

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ-ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διασύγκριση λογισμικών εφαρμογών ποσοτικοποίησης της ενεργοποίησης περιοχών οπτικού φλοιού στη Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Κωστελέτου-Κασσωτάκη Εμμανουέλα

Ηράκλειο 2018

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ-ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διασύγκριση λογισμικών εφαρμογών ποσοτικοποίησης της ενεργοποίησης περιοχών οπτικού φλοιού στη Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Κωστελέτου-Κασσωτάκη Εμμανουέλα

Επιβλέπων: Μαρής Θωμάς

Μέλη τριμελούς επιτροπής: Δαμηλάκης Ιωάννης, Σίμος Παναγιώτης

Ηράκλειο 2018

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σύγκριση λογισμικών εφαρμογών που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση δεδομένων λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού. Με τον τρόπο αυτό εξετάζεται το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των λογισμικών και κατά συνέπεια εάν το αποτέλεσμα μια τέτοιας ανάλυσης μπορεί να θεωρηθεί αντικειμενικό και αξιόπιστο καθώς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο. Τα βασικά εργαλεία που χρησιμοποιήσαμε ήταν ένα οπτικό ερέθισμα σκακιέρας σε πέντε εθελοντές, οι ενεργοποιήσεις του οποίου αναλύθηκαν με τρία λογισμικά ανάλυσης, τα Siemens Syngo MR, Nordic ICE και SPM12. Παρά το γεγονός ότι και τα τρία χρησιμοποιούν το ίδιο στατιστικό μοντέλο, οι παράμετροι που μπορούμε να καθορίσουμε στο καθένα διαφέρουν. Η σύγκριση έγινε με τη βοήθεια Bland-Altman plots και regression lines που μας έδωσαν το βαθμό της συσχέτισης μεταξύ των λογισμικών καθώς και το βαθμό συμφωνίας τους μέσω της μέσης διαφοράς τους. Καταλήξαμε στο συμπέρασμα πως υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των Syngo MR και Nordic ICE όμως δεν ισχύει το ίδιο για το SPM12 και τα άλλα δυο. Η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί σε κλινικές εφαρμογές ώστε να διαπιστωθεί εάν η απάντηση σε κάποιο ερέθισμα είναι "αληθής", όπως επίσης και σε μελέτες σε επίπεδο ομάδας για μια πιο ολοκληρωμένη μελέτη.

Abstract

The purpose of this master thesis was the comparison of three fMRI software tools in order to examine the level of agreement among them. Furthermore, by this methodology we evaluate the reliability and objectivity of the results of a data analysis since they are strongly dependent by the statistical analysis in use. We performed functional MRI in five healthy volunteers involving a visual flashing checkerboard stimuli and the data was analyzed using Siemens Syngo MR, Nordic ICE και SPM12. Despite the fact that all three software tools use the same statistical model, the parameters we can define differ. For the comparison we used Bland- Altman plot analysis and regression lines to assess the degree of agreement and relationship among them. The results indicated a satisfying level of agreement and a strong correlation between Syngo MR and Nordic ICE but a weak correlation between SPM and the other two. This methodology could be applied in clinical applications and group level analysis for a more sufficient perspective.

Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 11

2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ 13

2.1 Εισαγωγή 13

2.2 Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI) 13

2.2.1 Βασικές Αρχές MRI 13

2.2.2 Αντίθεση εικόνας 16

2.3 Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI) 17

2.3.1 Από το MRI στο fMRI 17

2.3.2 BOLD fMRI 18

2.3.4 Ψευδοεικόνες (Artifacts) 20

2.3.5 Σχεδιασμός πειράματος 21

2.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων fMRI 22

2.4.1 Εντοπισμός 22

2.4.2 Στατιστική σημαντικότητα 24

(Σκόπιμα κενή σελίδα) 26

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ-ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ 27

3.1 Εισαγωγή 27

3.2 Υλικό και Συμμετέχοντες 27

3.2.1 Οπτικό Ερέθισμα 27

3.3 Μέθοδος Ανάλυσης Δεδομένων 28

3.4 Μέθοδος Σύγκρισης Δεδομένων 32

3.4.1 Bland-Altman Method 33

3.4.2 Regression Lines 33

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 35

4.1 Εισαγωγή 35

4.2 Αποτελέσματα Ανάλυσης 35

4.2.1 Syngo MR 35
4.2.2 NordicICE 39
4.3 Αποτελέσματα Σύγκρισης 43
4.3.1 Syngo MR – Nordic ICE 44
4.3.2 Syngo MR-SPM 46
4.3.3 Nordic ICE-SPM 49
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ 53
5.1 Συμπεράσματα Ανάλυσης 53
5.2 Συμπεράσματα Σύγκρισης 53
5.3 Περιορισμοί – Μελλοντικές Προσεγγίσεις 54
(Σκόπιμα κενή σελίδα) 56
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 57

Ευχαριστίες

Πριν από την παρουσίαση της διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Μαρή για τη συνεχή καθοδήγηση και έμπρακτη υποστήριξη για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους διδακτορικούς φοιτητές Γεώργιο Καλαιτζάκη και Λευτέρη Καβρουλάκη για την πολύτιμη βοήθεια που προσέφεραν στη διεξαγωγή των αναλύσεων, απαραίτητη για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας και τη συνεχή υποστήριξη.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στους καθηγητές Ιωάννη Δαμηλάκη και Παναγιώτη Σίμο που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου Τζούλια, Δανάη, Λήδα, Γιάννη οι οποίοι συμμετείχαν ως εθελοντές στην διεξαγωγή της πειραματικής διαδικασίας καθώς και για τη συνεχή συμπαράσταση και υπομονή καθ’ όλη τη διάρκεια της προσπάθειας αυτής.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μέθοδος της λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) αποτελεί ένα από τα πιο ευρέως διαδεδομένα εργαλεία, στη σύγχρονη εποχή, για την κατανόηση της λειτουργίας του εγκεφάλου, των νευροεκφυλιστικών – ψυχολογικών διαταραχών και χρησιμοποιείται ευρέως σε ερευνητικές μελέτες καθώς και σε κλινικές εφαρμογές. Βασίζεται στο γεγονός ότι η νευρωνική δραστηριότητα συνοδεύεται από αλλαγές στη ροή και την οξυγόνωση του αίματος στον εγκέφαλο. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η μέθοδος αυτή κυριαρχεί στον τομέα της απεικόνισης του εγκεφάλου, με πιο διαδεδομένη τεχνική την Blood-Oxygenation-Level-Dependent (BOLD) κατά την οποία μετράμε τις αλλαγές στο σήμα MR που προκαλούνται από τη νευρωνική δραστηριότητα. Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για μια μη επεμβατική και ασφαλή διαδικασία, δεν είναι λίγοι αυτοί που αντιτίθενται στη μέθοδο αυτή, γεγονός που οφείλεται κυρίως στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων και κατά συνέπεια στην αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Σκοπός της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων είναι να βρεθεί ένας συσχετισμός μεταξύ της νευρωνικής δραστηριότητας και κάποιας διεργασίας που καλείται να κάνει ο εξεταζόμενος κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η στατιστική ανάλυση αποτελείται από πολλά βήματα και αποτελεί ίσως τον πιο καθοριστικό παράγοντα όσον αφορά τα αποτελέσματα της εξέτασης. Ανάλογα με αυτήν θα καθορίσουμε αν μια περιοχή είναι "ενεργή" ή όχι και για το λόγο αυτό πρέπει να είμαστε αρκετά προσεκτικοί κατά τη διεξαγωγή της. Υπάρχει μια ποικιλία λογισμικών ανάλυσης δεδομένων fMRI που χρησιμοποιούνται ευρέως σε ερευνητικές και κλινικές μελέτες, το καθένα από τα οποία χρησιμοποιεί διαφορετικές παραμέτρους ανάλυσης, γεγονός που εγείρει ερωτήματα ως προς την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί μια έρευνα του Margulies Daniel S. (2011), κατά την οποία προβλήθηκαν εικόνες ανθρώπων σε διαφορετικές συναισθηματικές καταστάσεις σε έναν νεκρό σολομό. Οι συγγραφείς παρουσίασαν στοιχεία, με βάση τη χρήση δυο κοινώς χρησιμοποιούμενων στατιστικών τεστ, που υποδείκνυαν ενεργοποίηση στον εγκέφαλου του σολομού με σκοπό να υποδείξουν την ανάγκη χρήσης πιο προσεκτικών στατιστικών αναλύσεων δεδομένων fMRI.

