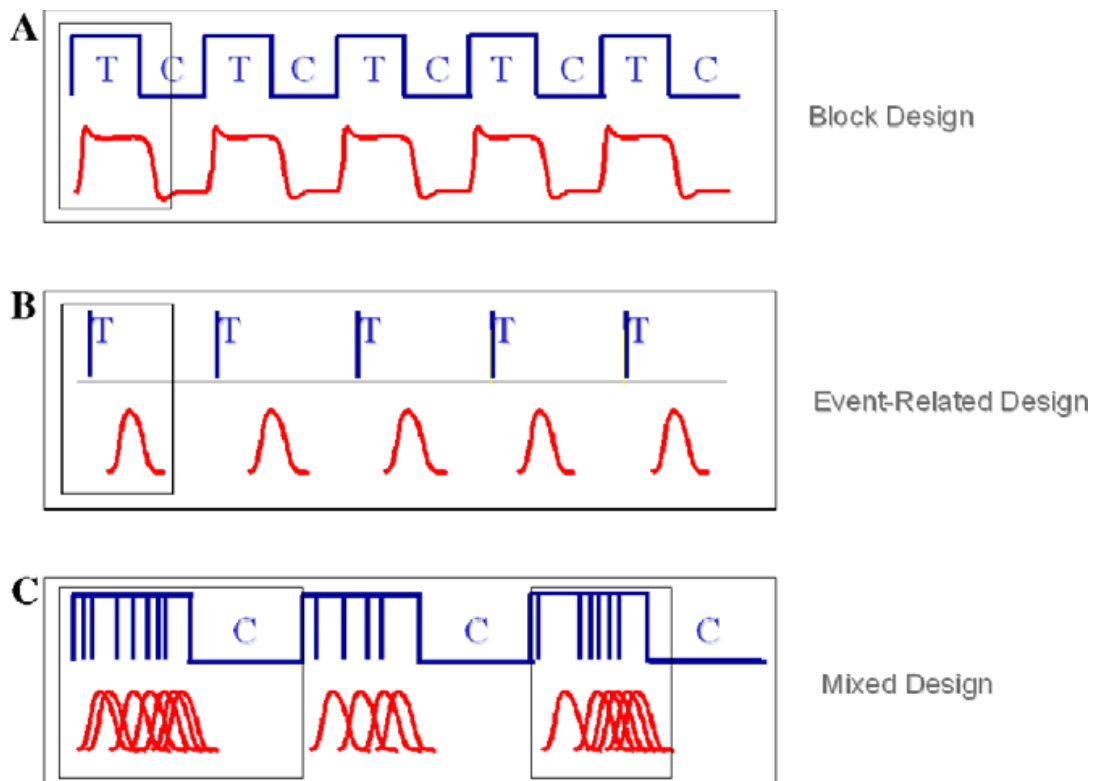
Τα event-related designs είναι ελκυστικά λόγω της ευελιξίας τους και εξαιτίας του ότι επιτρέπουν την εκτίμηση των βασικών χαρακτηριστικών του HRF (π.χ. έναρξη και πλάτος) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το σχετικό χρονισμό της ενεργοποίησης. Ταυτόχρονα, τα event-related designs επιτρέπουν σε κάποιον να διακρίνει τις επιδράσεις διαφορετικών συνθηκών εφόσον κάποιος είτε συνδυάζει γεγονότα διαφορετικών τύπων είτε μεταβάλλει το διάστημα μεταξύ των διεγέρσεων μεταξύ των δοκιμών. Ένα μειονέκτημα είναι ότι η ισχύς ανίχνευσης της ενεργοποίησης είναι τυπικά χαμηλότερη από ότι για τα block design (Lindquist, 2008).

Αυτές οι δύο μέθοδοι μπορούν να συνδυαστούν και να έχουμε μικτό σχεδιασμό (mixed design) ο οποίος απαιτεί πιο σύνθετες μεθόδους ανάλυσης (εικόνα 3.2).

3.2 Η απόκριση BOLD

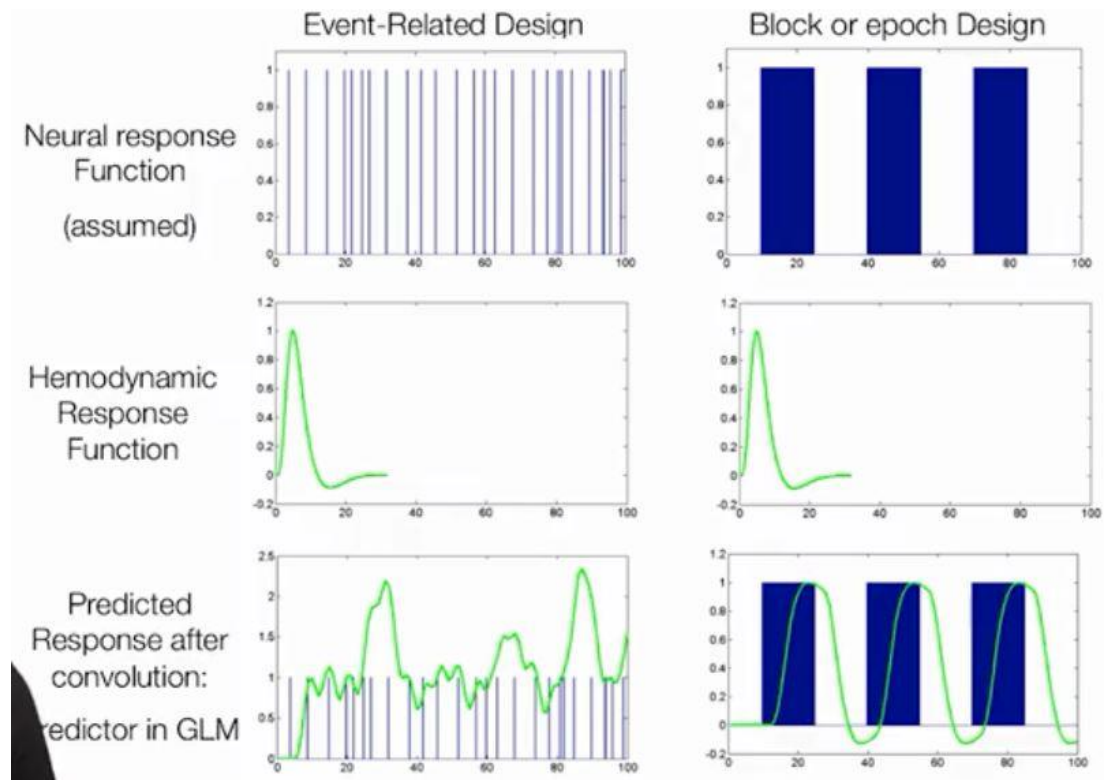
Η απόκριση BOLD συνήθως διαμορφώνεται ως η συνέλιξη της συνάρτησης ερεθίσματος με την HRF. Στην εικόνα 3.3 απεικονίζεται ο τρόπος με τον οποίο η απόκριση BOLD ποικίλλει ανάλογα με τα ερεθίσματα. Ένα γραμμικό χρονικά αμετάβλητο σύστημα χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες ιδιότητες: κλιμάκωση, υπέρθεση και χρονική μεταβλητότητα. Η κλιμάκωση υποδηλώνει ότι εάν η είσοδος κλιμακωθεί κατά έναν παράγοντα b , τότε η απόκριση BOLD θα κλιμακωθεί με τον ίδιο συντελεστή. Αυτό είναι σημαντικό καθώς υποδηλώνει ότι το εύρος του μετρηθέντος σήματος παρέχει ένα μέτρο του εύρους της νευρωνικής δραστηριότητας. Επομένως, η σχετική διαφορά εύρους μεταξύ δύο συνθηκών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συναχθεί ότι η νευρωνική δραστηριότητα ήταν αντιστοίχως διαφορετική. Η υπέρθεση υποδηλώνει ότι η απόκριση σε δύο διαφορετικά

ερεθίσματα που εφαρμόζονται μαζί είναι ίση με το άθροισμα των μεμονωμένων απαντήσεων. Τέλος, η χρονική μεταβλητότητα υποδηλώνει ότι εάν ένα ερέθισμα μετατοπίζεται σε χρόνο t , τότε η απόκριση μετατοπίζεται επίσης κατά χρόνο t . Αυτές οι τρεις ιδιότητες μας επιτρέπουν να διαφοροποιούμε τις αποκρίσεις σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου σε πολλαπλά ερεθίσματα που βρίσκονται σε απόσταση μεταξύ τους (Lindquist, 2008).



Εικόνα 3.2: block design, event-related design, mixed design. Πηγή: <https://www.semanticscholar.org/paper/Study-design-in-fMRI%3A-basic-principles.-Amaro-Barker/278aaa2c78efde8aedf56e3f4fa2bbf555273316/figure/2>

Οι υποθέσεις που γίνονται σχετικά με την απόκριση BOLD επηρεάζουν θεμελιωδώς την ανάλυση. Στα περισσότερα ελεγχόμενα πειράματα είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η συνάρτηση ερεθίσματος είναι γνωστή και ισοδύναμη με το πειραματικό παράδειγμα (π.χ. ένα διάνυσμα μηδενικών και μονάδων όπου το "1" αντιπροσωπεύει χρονικά σημεία όταν το ερέθισμα είναι "ενεργό" και 0 όταν είναι "ανενεργό").



Εικόνα 3.3: Η απόκριση BOLD συνήθως διαμορφώνεται ως η συνέλιξη της συνάρτησης ερεθίσματος με το HRF. Διαφορετικά πρότυπα διέγερσης θα προκαλούν απαντήσεις με ριζικά διαφορετικά χαρακτηριστικά. Πηγή: <http://www.cnblogs.com/minks/p/4889474.html>

4. Προ-επεξεργασία των δεδομένων (preprocessing)

Τα δεδομένα fMRI είναι σύνθετα αφού αποτελούνται από αρκετές δισδιάστατες (2D) τομές, οι οποίες συνδυαζόμενες σχηματίζουν μία τρισδιάστατη (3D) λειτουργική αναπαράσταση του εγκεφάλου, σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Σε κάθε επόμενη χρονική στιγμή λαμβάνεται εκ νέου μία 3D αναπαράσταση του εγκεφάλου δίνοντας έτσι μία σύνθετη δομή τεσσάρων διαστάσεων (4D).

Πριν από τη στατιστική ανάλυση, τα δεδομένα fMRI συνήθως υποβάλλονται σε μια σειρά από βήματα προεπεξεργασίας που στοχεύουν στην απομάκρυνση του θορύβου και την υλοποίηση - επικύρωση των παραδοχών του μοντέλου. Κατά την ανάλυση των δεδομένων fMRI, θεωρούμε ότι όλα τα voxels σε έναν συγκεκριμένο όγκο εγκεφάλου αποκτήθηκαν ταυτόχρονα. Περαιτέρω, υποτίθεται ότι ο συμμετέχων δεν κινήθηκε μεταξύ των μετρήσεων. Χωρίς την προεπεξεργασία των δεδομένων πριν από την ανάλυση, καμία από αυτές τις παραδοχές δεν θα ίσχυε και η στατιστική ανάλυση θα ήταν άκυρη.

Ορισμένα βήματα που εμπλέκονται στην προεπεξεργασία fMRI είναι η διόρθωση χρονισμού τομών (slice timing correction), η επανευθυγράμμιση (realignment), η καταχώριση σε εικόνα αναφοράς (coregistration), η τμηματοποίηση (segment), η κανονικοποίηση (normalization) και η εξομάλυνση (smoothing) (Strother, 2006).

Για τη παραπάνω διαδικασία χρησιμοποιήθηκε το πακέτο SPM που είναι ένα λογισμικό ειδικευμένο για την ανάλυση δεδομένων από MRI απεικονίσεις.

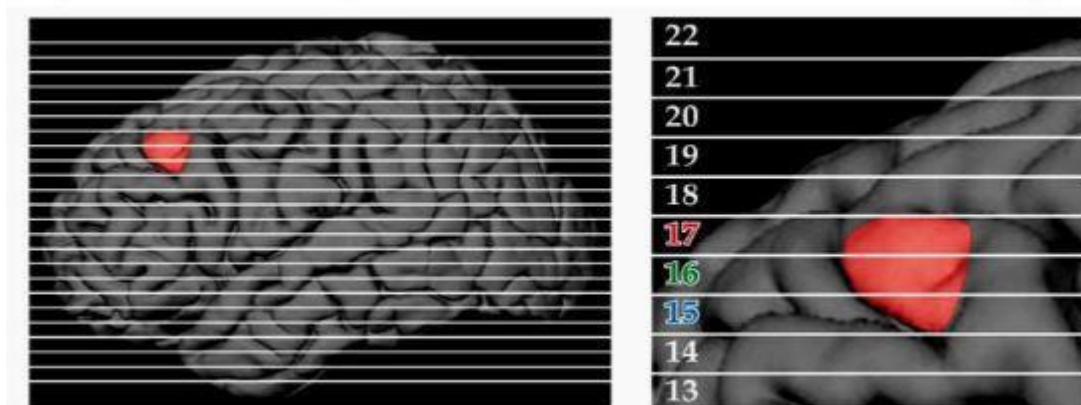
4.1 Διόρθωση συγχρονισμού τομών (Slice timing correction)

Κάθε 4D χρονοσειρά αποτελείται από 3D εικόνες fMR, καθεμία από τις οποίες αποτελείται από μία σειρά 2D τομών. Οι τομές αυτές δεν λαμβάνονται ταυτόχρονα. Όμως, η μετέπειτα ανάλυση των δεδομένων υποθέτει ότι όλες οι τομές έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή.

Επομένως η διόρθωση του συγχρονισμού των τομών αποσκοπεί στην προσαρμογή της χρονοσειράς κάθε εικονοστοιχείου ώστε να «φαίνεται» ότι όλα τα εικονοστοιχεία των τομών της 3D εικόνας έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή (εικόνα 4.1)

Η συνηθισμένη πρακτική για την υλοποίηση της διόρθωσης είναι η παρεμβολή, δηλαδή να κατασκευάσουμε τις τιμές των slices για κάποια χρονική στιγμή για την οποία δεν έχουμε δεδομένα από δεδομένα κοντινών χρονικών στιγμών. Η παρεμβολή αυτή πραγματοποιείται κυρίως με χρήση μετασχηματισμού

Fourier (Sladky et al., 2011) στο σήμα κάθε voxel, γίνεται μετατόπιση συχνότητας και τέλος, εφαρμόζεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier ώστε να ανακτηθεί η διορθωμένη χρονοσειρά. (Lindquist, 2008)



Εικόνα 4.1: Διαδικασία διόρθωσης συγχρονισμού τομών. Πηγή: <http://slideplayer.com/slide/4261574/>

4.2 Χρονικό φιλτράρισμα

Τα fMRI δεδομένα παρουσιάζουν συχνά μετατοπίσεις χαμηλής συχνότητας (low-frequency drifts), τα οποία πιστεύεται ότι προκαλούνται είτε από φυσιολογικό είτε από φυσικό θόρυβο (εξαιτίας της αστάθειας στο υλικό του σαρωτή). Εάν δεν ληφθούν υπόψιν, αυτές οι μετατοπίσεις χαμηλής συχνότητας του σήματος μπορούν να μειώσουν σημαντικά την ισχύ της στατιστικής ανάλυσης. Λόγω των αρνητικών τους επιπτώσεων στην ανάλυση των δεδομένων fMRI, η αφαίρεση των μετατοπίσεων χαμηλής συχνότητας είναι ένα από τα σημαντικότερα στάδια της προεπεξεργασίας δεδομένων και θα πρέπει να εκτελείται πάντοτε. Δυστυχώς, το βήμα αυτό αποτελεί και ένα από τα πιο «επικίνδυνα» βήματα, διότι είναι δυνατό να αφαιρεθούν και κάποιες διακυμάνσεις του σήματος, εάν δεν εφαρμοστεί σωστά. Για να εξουδετερωθούν οι συνέπειες του drift, χρησιμοποιείται ένα φίλτρο υψηλής διέλευσης (high-pass filter.) ώστε να αφαιρούνται οι διακυμάνσεις κάτω από μια καθορισμένη διακοπή συχνότητας.

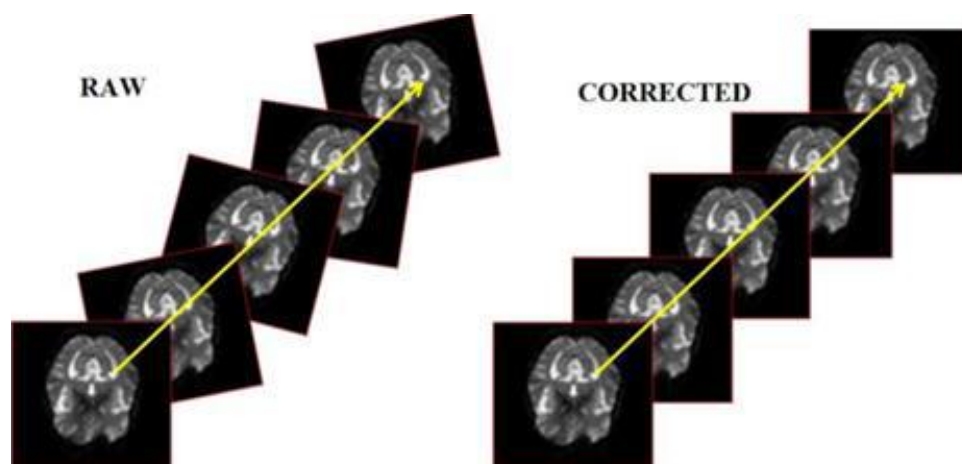
4.3 Διόρθωση Κίνησης (Motion realignment)

Η διόρθωση κίνησης είναι αναγκαία διότι το άτομο πρακτικά δεν μπορεί να μένει ακίνητο σε όλο το διάστημα των σαρώσεων. Ακόμα και μια μικρή κίνηση της κεφαλής κατά τη διάρκεια ενός πειράματος μπορεί να είναι μια σημαντική πηγή σφάλματος, αν δεν αντιμετωπιστεί σωστά. Όταν υπάρχει κίνηση, το σήμα από ένα συγκεκριμένο voxel θα «μολυνθεί» από το σήμα γειτονικών voxels.

Το πρώτο βήμα στη διόρθωση της κίνησης είναι να βρεθεί η καλύτερη δυνατή ευθυγράμμιση όλων των εικόνων από μία λήψη fMRI σε μία εικόνα πρότυπο.

Συνήθως χρησιμοποιείται είτε η πρώτη εικόνα της ακολουθίας, είτε μία εικόνα που προκύπτει από το μέσο όρο των εικόνων της ακολουθίας.

Χρησιμοποιείται ένας μετασχηματισμός άκαμπτου σώματος που περιλαμβάνει 6 παραμέτρους. Με αυτό τον τρόπο γίνεται μετατόπιση της ληφθείσας εικόνας fMRI (μετατοπίζεται στις κατευθύνσεις x, y και z) και περιστροφή της (altered roll, pitch and yaw) για να ταιριάζει με την εικόνα πρότυπο (εικόνα 4.2). Συνήθως, η διαδικασία αντιστοίχισης πραγματοποιείται με ελαχιστοποίηση κάποιας συνάρτησης κόστους (π.χ. άθροισμα διαφορών τετραγώνου) που εκτιμά την ομοιότητα μεταξύ των δύο εικόνων. Αφού προσδιοριστούν οι παράμετροι που επιτυγχάνουν τη βέλτιστη επανευθυγράμμιση, η εικόνα ανασυντάσσεται χρησιμοποιώντας παρεμβολή για να δημιουργηθούν νέες τιμές voxel με διορθωμένη την κίνηση. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται για κάθε όγκο εγκεφάλου. Το σχήμα και το μέγεθος του εγκεφάλου παραμένουν αναλλοίωτα.



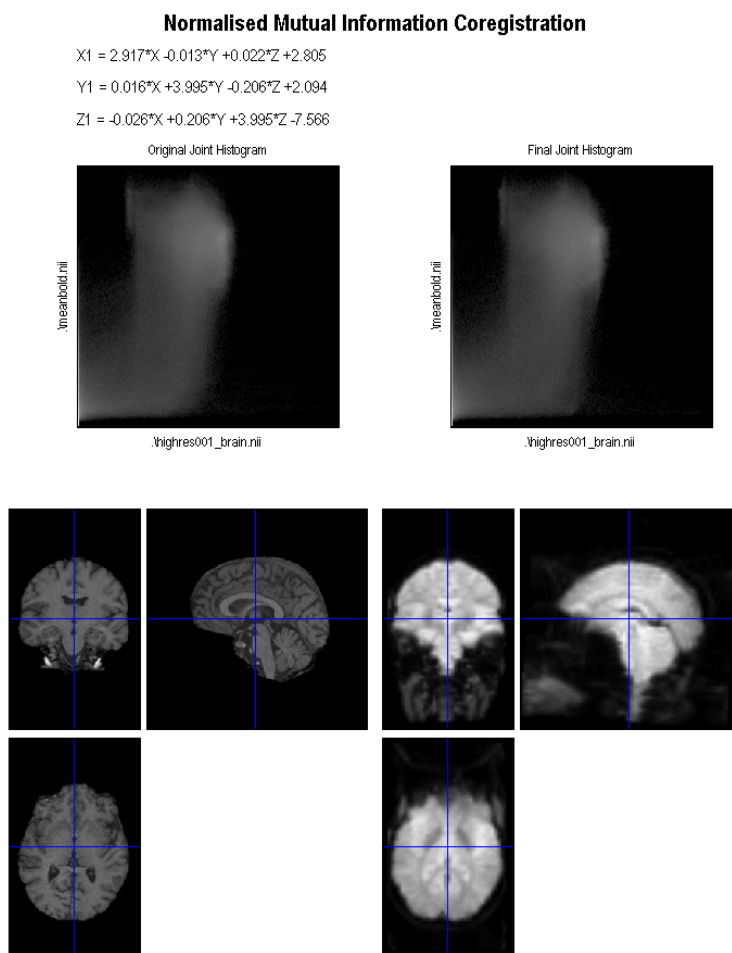
Εικόνα 4.2: Οπτική αναπαράσταση της διαδικασίας διόρθωσης κίνησης.
Πηγή: <http://biomig.ntua.gr/downloads/thesis/DT2016-0107.pdf>

4.4 Καταχώριση σε εικόνα αναφοράς (coregistration), ταξινόμηση σε διαφορετικές κατηγορίες ιστών (segment) και κανονικοποίηση (normalization)

Τα δεδομένα fMRI είναι συνήθως χαμηλής χωρικής ανάλυσης και παρέχουν σχετικά μικρές ανατομικές λεπτομέρειες. Επομένως, είναι συνηθισμένο να αντιστοιχίζονται τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από fMRI σε μια δομική (structural) εικόνα MR υψηλής ανάλυσης. Η διαδικασία ευθυγράμμισης των λειτουργικών εικόνων fMRI με τη δομική (structural) - ανατομική εικόνα ονομάζεται coregistration (εικόνα 4.3).