Με βάση τα παραπάνω, στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να παρουσιάσουμε ποσοτικοποιημένα τις διαφορές που προκύπτουν στα αποτελέσματα ενός πειράματος fMRI ανάλογα με τη στατιστική ανάλυση που χρησιμοποιούμε, το συσχετισμό μεταξύ των μεθόδων εφόσον υπάρχει και κατ’ επέκταση τη συμφωνία μεταξύ τους. Αυτό θα συμβάλλει στην αξιοπιστία και πλήρη αποδοχή των συμπερασμάτων μιας έρευνας στο εργαστήριο μας, καθώς θα προκύπτουν από ένα κοινό αποτέλεσμα των χρησιμοποιούμενων τεχνικών.

Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήσαμε ένα οπτικό ερέθισμα σε 5 υγιείς εθελοντές και στη συνέχεια αναλύσαμε τα δεδομένα χρησιμοποιώντας τρία διαφορετικά λογισμικά (SPM12, Nordic ICE, Siemens Syngo MR). Το οπτικό ερέθισμα που χρησιμοποιήσαμε ήταν μια σκακιέρα που συνεχώς αναβόσβηνε, η οποία όπως ξέρουμε από τη βιβλιογραφία, προκαλεί μεγάλη δραστηριότητα στον οπτικό φλοιό. Και τα τρία λογισμικά ανάλυσης χρησιμοποιούν το ίδιο στατιστικό μοντέλο, το General Linear Model (GLM), παρουσιάζουν όμως διαφορές στις παραμέτρους που μπορούμε να επιλέξουμε και που καθορίζουν το αποτέλεσμα μας. Κρατώντας το ίδιο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας και στα τρία λογισμικά, πήραμε τα αποτελέσματα μας.

Στη συνέχεια, έχοντας τα αποτελέσματα από το κάθε λογισμικό ξεχωριστά περάσαμε στη διαδικασία σύγκρισης τους. Κατά τη διαδικασία αυτή, πηγαίνοντας στην ίδια τομή στο κάθε λογισμικό, πήραμε περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest, ROIs) στις ίδιες ακριβώς συντεταγμένες. Συγκεντρώσαμε 3 τιμές από τον κάθε εθελοντή για το κάθε λογισμικό , εκ των οποίων οι δυο αντιπροσώπευαν ενεργοποίηση οπτικού φλοιού στο αριστερό και δεξί ημισφαίριο αντίστοιχα και μια επιπλέον τιμή από την περιοχή lingual gyrus του οπτικού φλοιού. Οι τιμές αυτές μας έδιναν τη μέση τιμή του t-value στην περιοχή αυτή. Έχοντας λοιπόν συνολικά 14 τιμές (ο ένας εθελοντής δεν είχε ενεργοποίηση στην περιοχή lingual gyrus), συγκρίναμε τα λογισμικά ανά δυο κάνοντας Bland-Altman plots, οι οποίες χρησιμοποιούνται για να συγκρίνουν δυο τεχνικές μέτρησης της ίδιας μεταβλητής και μας δίνουν τη μέση διαφορά τους. Επίσης, σχεδιάστηκαν regression lines οι οποίες είναι ενδεικτικές του βαθμού συσχέτισης μεταξύ δυο μεθόδων αν και εφόσον υπάρχει.

Καταλήξαμε στο συμπέρασμα πως το λογισμικό Syngo MR έχει ισχυρή συσχέτιση με το λογισμικό Nordic ICE και η μέση διαφορά των μετρήσεων τους είναι μικρή. Αυτό σημαίνει πως μπορούμε να μεταβούμε από το ένα στο άλλο με μεγάλη αξιοπιστία, χρησιμοποιώντας την εξίσωση παλινδρόμησης. Αυτό όμως δεν συμβαίνει και με το λογισμικό SPM12, το οποίο βρέθηκε να μην έχει ισχυρή συσχέτιση με κανένα από τα άλλα δυο λογισμικά. Συμπεράναμε λοιπόν πως το λογισμικό αυτό διατηρεί μια αυτονομία και ευελιξία στις μετρήσεις του γεγονός που ίσως οφείλεται στο διαφορετικό τρόπο λήψης των περιοχών ενδιαφέροντος, όπως επίσης και στη διαδικασία pre-processing που είναι πιο εξειδικευμένη.

Τα λογισμικά Syngo MR και Nordic ICE αποτελούν δυο διαπιστευμένα λογισμικά που δίνουν όμοια αποτελέσματα μεταξύ τους και για το λόγο αυτό θεωρούμε πως παρέχουν αξιόπιστες πληροφορίες για τη νευρωνική δραστηριότητα. Από την άλλη, το λογισμικό SPM12 είναι ένα εργαλείο κατάλληλο για ερευνητικές μελέτες, ελεύθερο στο ευρύ κοινό και με δυνατότητα ανάλυσης σε επίπεδο ομάδας.

Η παραπάνω μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές εφαρμογές με σκοπό να εξασφαλίσουμε εάν μια ένδειξη πρόκειται για αληθή ενεργοποίηση, εφόσον το αποτέλεσμα αυτό έχει προέλθει και από τα τρία λογισμικά. Επιπλέον, μπορεί να γίνει και σε επίπεδο ομάδων χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPM12 που διαθέτουν την επιλογή αυτή με άλλα αντίστοιχα όπως το FSLκαι το Brain Voyager.

2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

2.1 Εισαγωγή

Σε αυτό το κεφάλαιο θα συζητήσουμε το θεωρητικό υπόβαθρο, στο οποίο βασίστηκε η περαίωση της διπλωματικής αυτής εργασίας και το οποίο περιλαμβάνει τις βασικές αρχές Λειτουργικής και μη Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού, μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων fMRI καθώς και την περιγραφή των λογισμικών που χρησιμοποιήθηκαν.

2.2 Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI)

Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI) είναι μια πολύ ισχυρή απεικονιστική τεχνική εξαιτίας της ευαισθησίας της σε μια ευρεία ποικιλία ιδιοτήτων των ιστών. Ένας από τους αρχικούς λόγους που προκάλεσαν ενθουσιασμό απέναντι στην τεχνική αυτή ήταν η σχετική ασφάλεια που παρέχει, καθώς τα μη επεμβατικά μαγνητικά πεδία που χρησιμοποιούνται την καθιστούν κατάλληλη για τη διάγνωση σε οποιαδήποτε ηλικία. Σήμερα το MRI είναι πολλά υποσχόμενο ως προς την κατανόηση του ανθρώπινου σώματος, τόσο ως προς την ανατομία του όσο και τη λειτουργία του.

Το πρώτο θεμέλιο για την ανάπτυξη της Μαγνητικής Τομογραφίας έγινε με την ανακάλυψη του σπιν του πρωτονίου από τους Stern και Gerlach στις αρχές του 1920. Στη συνέχεια και βασιζόμενοι σε αυτή την ανακάλυψη, ο Rabi και οι συνεργάτες του, μελέτησαν την αλληλεπίδραση του σπιν του πρωτονίου με ένα μαγνητικό πεδίο κατά τη δεκαετία του ΄30. Τελικά το 1946 οι Bloch και Purcell ανακάλυψαν το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού και τιμήθηκαν με βραβείο Nobel για αυτή τους την ανακάλυψη, η οποία άνοιξε καινούριους ορίζοντες.

2.2.1 Βασικές Αρχές MRI

Η Μαγνητική Τομογραφία βασίζεται στην αλληλεπίδραση ενός πυρηνικού σπιν με ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, Bo. Συγκεκριμένα εστιάζουμε στα άτομα υδρογόνου, τα οποία αποτελούνται από ένα πρωτόνιο, καθώς είναι αυτά τα οποία χρησιμοποιούμε στη Μαγνητική Τομογραφία, εξαιτίας των μαγνητικών ιδιοτήτων τους αλλά και της αφθονίας τους στο ανθρώπινο σώμα.

Τα πρωτόνια μπορούν να θεωρηθούν ως θετικά φορτισμένες σφαίρες, οι οποίες συνεχώς περιστρέφονται γύρω από τον άξονα τους. Αυτό έχει ως συνέπεια την επαγωγή μαγνητικής διπολικής ροπής, μ, κατά μήκος του άξονα περιστροφής, η οποία είναι και η πηγή του σήματος που θέλουμε να μετρήσουμε. Επειδή δεν είναι δυνατό να μετρήσουμε τη μαγνητική διπολική ροπή ενός πρωτονίου, επικεντρωνόμαστε στην ολική πυρηνική μαγνήτιση, Μ, η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν το ανυσματικό άθροισμα όλων των επιμέρους ομάδων των πυρηνικών μαγνητικών ροπών μ, που προέρχονται από μικροσκοπικούς όγκους του υλικού που θεωρείται ότι το πεδίο είναι απόλυτα ομοιογενές. Η σχέση που δίνει την τιμή της μαγνητικής διπολικής ροπής είναι:

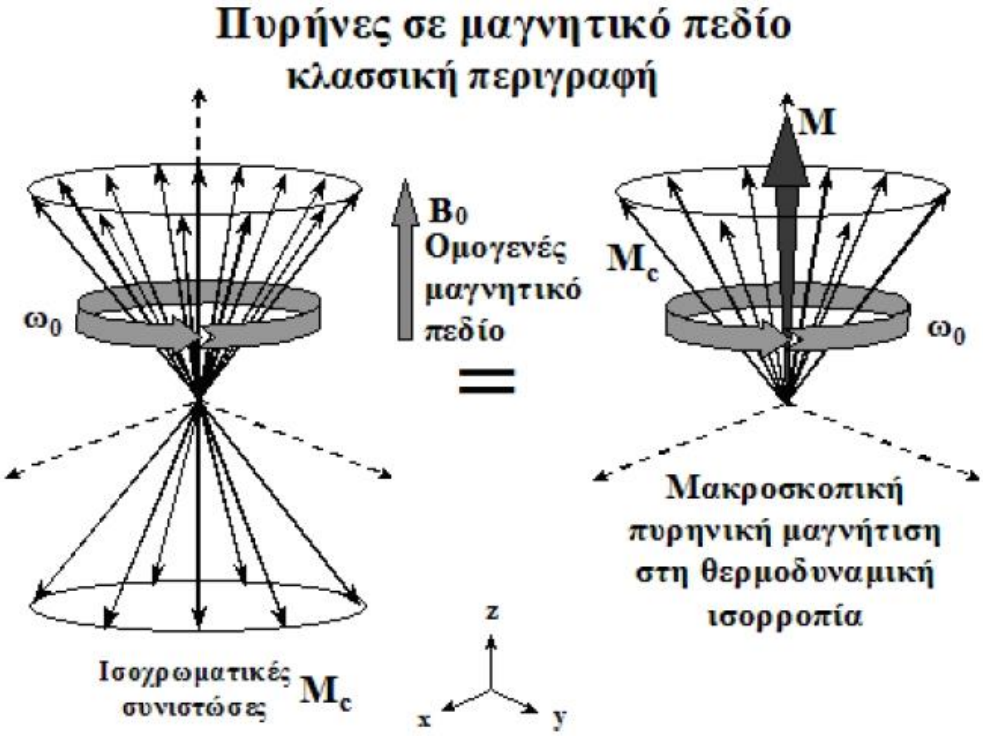
$$\boldsymbol{\mu = \gamma I}$$

όπου γ είναι ο ολικός ή ο πυρηνικός γυρομαγνητικός λόγος και I η ολική στροφορμή του πρωτονίου. Έτσι, συμπεραίνουμε ότι το άνυσμα μ έχει την ίδια φορά με το άνυσμα I.

Κατά την απουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου τα διανύσματα μ είναι τυχαία προσανατολισμένα στο χώρο. Όταν όμως τοποθετηθούν σε ένα ομογενές μαγνητικό πεδίο, Bo, οι μαγνητικές διπολικές ροπές μ προσανατολίζονται παράλληλα με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Αυτό έχει ως συνέπεια το άνυσμα μ να εκτελεί μια μεταπτωτική κίνηση Larmor γύρω από τον άξονα διεύθυνσης του μαγνητικού πεδίου, Bo, με γωνιακή συχνότητα σταθερή, η οποία καθορίζεται από την ένταση του μαγνητικού πεδίου και την τιμή του ολικού πυρηνικού γυρομαγνητικού λόγου γ, με τον εξής τρόπο:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Η κίνηση αυτή μπορεί να παρομοιαστεί με την κίνηση μιας σβούρας υπό την επίδραση του μαγνητικού πεδίου της Γης.