Με τη διαδικασία segment ταξινομούμε-διακρίνουμε στην εικόνα fMRI τις διαφορετικές κατηγορίες ιστών (φαιά ουσία - gray matter, λευκή ουσία - white matter, εγκεφαλονωτιαίο υγρό- cerebrospinal fluid) έτσι ώστε να ξεχωρίσουμε τη

φαιά ουσία που μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε στη συνέχεια. Σκοπός της διαδικασίας είναι να μειωθούν οι συγχύσεις που δημιουργούνται από τα «ίχνη» που αφήνει το κρανίο ή μια μη εγκεφαλική δομή (πχ τριχωτό της κεφαλής) κατά την συλλογή των εικόνων, αφού αυτά προσθέτουν θόρυβο. Επίσης διορθώνει τη διασπορά που υπάρχει στο σήμα λόγω της αλληλεπίδρασης κίνησης-μαγνητικού πεδίου (Jezzard & Clare, 1999). Συγκεκριμένα, διαφορετικοί ιστοί έχουν διαφορετική μαγνητική επιδεκτικότητα και συνεπώς προκαλούν ανομοιογένεια του πεδίου αλλοιώνοντας την εικόνα. Από τη διασπορά στις χρονοσειρές και από τις εκτιμημένες παραμέτρους κίνησης, εκτιμούμε την παραμόρφωση του πεδίου το οποίο έπειτα παραθέτουμε στο στατικό. Τέλος, δειγματοληπτούμε εκ νέου την εικόνα, λαμβάνοντας υπ' όψη το νέο πεδίο.



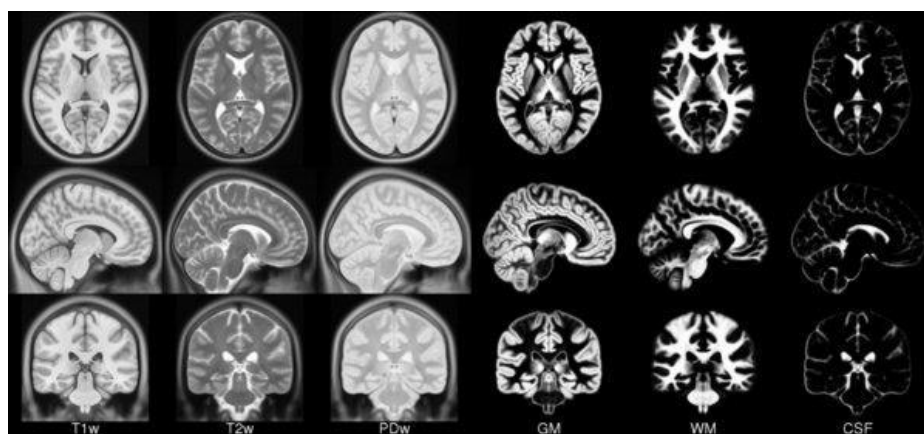
Εικόνα 4.3: Αποτέλεσμα του coregistration. Παρατηρούμε ότι τα σημεία στον κέρσορα αντιστοιχούν στο ίδιο σημείο του εγκεφάλου. Συνεπώς, η διαδικασία ήταν επιτυχής. Πηγη: SPM

Οι διαφορές που παρουσιάζει η ανατομία του εγκεφάλου, όπως το σχήμα και το μέγεθος, ανάμεσα στα άτομα, καθιστούν απαραίτητο το μετασχηματισμό των δεδομένων σε ένα κοινό χωρικό πλαίσιο ώστε να μειωθούν οι ανατομικές διαφορές.

Η κανονικοποίηση (normalization) προσπαθεί να αντιστοιχίσει την ανατομία του εγκεφάλου κάθε ατόμου σε ένα τυποποιημένο χώρο οριζόμενο από έναν άτλαντα εγκεφάλου [π.χ. τον εγκέφαλο του Talairach ή του Νευρολογικού Ινστιτούτου του Μόντρεαλ (MNI)]. Ένας άτλας εγκεφάλου είναι ένα πρότυπο μοντέλο εγκεφάλου και χρησιμοποιείται ως σημείο αναφοράς ώστε να γίνεται εύκολα η αναγνώριση χαρακτηριστικών περιοχών στις εικόνες εγκεφάλου.

Αρχικά καθορίζονται κάποια σημεία αναφοράς πάνω στον εγκέφαλο και στη συνέχεια με χρήση μετασχηματισμών η εικόνα στρεβλώνεται κατάλληλα ώστε τα σημεία αναφοράς της να ταυτίζονται με τα αντίστοιχα του άτλαντα. Ουσιαστικά «προσαρμόζουμε» τις εικόνες fMRI στο πρότυπο του χώρου MNI (εικόνα 4.4). Ο μετασχηματισμός αυτός κάνει χρήση δώδεκα παραμέτρων. Οι έξι πρώτες αφορούν μετασχηματισμό στερεού σώματος, δηλαδή τρεις μεταφορικές κινήσεις και τρεις περιστροφές, ενώ οι έξι τελευταίες αφορούν αλλαγή κλίμακας και διαμήκεις παραμορφώσεις και συνεπώς επιτρέπουν σε αντίθεση με τις προηγούμενες, αλλαγή στο μέγεθος και σχήμα. Ο μετασχηματισμός γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε σημεία που κείτονται εντός ευθείας πριν την εφαρμογή του, κείτονται και μετά την εφαρμογή.

Αφού ολοκληρωθεί και το normalization, όλες οι εικόνες πλέον θα είναι σε αντιστοιχία μεταξύ τους αλλά και στον ανατομικό άτλαντα MNI (εικόνα 4.5)



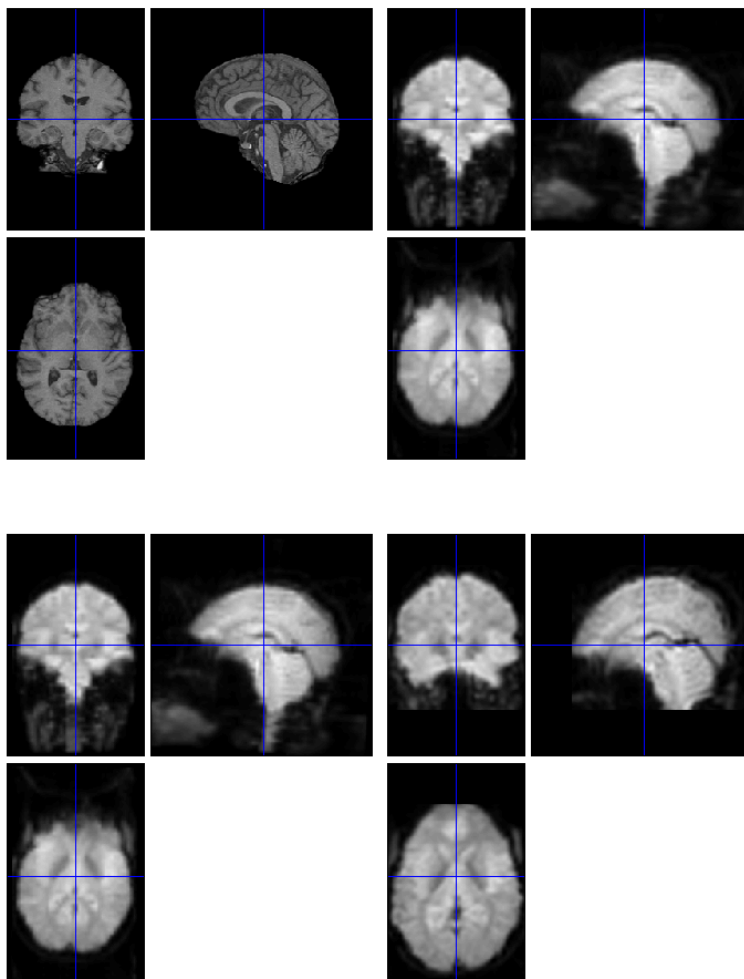
Εικόνα 4.4: Ο άτλας MNI . Πηγή: <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>

Τα κύρια πλεονεκτήματα της κανονικοποίησης των δεδομένων είναι ότι, τα αποτελέσματα μπορούν να γενικευθούν σε μεγαλύτερο πληθυσμό και να συγκριθούν σε μελέτες και διαφορετικά άτομα. Τα μειονεκτήματα είναι ότι μειώνει τη χωρική ανάλυση και μπορεί να εισάγει σφάλματα λόγω παρεμβολής (interpolation).

4.5 Χωρική εξομάλυνση (spatial smoothing)

Είναι συνήθης πρακτική η χωρική εξομάλυνση των δεδομένων fMRI πριν από την ανάλυση. Πρόκειται για μια διαδικασία λήψης μέσων όρων για τις τιμές κάθε voxel με τις τιμές των γειτονικών του.

Στόχος είναι να ενισχυθεί η συσχέτιση των περιοχών του εγκεφάλου και αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι γειτονικές περιοχές του εγκεφάλου παρουσιάζουν εγγενείς ομοιότητες μεταξύ τους. Με άλλα λόγια, πολύ δυνατά σήματα αποδυναμώνονται την ώρα που αρκετά χαμηλά σήματα ενδυναμώνονται προκειμένου να αναδειχθεί καλύτερα η συσχέτιση μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου.

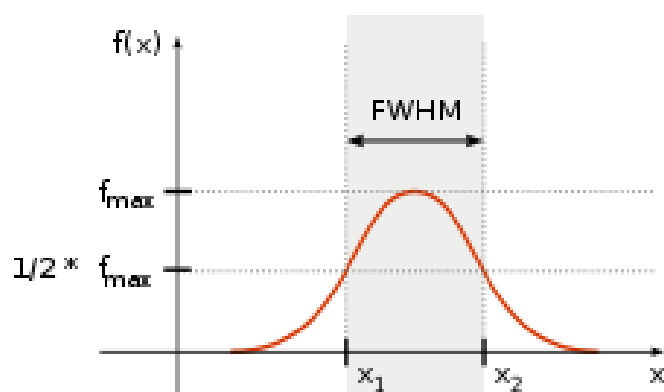


Εικόνα 4.5 :απεικονίζονται πάνω αριστερά η ανατομική εικόνα, πάνω δεξιά η μέση εικόνα που παράχθηκε από τις λειτουργικές, κάτω αριστερά πριν την εφαρμογή του normalization, κάτω δεξιά μετά την εφαρμογή του normalization. Πηγή: SPM

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία για χωρική εξομάλυνση είναι η συνέλιξη των λειτουργικών εικόνων με Γκαουσιανό πυρήνα (Gaussian kernel). Η ένταση του σήματος σε κάθε voxel αντικαθίσταται από βεβαρμένο μέσο όρο των σημάτων των γειτονικών voxels. Το «πλάτος» της καμπύλης καθορίζει τον βαθμό εξομάλυνσης των δεδομένων. Το πλάτος εκφράζεται με το πλήρες εύρος της καμπύλης στο ήμισυ του ύψους κορυφής (full width at half-maximum - *FWHM*, εικόνα 4.6). Πιο συγκεκριμένα, πλήρες εύρος ημίσεως μεγίστου για μια κατανομή, είναι η απόσταση μεταξύ των δύο τιμών της ανεξάρτητης μεταβλητής για τα οποία η τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής λαμβάνει το ήμισυ της μέγιστης τιμής της.

Επιλέγοντας λοιπόν το επιθυμητό εύρος, βρίσκουμε την διασπορά της κατανομής που μας ενδιαφέρει, ορίζουμε κατάλληλα την μέση τιμή ώστε το εμβαδό που περικλείει να ισούται με τη μονάδα και προσαρμόζουμε το μέγιστό της να λαμβάνεται στο voxel του οποίου την τιμή θέλουμε να επαναπροσδιορίσουμε. Τελικά, η νέα τιμή, είναι ο σταθμισμένος μέσος όρων των τιμών των γειτονικών voxels, με βάρη της τιμές που τους αντιστοιχούν στην προσαρμοσμένη κανονική κατανομή.

Επομένως, όσο μεγαλύτερο είναι το *FWHM* τόσο εντονότερη και η εξομάλυνση (εικόνες 4.7 και 4.8). Οι κοινές τιμές για τα πλάτη του kernel κυμαίνονται μεταξύ 4-12 mm FWHM. (Lindquist, 2008).

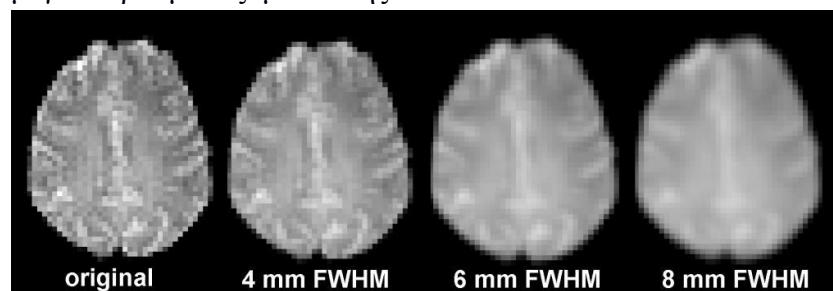


Εικόνα 4.6: Gaussian kernel. Πηγή: helenaberkova.tk

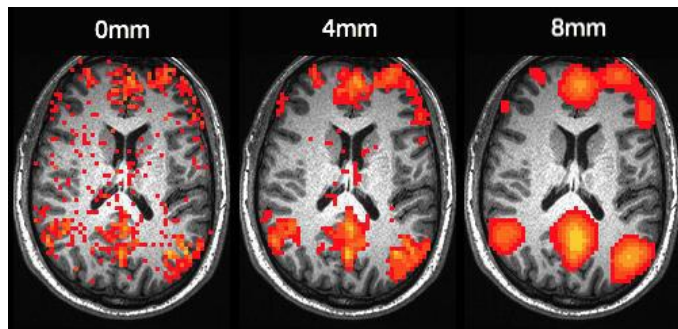
Με την χωρική εξομάλυνση διασφαλίζεται ότι οι υποθέσεις της θεωρίας τυχαίου πεδίου Gauss (GRF), που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διόρθωση των πολλαπλών συγκρίσεων, είναι έγκυρες. Μια εκτίμηση της εξομάλυνσης που απαιτείται για την ικανοποίηση των υποθέσεων του GRF είναι ένα FWHM 3 φορές μεγαλύτερο από το μέγεθος voxel (π.χ., 9 mm για voxels 3 mm).

Επιπλέον εάν η χωρική έκταση μιας περιοχής ενδιαφέροντος είναι μεγαλύτερη από τη χωρική ανάλυση, η εξομάλυνση μπορεί να μειώσει τον τυχαίο θόρυβο σε μεμονωμένα voxels και να αυξήσει τον λόγο σήματος προς θόρυβο (Signal to Noise Ratio - SNR) στην περιοχή.

Παρ' όλα αυτά, μειώνει αναπόφευκτα την χωρική ανάλυση και μπορεί να εκμηδενίσει το σήμα για ήδη μικρές ενεργοποιήσεις ή όταν χρησιμοποιούνται μεγάλοι βαθμοί εξομάλυνσης.



Εικόνα 4.7: Διαδικασία Χωρικής Εξομάλυνσης. Πηγή: <http://support.brainvoyager.com/functional-analysis-preparation/27-pre-processing/279-spatial-smoothing-in-preparation.html>



Εικόνα 4.8: Σύγκριση αποτελεσμάτων χωρικής εξομάλυνσης συναρτήσεως του FWHM. Πηγή: https://fcp-indi.github.io/docs/user/after_warp.html

4.6 Αφαίρεση περιοδικού θορύβου από την καρδιά και την αναπνοή

Μπορούν να συμπεριληφθούν επιπρόσθετες μεταβλητές για να ληφθεί υπόψη ο περιοδικός θόρυβος που υπάρχει στο σήμα, όπως ο καρδιακός ρυθμός και η αναπνοή. Ο φυσιολογικός θόρυβος μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εκτιμηθεί άμεσα από τα δεδομένα (Lindquist et al., 2008) ή μπορεί να αφαιρεθεί χρησιμοποιώντας ένα σωστά σχεδιασμένο φίλτρο ζώνης διέλευσης. Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες, με τιμές TR που κυμαίνονται από 2-4 δευτερόλεπτα, δεν μπορεί κανείς να ελπίζει να εκτιμήσει και να απομακρύνει τις επιδράσεις της καρδιακής συχνότητας και της αναπνοής μόνο με την εξέταση των χρονοσειρών fMRI. Επομένως, ορισμένες μελέτες άρχισαν να μετρούν άμεσα τον καρδιακό ρυθμό και την αναπνοή κατά τη διάρκεια της σάρωσης και χρησιμοποιούν αυτές τις πληροφορίες για να αφαιρέσουν τα δεδομένα που σχετίζονται με τις φυσιολογικές διακυμάνσεις από τα δεδομένα (Glover et al., 2000). Αυτό γίνεται είτε ως στάδιο προεπεξεργασίας, (στο SPM που μελετάμε δεν προβλέπεται κάποιο τέτοιο στάδιο προ-επεξεργασίας) είτε με την ενσωμάτωση αυτών των όρων ως συντεταγμένων στο μοντέλο. Λόγω της αναπνοής, του καρδιακού παλμού τα σφάλματα συσχετίζονται σειριακά. Αυτό παραβιάζει τις υποθέσεις του μοντέλου θορύβου στο GLM και πρέπει να αποφευχθεί (Lindquist, 2008)

Συνοψίζοντας, για το στάδιο της προεπεξεργασίας, είχαμε ως είσοδο τις ανατομικές και λειτουργικές εικόνες και λάβαμε ως έξοδο κανονικοποιημένες στον χώρο MNI και με παράλειψη του κρανίου ανατομικές εικόνες, κανονικοποιημένες «μάσκες» (σύνολα voxels που ανήκουν σε περιοχή ενδιαφέροντος) για την φαιά και λευκή ουσία και για το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, λειτουργικές εικόνες που έχουν υποστεί ευθυγράμμιση, χρονική διόρθωση, κανονικοποίηση και εξομάλυνση.

5. Γενικό γραμμικό μοντέλο

5.1 Η χρήση του GLM στην ανάλυση δεδομένων από fMRI

Η επιστημονική κοινότητα έχει αναπτύξει αρκετές μεθόδους για την ανάλυση δεδομένων fMRI. Υπάρχουν μέθοδοι που βασίζονται στο μοντέλο (model based) και εκείνες που είναι αμιγώς καθοδηγούμενες από τα δεδομένα (data driven) (Formentin et al., 2013). Υπάρχουν μέθοδοι γραμμικές και μη γραμμικές, ενώ μπορεί να γίνει και διάκριση με βάση το αν είναι παραμετρικές ή μη. Στις γραμμικές, μη παραμετρικές μεθόδους που βασίζονται στο μοντέλο, μας ενδιαφέρει ο συσχετισμός μεταξύ των χρονοσειρών (δηλαδή των ενεργοποιήσεων με την πάροδο του χρόνου) των διαφόρων voxels ή ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου (Cohen, 1997). Συσχετισμένες χρονοσειρές θα σημαίνουν ότι τα voxels ή περιοχές έχουν κοινό μοτίβο στην ενεργοποίηση και λειτουργία τους, ένα συμπέρασμα το οποίο μας βοηθά να κατανοήσουμε την λειτουργική οργάνωση των διάφορων περιοχών.

Μία ευρέως διαδεδομένη μέθοδος που βασίζεται στο μοντέλο, και είναι παραμετρικής φύσης είναι η *στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση* (statistical parametric mapping-SPM). Η τεχνική χρησιμοποιείται κυρίως για την ανίχνευση μοτίβων ενεργοποίησης από μετρήσεις fMRI που οφείλονται σε γνωσιακές διεργασίες (Friston et al., 1995). Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μαθηματικό μοντέλο που χρησιμοποιείται από το λογισμικό SPM12 είναι το γενικό γραμμικό μοντέλο (General Linear Model - GLM) (Poline & Brett, 2012). Μοντελοποιεί τη χρονική σειρά ως γραμμικό συνδυασμό αρκετών διαφορετικών συνιστωσών σήματος και ελέγχει εάν η δραστηριότητα σε μια περιοχή του εγκεφάλου συσχετίζεται συστηματικά με οποιαδήποτε από αυτές τις γνωστές λειτουργίες εισόδου. Εξαιτίας της ευελιξίας στην ενσωμάτωση πολλαπλών ποιοτικών και ποσοτικών ανεξάρτητων μεταβλητών, το GLM έχει επικρατήσει ως το βασικό εργαλείο στην ανάλυση δεδομένων fMRI, ύστερα από την εισαγωγή του στην νευρο-απεικονιστική κοινότητα από τους Friston και συνεργάτες το 1994 και 1995.

Προφανώς το GLM δεν μπορεί να δώσει λύσεις για όλες τις περιπτώσεις ανάλυσης δεδομένων fMRI. Για παράδειγμα το GLM δεν μπορεί να εφαρμοστεί άμεσα σε δεδομένα με αβέβαιη χρονική στιγμή ενεργοποίησης. Σε πολλούς τομείς της ψυχολογικής έρευνας - συμπεριλαμβανομένων των μελετών σχετικά με τη μνήμη, τα κίνητρα και το συναίσθημα - είναι δύσκολο να καθοριστεί το ακριβές χρονοδιάγραμμα της ενεργοποίησης εκ των προτέρων (a priori). Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να μην είναι λογικό να υποθέσουμε ότι είτε το πειραματικό μοντέλο είτε το HRF είναι γνωστά. (Lindquist, 2008)

5.2 Ορισμένες επισημάνσεις χρήσιμες για την ανάλυση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων

5.2.1 Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων

Αν παραστήσουμε τα ζεύγη (X_i, Y_i) των παρατηρήσεων 2 μεταβλητών σε ένα σύστημα ορθογώνιων αξόνων, θα διαπιστώσουμε ότι προκύπτει μια διασπορά των σημείων που αντιστοιχούν στις μεταβλητές που εξετάζουμε.

Στην περίπτωση της απλής γραμμικής παλινδρόμησης (simple linear regression), έχουμε μόνο μία ανεξάρτητη μεταβλητή και η σχέση μεταξύ της ανεξάρτητης μεταβλητής και της εξαρτώμενης μεταβλητής περιγράφεται ως ευθεία γραμμή. Η εξαρτημένη μεταβλητή Y , η οποία μπορεί να προσεγγιστεί ικανοποιητικά από μία γραμμική συνάρτηση του X (παλινδρόμηση του Y πάνω στο X).

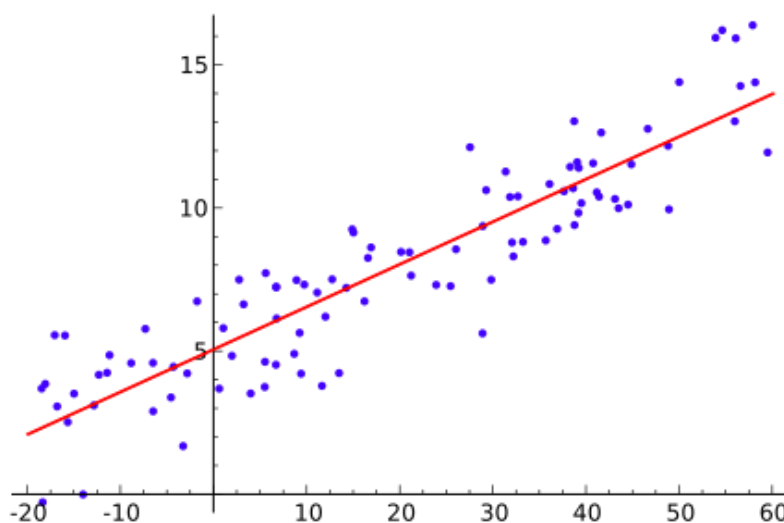
Στην Εικόνα 5.1 δίνεται ένα διάγραμμα διασποράς και έχει χαραχτεί μια ευθεία που φαίνεται πως περνάει από το μέσο του νέφους των σημείων αυτών. Η ευθεία αυτή έχει τη μορφή

$$\hat{Y} = b_0 + b_1 X \quad (5.1)$$

όπου \hat{Y} είναι η εκτιμώμενη (estimated) ή αναμενόμενη τιμή του Y για δοσμένη τιμή της X . Η κάθε τιμή Y_i δίνεται από τη σχέση

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + e \quad (5.2)$$

όπου β_0 και β_1 είναι οι πραγματικοί συντελεστές παλινδρόμησης (regression coefficients) και e το σφάλμα, δηλαδή η διαφορά $|Y - \hat{Y}|$. Τα b_0 και b_1 στην ευθεία παλινδρόμησης είναι οι εκτιμητές των συντελεστών παλινδρόμησης β_0 και β_1 .