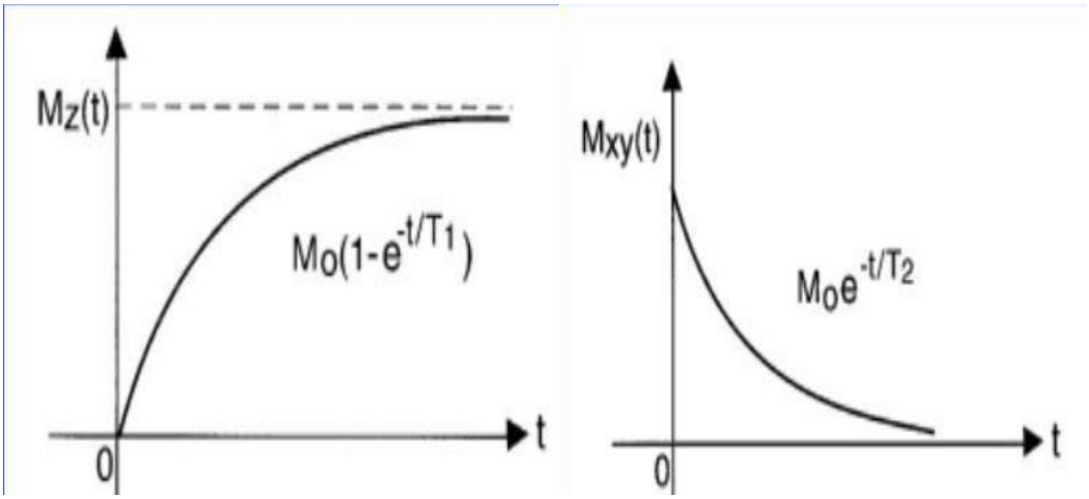


Εικόνα 2.1: *Σχηματική παρουσίαση της συμπεριφοράς των πυρήνων παρουσία μαγνητικού πεδίου.*

Για να μετρήσουμε την συνολική μαγνήτιση των πυρήνων σε ένα συγκεκριμένο όγκο, πρέπει να διαταράξουμε την ισορροπία του συστήματος και να παρατηρήσουμε την αντίδραση. Αυτό γίνεται εφαρμόζοντας έναν παλμό ραδιοσυχνότητας 90º που αναγκάζει τους πυρήνες να απορροφήσουν ενέργεια και να διεγερθούν, οδηγώντας το άνυσμα M σε νεύση 90º γύρω από το πεδίο ραδιοσυχνότητας.

Στη συνέχεια παύει η εκπομπή του πεδίου ραδιοσυχνότητας και το σύστημα αφήνεται να επιστρέψει στην κατάσταση ισορροπίας του. Σε μια τυχαία χρονική στιγμή μετά το τέλος της εκπομπής παλμού ραδιοσυχνότητας 90^{o} και πριν την αποκατάσταση της ισορροπίας, το άνυσμα της μαγνήτισης Μ θα αναλύεται σε δυο επιμέρους συνιστώσες, τη διαμήκη μαγνήτιση M_z και την εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy}.

Θα περιμέναμε ότι κατά τη διαδικασία της αποκατάστασης οι δυο αυτές συνιστώσες θα μεταβάλλονται ακολουθώντας το άνυσμα Μ. Δηλαδή , η διαμήκης συνιστώσα θα ξεκινούσε από μια μηδενική τιμή και θα κατέληγε στη μέγιστη, ενώ η εγκάρσια θα ξεκινούσε από μια μέγιστη και θα κατέληγε στην τιμή 0 (κατάσταση ισορροπίας). Στην περίπτωση αυτή η χρονική εξέλιξη του συστήματος θα ήταν μια διαδικασία πρώτης τάξης και για την περιγραφή του θα ήταν αρκετή μια και μόνη χρονική παράμετρος που θα περιέγραφε το ρυθμό αποκατάστασης του συστήματος. Αυτό όμως δεν ήταν σύμφωνο με τα πειραματικά δεδομένα, τα οποία έδειχναν ότι οι δυο συνιστώσες πρέπει να αποκαθίστανται με διαφορετικούς ρυθμούς η καθεμία. Όπως προτάθηκε από τον Bloch το 1946 η μαγνητική αποκατάσταση είναι μια διαδικασία χρονικής εξέλιξης πρώτης τάξης και χαρακτηρίζεται από δυο χρονικές παραμέτρους που ονομάστηκαν χρόνοι μαγνητικής αποκατάστασης Τ1 και Τ2.



Εικόνα 2.2: *Χρόνοι μαγνητικής αποκατάστασης Τ1 και Τ2*

Η χρονική παράμετρος Τ1 περιγράφει τη συμπεριφορά της διαμήκους μαγνήτισης και ονομάζεται χρόνος διαμήκους μαγνητικής αποκατάστασης ενώ η χρονική παράμετρος Τ2 περιγράφει τη συμπεριφορά της εγκάρσιας μαγνήτισης και ονομάζεται χρόνος εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης. Η διαδικασία αποκατάστασης της εγκάρσιας μαγνήτισης περιγράφεται από μια φθίνουσα εκθετική συνάρτηση του χρόνου και η διαδικασία αποκατάστασης της διαμήκους μαγνήτισης από μια αύξουσα εκθετική συνάρτηση του χρόνου. Και οι δυο χρόνοι μαγνητικής αποκατάστασης, Τ1 και Τ2, εξαρτώνται από τον τύπο του ιστού και αυτό ακριβώς είναι που μας επιτρέπει να παράγουμε ανατομικές εικόνες μαγνητικής τομογραφίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να διαφοροποιήσουμε τους διάφορους τύπους ιστών.

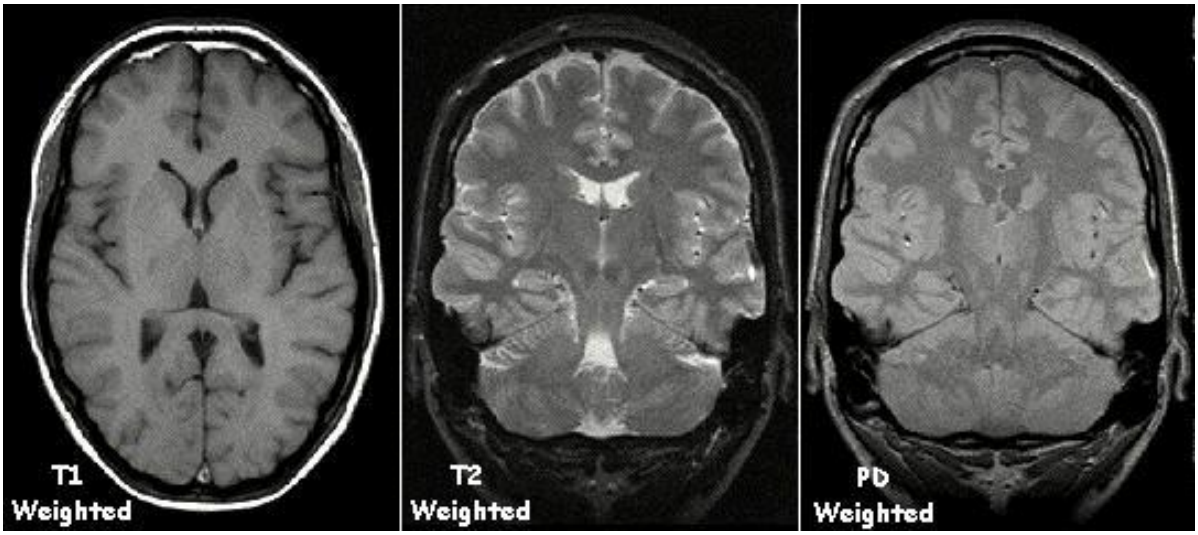
Υπάρχει ακόμα ένας χρόνος μαγνητικής αποκατάστασης, ο T2*, ο οποίος προκύπτει από το άθροισμα των επιμέρους ρυθμών μαγνητικής αποκατάστασης και εξαρτάται από τις τοπικές ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο που προκαλούνται από τις αλλαγές στη ροή του αίματος και την οξυγόνωση. Συγκεκριμένες ακολουθίες μπορούν να εξαλείψουν τις επιδράσεις αυτών των ανομοιογενειών, ενώ άλλες έχουν ως στόχο να τις ενισχύσουν. Γι' αυτό μπορούμε να πάρουμε εικόνες έμφασης T1, T2 ή T2*. Οι εικόνες έμφασης T2* παρέχουν τη βάση της Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας (functional MRI), καθώς είναι ευαίσθητες στις αγγειακές αλλαγές που συνοδεύουν τη νευρωνική δραστηριότητα.

2.2.2 Αντίθεση εικόνας

Ένα από τα πλεονεκτήματα του MRI είναι η ικανότητα του να παράγει εικόνες με μεγάλη ποικιλία αντιθέσεων που είναι ευαίσθητες τόσο στον αριθμό όσο και στις ιδιότητες των πυρήνων που απεικονίζονται. Πιο συγκεκριμένα, υποθέτουμε πως η τιμή της συνολικής μαγνήτισης πριν τη διέγερση είναι M_0. Αλλάζοντας το πόσο συχνά διεγείρουμε τον πυρήνα (Repetition Time, TR) και το πόσο σύντομα μετά τη διέγερση συλλέγουμε τα δεδομένα (Echo Time, TE) μπορούμε να καθορίσουμε σε ποιο χαρακτηριστικό του ιστού θα δώσουμε έμφαση. Αυτή η σχέση γίνεται εμφανής από την ακόλουθη σχέση, η οποία δίνει το μετρούμενο σήμα:

$$M_0 (1 - e^{-TR/T1}) e^{-TE/T2}$$

Εάν, για παράδειγμα, επιλέξουμε μεγάλο TR και μικρό TE το σήμα θα είναι περίπου ίσο με M_0, το οποίο είναι ανάλογο με τον αριθμό των πυρήνων (ή πρωτονίων) που υπάρχουν στον ιστό. Έτσι παράγουμε εικόνες έμφασης "πυκνότητας πρωτονίων", οι οποίες δείχνουν πώς το υδρογόνο είναι κατανεμημένο μέσα στο δείγμα. Όταν το TE είναι μικρό (~ 20ms), αλλά το TR είναι μεσαίου μεγέθους, παίρνουμε εικόνες έμφασης T1, οι οποίες τυπικά χρησιμοποιούνται για να αποκαλύψουν την ανατομική δομή. Τέλος, για εικόνες έμφασης T2, ένας άλλος τύπος ανατομικής εικόνας, θα επιλέγαμε ένα μεγάλο TR και ένα μεσαίο TE. Επειδή οι εικόνες έμφασης T1 και T2 ποικίλουν ανάλογα με τον ιστό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να δώσουν λεπτομερείς αναπαραστάσεις των ορίων μεταξύ λευκής ουσίας, φαιάς ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού.



Εικόνα 2.3: *Παραδείγματα εικόνων έμφασης T1, T2 και πυκνότητας πρωτονίων.*

2.3 Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI)

Στο υποκεφάλαιο αυτό θα συζητήσουμε τις βασικές αρχές της Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας, πως συνδέεται με τη Μαγνητική Τομογραφία καθώς και τις εφαρμογές της σε διάφορους τομείς της επιστήμης.

Όπως αναφέραμε και παραπάνω η Μαγνητική Τομογραφία είναι ένα αξιόπιστο και σημαντικό εργαλείο για την απεικόνιση της ανατομικής δομής του εγκεφάλου και για την εύρεση παθολογικών ανωμαλιών. Η μέθοδος αυτή έγινε ιδιαίτερα σημαντική για τους ψυχολόγους, και όχι μόνο, όταν ανακαλύφθηκαν και αναπτύχθηκαν οι λειτουργικές ικανότητες της. Η ιδέα ότι η ροή του αίματος στον εγκέφαλο αντιπροσωπεύει τη νευρωνική δραστηριότητα ξεκίνησε με πειράματα από τους Roy και Sherrington ήδη από το 1890. Αυτή η ιδέα είναι και η βάση για όλες τις τεχνικές απεικόνισης του εγκεφάλου που χρησιμοποιούνται σήμερα και βασίζονται στην αιμοδυναμική του εγκεφάλου. Μια από αυτές είναι και η Λειτουργική Μαγνητική Απεικόνιση, η οποία μετράει αλλαγές στα επίπεδα οξυγόνου του αίματος στον εγκέφαλο. Αυτές οι αλλαγές αντιπροσωπεύουν αλλαγές στη νευρωνική δραστηριότητα, η οποία συνοδεύεται από αλλαγές στη ροή του αίματος.

2.3.1 Από το MRI στο fMRI

Η λήψη δεδομένων του MRI μας παρέχει μια στατική 3-D εικόνα του εγκεφάλου. Παρόλα αυτά η αιμοδυναμική του εγκεφάλου ως απάντηση στη νευρωνική δραστηριότητα έχει ως επακόλουθο την τοπική αύξηση στο σήμα MR. Γι’ αυτό μια ακολουθία εικόνων έμφασης T2* επιτρέπουν τη μελέτη της λειτουργίας του εγκεφάλου μέσα στο χρόνο, γεγονός που επιτυγχάνεται παίρνοντας συνεχόμενες εικόνες έμφασης T2* ανά μερικά δευτερόλεπτα. Στα περισσότερα πειράματα fMRI, το TR είναι της κλίμακας των 2sec, όμως ανάλογα με τις ανάγκες του πειράματος μπορεί να ποικίλει μεταξύ των 0,1 – 6 seconds.

Κατά τη διάρκεια μιας σάρωσης ζητείται από το αντικείμενο είτε να εκτελέσει κάποιο έργο, είτε να βιώσει κάποια ψυχολογική η συμπεριφορική κατάσταση, είτε απλά να ξεκουράζεται. Η εκτέλεση κάποιου έργου εξαρτάται από το ερώτημα που τίθεται από την έρευνα και μπορεί να είναι κάτι σχετικά τετριμμένο (π.χ. χτύπημα των δαχτύλων) ή κάτι αρκετά περίπλοκο.