Εικόνα 5.1: Η ευθεία απλής γραμμικής παλινδρόμησης (μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων). Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/General_linear_model

Η μέθοδος των ελάχιστων τετραγώνων δίνει τις πιο αποτελεσματικές (δηλαδή με τη μικρότερη διασπορά) και τις πιο αμερόληπτες εκτιμήσεις⁷ των συντελεστών παλινδρόμησης β_i όταν ικανοποιούνται οι ακόλουθες υποθέσεις:

- Να ξέρουμε ότι η πραγματική εξίσωση του πληθυσμού, που συνδέει την εξαρτημένη μεταβλητή Y με την ανεξάρτητη X είναι της μορφής που θέλουμε να προσαρμόσουμε.
- Οι τιμές της X μεταβλητής να είναι γνωστές σταθερές, όχι τυχαίες.
- Οι τιμές της Y να είναι τυχαίες (random) και ασυσχέτιστες (uncorrelated). Ισοδύναμα, τα σφάλματα πρέπει να είναι τυχαία και ασυσχέτιστα.
- Η διακύμανση (variance) της Y να είναι ομοιογενής (σταθερή) σε όλο το εύρος των τιμών της X μεταβλητής. Ισοδύναμα, η διακύμανση των σφαλμάτων πρέπει να είναι ομοιογενής σε όλο το εύρος των πραγματικών τιμών Y .

Παρόλο που οι βασικές υποθέσεις ποτέ δεν πληρούνται με την αυστηρή στατιστική έννοια, τα αποτελέσματα που παίρνουμε με τη μέθοδο των ελάχιστων τετραγώνων θα είναι έγκυρα, όταν οι υποθέσεις ικανοποιούνται κατά προσέγγιση και το μέγεθος του δείγματος είναι μεγάλο.

Αν, εκτός από την εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης, θέλουμε να εκτιμήσουμε διαστήματα εμπιστοσύνης ή να κάνουμε ελέγχους στατιστικών υποθέσεων (null hypotheses tests) με το t ή F κριτήριο, τότε οι τιμές της Y πρέπει επιπλέον να ακολουθούν την κανονική κατανομή και να είναι και ανεξάρτητες (ισοδύναμα τα σφάλματα πρέπει να είναι ανεξάρτητα).

Για τον υπολογισμό των εκτιμητών b_0 και b_1 υπολογίζουμε το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων, για όλα τα πειραματικά σημεία n (Miller, 2006):

$$e = |Y - \hat{Y}| = |Y - (b_0 + b_1 X)| = |Y - b_0 - b_1 X| \Rightarrow$$

$$\sum e^2 = \sum (Y - b_0 - b_1 X)^2 \quad (5.3)$$

Βρίσκουμε τις μερικές παραγώγους του $\sum e^2$ ως προς b_0

$$\partial \sum e^2 / \partial b_0 = -2 \sum (Y - b_0 - b_1 X) \quad (5.4)$$

και ως προς b_1

$$\partial \sum e^2 / \partial b_1 = -2X \sum (Y - b_0 - b_1 X) \quad (5.5)$$

Μηδενίζοντας τις μερικές παραγώγους και λύνοντας το 2×2 σύστημα που προκύπτει, καταλήγουμε στις σχέσεις:

7. Ένας εκτιμητής θ λέγεται αμερόληπτος εκτιμητής μιας παραμέτρου θ , όταν η προσδοκώμενη τιμή του είναι ίση με το θ . Με άλλα λόγια, αν πάρουμε όλα τα δυνατά δείγματα και υπολογίσουμε για το καθένα από αυτά το θ , τότε ο αριθμητικός μέσος όλων των θ θα είναι ίσος ή θα πλησιάζει το θ .

$$b_0 = ([Y][X^2] - [X][XY]) / (n[X^2] - [X]^2) \quad (5.6)$$

και

$$b_1 = (n[XY] - [X][Y]) / (n[X^2] - [X]^2) \quad (5.7)$$

όπου

$$[X] = \sum X$$

$$[Y] = \sum Y$$

$$[XY] = \sum XY$$

5.2.2 Διαστήματα εμπιστοσύνης

Κάθε συντελεστής παλινδρόμησης β_i παίρνει τιμές μέσα σε ένα κλειστό διάστημα που υπολογίζεται από τη σχέση:

$$b_i - t(\alpha/2, n-2)s_{bi} \leq \beta_i \leq b_i + t(\alpha/2, n-2)s_{bi} \quad (5.8)$$

όπου b_i ο εκτιμητής του συντελεστή παλινδρόμησης β_i , s_{bi} το τυπικό σφάλμα εκτίμησης του συντελεστή β_i , $t(\alpha/2, n-2)$ η τιμή της t (Student) κατανομής, για πιθανότητα ή επίπεδο σημαντικότητας $\alpha/2$ και $(n-p)$ βαθμούς ελευθερίας, p ο αριθμός συντελεστών παλινδρόμησης, και n το μέγεθος δείγματος (αριθμός παρατηρήσεων).

Αν το διάστημα εμπιστοσύνης περιέχει την τιμή μηδέν, τότε ο συντελεστής παλινδρόμησης β_i δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το μηδέν (για πιθανότητα α). Συνεπώς, θα πρέπει να επανεξετάσουμε (ή να απορρίψουμε) το αντίστοιχο μοντέλο παλινδρόμησης.

5.2.3 t-έλεγχος

Για να ελεγχθεί η σημαντικότητα οποιουδήποτε συντελεστή παλινδρόμησης β_i υπολογίζουμε την ποσότητα t ως εξής

$$t = \beta_i / s_{\beta_i} \quad (5.9)$$

Η μηδενική υπόθεση είναι

$$H_0 : \beta_i = 0$$

και η εναλλακτική της

$$H_1 : \beta_i \neq 0$$

Αν $|t| \leq t(\alpha/2, n-p)$ δεχόμαστε την H_0 , ενώ αν $|t| > t(\alpha/2, n-p)$ δεχόμαστε την H_1 .

5.3 Ορισμένες απλοποιήσεις στη μοντελοποίηση του σήματος fMRI

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων fMRI συνεπάγεται την εργασία με μεγάλα σύνολα δεδομένων που παρουσιάζουν περίπλοκη χωρική και χρονική δομή θορύβου. Το μέγεθος και η πολυπλοκότητα των δεδομένων καθιστούν δύσκολη τη δημιουργία ενός πλήρους στατιστικού μοντέλου για την περιγραφή της συμπεριφοράς του εγκεφάλου και απαιτούνται ορισμένες απλοποιήσεις ώστε και το μοντέλο να αποδίδει την νευρωνική δραστηριότητα αλλά και να διευκολυνθεί η στατιστική του ανάλυση (Lindquist, 2008)

Σε μια χρονοσειρά fMRI περιλαμβάνεται η απόκριση BOLD, διάφορα σήματα οχλήσεων και θορύβου.

Για λόγους απλότητας, στο GLM θα υποθέσουμε ότι ο όρος οχλήσεων (λόγω drift, κλπ) και ο θόρυβος από την καρδιά ή την αναπνοή μπορεί να αγνοηθεί. Θα αγνοήσουμε επίσης το γεγονός ότι τα γειτονικά voxels συσχετίζονται. (Lindquist, 2008). Επίσης υποθέτουμε ότι η HRF είναι γνωστή a priori. Αυτές είναι οι παραδοχές που έγιναν στην GLM προσέγγιση (Worsley & Friston, 1995).

Μερικές υποθέσεις που γίνονται για το GLM είναι οι εξής:

1. Τα voxels είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους. Το μοντέλο δεν εκμεταλλεύεται τις χωρικές συσχετίσεις, όπου είναι λογικό να υποθέτουμε ότι τα γειτονικά voxels θα έχουν σε κάποιο βαθμό παρόμοια συμπεριφορά. Επομένως αποτελεί μια μονομεταβλητή (univariate) ανάλυση.
2. Οι χρονικές στιγμές είναι ανεξάρτητες. Αυτή η υπόθεση απλοποιεί το πρόβλημα αλλά προφανώς δεν μπορεί να ισχύει στην πράξη εφόσον είναι σίγουρο ότι η συμπεριφορά ενός voxel έχει άμεση σχέση με το παρελθόν και το μέλλον.
3. Η διασπορά του σφάλματος σε κάθε χρονική στιγμή παραμένει σταθερή.
4. Το ίδιο μοντέλο εφαρμόζεται σε κάθε voxel του εγκεφάλου. Αφενός αυτή η υπόθεση είναι βολική, γιατί βοηθάει στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αφετέρου δε λαμβάνει υπ' όψιν της τη διαφορετική φυσιολογία που μπορεί να διέπει διαφορετικές τοποθεσίες του εγκεφάλου.

5.4 Το γενικό γραμμικό μοντέλο

Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο εφαρμόζεται σε κάθε voxel χωριστά και έχει τη μορφή $Y=Xb+e$ (5.10)

όπου Y είναι η απόκριση, X είναι ο πίνακας εισόδου, b οι άγνωστοι συντελεστές του πίνακα εισόδου και e το σφάλμα το οποίο είναι συνήθως κανονικά κατανομημένο με μέση τιμή 0 και διασπορά σ^2 . Σε μορφή πίνακα το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο είναι

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & X_{11} & \dots & X_{1m} \\ 1 & X_{21} & \dots & X_{2m} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & X_{n1} & \dots & X_{nm} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ \vdots \\ b_m \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ \vdots \\ e_n \end{bmatrix} \quad (5.11)$$

Στα πλαίσια του fMRI το \mathbf{Y} αντιπροσωπεύει τη χρονοσειρά του voxel (έχει διάσταση $n \times 1$, n γραμμές, μία γραμμή για μία χρονική στιγμή), δηλαδή περιλαμβάνει τα δεδομένα που λαμβάνουμε από το scanner που έχουν όμως υποστεί την κατάλληλη προ-επεξεργασία. Κάθε στήλη αντιστοιχεί στη χρονική εξέλιξη των μετρούμεων fMRI σημάτων από ένα voxel.

Ο \mathbf{X} είναι ο πίνακας σχεδίασης (design matrix, εικόνα 5.2)⁸ που αντανακλά το ερέθισμα που παρουσιάζεται στο πείραμα την κάθε χρονική στιγμή (ο \mathbf{X} είναι διαστάσεων $n \times m$, όπου m το πλήθος των συντελεστών). Κάθε στήλη του πίνακα σχεδίασης αποτελείται από μια συνάρτηση αναφοράς. Το σύνολο των συναρτήσεων αναφοράς αντιστοιχούν σε αναμενόμενες (ιδανικές) χρονοσειρές fMRI ως αποκρίσεις σε διαφορετικές συνθήκες του πειράματος. Οι συναρτήσεις αναφοράς καλούνται αλλιώς και εκτιμητές, ή παλινδρομητές (regressors) ή συναρτήσεις βάσης. Οι εκτιμήτριες του μοντέλου υποτίθεται ότι έχουν γνωστά σχήματα και αντιπροσωπεύουν έτσι στοιχεία του μοντέλου μας, αλλά τα πλάτη τους είναι άγνωστα και πρέπει να εκτιμηθούν.

Επομένως κάθε μεταβλητή εισόδου X λαμβάνει έναν συντελεστή βάρους \mathbf{b}_i ο οποίος ποσοτικοποιεί την πιθανή συνεισφορά της κάθε εκτιμήτριας στην πρόγνωση της χρονοσειράς Y ενός voxel⁹. Ο πίνακας \mathbf{B} έχει διαστάσεις $m \times 1$ όπου κάθε γραμμή αποτελεί το στατιστικό χάρτη ενός συγκεκριμένου συντελεστή. Παρόλο που η ακριβής ερμηνεία των τιμών b εξαρτάται από τις λεπτομέρειες του πίνακα σχεδίασης, μια μεγάλη θετική (αρνητική) τιμή υποδηλώνει ότι το voxel υπόκειται σε ισχυρή ενεργοποίηση (αδρανοποίηση) κατά τη διάρκεια της εν λόγω πειραματικής κατάστασης. Το σύνολο των τιμών b χαρακτηρίζει την προτίμηση του συγκεκριμένου voxel για μια ή περισσότερες πειραματικές καταστάσεις.

Η χρονοσειρά y του voxel μοντελοποιείται σαν το άθροισμα των καθορισμένων συναρτήσεων εισόδου, κάθε μια πολλαπλασιασμένη με το αντίστοιχο βάρος b . Από τη στιγμή όμως που αυτός ο γραμμικός συνδυασμός δεν θα αναπαράγει επακριβώς τα δεδομένα μας, λόγω των διακυμάνσεων του θορύβου, προσθέτουμε και μια τιμή σφάλματος e που περιέχει τα σφάλματα λόγω θορύβου, για τα οποία συνήθως υποθέτουμε ότι είναι ανεξάρτητα μεταξύ των μετρήσεων και ότι ακολουθούν πολυδιάστατη κανονική κατανομή. (Larsson, 2011)

Ο πίνακας σχεδίασης συνήθως περιέχει διάφορα είδη μεταβλητών που μας ενδιαφέρουν καθώς και μεταβλητές που δεν ενδιαφέρουν, αλλά πιστεύουμε πως επηρεάζουν το φαινόμενο και για αυτόν τον λόγο τις συμπεριλαμβάνουμε στο μοντέλο ώστε να μειωθεί το σφάλμα της προσαρμογής στα δεδομένα.

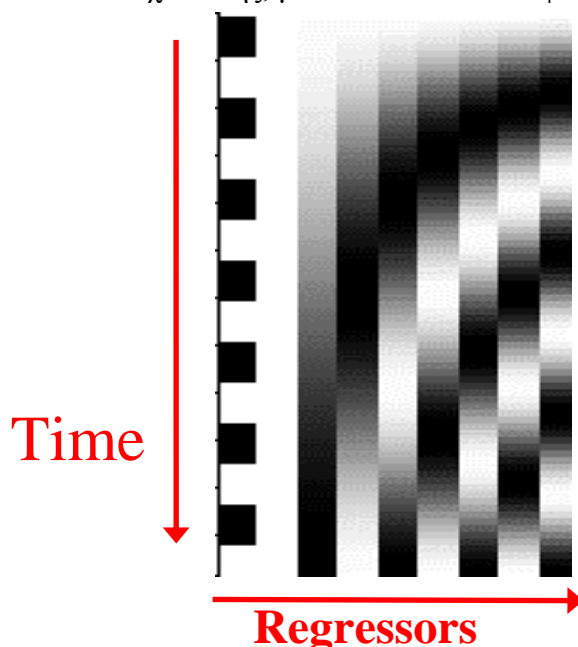
8. ο πίνακας σχεδιασμού ονομάζεται συνήθως και μοντέλο.

9. το b_0 αντανακλά τη συνολική συμβολή όλων των παραγόντων που διατηρούνται σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος (π.χ. ένταση σήματος γραμμής βάσης σε κάθε voxel)

Αρχικά έχουμε τους παράγοντες που περιγράφουν το πείραμα που είναι είτε δυαδικής μορφής (σε απλά block-design πειράματα) είτε πιο πολύπλοκων κατηγορικών μεταβλητών (σε πιο πολύπλοκα block-design και event-related πειράματα). Συνήθως ο πίνακας X θα περιλαμβάνει την αιμοδυναμική απόκριση BOLD, ως τη συνέλιξη μιας τυπικής συνάρτησης αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF) με την κάθε χρονοσειρά του ερεθίσματος (συνήθως πρόκειται για βηματικές συναρτήσεις - έχουν τη τιμή 1 όταν το ερέθισμα είναι ενεργό και την τιμή 0 όταν το ερέθισμα είναι μη-ενεργό) (Gitelman, e.t al, 2003). Η συνέλιξη αυτή λαμβάνει υπ' όψιν το γεγονός ότι η αιμοδυναμική απόκριση δεν ξεκινά την ίδια στιγμή με την παρουσίαση του ερεθίσματος. Το αποτέλεσμα αυτής της συνέλιξης εξομαλύνει τη χρονοσειρά του ερεθίσματος.

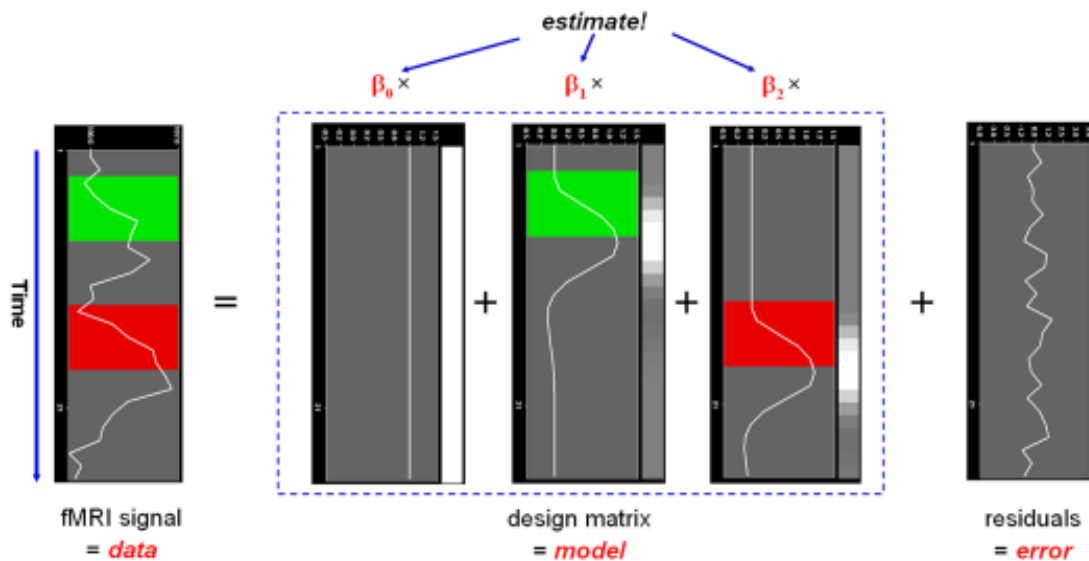
Οι συναρτήσεις βάσεις του πίνακα X μπορεί να είναι απλοϊκές αλλά και αρκετά σύνθετες. Για παράδειγμα μπορούμε να πάρουμε υπόψη ότι το σχήμα του HRF μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το χώρο ή και τα υποκείμενα, ώστε να ταιριάζει καλύτερα στις αποκρίσεις BOLD που προκαλούνται. Αυτό μπορεί να γίνει με την συνέλιξη της ίδιας συνάρτησης ερεθίσματος με πολλαπλές κανονικές κυματομορφές και την εισαγωγή τους σε πολλαπλές στήλες του X. Μια άλλη πιθανή επιλογή είναι να χρησιμοποιηθεί η κανονικοποιημένη HRF μαζί με το χρονικό της παράγωγο ώστε να επιτρέπονται μικρές μετατοπίσεις στην έναρξη του HRF (Martin A. Lindquist, 2008).

Όπως προείπαμε ο πίνακας X περιέχει και μεταβλητές – regressors of no interest – που δεν μας ενδιαφέρουν αλλά επηρεάζουν το πείραμα, όπως η κίνηση του κεφαλιού ή η επίδραση του καρδιακού παλμού κοκ. Έτσι, με τη συμπερίληψη τους στον πίνακα σχεδίασης, μειώνεται το ποσό σφάλματος.



Εικόνα 5.2: Ο πίνακας σχεδίασης συχνά παρουσιάζεται γραφικά. Ο χρωματικός χάρτης χρησιμοποιείται για να δείξει την αξία κάθε regressor σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Το μαύρο χρώμα (=0) δείχνει πότε ο regressor έχει τη μικρότερη τιμή, ενώ το λευκό (=1) δείχνει πότε ο regressor βρίσκεται στη μεγαλύτερη τιμή του. Το γκρι αντιπροσωπεύει τις ενδιάμεσες τιμές. Η αναπαράσταση κάθε στήλης regressor εξαρτάται από τον τύπο της μεταβλητής που καθορίζεται. Πηγή: www.fil.ion.ucl.ac.uk/

Η εικόνα 5.3 δείχνει μια γραφική αναπαράσταση του GLM. Οι χρονοσειρές του σήματος, οι συναρτήσεις βάσης και τα σφάλματα, είναι τοποθετημένα σε μορφή στήλης με τον χρόνο να τρέχει από πάνω προς τα κάτω όπως και στις αντίστοιχες εξισώσεις.



Εικόνα 5.3 : Γενικό γραμμικό μοντέλο για τα δεδομένα ενός voxel. Στο αριστερό σκέλος βλέπουμε την χρονοσειρά σήματος fMRI, ενώ στο δεξί σκέλος βλέπουμε τον πίνακα σχεδίασης επί τα αντίστοιχα βάρη β και τον όρο σφάλματος. Πηγή: <http://www.brainvoyager.com/bvqx/doc/UsersGuide/StatisticalAnalysis/TheGeneralLinearModel.htm>

Με δεδομένες τις τιμές Y και τον πίνακα σχεδίασης X , θα πρέπει να βρούμε το καλύτερο δυνατό σεν τιμών b έτσι ώστε το GLM να ερμηνεύει τις πειραματικές μετρήσεις όσο το δυνατόν ακριβέστερα. Οι προβλεπόμενες από το μοντέλο χρονοσειρές \hat{Y} προκύπτουν από τη σχέση (Monti, 2011):

$$\hat{Y} = X \hat{b} \quad (5.12)$$

Στην πιο βασική του μορφή του GLM κάθε voxel και κάθε χρονική στιγμή θεωρούνται ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα και το σ^2 θεωρείται σταθερό, οπότε το b μπορεί να εκτιμηθεί μέσω της κλασικής μεθόδου των Ελαχίστων Τετραγώνων (Least Squares Method).

Μια καλή προσαρμογή θα σήμαινε ότι τα b έχουν επιλεγεί έτσι ώστε οι τιμές \hat{Y} να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις πραγματικές τιμές Y . Με άλλα λόγια, το σφάλμα e

$$e = Y - X \hat{b} = Y - \hat{Y} \quad (5.13)$$

να ελαχιστοποιείται.

Οι εκτιμήσεις των b δίνονται από την ελαχιστοποίηση του αθροίσματος των τετραγώνων των σφαλμάτων $e^T e$ από την στιγμή που ο πίνακας έχει τη μορφή $e^T e = \sum e_i e_i$ (5.14)

Θα είναι λοιπόν

$$e^T e = (y - Xb)^T (Y - Xb) \rightarrow \min \quad (5.15)$$

Οι \hat{b} που ελαχιστοποιούν το τετραγωνικό άθροισμα μπορούν συνεπώς να εξαχθούν από τη σχέση

$$\hat{b} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (5.16)$$

Ο θόρυβος εκτιμάται ως εξής:

$$e = Y - \hat{Y} = Y - P_x Y = R_x Y \quad (5.17)$$

$$\text{με } R_x = I - P_x \quad (5.18) \quad (\text{Poline \& Brett, 2012})$$

Ο πίνακας μέσα στις αγκύλες $X^T X$ λέγεται και πίνακας διακύμανσης-συνδιακύμανσης. Το υπόλοιπο κομμάτι $X^T Y$ είναι ένα διάνυσμα του οποίου το κάθε στοιχείο είναι ένα βαθμωτό μέγεθος (συνδιακύμανση) μιας συνάρτησης βάσης με την μετρούμενη χρονοσειρά του voxel.

Μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων είναι το ότι η διακύμανση της μετρούμενης χρονοσειράς μπορεί να αποσυντεθεί στο άθροισμα δύο όρων: της διακύμανσης των εκτιμώμενων τιμών και της διακύμανσης των υπολοίπων

$$\text{Var}(Y) = \text{Var}(\hat{Y}) + \text{Var}(e) \quad (5.19)$$

Από τη στιγμή που η διακύμανση μιας χρονοσειράς ενός voxel είναι δεδομένη, η ελαχιστοποίηση της διακύμανσης του σφάλματος με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων αντιστοιχεί στην μεγιστοποίηση της διακύμανσης των τιμών που ερμηνεύονται από το μοντέλο. Το τετράγωνο του παράγοντα πολλαπλής συσχέτισης R παρέχει ένα μέτρο του ποσοστού διακύμανσης των δεδομένων το οποίο το μοντέλο μπορεί να ερμηνεύσει

$$R^2 = \text{Var}(\hat{Y}) / \text{Var}(Y) = \text{Var}(\hat{Y}) / (\text{Var}(\hat{Y}) + \text{Var}(e)) \quad (5.20)$$

Οι τιμές του συντελεστή R κυμαίνονται από 0 (δεν ερμηνεύει το μοντέλο καθόλου διακύμανση) μέχρι 1 (όλη η διακύμανση ερμηνεύεται από το μοντέλο). Ένας συντελεστής $R = 0.7$, για παράδειγμα, αντιστοιχεί σε μια εξήγηση της διακύμανσης της τάξης του 49% (0.7×0.7).

5.5 Έλεγχος επάρκειας του μοντέλου και παρουσίαση των ενεργοποιήσεων

Για έναν έλεγχο της επάρκειας του μοντέλου, ο συντελεστής R παίζει σημαντικό ρόλο στον υπολογισμό της ποιότητας στην προσαρμογή των δεδομένων. Μπορεί λοιπόν ο συντελεστής R να αναχθεί σε μια στατιστική F με $m-1$ βαθμούς ελευθερίας στον παρανομαστή και $n-m$ στον αριθμητή:

$$F_{n-1, n-m} = \frac{R^2(n-m)}{(1-R^2)(m-1)} \quad (5.21)$$

Μια σχετικά υψηλή τιμή του F υποδηλώνει ότι μια ή περισσότερες πειραματικές καταστάσεις επηρεάζουν σημαντικά τις τιμές τις χρονοσειράς. Όμως η στατιστική F δεν μπορεί να μας υποδείξει ποια επιμέρους πειραματική κατάσταση διαφέρει σημαντικά από τις άλλες.

Επειδή η fMRI δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα απόλυτα επίπεδα ενεργοποίησης, μόνο για τις αλλαγές στην ενεργοποίηση με την πάροδο του χρόνου πρέπει να συγκρίνουμε την ενεργοποίηση μεταξύ διαφορετικών συνθηκών.

Συγκρίσεις μεταξύ καταστάσεων μπορούν να κωδικοποιηθούν σαν αντιθέσεις, οι οποίες είναι γραμμικοί συνδυασμοί τιμών b_i που αντιστοιχούν στην μηδενική υπόθεση.

Το διάνυσμα αντίθεσης c είναι ένα διάνυσμα διάστασης k (όσο και το πλήθος των παραμέτρων \hat{b}). Περιέχει τους συντελεστές οι οποίοι αντιστοιχούν στις εκτιμώμενες παραμέτρους \hat{b} που περιγράφουν με τη σειρά τους το αποτέλεσμα ενεργοποίησης για την αντίστοιχη στήλη του πίνακα X .

$$c^T b = c_1 b_1 + c_2 b_2 + \dots + c_n b_n \quad (5.22)$$

Έτσι, για παράδειγμα, για να ελέγξουμε εάν η ενεργοποίηση για μια συγκεκριμένη κατάσταση αποκλίνει σημαντικά από το υπόβαθρο, η μηδενική υπόθεση θα είναι $H_0 : b_1=0$, το διάνυσμα αντίθεσης $c = (1 \ 0 \ 0 \ 0 \ \dots \ 0)^{10}$ θα δηλώνει ότι η εκτίμηση για το αποτέλεσμα είναι $c\hat{b}=b_1$ και η μηδενική υπόθεση εκφράζεται με τη σχέση $c^T b=0$ άρα $b_1=0$.

Αν θέλαμε τη διαφορά ανάμεσα σε 2 διαφορετικά ερεθίσματα τα οποία αντιπροσωπεύονταν από τις παραμέτρους \hat{b}_1 και \hat{b}_2 , τότε το διάνυσμα αντίθεσης θα ήταν το $c=(1 \ -1 \ 0 \ 0 \ \dots \ 0)$. Σε αυτή την περίπτωση η εκτίμηση του αποτελέσματος θα ήταν $c^T \hat{b} = \hat{b}_1 - \hat{b}_2$ και η μηδενική υπόθεση είναι ο ισχυρισμός $H_0 : b_1=b_2$ ή $b_1-b_2=0$.

Στη γενική περίπτωση όπου έχουμε k συναρτήσεις βάσης, μια τέτοια σύγκριση μπορεί να γραφτεί στα πλαίσια της t στατιστικής με $n-m$ βαθμούς ελευθερίας

$$t = \frac{c^T b}{\text{std}(c^T b)} = \frac{c^T b}{\sqrt{\text{Var}(e)c^T(X^T X)^{-1}c}} \quad (5.23)$$

Ο αριθμητής σε αυτή την εξίσωση είναι βαθμωτό μέγεθος και ο παρανομαστής είναι ουσιαστικά το τυπικό σφάλμα της ποσότητας $c^T b$, δηλαδή η διαφοροποίηση από την εκτίμηση λόγω διακυμάνσεων του θορύβου.

10. Θέτοντας την τιμή 0 ουσιαστικά αγνοούμε την επίδραση των άλλων παραμέτρων b_i

Τα διανύσματα αντίθεσης είναι πολύ χρήσιμα διότι μας επιτρέπουν να δούμε όχι μόνο τη διαφορά από την κατάσταση ηρεμίας του εγκεφάλου, αλλά και τη διαφορά ανάμεσα σε δύο διαφορετικά είδη ερεθισμάτων. Ο έλεγχος της υπόθεσης εκτελείται ελέγχοντας μεμονωμένες παραμέτρους μοντέλου χρησιμοποιώντας ένα t-test και στατιστική F.

Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται για κάθε voxel του εγκεφάλου και τα αποτελέσματα συνοψίζονται σε ένα στατιστικό παραμετρικό χάρτη (SPM), που αποτελείται από μια εικόνα στην οποία οι τιμές των voxel αντιστοιχούν στο στατιστικό αποτέλεσμα της δοκιμής που υπολογίζεται στο συγκεκριμένο voxel.

Αυτοί οι χάρτες περιγράφουν την ενεργοποίηση του εγκεφάλου «χρωματίζοντας» τα voxels που ενεργοποιούνται από την εργασία του υποκειμένου. Τα voxel «χρωματίζονται» ανάλογα με το αν οι τιμές τους (Z , που προκύπτουν από την κατανομή t) υπερβαίνουν ένα συγκεκριμένο στατιστικό όριο που θα θέσουμε εμείς. Ορίζουμε μια τιμή «κατωφλίου» (“thresholding”) και σε κάθε voxel συγκρίνουμε αν η τιμή του voxel υπερβαίνει το «κατώφλι» προκειμένου να αποφασίσουμε, ποια voxel του εγκεφάλου ενεργοποιήθηκαν.

Κατά την κατασκευή ενός τέτοιου χάρτη είναι σημαντικό να εξεταστεί προσεκτικά το κατάλληλο κατώτατο όριο που πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη δήλωση ενός ενεργού voxel.

5.6 Πολλαπλές συγκρίσεις

Ένα πρόβλημα με αυτό είναι ότι υπάρχουν πολλές συγκρίσεις που διεξάγονται, επειδή υπάρχουν τόσα πολλά voxels στον εγκέφαλο. Η τιμή p-value είναι η πιθανότητα να ανιχνευτεί μία ενεργοποίηση σε μια περιοχή η οποία στην πραγματικότητα δεν ενεργοποιείται. Αν πραγματοποιηθούν δοκιμές σε 20.000 voxels για μια τιμή p (πχ $p=0,01$) τότε αναμένεται ότι 200 voxels θα ενεργοποιηθούν τυχαία, ακόμη και αν δεν εφαρμοστεί διέγερση, δηλαδή το 1% των μη ενεργοποιημένων περιοχών θα δείξει ψευδείς ενεργοποιήσεις.

Αυτό είναι το πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων που σημαίνει ότι δεν είναι έγκυρη η αποδοχή όλων των ενεργοποιήσεων που αναφέρθηκαν. Μια διόρθωση είναι απαραίτητη για τη μείωση του αριθμού των ψευδών θετικών (false positives).

Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές προσεγγίσεις για τον έλεγχο της ψευδώς θετικής συχνότητας. η θεμελιώδης διαφορά μεταξύ των μεθόδων έγκειται στο αν ελέγχουν το ποσοστό σφάλματος της οικογένειας (FWER) ή το ποσοστό ψευδούς ανακάλυψης (FDR).

Συνήθως χρησιμοποιείται διόρθωση Bonferroni, όπου ελέγχει κάθε voxel σε επίπεδο σημαντικότητας p/m , όπου p είναι το επιθυμητό συνολικό επίπεδο και m είναι ο αριθμός των υποθέσεων. (Miller, 1966). Δηλαδή η νέα p -τιμή, είναι η αρχική διαιρεμένη με το πλήθος των συγκρίσεων.

Παρ’ όλα αυτά, ο τρόπος λειτουργίας του εγκεφάλου με βάση την εμπειρία, όπου κάθε περιοχή έχει λειτουργική ομοιογένεια, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι

στατιστικοί έλεγχοι που πραγματοποιούνται δεν είναι ανεξάρτητοι. Αυτό καθιστά μια διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις τύπου Bonferroni πολύ αυστηρή και συνεπώς ακατάλληλη για την περίπτωσή μας. Στην περίπτωση που δόθηκε παραπάνω, το προκύπτον όριο p είναι $0.01 / 20.000 = 0,0000005$, δηλαδή απορρίπτεται μόνο μια μηδενική υπόθεση εάν η τιμή p είναι μικρότερη από $0,0000005$.

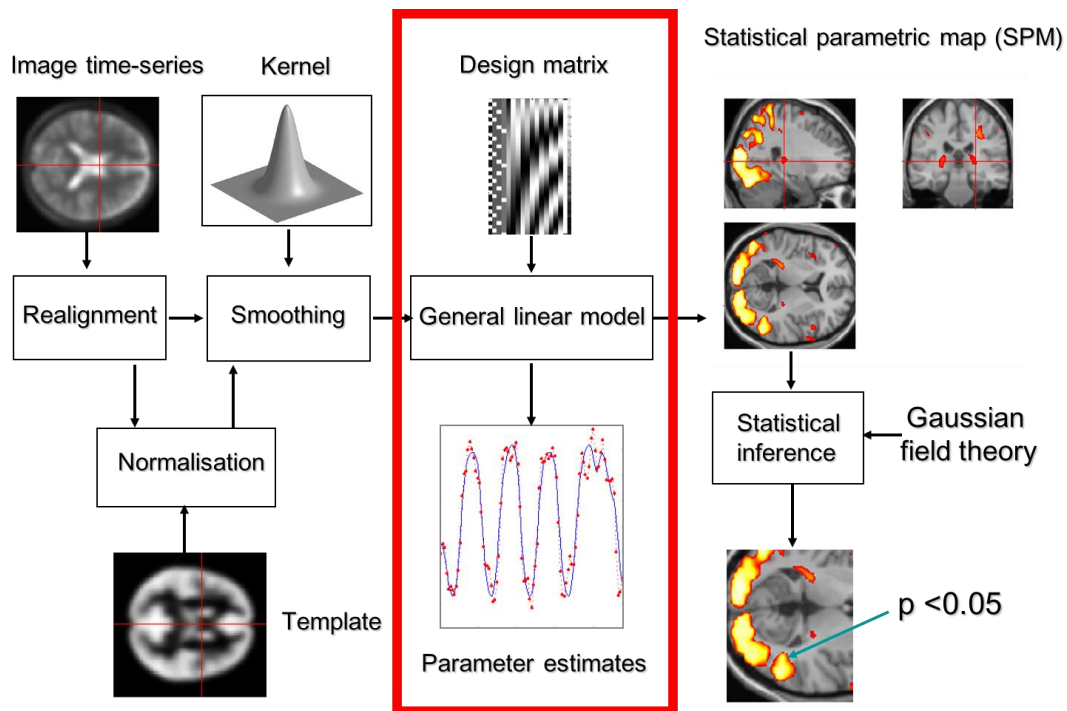
$$\begin{aligned} P(\text{at least one significant result}) &= 1 - P(\text{no significant results}) \\ &= 1 - (1 - 0.0000005)^{20.000} \approx 0,0099 \end{aligned} \quad (5.24)$$

Μια εξειδίκευση του παραπάνω voxel-wise thresholding είναι η χρήση θεωρίας τυχαίου πεδίου Gauss (GRF) για να οριοθετήσει την εικόνα. Η κύρια διαφορά είναι ότι αυτή η μέθοδος λαμβάνει υπόψη την χωρική ομαλότητα του στατιστικού χάρτη (δηλ. εκτιμά τον αριθμό των στατιστικά ανεξάρτητων voxels, ο οποίος είναι μικρότερος από τον αρχικό αριθμό). Αυτή η μέθοδος είναι λιγότερο «συντηρητική» απ' ό,τι η διόρθωση Bonferroni αλλά απαιτεί να έχει πραγματοποιηθεί η χωρική εξομάλυνση κατά τη διάρκεια της προεπεξεργασίας.

Τέλος, είναι δυνατόν, χρησιμοποιώντας και πάλι τη θεωρία του GRF, να ληφθεί υπόψη η χωρική έκταση (δηλ. το μέγεθος) των ενεργοποιημένων ομάδων, πριν εκτιμηθεί η σημασία. Έτσι, αντί να ορίσουμε μια τιμή p σε κάθε voxel, δημιουργούνται συμπλέγματα (clusters) voxels με βάση ένα αρχικό thresholding και στη συνέχεια σε κάθε ομάδα αποδίδεται μια τιμή p , η οποία μπορεί ή δεν μπορεί να περάσει το τελικό τεστ σπουδαιότητας. Συχνά αυτή η μέθοδος είναι πιο ευαίσθητη στην ενεργοποίηση από τις μεθόδους που βασίζονται σε voxel. Ο περιορισμός είναι η αυθαίρετη φύση του αρχικού κατωφλίου που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία των ομάδων (Smith, 2004).

Πίσω από την προσέγγιση της FDR, η ιδέα είναι ότι με πολλές δοκιμασίες, δεν πρέπει να φοβόμαστε ορισμένα θετικά αποτελέσματα. Έτσι, αντί να προσπαθήσουμε να ελέγξουμε την πειραματική πιθανότητα ενός ψευδώς θετικού (false positive), η προσέγγιση της FDR υποστηρίζει ότι ένας πιο σημαντικός στόχος πρέπει να είναι ο περιορισμός του ποσοστού των σημαντικών αποτελεσμάτων που είναι positive false. Με άλλα λόγια, εξετάζεται το σύνολο όλων των voxels για τα οποία απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση του μηδενικού σήματος. Ο στόχος της προσέγγισης FDR είναι να περιοριστεί η αναλογία αυτών των voxels για τις οποίες η μηδενική υπόθεση απορρίφθηκε λανθασμένα (Benjamin & Hochberg, 1995).

Όλη η διαδικασία που περιγράψαμε στα κεφάλαια 4 (προ-επεξεργασία) και 5 (ανάλυση με το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο) συνοψίζεται στην εικόνα 5.4 που απεικονίζει τη λειτουργία του SPM.



Εικόνα 5.4: η προ-επεξεργασία και η ανάλυση των δεδομένων fmri από το SPM όταν το «τροφοδοτούμε» ακατέργαστα δεδομένα, μέχρι την παρουσίαση των ενεργοποιήσεων στονο στατιστικό παραμετρικό χάρτη. Πηγή: www.fil.ion.ucl.ac.uk/

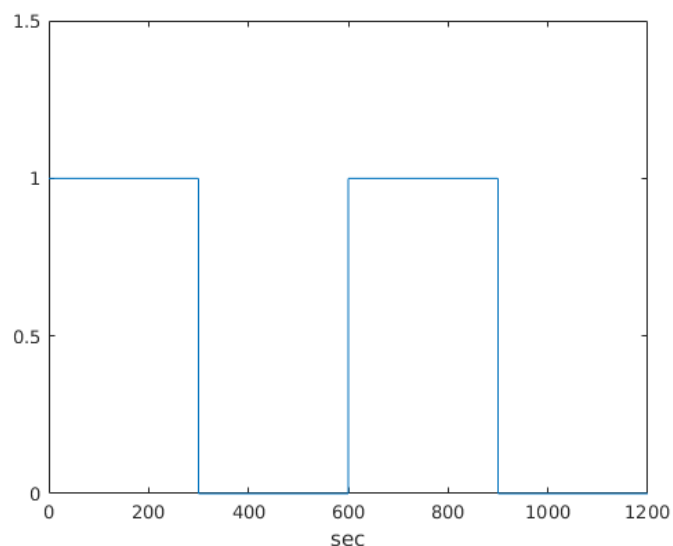
5.7 Υλοποίηση του GLM στο Matlab

Θα υλοποιήσουμε τη μέθοδο GLM βήμα-βήμα χρησιμοποιώντας το Matlab.

```
clear all; close all; clc;
nTRs=480; %αριθμός χρονικών σημείων στην fMRI

t=0:.1:1200;
box=[ones(1,3000),zeros(1,3000),ones(1,3000),zeros(1,3001)];
figure(1);plot(t,box);axis([0 1200 0 1.5]); xlabel('sec')
```

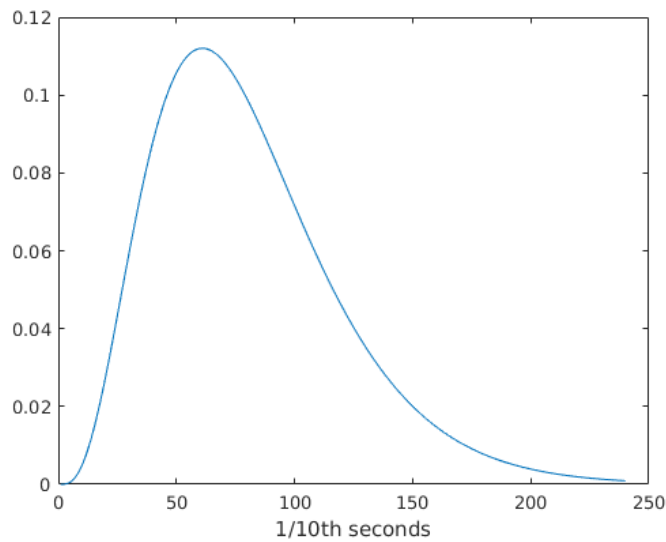
%καθορίζει και σχεδιάζει τη συνάρτηση boxcar. Είναι ένα μοντέλο της boxcar που θα αναμέναμε από ένα voxel σε μια περιοχή του εγκεφάλου, που ενεργοποιείται από μια εργασία του υποκειμένου, σε ένα πείραμα με block design με δύο μπλοκ διέγερσης πέντε λεπτών και δύο πεντάλεπτα μπλοκ ανάπαυσης



%ορίζει και σχεδιάζει την συνάρτηση HRF

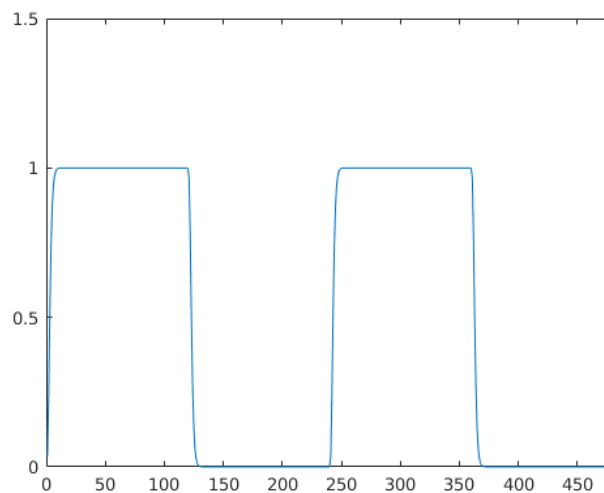
```
T0=0; n=4; lamda=2;  
hrf=((t-T0).^(n-1)).*exp(-(t-T0)/lamda)/((lamda^n)*factorial(n-1));  
figure(2)  
plot(hrf(1:240));  
xlabel('1/10th seconds');
```

%στο ένα δέκατο του δευτερολέπτου για smooth (ομαλή) σχεδίαση



% συνέλιξη της HRF με την boxcar και στη συνέχεια γίνεται διακριτή (υποθέστε ότι τα δεδομένα BOLD αποκτήθηκαν κάθε 2,5 δευτερόλεπτα, έτσι ώστε τα είκοσι λεπτό πείραμα είχε 480 χρονικά σημεία)

```
nTRs=480;  
B=conv(hrf,box)/10;  
tp=0:.1:2400;  
for i=1:480  
N(i)=B(i*25);  
end;  
figure(3)  
plot(N); axis([0 480 0 1.5]);
```

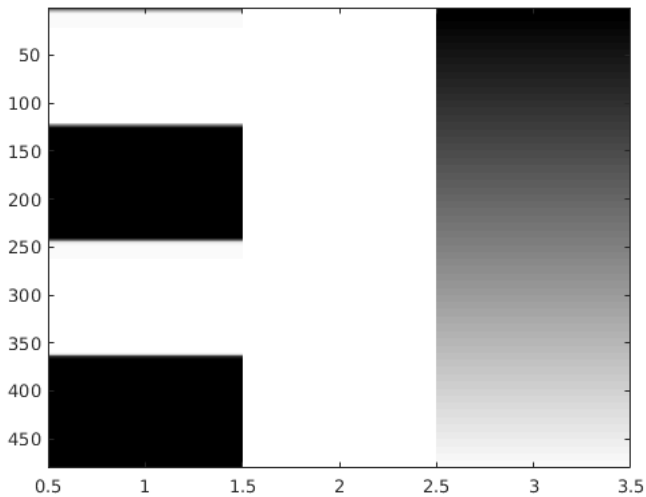


```

% παράγουμε τον design matrix
X(:,1)=N'; X(:,2)=ones(nTRs,1); X(:,3)=linspace(1,nTRs,nTRs)';
% η τρίτη στήλη μοντελοποιεί το drift
% γραφική παράσταση του design matrix
figure(4)
X(:,3)=X(:,3)/max(X(:,3))

colormap(gray);image(X*64);