Ένα συνηθισμένο πείραμα fMRI έχει ως αποτέλεσμα μια τεράστια ποσότητα δεδομένων. Μπορεί να αποτελείται από πολλούς συμμετέχοντες (συνήθως 10 – 50, παρόλο που κάποιες μελέτες τώρα αποτελούνται από εκατοντάδες ή και χιλιάδες συμμετέχοντες), τα οποία μπορεί να χρειαστεί να εξεταστούν παραπάνω από μια φορές. Κάθε εξέταση αποτελείται από έναν αριθμό σαρώσεων ή από επαναλήψεις μιας συγκεκριμένης πειραματικής διαδικασίας. Κάθε σάρωση αποτελείται από μια σειρά όγκων εγκεφάλου, κάθε όγκος από πολλαπλές τομές και κάθε τομή από πολλά voxels που έχουν μια τιμή έντασης που σχετίζεται με αυτό. Έτσι, η ποσότητα διαθέσιμων δεδομένων για ένα και μόνο πείραμα είναι τεράστια.

Υπάρχει ένας αριθμός κρίσιμων αποφάσεων που πρέπει να παρθούν πριν την εκκίνηση ενός πειράματος fMRI και που αφορούν τον τρόπο με τον οποίο θα ληφθούν τα δεδομένα. Μια από αυτές τις κρίσιμες αποφάσεις αφορά τη χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα που θα χρησιμοποιηθεί στην έρευνα. Η χρονική διακριτική ικανότητα καθορίζει την ικανότητά μας να διαχωρίζουμε γεγονότα στο χρόνο. Στο fMRI η τιμή της εξαρτάται από το πόσο γρήγορα λαμβάνεται κάθε μεμονωμένη εικόνα, δηλαδή το TR. Αντίθετα, η χωρική διακριτική ικανότητα καθορίζει την ικανότητά μας να διαχωρίζουμε αλλαγές σε μια εικόνα δια μέσου διαφορετικών χωρικών τοποθεσιών.

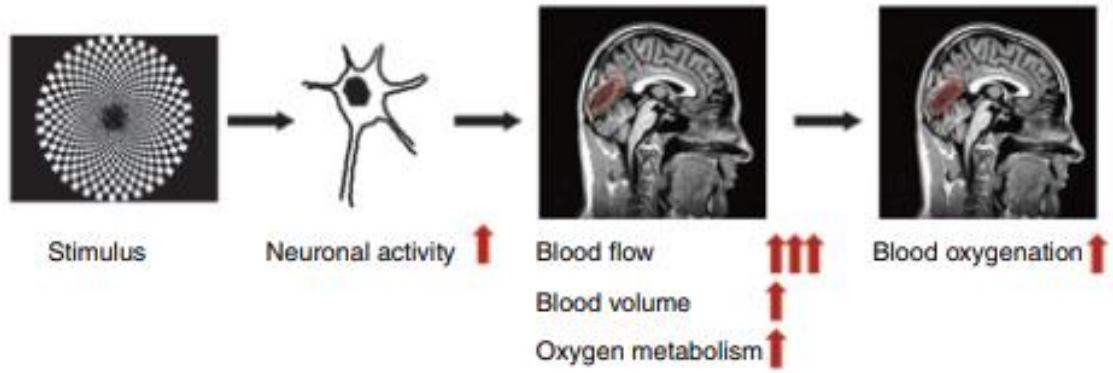
Οι ανατομικές εικόνες τείνουν να έχουν μεγάλη χωρική διακριτική ικανότητα, αλλά καθώς είναι στατικές εικόνες, στερούνται οποιασδήποτε χρονικής διακριτικής ικανότητας και γενικά δεν αποδίδουν καθόλου τη λειτουργικότητα του εγκεφάλου. Τυπικά αυτές είναι εικόνες έμφασης T1 και είναι χρήσιμες στο να διαχωρίζουμε τους διάφορους τύπους ιστού. Ένα από τα πλεονεκτήματα του MRI ως απεικονιστική τεχνική είναι η ικανότητα του να παρέχει λεπτομερείς ανατομικές εικόνες της λευκής και της φαιάς ουσίας με χωρική διακριτική ικανότητα κάτω από $1mm^3$. Παρόλα αυτά ο χρόνος που χρειάζεται για να πάρουμε μια τέτοια εικόνα είναι πολύ μεγάλος και προς το παρόν μη εφικτός ώστε να χρησιμοποιηθεί σε λειτουργικές μελέτες. Για το λόγο αυτό , οι λειτουργικές εικόνες έχουν αναγκαστικά μικρότερη χωρική διακριτική ικανότητα, αλλά μεγαλύτερη χρονική. Η χωρική διακριτική ικανότητα είναι συνήθως της τάξης των 3×3×5mm που συνοδεύεται από μια χρονική διακριτική ικανότητα των 2sec.

Παρά του περιορισμούς αυτούς, το fMRI εξακολουθεί να παρέχει σχετικά μεγάλη διακριτική ικανότητα σε σύγκριση με πολλές άλλες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης, όπως το PET, το EEG και το MEG. Αυτή η ισορροπία μεταξύ χωρικής και χρονικής διακριτικής ικανότητας, μαζί με τη μη επεμβατικότητά της, καθιστούν την τεχνική αυτή τόσο δημοφιλή.

2.3.2 BOLD fMRI

Η πιο δημοφιλής προσέγγιση για να εκτελέσουμε ένα πείραμα fMRI χρησιμοποιεί την αποκαλούμενη Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) αντίθεση, που μετράται χρησιμοποιώντας τις διαφορές σήματος σε μια σειρά εικόνων έμφασης T2*. Υπάρχουν φυσικά και άλλες προσεγγίσεις, οι οποίες όμως δε χρησιμοποιούνται τόσο ευρέως.

Η απεικόνιση BOLD εκμεταλλεύεται τις μαγνητικές διαφορές μεταξύ του οξυγονωμένου και αποξυγονωμένου αίματος και συγκεκριμένα της αιμοσφαιρίνης. Καθώς η νευρωνική δραστηριότητα σε μια περιοχή αυξάνεται, αυξάνονται και οι ανάγκες για οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στις αντίστοιχες περιοχές του εγκεφάλου. Τα νευρωνικά σήματα πυροδοτούν την απελευθέρωση οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη στο αίμα. Αυτή η απελευθέρωση καθιστά την αιμοσφαιρίνη ισχυρά παραμαγνητική καθώς άτομα σιδήρου είναι περισσότερο εκτεθειμένα στο περιβάλλον νερό. Αυτό προκαλεί μικρές στρεβλώσεις στο μαγνητικό πεδίο με αποτέλεσμα να μειώνεται η T2*, οδηγώντας σε ταχύτερη μείωση του σήματος και άρα τοπική μείωση στο σήμα BOLD. Η επακόλουθη αντιστάθμιση στη ροή του αίματος αυξάνει τα ποσοστά της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης, οδηγώντας σε μείωση της απώλειας του σήματος και άρα αύξηση στο BOLD σήμα στις διάφορες περιοχές.