```

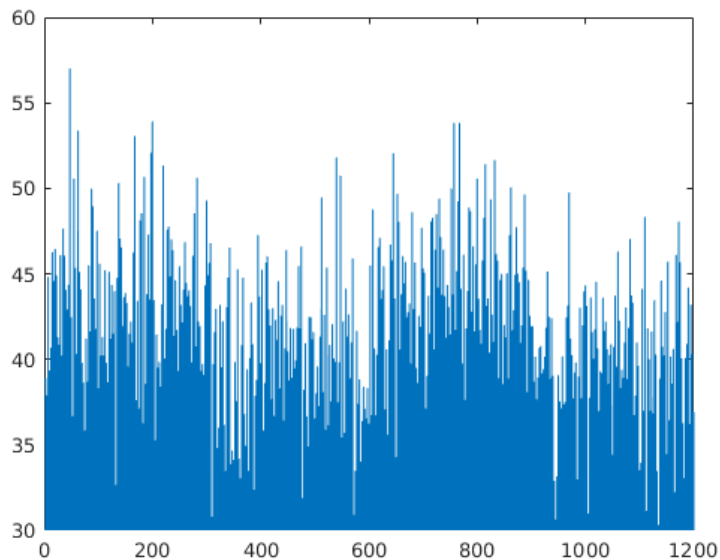


% δημιουργούμε και σχεδιάζουμε υποθετικά δεδομένα BOLD με περιστροφή boxcar με hrf, προσθέτοντας στη συνέχεια την ενεργοποίηση της γραμμής βάσης, τη μετατόπιση του σαρωτή και τον θόρυβο.

```

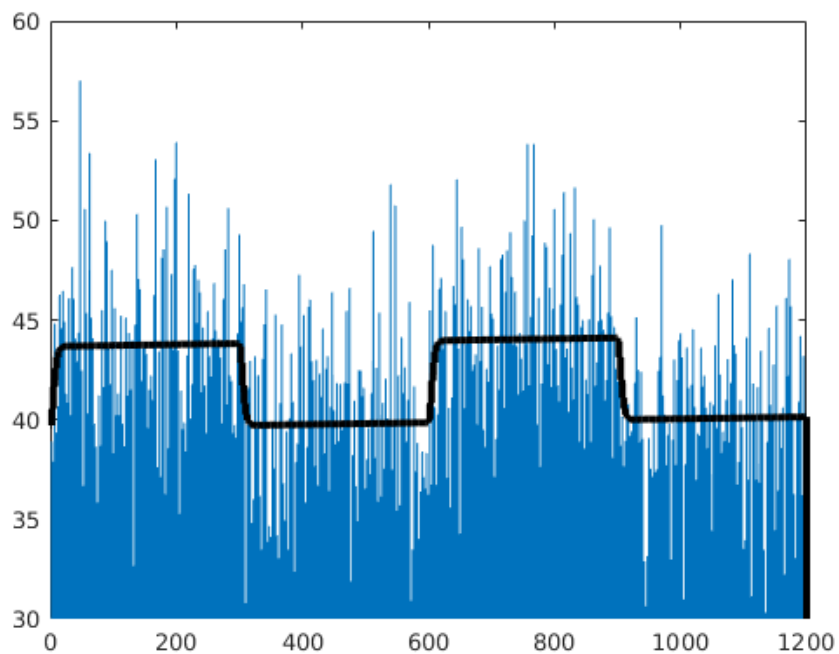
theta=2.9;B0=40;delta=.01; beta=[theta;B0;delta];
Y=X*beta+normrnd(0,4,[nTRs,1]);
Y_plot=zeros(1,12001);
for i=1:480
Y_plot(i*25)=Y(i);
end;
figure(5); plot(t,Y_plot); axis([0 1200 30 60]);

```



% Εκτίμηση του διανύσματος β και διακύμανση σφάλματος, δηλαδή επίλυση το GLM για τιμές β

```
beta_hat=inv(X'*X)*X'*Y
Var_e=(Y-X*beta_hat)'*(Y-X*beta_hat)/(nTRs-1-length(beta))
%Hypothesis testing; Compute the t statistic
c=[1;0;0];
t_stat=c'*beta_hat/sqrt(Var_e*c'*inv(X'*X)*c)
%plot predicted BOLD signal (projection)
B_pred=X*beta_hat;
Bpred_plot=zeros(1,12001);
for i=1:480
Bpred_plot((i-1)*25+1:i*25)=B_pred(i);
end;
figure(6); plot(t,Y_plot); axis([0 1200 30 60]);
hold on; plot(t, Bpred_plot, 'k-', 'Linewidth', 3)
```



6. Χωροχρονική ανάλυση σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI)

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστεί το κυρίως μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας που αφορά τη χωροχρονική ανάλυση δεδομένων fMRI με τη χρήση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου (GLM). Συγκεκριμένα, θα παρουσιαστούν αναλυτικά τα δεδομένα και ο τρόπος απόκτησής τους, καθώς και τα βήματα που έγιναν κατά την προ-επεξεργασία και την ανάλυση τους.

Ταυτόχρονα θα επιχειρήσουμε να παρέχουμε ένα άτυπο «εγχειρίδιο χρήσης», όσον αφορά τα βήματα που εμείς πραγματοποιήσαμε, του λογισμικού SPM το οποίο χρησιμοποιήθηκε.

6.1 Παρουσίαση των δεδομένων FMRI του προβλήματος

Τα δεδομένα τα οποία θα αναλύσουμε αποτελούν πειραματικά δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) και είναι διαθέσιμα στην επιστημονική κοινότητα στην διεύθυνση:

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data/auditory/>

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τον Geraint Rees υπό την καθοδήγηση του Karl Friston. Αυτό το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει ολόκληρες εικόνες του εγκεφάλου που αποκτήθηκαν σε ένα τροποποιημένο σύστημα 2T Siemens MAGNETOM Vision με την τεχνική EPI (Echo Planar Imaging).

Επίσης για τα χαρακτηριστικά του πειράματος έχουμε τις εξής παραμέτρους:

- Κάθε πλήρης σάρωση αποτελείται από 64 συνεχόμενες φέτες
- Μια πλήρης σάρωση διαρκεί 6,05 δευτερόλεπτα ($TE=6,05s$)¹¹, με το χρόνο TR ρυθμισμένο αυθαίρετα σε 7 δευτερόλεπτα.¹²

11. Η παράμετρος TE (echo time) αντιπροσωπεύει το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στην εκπομπή των RF (radio frequency) παλμών και τη μέτρηση του σήματος που εκπέμπουν οι πυρηνές πίσω λόγω του φαινομένου του πυρηνικού συντονισμού

12. Η παράμετρος TR (repetition time) αφορά το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εκπομπή ενός RF παλμού μέχρι τον επόμενη εκπομπή

- το μέγεθος πίνακα : 64x64 σε 64 φέτες του εγκεφάλου και το μέγεθος του εικονοστοιχείου (voxel): 3x3x3 mm³
- Πραγματοποιήθηκαν 96 πλήρεις σαρώσεις (TR=7s) από ένα και μοναδικό άτομο, σε block των 6, δίνοντας 16 blocks των 42s.

Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 2 καταστάσεις: ανάπαυση και ακουστική διέγερση. Η κατάσταση για διαδοχικά μπλοκ εναλλάσσεται μεταξύ της ανάπαυσης και της ακουστικής διέγερσης, ξεκινώντας με ανάπαυση. Το ακουστικό ερέθισμα ήταν δισύλλαβες λέξεις που ακούγονταν από δύο πηγές με ρυθμό 60 λέξεις ανά λεπτό. Τα λειτουργικά δεδομένα ξεκινούν κατά την 4η πλήρη σάρωση 4, εικόνα fM00223_004. {Hdr, img}. Λόγω των επιδράσεων του T₁, είναι σκόπιμο να απορρίψουμε τις πρώτες μερικές σαρώσεις (δεν υπήρχαν “εικονικές” σαρώσεις). Μια δομική εικόνα αποκτήθηκε επίσης: sM00223_002. {Hdr, img}.

Όπως είπαμε, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPM που πρόκειται για μία εργαλειοθήκη του λογισμικού Matlab εξειδικευμένη στην ανάλυση δεδομένων fMRI. Το λογισμικό είναι ελεύθερα διαθέσιμο για χρήση από την επιστημονική κοινότητα και η εγκατάστασή , όπως και εγχειρίδιο χρήσης και ο σχετικός τόπος δημόσιας συζήτησης, μπορούν να βρεθούν διαδικτυακά (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Εργαστήκαμε με τη έκδοση SPM12.

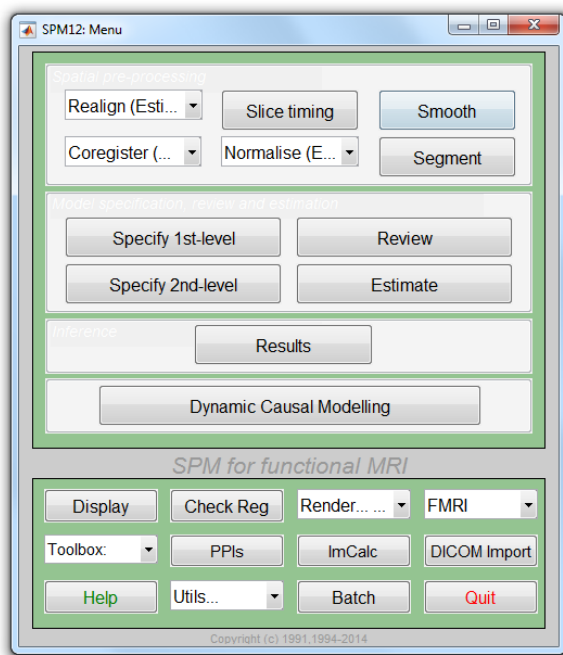
Προκειμένου να μπορέσει να λειτουργήσει η εργαλειοθήκη θα πρέπει ο φάκελος που περιέχει τα αρχεία του SPM, να περιλαμβάνονται στο *μονοπάτι αναζήτησης* του Matlab, δηλαδή στο σύνολο αρχείων από τα οποία αντλεί τις εντολές του. Αυτό γίνεται με χρήση της εντολής *addpath*. Έπειτα, για να ενεργοποιήσουμε το λογισμικό, απλά πληκτρολογούμε στο παράθυρο εντολών του Matlab την εντολή *spm_fmri* και πατάμε το πλήκτρο *enter*.

Το SPM θα ανοίξει στη λειτουργία fMRI με τρία παράθυρα (βλ. Εικόνα 6.1):

- (1) το επάνω αριστερό ή το "Μενού",
- (2) το κάτω αριστερό ή το "Interactive" παράθυρο και
- (3) "Παράθυρο Γραφικών".

Η ανάλυση πραγματοποιείται στη συνέχεια σε τρία κύρια στάδια: (i) προεπεξεργασία, (ii) προσδιορισμός, επανεξέταση και εκτίμηση του μοντέλου και (iii) εξαγωγή συμπερασμάτων. Αυτά φαίνονται στο βασικό παράθυρο του SPM (Εικόνα 6.1).

Για να αποφευχθούν οι επιδράσεις του T₁ στις αρχικές σαρώσεις μιας χρονοσειράς fMRI, απορρίπτουμε τις πρώτες μερικές σαρώσεις (στη συγκεκριμένη εργασία θα απορρίψουμε τον πρώτο πλήρη κύκλο - 12 σαρώσεις - , αφήνοντας 84 σαρώσεις).



Εικόνα 6.1: Το βασικό παράθυρο - menu του SPM. Πηγή: spm manual

6.2 Χωρική προ-επεξεργασία (Spatial pre-processing)

Το πρώτο μας βήμα για την ανάλυση ήταν η προ-επεξεργασία (pre-process) των δεδομένων μας. Ακολουθούμε τις εξής ενέργειες:

6.2.1 Διορθωση κίνησης (Realignment)

Αρχικά πραγματοποιούμε ευθυγράμμιση - επιλέγουμε από το menu του SPM “Realign (Est & Res)”. Έχοντας απορρίψει τα πρώτες 12 εικόνες χρησιμοποιούμε τις εναπομείναντες 84.

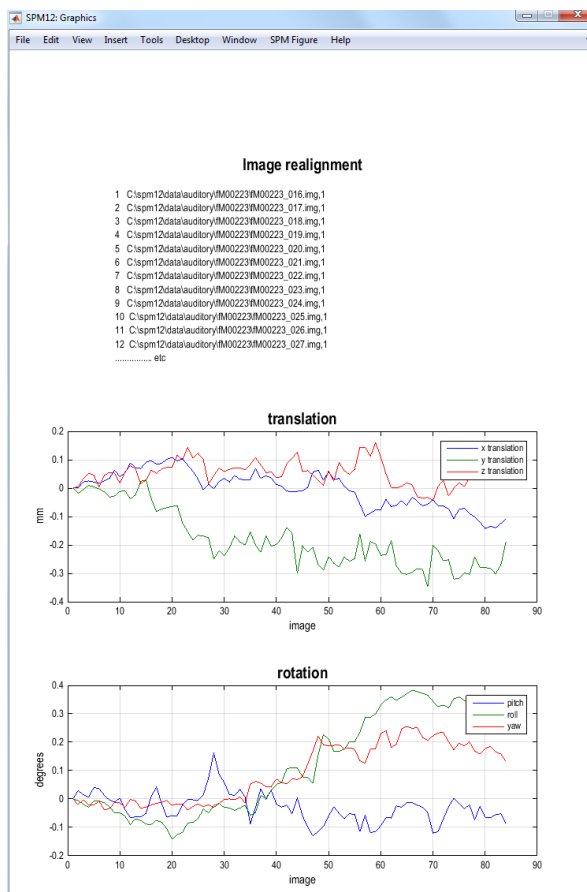
Το αποτέλεσμα του realign (διόρθωση κίνησης) είναι να αφαιρεθούν ενδείξεις που προκαλούνται λόγω κίνησης του κεφαλιού. Οι επικεφαλίδες των αρχείων τροποποιούνται με τέτοιο τρόπο (*.hdr) ώστε να αντικατοπτρίζουν τους σχετικούς προσανατολισμούς των δεδομένων. Οι λεπτομέρειες του μετασχηματισμού απεικονίζονται ως γραφικές παραστάσεις μετατόπισης και περιστροφής (εικόνα 6.2). Οι παράμετροι της ευθυγράμμισης αποθηκεύονται σε εξωτερικό αρχείο και μπορούν να ενσωματωθούν ως παράμετροι μέσα στο Γενικό Γραμμικό Μοντέλο που θα ορίσουμε στη συνέχεια.

Στην διαδικασία μας, παράγουμε επιπλέον και μια μέση εικόνα από τις λειτουργικές σαρώσεις η οποία θα χρησιμοποιηθεί στο επόμενο βήμα για το coregistration των ανατομικών με τις λειτουργικές εικόνες.

6.2.2 Καταχώριση της μέσης εικόνας fMRI στην ανατομική εικόνα sMRI (Coregistration)

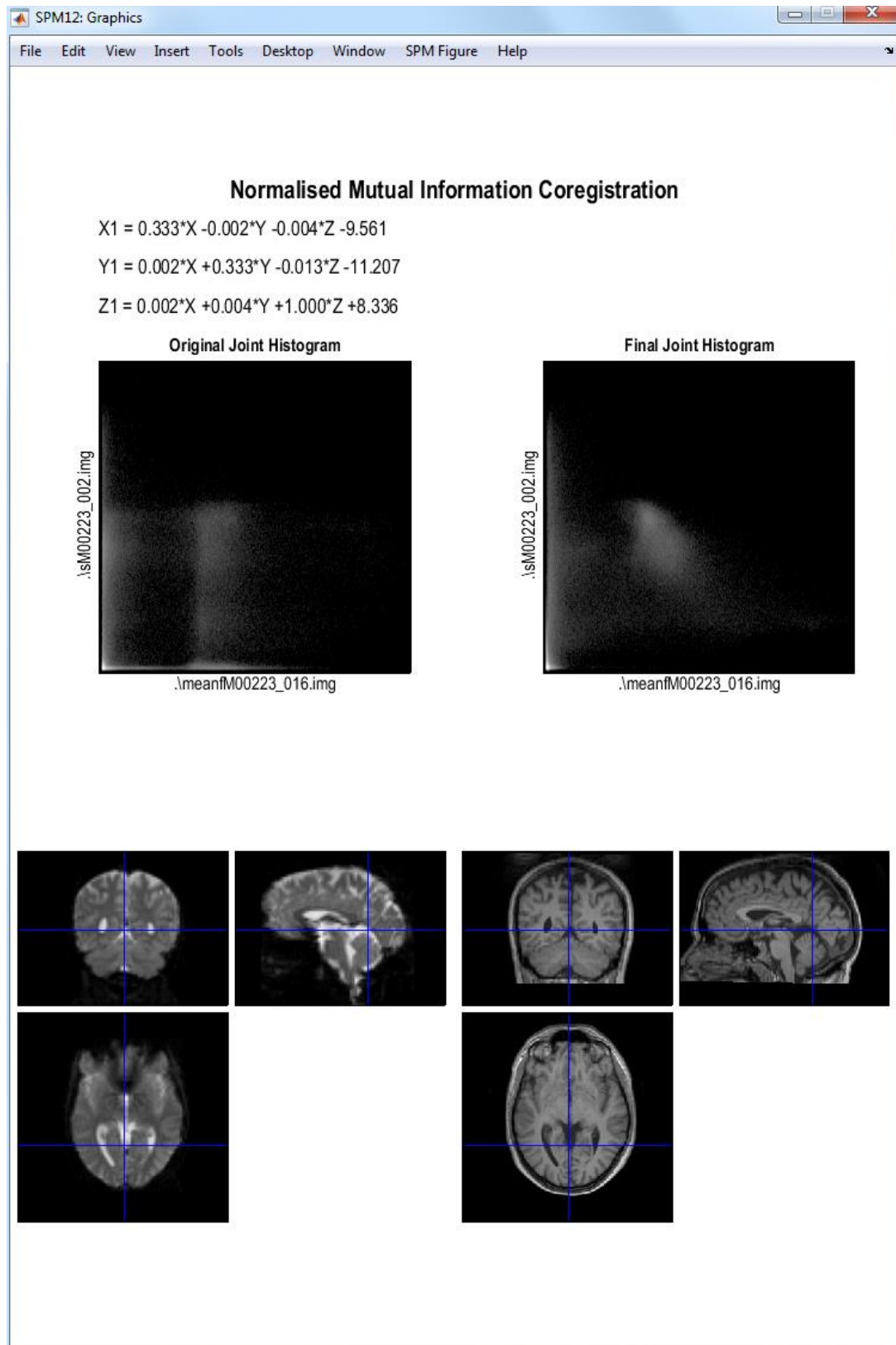
Στη συνέχεια θα συν-εγγράψουμε τη μέση εικόνα από τις λειτουργικές σαρώσεις σε μια δομική-ανατομική εικόνα για να βελτιώσουμε τη χωρική ανάλυση. Η νέα εικόνα εμφανίζεται τότε στο παράθυρο «Graphics» (εικόνα 6.3)

Ένα από τα θετικά του λογισμικού SPM είναι ότι σε όλα τα στάδια της ανάλυσης ευνοεί τον συνεχή έλεγχο των μέχρι στιγμής αποτελεσμάτων. Αυτό επιτρέπει στον ερευνητή να έχει καλύτερο έλεγχο της ανάλυσης και δίνει στα αποτελέσματα μεγαλύτερη αξιοπιστία. Μπορούμε να ελέγξουμε εποπτικά τα αποτελέσματα του Coregistration με την εντολή *Check Reg*¹³. Με αυτό τον τρόπο το SPM εμφανίζει την εικόνα 6.4 στο παράθυρο Graphics. Στη συνέχεια, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το ποντίκι σας για να περιηγηθείτε σε αυτές τις εικόνες για να επιβεβαιώσετε ότι υπάρχει ανατομική αντιστοιχία.

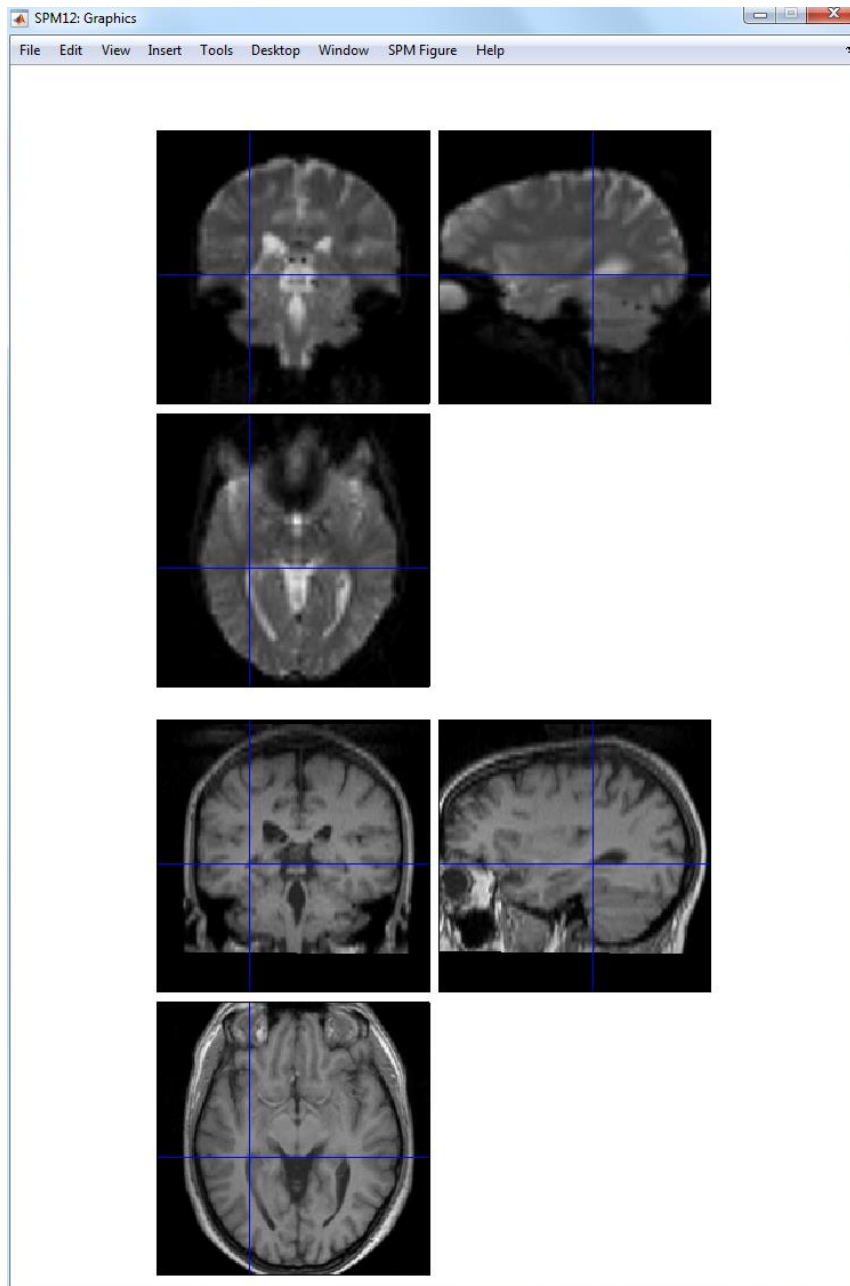


Εικόνα 6.2: Το αποτέλεσμα της ευθυγράμμισης. Η πάνω γραφική παράσταση αφορά την μετατόπιση των εικόνων fMRI (μετατοπίζονται στις κατευθύνσεις x, y και z) και η κάτω γραφική παράσταση την περιστροφή τους (altered roll, pitch, yaw). Στον άξονα των x είναι οι εικόνες (0-84).

13. Με την εντολή *Check Reg* μπορούμε σε επόμενα βήματα να ελέγξουμε επίσης τις περιοχές φαιάς ουσίας, λευκής ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού κοκ. Έτσι το SPM παρέχει έναν τρόπο να ελέγξουμε την συνέπεια μεταξύ των τελικών ανατομικών εικόνων, λειτουργικών εικόνων, περιοχών ενδιαφέροντος (φαιά ουσία κλπ.) και χώρου MNI.



Εικόνα 6.3: Coregistration των ακουστικών δεδομένων. Μεγιστοποιείται η αμοιβαία ενημέρωση δεδομένων μεταξύ λειτουργικής και ανατομικής εικόνας. Στο πάνω μέρος φαίνεται η αρχική και τελική συν-εγγραφή της ανατομικής με την μέση λειτουργική εικόνα. Στο κάτω μέρος απεικονίζεται η ανατομική εικόνα (αριστερά, σε 3 όψεις) και η μέση εικόνα που παράχθηκε από τις λειτουργικές συν-εγγραμμένη με τη δομική (δεξιά, σε 3 όψεις). Παρατηρούμε ότι τα σημεία στον κέρσορα αντιστοιχούν στο ίδιο σημείο του εγκεφάλου. Συνεπώς, η διαδικασία ήταν επιτυχής.

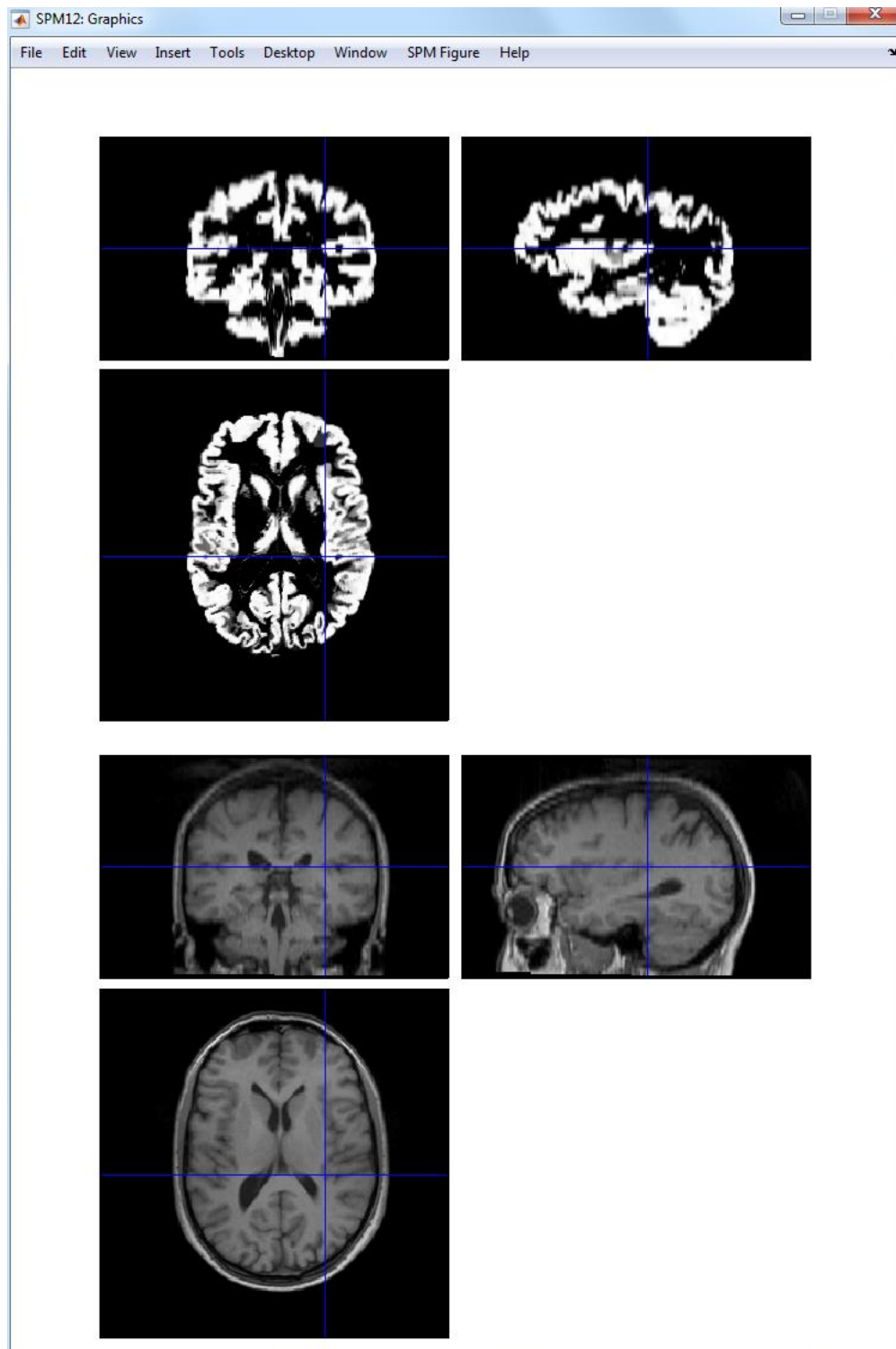


Εικόνα 6.4: Έλεγχος καταχώριση της μέσης εικόνας fMRI στην ανατομική εικόνα sMRI καταχώρισης. Πάνω εμφανίζεται η λειτουργική εικόνα (σε 3 όψεις) και κάτω η εικόνα που προέκυψε από το coregistration (σε 3 όψεις). Με τον κέρσορα μπορούμε να ελέγξουμε τα αντίστοιχα σημεία του εγκεφάλου.

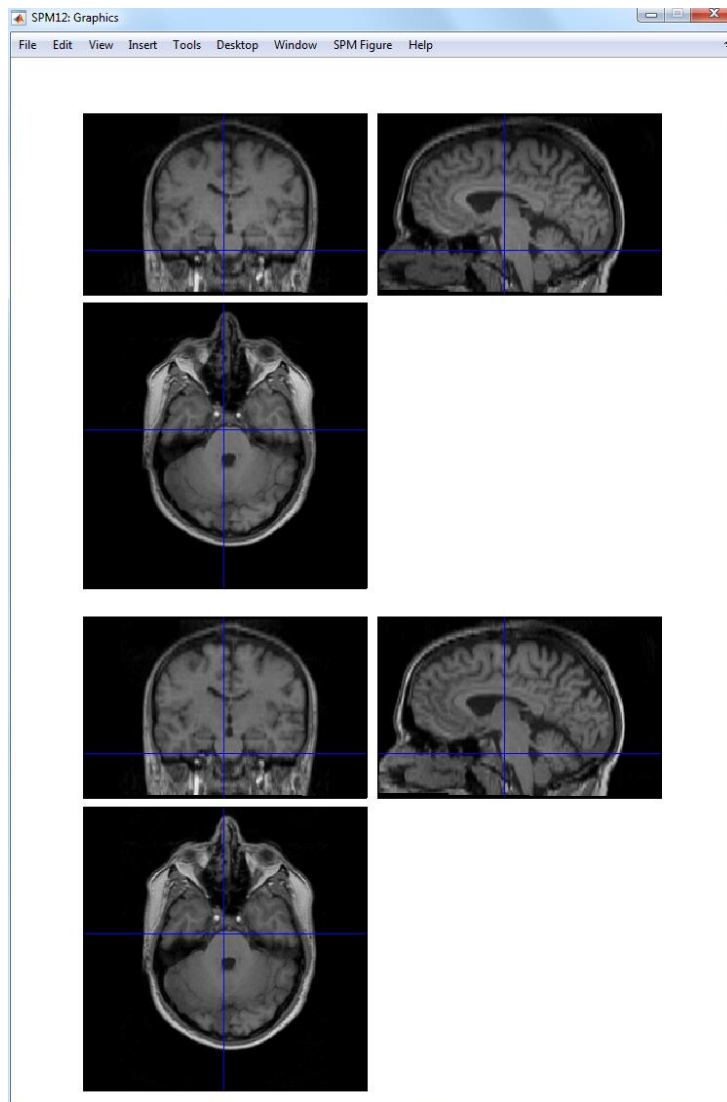
6.2.3 Ταξινόμηση σε διαφορετικές κατηγορίες ιστών (Segmentation)

Με την επιλογή Segmentation το SPM θα δημιουργήσει εικόνες φαιάς και λευκής ουσίας (gray και white matter) και μια δομική εικόνα με διόρθωση του προκαθορισμένου πεδίου (bias-field corrected structural image). Αυτά μπορούν να προβληθούν χρησιμοποιώντας τη λειτουργία CheckReg. Η εικόνα 6.5 δείχνει την

εικόνα της φαιάς ουσίας μαζί με την αρχική δομική εικόνα και η εικόνα 6.6 δείχνει την δομική και την bias corrected εικόνα.



Εικόνα 6.5: Εικόνα (πάνω, σε 3 όψεις) που απεικονίζει μόνο την φαιά ουσία (gray matter) και εικόνα (κάτω, σε 3 όψεις) που προήλθε από το coregistration (δομική "registered" εικόνα). Με τον κέρσορα μπορούμε να ελέγξουμε τα αντίστοιχα σημεία του εγκεφάλου.



Εικόνα 6.6: Η αρχικά δοσμένη δομική εικόνα (πάνω, σε 3 όψεις) και η δομική εικόνα με διόρθωση του προκαθορισμένου πεδίου (bias-field corrected structural image) που προέκυψε από το segment (κάτω, σε 3 όψεις). Με τον κέρσορα μπορούμε να ελέγξουμε τα αντίστοιχα σημεία του εγκεφάλου.

Το SPM θα γράψει επίσης ένα πεδίο παραμόρφωσης που θα κωδικοποιεί τις συντεταγμένες x , y και z . Δεδομένου ότι τα δομικά και τα λειτουργικά δεδομένα βρίσκονται σε ευθυγράμμιση, αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ομαλοποίηση των λειτουργικών δεδομένων στο χώρο.

6.2.4 Κανονικοποίηση (Normalise)

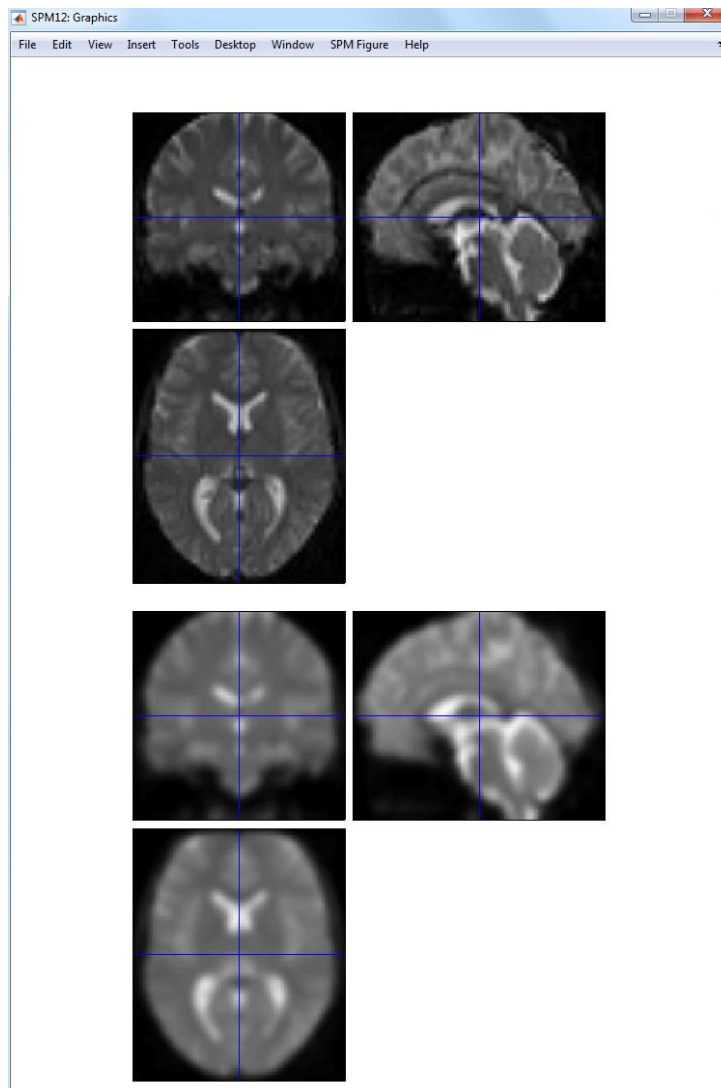
Με την επιλογή Normalise (Write) μπορούμε πλέον να εφαρμόσουμε τις παραμέτρους κανονικοποίησης στις σαρώσεις λειτουργικής απεικόνισης (που προέκυψαν από την ευθυγράμμιση - realignment). Αφού ολοκληρωθεί και αυτό το normalization, όλες οι εικόνες πλέον θα είναι σε αντιστοιχία μεταξύ τους αλλά και στον ανατομικό άτλαντα MNI και αποθηκευμένες σε αρχεία με το πρόθεμα w .

Σημειώνουμε ότι στο συγκεκριμένο σημείο του πειράματος μετατρέψαμε το μέγεθος του voxel από [2 2 2] σε [3 3 3].

Επίσης με την επιλογή Normalise (Write) μπορούμε να κανονικοποιήσουμε την δομική εικόνα με διόρθωση του προκαθορισμένου πεδίου (bias-field corrected structural image) που προέκυψε από το segment.

6.2.5 Εξομάλυνση (smoothing)

Στο τελευταίο αυτό στάδιο της προεπεξεργασίας, εφαρμόζεται στις εικόνες συνέλιξη με κατάλληλη συνάρτηση εξομάλυνσης. Επιλέγουμε για εξομάλυνση τα χωρικά κανονικοποιημένα αρχεία που δημιουργήθηκαν στην τελευταία ενότητα (wf * .img). Ορίζουμε το "FWHM" σε [6 6 6]. Αυτό θα εξομαλύνει τα δεδομένα κατά 6mm σε κάθε κατεύθυνση. Το αποτέλεσμα της λειτουργικής εικόνας και της εξομαλυνθείσας έκδοσης εμφανίζεται στην Εικόνα 6.7.



Εικόνα 6.7: Λειτουργική εικόνα (επάνω) και λειτουργική εικόνα με εξομάλυνση 6 mm (κάτω). Αυτές οι εικόνες αποκτήθηκαν με τη χρήση του CheckReg της SPM.

6.3 Ανάλυση 1ου επιπέδου (1st level analysis)

Οι συναρτήσεις στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιούμε για την ανάλυση των προ-επεξεργασμένων αρχείων fMRI έχουν δύο βασικούς ρόλους:

- ✓ Τη δημιουργία ενός μοντέλου για το σήμα BOLD που αναμένουμε να παρατηρήσουμε κατά τη διάρκεια του πειράματος, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς παλινδρομητές.
- ✓ Την εκτίμηση και τον έλεγχο του «ταιριάσματος» αυτού του μοντέλου, ανεξάρτητα σε κάθε voxel του εγκεφάλου, ορίζοντας αντιθέσεις.

6.3.1 Προσδιορισμός, επανεξέταση και εκτίμηση του μοντέλου

Το πρώτο βήμα για την ανάλυση των δεδομένων fMRI είναι να καθορίσουμε τις προδιαγραφές του μοντέλου το οποίο περιγράφει πώς η αντίδραση BOLD εξαρτάται από το ερέθισμα.

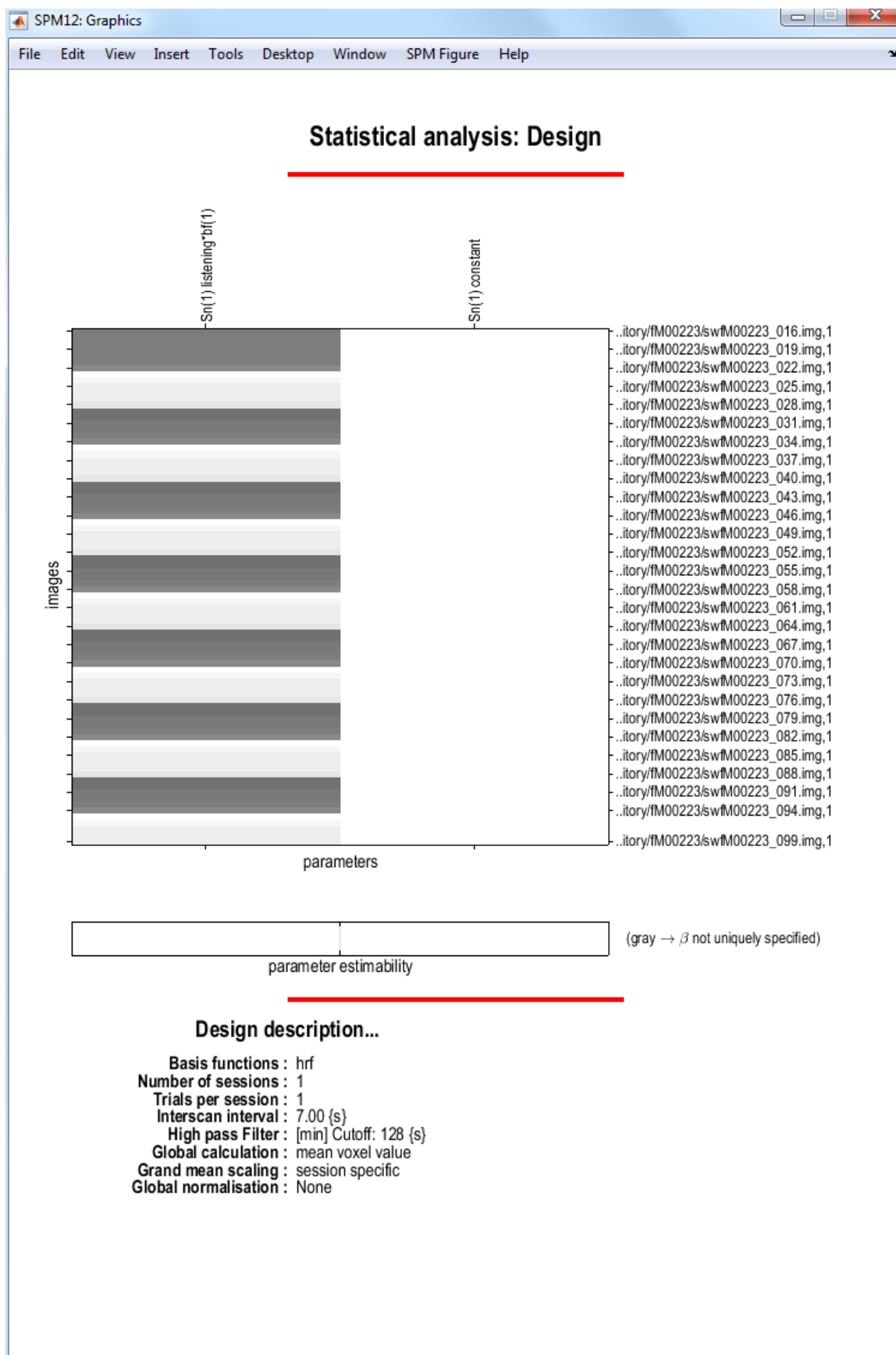
Με την επιλογή “Specify 1st-level”, ανοίγουμε το batch editor και στη συνέχεια ρυθμίζουμε τις παραμέτρους του χρόνου. Ορίζουμε το TR=7 και επιλέγουμε να γίνει σάρωση των 84 ομαλοποιημένων, κανονικοποιημένων λειτουργικών εικόνων (έχουν το πρόθεμα swf).

Στη συνέχεια ορίζουμε τις καταστάσεις (ανάπαυση και ακουστική διέγερση). Η ακουστική διέγερση αντιστοιχεί στην κατάσταση που ονομάζουμε “listening” για την οποία καθορίζουμε ότι ξεκινά στην 6^η σάρωση και φτάνει μέχρι την 84^η με βήμα 12 με διάρκεια 6s.

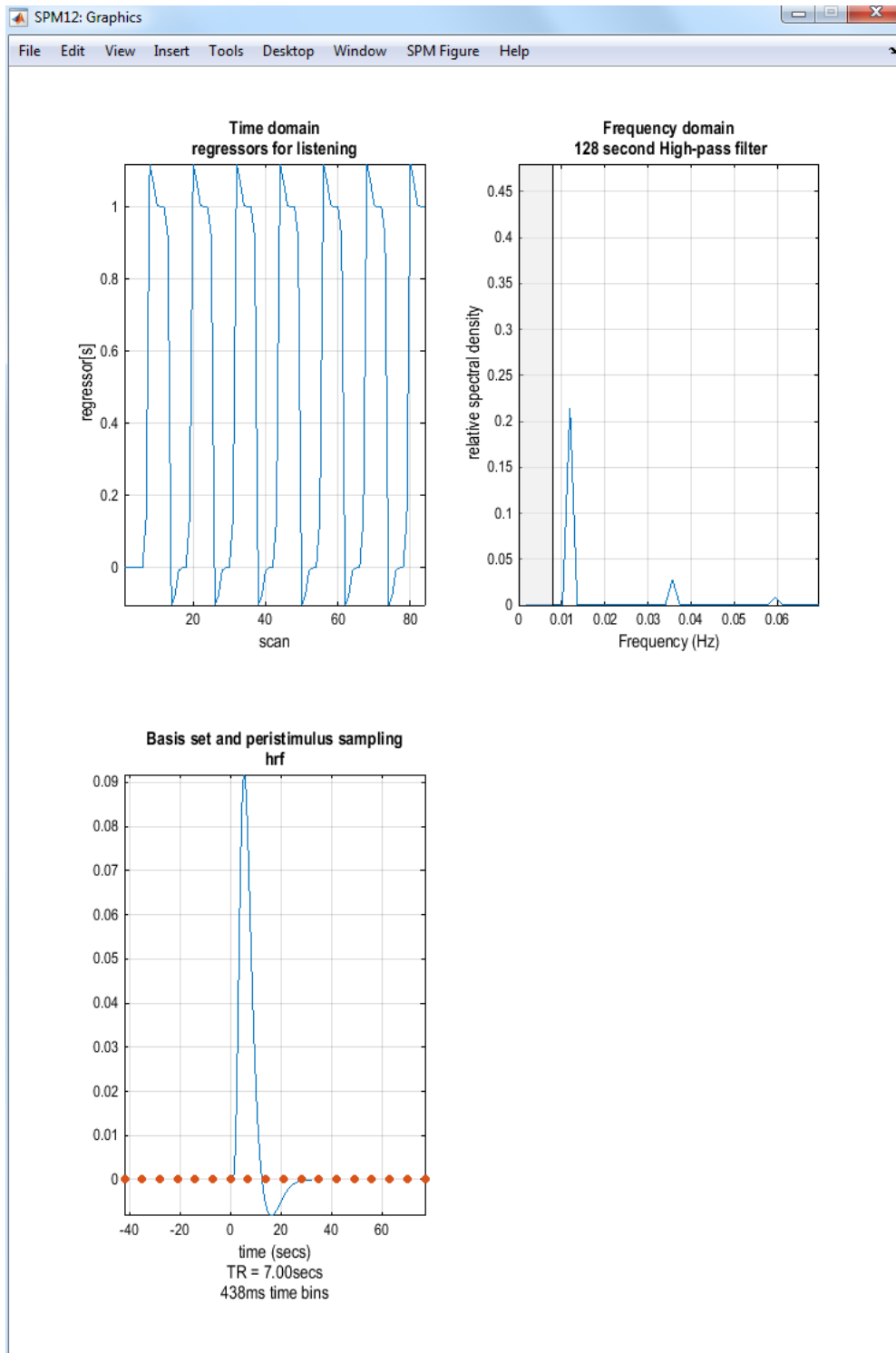
Το SPM θα γράψει στη συνέχεια ένα αρχείο SPM.mat. Θα σχεδιάσει επίσης τη μήτρα σχεδιασμού (design matrix), όπως φαίνεται στην εικόνα 6.8. Σε αυτό το στάδιο ελέγχουμε τις προδιαγραφές του μοντέλου μας χρησιμοποιώντας τη λειτουργία ελέγχου SPM, η οποία είναι προσβάσιμη μέσω της επιλογής “Review”

Επιλέγοντας “Design Matrix”, το SPM θα παράγει την εικόνα 6.8. Παρατηρούμε ότι ο πίνακας X έχει δύο στήλες. Η 1η στήλη είναι αποτέλεσμα της συνέλιξης των χρόνων παρουσίασης του ερεθίσματος με το μοντέλο της HRF και η 2^η σταθερά (constant). Όσο πιο μεγάλη είναι η κάθε τιμή, τόσο πιο άσπρη θα φαίνεται στον πίνακα

Επιλέγοντας “Explore”, στη συνέχεια “Session 1” και μετά “listening”, το SPM θα παράγει τα σχήματα που φαίνονται στην Εικόνα 6.9.