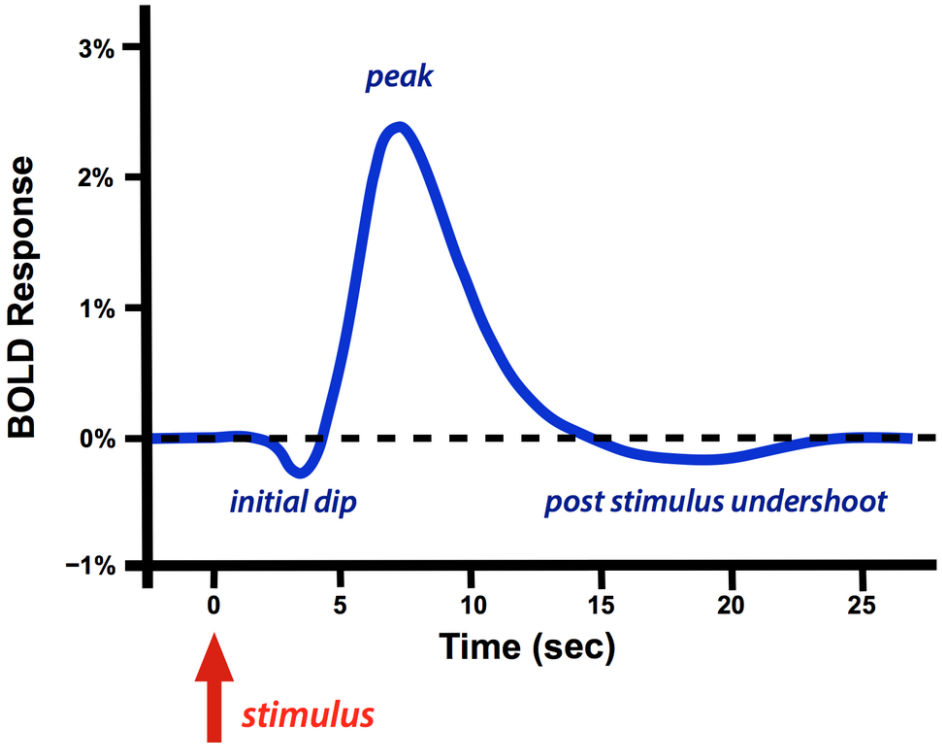


Εικόνα 1.4: *Η βάση του BOLD fMRI*

Αρχικά, για τα πειράματα fMRI εγχέονταν παράγοντες αντίθεσης με παραμαγνητικές ιδιότητες όπως ο σίδηρος. Όμως η ανακάλυψη ότι ο χρόνος μαγνητικής αποκατάστασης T2* της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερος από αυτόν της αποξυγονωμένης οδήγησε στη θεμελίωση της BOLD απεικόνισης, η οποία έκτοτε επικρατεί στον τομέα αυτόν. Έτσι, η αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας φυσικός παράγοντας αντίθεσης αποκλείοντας την ανάγκη για εξωγενείς παράγοντες αντίθεσης, όπως ραδιενεργά ισότοπα, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο αυτή ασφαλή, μη επεμβατική και επαναλήψιμη σε ενήλικες και παιδιά.

Η απεικόνιση BOLD fMRI μας επιτρέπει να μελετήσουμε τις αιμοδυναμικές αντιδράσεις στη νευρωνική δραστηριότητα. Η αλλαγή στο σήμα MR που προκαλείται από τη νευρωνική δραστηριότητα ονομάζεται Hemodynamic Response Function (HRF). Οι αυξημένες ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο που οφείλονται στη νευρωνική δραστηριότητα οδηγούν σε αυξήσεις στην εισροή οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στις ενεργές περιοχές του εγκεφάλου. Εφόσον η παροχή οξυγόνου είναι μεγαλύτερη από αυτήν που καταναλώνεται, έχουμε μια μείωση στη συγκέντρωση της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης και κατά συνέπεια αύξηση του σήματος. Αυτή η αύξηση στο σήμα γίνεται εμφανής περίπου 1-2 δευτερόλεπτα μετά τη νευρωνική δραστηριότητα και κορυφώνεται 5-8 δευτερόλεπτα μετά την κορύφωση της νευρωνικής δραστηριότητας. Αφού φτάσει

στο μέγιστο σημείο, το σήμα BOLD πέφτει κάτω από τα κανονικά επίπεδα όπου και διατηρείται για σχεδόν 10 δευτερόλεπτα. Αυτό το φαινόμενο οφείλεται στο γεγονός ότι η ροή του αίματος μειώνεται πολύ πιο ραγδαία από τον όγκο του αίματος αφήνοντας μεγαλύτερη συγκέντρωση αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στις μέχρι πριν ενεργές περιοχές του εγκεφάλου.



Εικόνα 2.5: *Η HRF ως απάντηση σε κάποιο ερέθισμα*

2.3.4 Ψευδοεικόνες (Artifacts)

Όπως σε όλους τους τύπους φυσικών μετρήσεων, έτσι και τα δεδομένα fMRI μπορούν να φθαρούν από artifacts. Αυτά τα artifacts προέρχονται από μια ποικιλία αιτιών, συμπεριλαμβανομένης της κίνησης του κεφαλιού, κίνηση στο εσωτερικό του εγκεφάλου και αγγειακές επιδράσεις που σχετίζονται με περιοδικές φυσιολογικές διακυμάνσεις καθώς και διαδικασίες ανακατασκευής των εικόνων. Αυτά τα artifacts πιθανότατα θα οδηγήσουν σε λανθασμένα συμπεράσματα κατά την ακόλουθη στατιστική ανάλυση. Εάν δεν τα αντιμετωπίσουμε κατάλληλα, οι συνέπειες θα περιλαμβάνουν μειωμένη ισχύ στην ανάλυση ομάδας και πιθανά εσφαλμένα θετικά σήματα κατά την ανάλυση ενός αντικειμένου. Γι' αυτό είναι πολύ κρίσιμο να εξετάσουμε τα δεδομένα ώστε να βρούμε τυχόν προβλήματα παρόλο που αυτό μπορεί να είναι αρκετά δύσκολο δεδομένης της μεγάλης ποσότητας δεδομένων που συλλέγεται.

Artifacts στο fMRI εμφανίζονται επίσης επειδή οι κοιλότητες του εγκεφάλου με αέρα ή υγρό και οι ακριανές περιοχές του εγκεφάλου προκαλούν τοπικές ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο που επηρεάζουν το σήμα. Αυτά τα προβλήματα αυξάνονται σε μεγαλύτερα πεδία και αποτελούν ένα μεγάλο εμπόδιο στις μελέτες fMRI μεγάλων πεδίων. Οι περιοχές που επηρεάζονται περισσότερο

από το φαινόμενο αυτό είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, κροταφικός φλοιός, ο υποθάλαμος και η αμυγδαλή.