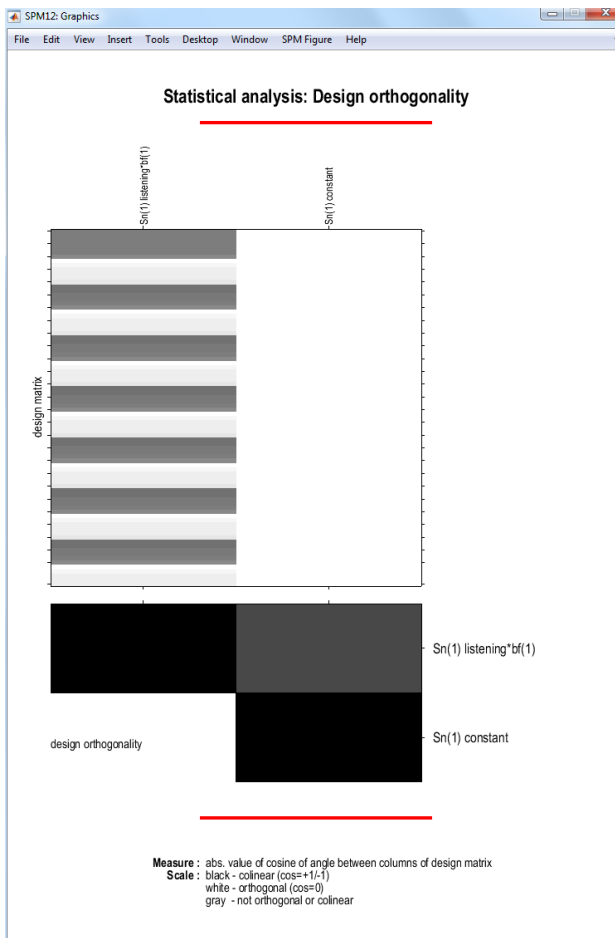
Εικόνα 6.8: Design Matrix, του οποίου τους συντελεστές θέλουμε να εκτιμήσουμε



Εικόνα 6.9: Εξερεύνηση του πίνακα σχεδίασης. Δείχνει τις χρονοσειρές του regressor "listening" (πάνω αριστερά), μια γραφική παράσταση του regressor "listening" στο πεδίο των συχνοτήτων (πάνω δεξιά) και η HRF που χρησιμοποιείται για τη μετατροπή της υποθετικής νευρωνικής δραστηριότητας σε αιμοδυναμική δραστηριότητα. Σε αυτό το μοντέλο χρησιμοποιήσαμε την προεπιλεγμένη επιλογή - τη κανονικοποιημένη συνάρτηση HRF (canonical basis function). Η γραφική παράσταση στο πεδίο των συχνοτήτων δείχνει ότι η συχνότητα του regressor "listening" είναι πάνω από τις καθορισμένες συχνότητες που αφαιρούνται από το φίλτρο υψηλής διέλευσης (High Pass Filter – HPF, σε αυτό το μοντέλο αποδεχθήκαμε το προεπιλεγμένη διακοπή HPF των 128s ή 0,008 Hz).

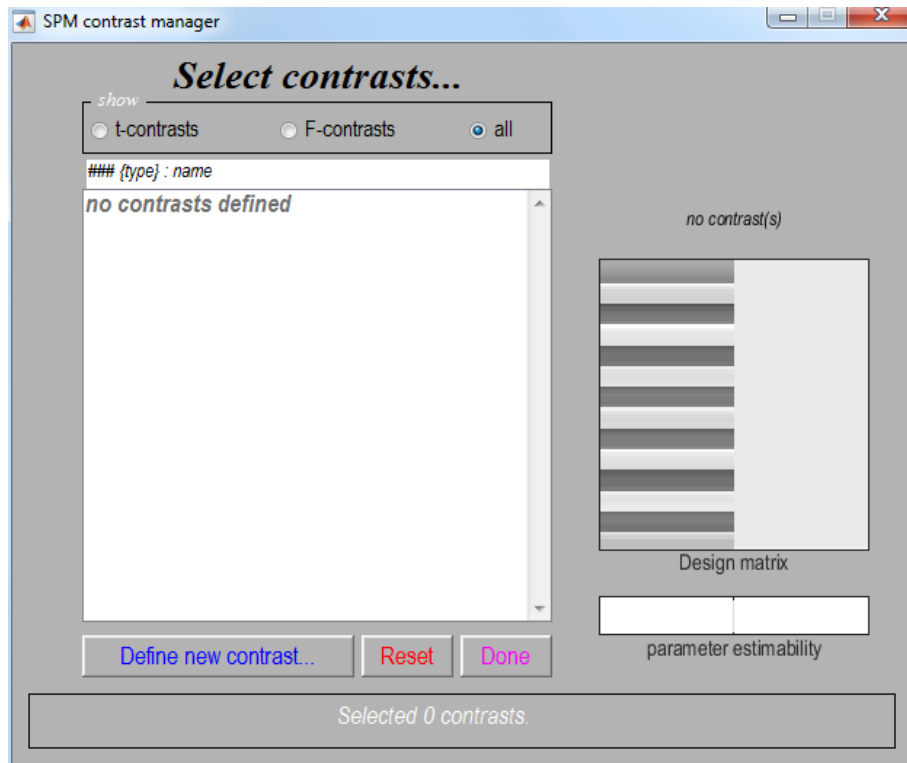
Επιλέγοντας το δεύτερο στοιχείο στην καρτέλα "Design", "Design Orthogonality", το SPM θα παράγει το γράφημα που φαίνεται στην Εικόνα 6.10. Οι στήλες x_1 και x_2 είναι ορθογώνιες εάν το εσωτερικό γινόμενο $x_1^T x_2 = 0$.

Το εσωτερικό γινόμενο μπορεί επίσης να γραφτεί $x_1^T x_2 = |x_1| |x_2| \cos\theta$, όπου $|x|$ δηλώνει το μήκος του x και θ είναι η γωνία μεταξύ των δύο διανυσμάτων. Έτσι, οι φορείς θα είναι ορθογώνιοι εάν $\cos\theta = 0$. Τα στοιχεία πάνω από τα διαγώνια στη μήτρα στο κάτω μέρος του σχήματος 6.10 παριστάνουν το $\cos\theta$ για κάθε ζεύγος στηλών στη μήτρα σχεδιασμού. Εδώ έχουμε μία εγγραφή. Ο βαθμός μη ορθογωνικότητας ή γραμμικότητας υποδεικνύεται από τη γκριζα σκίαση.



Εικόνα 6.10: Design Orthogonality. Η περιγραφή πάνω από την πρώτη στήλη του πίνακα σχεδίασης «Sn(1)Listening*bf(1)» σημαίνει ότι αυτή η στήλη αναφέρεται στην πρώτη κατάσταση (σε αυτή την ανάλυση υπάρχει μόνο 1 κατάσταση διαφορετική της ανάπαυσης), το όνομα αυτής της κατάστασης είναι "listening" και είναι αποτέλεσμα της συνέλιξης των χρόνων παρουσίας του ερεθίσματος με την κανονική αιμοδυναμική απόκριση HRF. Ο σταθερός regressor για τη συνεδρία 1 αναφέρεται ως Sn(1)Constant. Ο πίνακας ορθογωνικότητας στο κάτω μέρος υποδηλώνει ένα βαθμό συσχέτισης μεταξύ των regressors.

Επιλέγοντας το "Estimate" θα γίνει η εκτίμηση του πίνακα παραμέτρων b του μοντέλου και θα αποθηκευτούν μια σειρά αρχεία, συμπεριλαμβανομένου ενός αρχείου SPM.mat. Μετά την εκτίμηση πατάμε το "Results", επιλέγουμε το αρχείο SPM.mat που δημιουργήσαμε αμέσως πριν και με αυτόν τον τρόπο καλούμε τον Contrast manager (διαχειριστή αντίθεσης), όπως φαίνεται στην εικόνα 6.11.



Εικόνα 6.11: Το παράθυρο Contrast manager του SPM. Αριστερά παρουσιάζει τις αντιθέσεις που έχουμε ορίσει και μας δίνει τη δυνατότητα να ορίσουμε καινούριες αντιθέσεις και δεξιά εμφανίζει τον design matrix (προσπελάσιμο). Επίσης δίνει την δυνατότητα επιλογής μεταξύ "t-contrast" είτε "F-contrast" για να εξεταστούν τα στατιστικά αποτελέσματα

6.3.2 Παρουσίαση ενεργοποιήσεων

Στο βήμα αυτό ορίζουμε τις αντιθέσεις στο μοντέλο που έχει ήδη εκτιμηθεί, και χρησιμοποιώντας αυτές αλλά και την στατιστική ανάλυσή τους, παρουσιάζονται οι περιοχές ενεργοποίησης του εγκεφάλου.

6.3.2.1 Διαχειριστής αντίθεσης (Contrast manager)

Ο διαχειριστής αντίθεσης εμφανίζει το design matrix (προσπελάσιμο) στον δεξιό πίνακα και παραθέτει συγκεκριμένες αντιθέσεις στον αριστερό πίνακα. Μπορεί να επιλεγεί είτε "t-contrast" είτε "F-contrast" για να εξεταστούν τα στατιστικά αποτελέσματα για τις επιπτώσεις της κατάστασης.

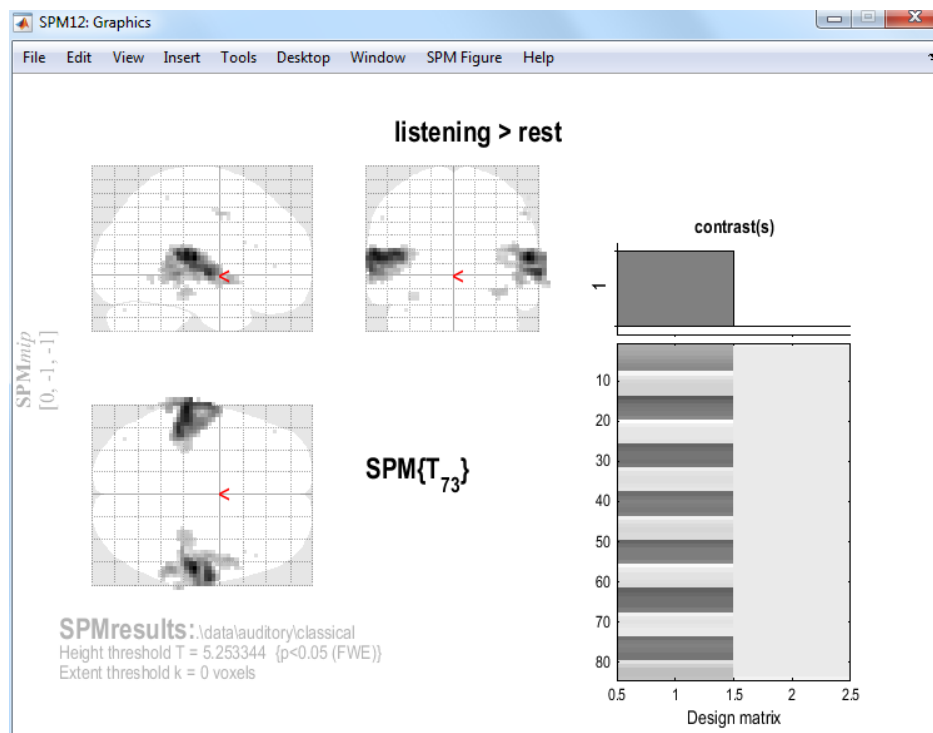
Στο πείραμά μας αφού υπάρχει μόνο μία κατάσταση (διαφορετική της ανάπαυσης – rest) μπορούμε να προσδιορίσουμε ως "1" (ακρόαση>ανάπαυση – listening>rest) και "-1" (ανάπαυση> ακρόαση – rest > listening). Οι αποδεκτές αντιθέσεις εμφανίζονται στο κάτω μέρος του παραθύρου διαλόγου αντίθεσης με πράσινο χρώμα, οι εσφαλμένες εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα.

Επιλέγουμε την αντίθεση "ακρόαση> ανάπαυση" (listening>rest). Στη συνέχεια επιλέγουμε να μην εισάγουμε mask. Η mask συνεπάγεται την επιλογή voxels που καθορίζονται από άλλες αντιθέσεις.

6.3.2.2 Κατώφλι (Threshold)

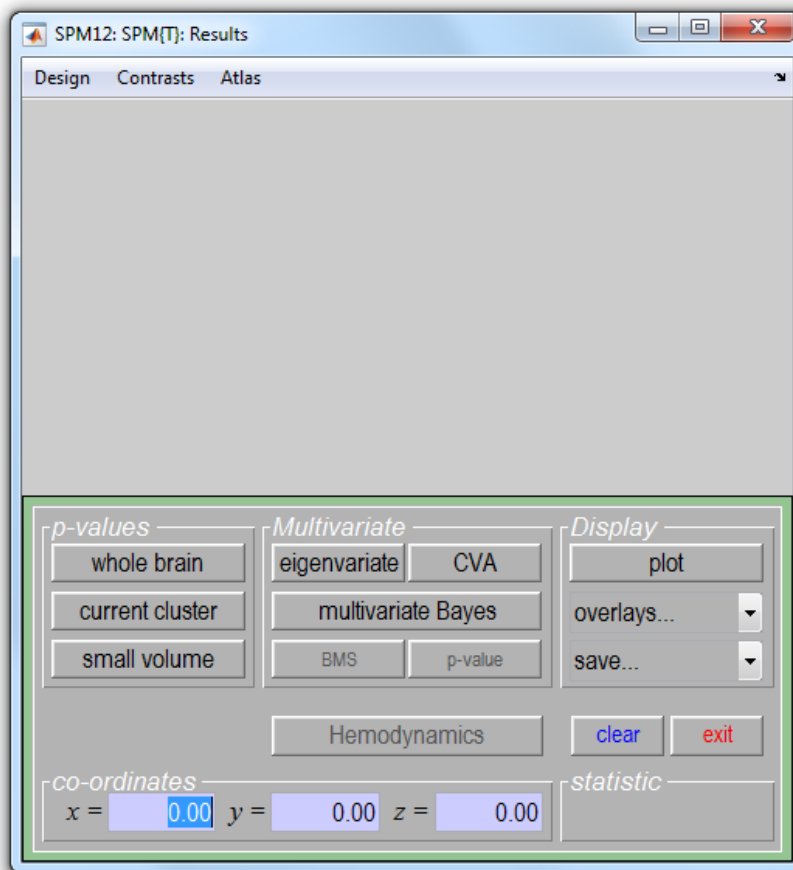
Στη συνέχεια ορίζουμε την τιμή p για έλεγχο FWE (family wise error). Αποδεχόμαστε την προεπιλεγμένη τιμή $p = 0,05$. Το FWE υπολογίζει τα ψευδώς θετικά στο SPM. Μια τιμή 0,05 συνεπάγεται ότι κατά μέσο όρο 1 στους 20 SPM περιέχει ένα ή περισσότερα ψευδώς θετικά σημεία κάπου στην εικόνα¹⁴. Αποδεχόμαστε επιπλέον την έκταση του κατωφλίου στην τιμή 0 (Extent Threshold {voxels} [0]). Η εισαγωγή μιας τιμής k εδώ θα παράγει SPM με συστοιχίες που περιέχουν τουλάχιστον k voxels. Στην εικόνα 6.12 έχουν επιλεγθεί p -value = 0.05 (χρησιμοποιείται στις περισσότερες αναλύσεις) και εφαρμογή της διόρθωσης FWE. Οι ενεργοποιημένες περιοχές φαίνονται ως σκιασμένες περιοχές πάνω αριστερά, τοποθετημένες σε ένα μοντέλο του εγκεφάλου. Στα δεξιά φαίνεται ο design matrix με το διάνυσμα αντίθεση που ορίσαμε.

Ένας αριθμός αρχείων είναι γραμμένα στον κατάλογο εργασίας αυτή τη στιγμή. Οι εικόνες που περιέχουν σταθμισμένες εκτιμήσεις παραμέτρων αποθηκεύονται ως `con_0001.nii`, `con_0002.nii`, κ.λπ. στον κατάλογο εργασίας. Οι εικόνες των στατιστικών T αποθηκεύονται ως `spmT_0001.nii`, `spmT_0002.nii` κ.λπ., επίσης στον κατάλογο εργασίας.



Εικόνα 6.12: το SPM εμφανίζει αμφίδρομη ενεργοποίηση του ακουστικού φλοιού. Εμφανίζει επίσης μια προβολή μέγιστης έντασης (Maximum Intensity Projection - MIP) του στατιστικού χάρτη. Το MIP προβάλλεται σε εγκεφαλο σε τρία ορθογώνια επίπεδα. Το SPM εμφανίζει επίσης τον πίνακα σχεδίασης με την επιλεγμένη αντίθεση.

14. Αν επιλέγαμε να μην χρησιμοποιήσουμε το FWE τότε η στατιστική ανάλυση θα γίνονταν στο "επίπεδο του voxel" με την προεπιλεγμένη μη διορθωμένη τιμή p του SPM να είναι $p = 0.001$. Αυτό σημαίνει ότι η πιθανότητα ενός ψευδώς θετικού σε κάθε voxel είναι 0,001. Έτσι, αν έχουμε 50.000 voxels μπορούμε να περιμένετε $50.000 \times 0.001 = 50$ ψευδώς θετικά σε κάθε SPM.



Εικόνα 6.13 Το παράθυρο Interactive του SPM κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η ενότητα "p-values" χρησιμοποιείται για την παραγωγή πινάκων με στατιστικές πληροφορίες. Το τμήμα απεικόνισης (plot) χρησιμοποιείται για την απεικόνιση αποκρίσεων σε voxel ή ενεργοποιήσεων που επικαλύπτονται σε ανατομικές εικόνες. Κάνοντας κλικ στην επιλογή "Design" (επάνω αριστερά) θα ενεργοποιηθεί ένα αναπτυσσόμενο μενού.

6.3.2.3 Εξαγωγή στοιχείων από τους στατιστικούς πίνακες

Στην Εικόνα 6.13 φαίνεται το παράθυρο Interactive του SPM κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Με το πλήκτρο "whole brain" στην ενότητα "p values" του παραθύρου Interactive παίρνουμε μια περίληψη των τοπικών μεγίστων. Το SPM απαριθμεί όλα τα συμπλέγματα (clusters) πάνω από το επιλεγμένο επίπεδο σπουδαιότητας καθώς και ξεχωριστά μέγιστα (> 8mm διαχωρισμένα) μέσα σε ένα σύμπλεγμα, με λεπτομέρειες σχετικά με τα κατώφλια σημασίας όπως φαίνεται στην Εικόνα 6.14.

Ο πίνακας (εικόνα 6.14) αναφέρει τις τιμές t και Z των περιοχών όπου κρίθηκαν στατιστικά σημαντικές, καθώς επίσης και τις συντεταγμένες στο μοντέλο του εγκεφάλου όπου βρίσκονται.

SPM: Satellite Results Table

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level				mm mm mm			
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _≡)	p _{uncorr}			
0.000	12	0.000	0.000	425	0.000	0.000	0.000	17.09	Inf	0.000	57	-22	11
						0.000	0.000	14.42	Inf	0.000	66	-10	-1
						0.000	0.000	10.89	Inf	0.000	69	-19	11
		0.000	0.000	568	0.000	0.000	0.000	15.94	Inf	0.000	-63	-28	14
						0.000	0.000	14.68	Inf	0.000	-48	-34	14
						0.000	0.000	13.23	Inf	0.000	-66	-10	2
		0.000	0.000	31	0.000	0.000	0.003	7.03	6.12	0.000	36	-28	-13
		0.000	0.001	12	0.000	0.000	0.004	6.90	6.03	0.000	54	-1	44
		0.003	0.096	3	0.048	0.002	0.075	6.07	5.44	0.000	-63	-55	-7
		0.000	0.003	10	0.001	0.006	0.207	5.77	5.22	0.000	-33	-31	-19
		0.015	0.232	1	0.232	0.032	0.783	5.37	4.91	0.000	-39	-76	-28
		0.015	0.232	1	0.232	0.032	0.783	5.37	4.91	0.000	57	-43	56
		0.015	0.232	1	0.232	0.042	0.923	5.30	4.86	0.000	-57	-1	41
		0.015	0.232	1	0.232	0.043	0.923	5.29	4.85	0.000	-45	41	5
		0.015	0.232	1	0.232	0.044	0.923	5.29	4.85	0.000	48	26	20
		0.015	0.232	1	0.232	0.050	0.999	5.25	4.82	0.000	45	17	23

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 5.25, p = 0.000 (0.050)
 Extent threshold: k = 0 voxels
 Expected voxels per cluster, <k> = 0.753
 Expected number of clusters, <c> = 0.07
 FWEp: 5.253, FDRp: 6.320, FWEc: 1, FDRc: 10

Degrees of freedom = [1.0, 73.0]
 FWHM = 9.9 9.9 8.6 mm mm mm; 3.3 3.3 2.9 (voxels)
 Volume: 1901367 = 70421 voxels = 1995.7 resels
 Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 31.52 voxels)

Εικόνα 6.14: Πίνακας τιμών για την αντίθεση “listening > rest”. Αυτό το παράθυρο με τον πίνακα τιμών δημιουργήθηκε πατώντας την επιλογή Figure > Results Table στο επάνω μέρος του παραθύρου Graphics και στη συνέχεια πατώντας το πλήκτρο “whole brain”.

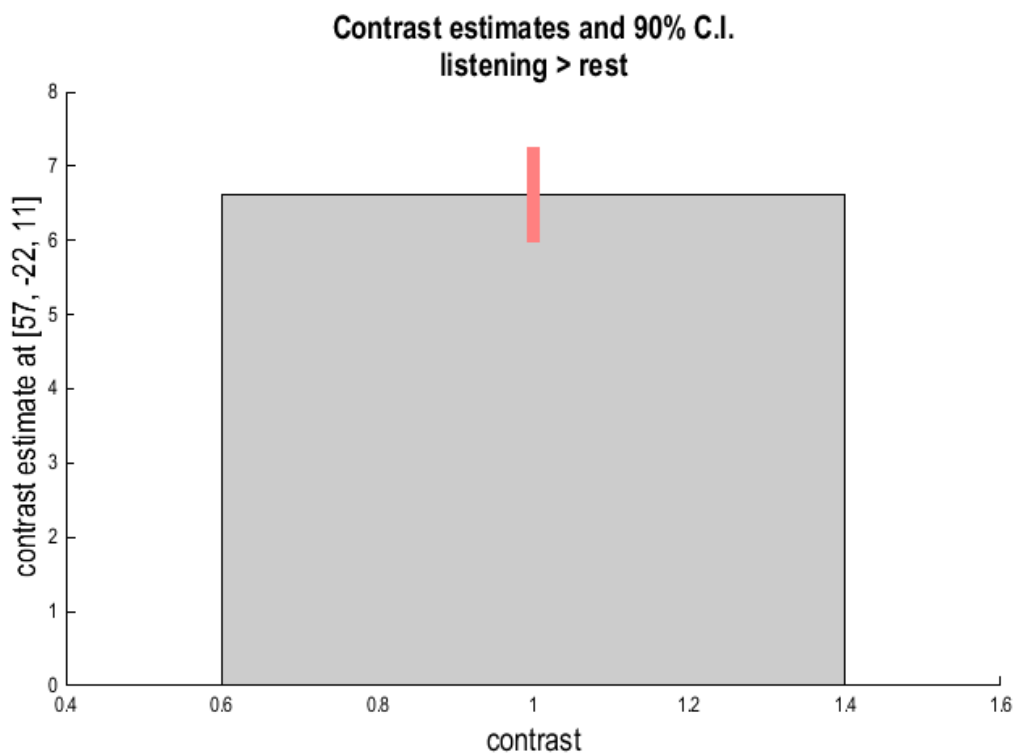
Αναλυτικά οι στήλες στον πίνακα δείχνουν, από τα δεξιά προς τα αριστερά:

- x, y, z (mm): συντεταγμένες σε χώρο MNI για κάθε μέγιστο.
- κορυφή (peak-level): η πιθανότητα (p) εύρεσης (κάτω από την μηδενική υπόθεση) μιας κορυφής με αυτό ή μεγαλύτερο ύψος (στατιστική T ή Z), διορθωμένη (FWE ή FDR) ή μη διορθωμένη για την τιμή αναζήτησης
- επίπεδο συστοιχίας (cluster-level): η πιθανότητα (p) εύρεσης ενός συμπλέγματος με αυτόν τον αριθμό (k) ή μεγαλύτερο αριθμό voxels, διορθωμένο (FWE ή FDR) ή μη διορθωμένο για την τιμή αναζήτησης.
- set-level: η πιθανότητα (p) να βρεθεί αυτός (c) ή μεγαλύτερος αριθμός συμπλεγμάτων (clusters) στην τιμή αναζήτησης.

6.3.2.4 Απεικόνιση των ενεργοποιήσεων σε ένα voxel

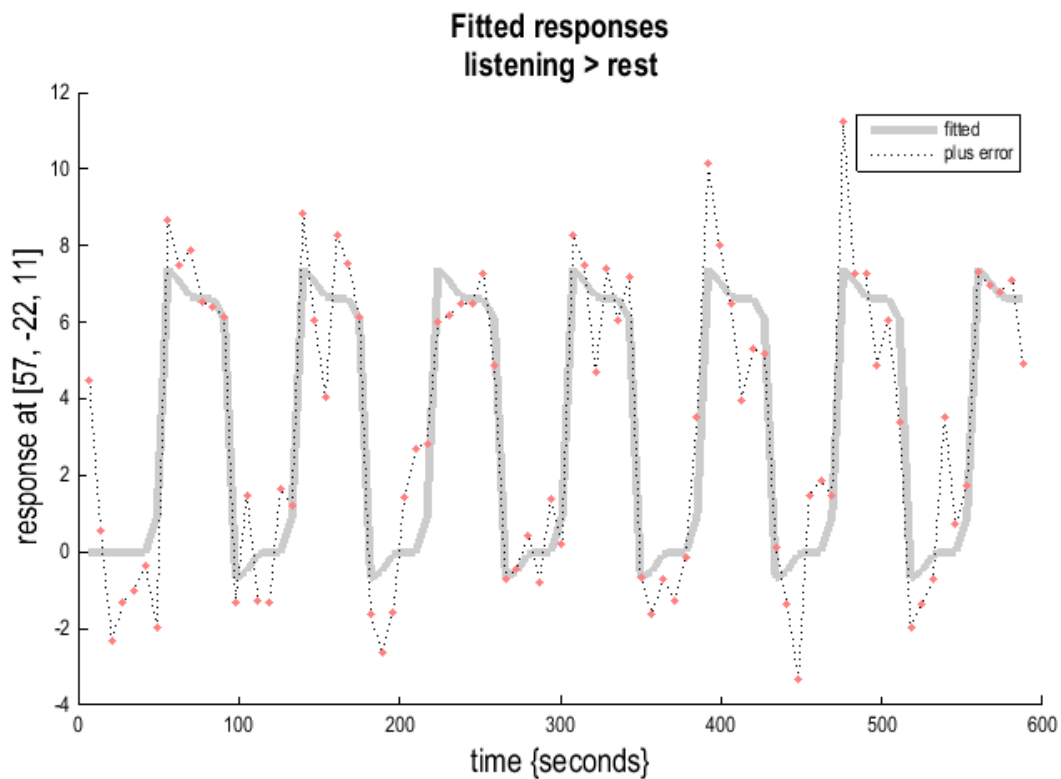
Μπορεί να επιλεγεί voxel με συντεταγμένες που αντιστοιχούν σε εκείνες του παραθύρου Interactive. Οι ενεργοποιήσεις σε αυτό το voxel μπορούν στη συνέχεια να σχεδιαστούν χρησιμοποιώντας το πλήκτρο "Plot" στην ενότητα απεικόνισης του παραθύρου Interactive. Αυτό θα σας προσφέρει πέντε επιπλέον επιλογές:

- Εκτιμήσεις αντίθεσης και 90% CI: Για μια συγκεκριμένη αντίθεση (π.χ. listening>rest) το διάγραμμα θα παρουσιάσει το μέγεθος επίδρασης και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% όπως φαίνεται στην εικόνα 6.15 για το πείραμά μας.
- Προσαρμοσμένες αποκρίσεις: τα διαγράμματα με προσαρμοσμένα δεδομένα¹⁵ και την αντίστοιχη απόκριση σε κάθε συνεδρία / θέμα. Για μια συγκεκριμένη αντίθεση μπορούμε να διαλέξουμε ανάμεσα σε διαφορετικές τεταγμένες ("επεξηγηματική μεταβλητή", "σάρωση ή χρόνος" ή "καθορισμένος χρήστης"). Εάν επιλέξουμε "σάρωση ή χρόνος", το διάγραμμα θα εμφανίσει δεδομένα με προστιθέμενα σφάλματα όπως φαίνεται στην εικόνα 6.16.
- Event-related αποκρίσεις : διαγράμματα με προσαρμοσμένα δεδομένα και η αντίστοιχη απόκριση σε όλη την περίοδο του ερεθίσματος.
- Παραμετρικές αποκρίσεις
- πυρήνες Volterra (Volterra kernels)



Εικόνα 6.15: Εκτιμώμενο μέγεθος αποτελέσματος

15. Τα "προσαρμοσμένα" δεδομένα είναι προσαρμοσμένα για συγχύσεις και φίλτρα υψηλής και χαμηλής διέλευσης.



Εικόνα 6.16: Προσαρμοσμένη απόκριση

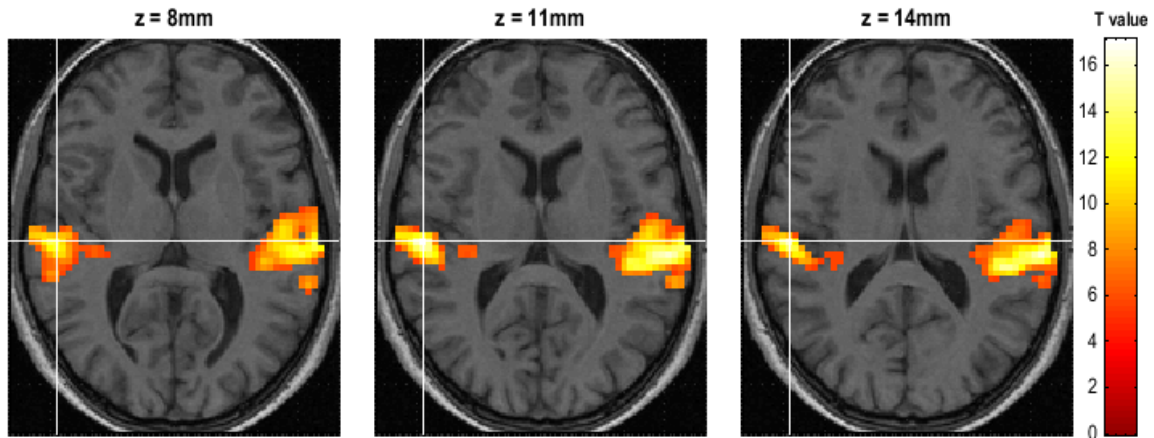
6.3.2.5 Επικάλυψη (Overlays)

Το τμήμα απεικόνισης του παραθύρου Interactive παρέχει επίσης μια δυνατότητα επικάλυψης (overlay) για ανατομική απεικόνιση ενεργοποιημένων συμπλεγμάτων (clusters of activation). Πατώντας "Overlay" θα ενεργοποιηθεί ένα αναπτυσσόμενο μενού με πολλές επιλογές, όπως:

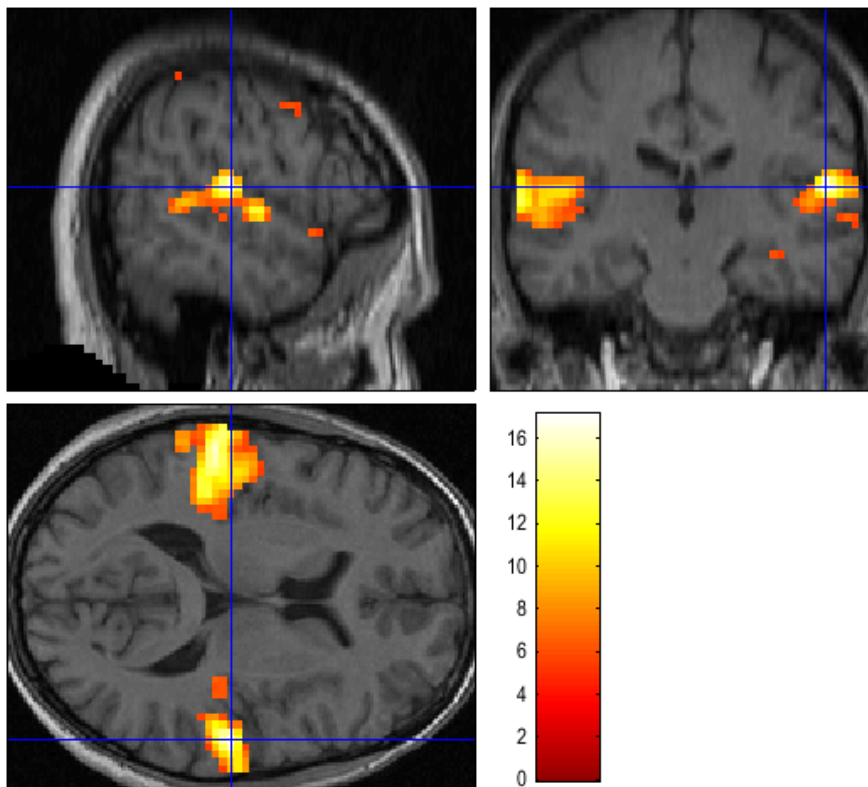
1. Φέτες: επικάλυψη σε τρεις παρακείμενες (2mm) οριζόντιες φέτες.
2. Τομές: επικάλυψη σε τρεις τεμνόμενες (εγκάρσια, στεφανιαία, οβελιαία) ορθογώνιες τομές.
3. Render: επικάλυψη πάνω στον όγκο του εγκεφάλου

Στις εικόνες 6.17 και 6.18 η ενεργοποίηση 'listening > rest' έχει τοποθετηθεί πάνω στη χωρικά κανονικοποιημένη, ανατομική εικόνα με διόρθωση του προκαθορισμένου πεδίου (spatially normalised, bias-corrected anatomical image) wmsM00223_002.nii που δημιουργήθηκε νωρίτερα.

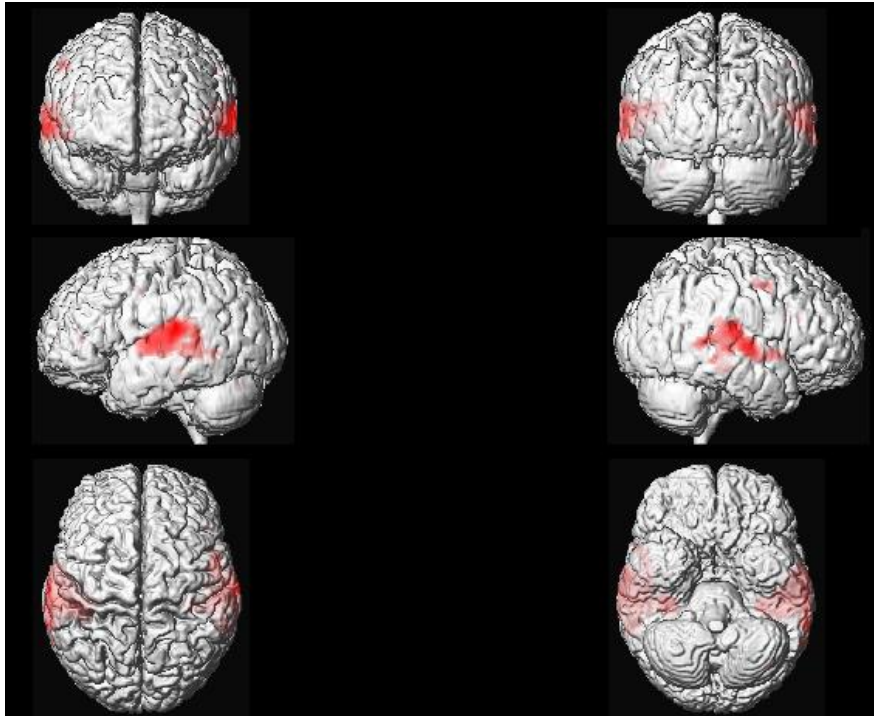
Στην εικόνα 6.19 παρατηρούμε τις ενεργοποιημένες περιοχές στον όγκο του εγκεφάλου.



Εικόνα 6.17: Τρεις οριζόντιες φέτες. Η απόσταση μεταξύ τους εξαρτάται από το μέγεθος του voxel μετά την κανονικοποίηση. Οι τιμές T είναι σχετικές. Αυτές οι απεικονίσεις είναι προσπελάσιμες



Εικόνα 6.18: Τρεις τεμνόμενες (εγκάρσια, στεφανιαία, οβελιαία) ορθογώνιες τομές. Με τις τομές αυτές εντοπίζουμε την ακριβή θέση των ενεργοποιήσεων στον όγκο του εγκεφάλου. Οι τιμές T είναι σχετικές. Αυτές οι απεικονίσεις είναι προσπελάσιμες



Εικόνα 6.19: Render. Η τελική 3D απεικόνιση των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου από ακουστικά δεδομένα με τη χρήση του GLM.

7 Συμπεράσματα

Στη διπλωματική εργασία μελετήθηκε η χωροχρονική ανάλυση δεδομένων fMRI με το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (GLM).

Η fMRI αποδεικνύεται ένα πολύ σημαντικό εργαλείο στη νευροαπεικόνιση και βελτιώνεται σε αρκετά μέτωπα (πχ νέοι σαρωτές και πηνία κεφαλής πιο αξιόπιστα που παράγουν δεδομένα μεγαλύτερης ευκρίνειας και με υψηλότερο λόγο σήματος προς θόρυβο).

Το γενικό γραμμικό μοντέλο (GLM) βρίσκεται στην καρδιά των αναλύσεων fMRI δεδομένων για περισσότερα από 20 χρόνια. Ο κύριος λόγος για αυτό είναι η εννοιολογική απλότητα του GLM, το γεγονός ότι υλοποιεί αποτελεσματικά βασικές στατιστικές αναλύσεις που χρησιμοποιούνται στη νευροαπεικόνιση και γενικότερα στη βιοϊατρική έρευνα, και ότι μπορεί να δώσει απαντήσεις στις περισσότερες από τις τυποποιημένες ερωτήσεις που τίθενται για τα δεδομένα. Το GLM, όντας μια ανάλυση οδηγούμενη από μοντέλο, (data driven analysis), βγάζει σταθερά και συγκεκριμένα αποτελέσματα, τα οποία όμως υπόκεινται στους περιορισμούς του μοντέλου που ορίζει ο χρήστης και στην τήρηση των παραδοχών του GLM (πχ σχετικά με τα σφάλματα, η δημιουργία του μοντέλου – design matrix – με τους κατάλληλους regresors, κλπ). Μια καλή αναθεώρηση των υποθέσεων και των παγίδων του GLM μπορεί να βρεθεί στο (Monti, 2011). Σε κάθε περίπτωση, είναι πολύτιμο για τους ερευνητές που χρησιμοποιούν το GLM στην ανάλυση fMRI δεδομένων να παίρνουν υπόψη τις υποθέσεις και τους περιορισμούς του GLM.

Στο πείραμα για τον εντοπισμό των περιοχών ενεργοποίησης του εγκεφάλου κατά την ακοή τα αποτελέσματα που πήραμε είναι σε συμφωνία με την επιστημονική κοινότητα που συνδέει τον *Κροταφικό Λοβό (Temporal Lobe)* με την αντίληψη και την αναγνώριση των ακουστικών ερεθισμάτων (J.R. Binder et al., 2000). Με αντίστοιχα πειράματα έχει ανακαλυφθεί η συσχέτιση περιοχών του εγκεφάλου με διαφορετικά ερεθίσματα.

Και από την παρούσα εργασία είναι φανερό η διεπιστημονική φύση των νευρο-επιστημών που απαιτεί την συνεργασία ερευνητών από διαφορετικούς επιστημονικούς τομείς αλλά και τη γνώση από όλους τους ερευνητές των κύριων μεθόδων και θεωρητικών θεμελίων των συμμετέχοντων επιστημονικών κλαδών (πχ ανατομία, στατιστική, κλπ) για να προχωρήσει ταχύτερα η ανάπτυξη τους. Γενικότερα η διεπιστημονική φύση των νευροεπιστημών αποτελούν μια τεράστια πρόκληση για τους ερευνητές.

8 Βιβλιογραφία

Allen, P., Larøi, F., McGuire, P. K., and Aleman, A. (2008). *The hallucinating brain: A review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 32(1), 175-191. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.07.012

Ashby, F. G. (2011). *An Introduction to Model-Based Cognitive Neuroscience*. Springer, 91-110. doi: 10.1007/978-1-4939-2236-9_5

Benjamin, Y., and Hochberg, Y. (1995). *Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. J. R. Statist. Soc. B*, 57(1), 289-300. doi: 10.2307/2346101

Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S. F., Springer, J. A., Kaufman, J. N., and Possing, E. T. (2000). *Human Temporal Lobe Activation by Speech and Nonspeech Sounds. Cerebral Cortex*, 10(5), 512–528. doi: 10.1093/cercor/10.5.512

Brown, C. M., and Hagoort, P. (2004). *Resources in the Neuroscience of Language: A Listing. Handbook of the Neuroscience of Language*, 435-441. doi: 10.1016/B978-008045352-1.00043-4

Bydder, G. M., and Steiner, R. E. (1982). *NMR imaging of the brain. Neuroradiology*, 23(5), 231-240. doi: 10.1007/BF00339389

Chrysikopoulos, H. S. (2009). *Clinical MR Imaging and Physics*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-540-78023-6

Cohen, M. S., and Bookheimer, S. Y. (1994). *Localization of brain function using magnetic resonance imaging. Trends in Neuroscience*, 17(7), 268-277. doi: 10.1016/0166-2236(94)90055-8

Cohen, M. S. (1997). *Parametric Analysis of fMRI Data Using Linear Systems Methods. Neuroimage*, 6, 93–103. doi: 10.1006/nimg.1997.0278

Formentin, S., van Heusden, K., and Karimi, A. (2013). *Model-based and data-driven model-reference control: a comparative analysis. Conference Paper*. doi: 10.23919/ECC.2013.6669388

Friston, K.J., Holmes, A.P., Poline, J.B., Grasby, P.J., Williams, S.C., Frackowiak, R.S., and Turner, R. (1995). *Analysis of fMRI time-series revisited. Neuroimage*, 2(1), 45-53. doi: 10.1006/nimg.1995.1007

Gitelman, D.R., Penny, W.D., Ashburner, J., and Friston, K.J. (2003). *Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution*. *Neuroimage*, 19(1), 200–207. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00058-2

Glover, G.H., Li, T.Q., and Ress, D. (2000). *Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in FMRI: RETROICOR*. *Magn. Res. in Med.*, 44(1), 162 – 167. doi: 10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E

Hagoort, P. (2003). *Functional brain imaging*. In W. J. Frawley (Ed.), *International encyclopedia of linguistics*.

Hämäläinen, M., Riitta, H., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O. V. (1993). *Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain*. *Rev. Mod. Phys.*, 65(2), 413-497. doi: 10.1103/revmodphys.65.413

Hand, L. N., and Finch, J. D. (1998). *Analytical Mechanics*. Cambridge U. P. doi: 10.1017/CBO9780511801662

Jezzard, P., and Clare, S. (1999). *Sources of distortion in functional MRI data*. *Hum Brain Mapp*, 8(2-3), 80-5. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:2/3<80::AID-HBM2>3.0.CO;2-C

Keeler, J.(2004). *Understanding NMR Spectroscopy*. Wiley. doi: 10.17863/CAM.1291

Kim, S. G., Rostrup, E., Larsson, H.B., Ogawa, S., and Paulson, O. B. (1999). *Determination of relative CMRO₂ from CBF and BOLD changes: significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation*. *Magn Res in Medicine*, 41(6), 1152-1161. doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(199906)41:6<1152::AID-MRM11>3.0.CO;2-T

Kutas, M., and Dale, A. (1997). *Electrical and magnetic readings of mental functions*. In M. D. Rugg (Ed.), *Studies in cognition*. *Cognitive neuroscience*, 197-242. Cambridge, MA, US: The MIT Press.

Larsson, H. BW. (2011). *The General Linear Model in Functional MRI*. University of Copenhagen.

Lindquist, M. (2008). *The Statistical Analysis of fMRI Data*. *Statistical Science*, 23(4), 439-464

Ljunggren, S. (1983). *A Simple Graphical Representation of Fourier-Based Imaging Methods*. *J. Magn. Reson.* 54(2), 338-343. doi: 10.1016/0022-2364(83)90060-4

Miller, R.G. (1966). *Simultaneous Statistical Inference*. Springer-Verlag New York. doi: 10.1007/978-1-4613-8122-8

Miller, S.J. (2006). *The method of least squares*. Mathematics Department Brown University

Monti, M. M. (2011). *Statistical analysis of fMRI time-series: a critical review of the GLM approach*. *Front. in human neurosci.*, (5). doi: 10.3389/fnhum.2011.00028.

Moore, K., Agur, A., and Dalley, A. (2013) *Clinically Oriented Anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins.

Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., and Glynn, P. (1990). *Oxygenation sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields*. *Magn. Reson. Med.*, 14(1), 68-78. doi: 10.1002/mrm.1910140108

Poline, JB. and Brett, M. (2012) *The general linear model and fMRI: Does love last forever?*. *Neuroimage* 62, 871–880. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.133

Poustchi-Amin, M., Gutierrez, FR., Brown, JJ., et al. (2004). *How to plan and perform a cardiac MR imaging examination*. *Radiol Clin North*, 42(3), 47–514.

Schild, H. (1990). *MRI made easy*. Schering AG, Berlin.

Sladky, R., Friston, KJ., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E., Windischberger, C. (2011). *Slice-timing effects and their correction in functional MRI*. *Neuroimage*, 58(2), 588–594. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.078

Smith, S.M. (2004). *Overview of fMRI analysis*. *The British Journal of Radiology*, 77, S167–S175. doi: 10.1259/bjr/33553595

Strother, S.C. (2006). *Evaluating fMRI preprocessing pipelines*. *IEEE Eng Med Biol Mag* 25(2), 27-41. doi: 10.1109/MEMB.2006.1607667

Twieg, D. B. (1983). *The k-space Trajectory Formulation of the NMR Imaging Process with Applications in Analysis and Imaging Methods*. *Medical Physics* 10(5), 610-21. doi: 10.1118/1.595331

Worsley, KJ., and Friston, KJ. (1995). *Analysis of fMRI time-series revisited—again*. *Neuroimage*, 2(3), 173–181. doi: 10.1006/nimg.1995.1023