2.3.5 Σχεδιασμός πειράματος

Ο σχεδιασμός ενός πειράματος fMRI είναι μια περίπλοκη διαδικασία καθώς δεν περιλαμβάνει μόνο τα συνηθισμένα προβλήματα που σχετίζονται με όλα τα ψυχολογικά πειράματα αλλά και θέματα που σχετίζονται με τη λήψη των δεδομένων και την παρουσίαση του ερεθίσματος. Τα χαρακτηριστικά που καθιστούν βέλτιστο ένα σχεδιασμό πειράματος εξαρτώνται από την ψυχολογική φύση της δοκιμασίας που ζητάμε από τον εξεταζόμενο να κάνει, την ικανότητα του σήματος fMRI να εντοπίζει αλλαγές που οφείλονται στη δοκιμασία στο πέρασμα του χρόνου και από τις εκάστοτε συγκρίσεις που ενδιαφέρεται να κάνει ο ερευνητής. Επιπλέον, καθώς η αποδοτικότητα της στατιστικής ανάλυσης που θα ακολουθήσει συνδέεται άμεσα με το σχεδιασμό του πειράματος, πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψιν κατά τη διαδικασία του σχεδιασμού.

Ένας καλός πειραματικός σχεδιασμός επιχειρεί να μεγιστοποιήσει τόσο τη στατιστική ισχύ όσο και την ψυχολογική εγκυρότητα. Η στατιστική επίδοση μπορεί να χαρακτηριστεί από την αποτελεσματικότητα της εκτίμησης (την ικανότητα να εκτιμήσουμε τη μορφή της HRF) ή από την ισχύ της ανίχνευσης (την ικανότητα να εκτιμήσουμε ποια voxel είναι ενεργά). Η ψυχολογική εγκυρότητα συχνά μετράται από την τυχαιότητα της παρουσίασης του ερεθίσματος, καθώς αυτό βοηθάει να ελέγξουμε θέματα που σχετίζονται με την πρόβλεψη, την εξοικείωση και την ανία, παρόλο που το εάν ένας προβλέψιμος ή μη σχεδιασμός είναι ψυχολογικά ανεπιθύμητος εξαρτάται ισχυρά από το συγκεκριμένο παράδειγμα ή τη δοκιμασία. Έτσι, όταν σχεδιάζουμε ένα πείραμα υπάρχουν κάποιοι συμβιβασμοί που πρέπει να γίνουν μεταξύ της αποτελεσματικότητας της εκτίμησης, της ισχύς ανιχνεύσεως και της τυχαιότητας. Η βέλτιστη ισορροπία μεταξύ αυτών των τριών τελικά εξαρτάται από το σκοπό του πειράματος και το συνδυασμό καταστάσεων που μας ενδιαφέρουν βασικά.

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι σχεδιασμού που χρησιμοποιούνται στα περισσότερα πειράματα fMRI, ονομαστικά είναι ο σχεδιασμός με μπλοκ (block design) και ο σχεδιασμός που σχετίζεται με το γεγονός (event – related design) ή κάποιες φορές και ο συνδυασμός τους.

Σε ένα block design, οι πειραματικές συνθήκες χωρίζονται σε παρατεταμένα χρονικά διαστήματα ή blocks. Για παράδειγμα, κάποιος μπορεί να επαναλάβει τη διαδικασία ενδιαφέροντος κατά τη διάρκεια ενός πειραματικού block (A) και έπειτα να αφήσει το αντικείμενο να ξεκουραστεί κατά τη διάρκεια ενός block "ελέγχου" (B). Η σύγκριση μεταξύ των (A) και (B) μπορεί μετά να χρησιμοποιηθεί ώστε να συγκρίνουμε διαφορές στο σήμα μεταξύ των δυο καταστάσεων. Αυξάνοντας το μήκος του κάθε block θα οδηγήσει σε μια μεγαλύτερη απόκριση κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Αυτό αυξάνει το διαχωρισμό στο σήμα μεταξύ των block, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε μεγαλύτερη ισχύ ανιχνεύσεως. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να συμπεριλάβουμε πολλαπλές μεταβάσεις μεταξύ των συνθηκών καθώς διαφορετικά μπορεί οι διαφορές στο σήμα να μπερδευτούν με διαφορές στις συνθήκες της δοκιμασίας αλλά και για να εξασφαλίσουμε πως κάθε block προκαλεί τις ίδιες νοητικές διεργασίες. Εάν το μήκος των block είναι πολύ μεγάλο αυτή η υπόθεση μπορεί να παραβιαστεί εξαιτίας των επιδράσεων της κούρασης ή/και της ανίας. Ένα block design είναι εύκολο να εφαρμοστεί και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εντοπίσει πολλές βασικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένων των: i) πρωτεύον αισθητήριες περιοχές, δηλαδή

παρουσιάζοντας ένα ακουστικό ερέθισμα εναλλασσόμενο με ησυχία, ii) περιοχές που συνδέονται με απλές δοκιμασίες κίνησης, όπως το χτύπημα των δαχτύλων, iii) πιο περίπλοκες οπτικές περιοχές, για παράδειγμα παρουσιάζοντας πρόσωπα εναλλασσόμενα με άλλα αντικείμενα ώστε να ταυτοποιήσουμε περιοχές που ανταποκρίνονται κατά προτίμηση σε πρόσωπα και iv) περίπλοκες περιοχές που σχετίζονται με τη γλώσσα παρουσιάζοντας ομιλίες που εναλλάσσονται με άλλους περίπλοκους ήχους.

Σε ένα event – related design το ερέθισμα αποτελείται από μικρά διακεκριμένα γεγονότα, όπως μικρές λάμψεις φωτός, των οποίων ο συγχρονισμός μπορεί να είναι τυχαίος. Αυτός ο τύπος σχεδιασμών είναι ευέλικτος και επιτρέπει την εκτίμηση βασικών χαρακτηριστικών της HRF που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βγάλουμε συμπεράσματα ως προς το σχετικό χρόνο της ενεργοποίησης μεταξύ των συνθηκών αλλά και ως προς τυχούσα συνεχή δραστηριότητα. Ένα άλλο πλεονέκτημα των event – related designs είναι το γεγονός πως οι επιδράσεις κόπωσης, ανίας και συστηματικών μοτίβων που δε σχετίζονται με τη δοκιμασία μπορούν να αποφευχθούν. Ένα μειονέκτημα είναι ότι η ικανότητα να ανιχνεύσουμε δραστηριότητα είναι γενικά μικρότερη από ότι με τα block designs.

Το τι καθιστά βέλτιστο έναν πειραματικό σχεδιασμό εξαρτάται τελικά από τη δοκιμασία, όπως επίσης και από την ικανότητα του σήματος fMRI να εντοπίζει αλλαγές που οφείλονται στη δοκιμασία στην πάροδο του χρόνου. Εξαρτάται επίσης από τους τύπους συγκρίσεων που μας ενδιαφέρει να κάνουμε.

2.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων fMRI

Πολλές τεχνικές έχουν προταθεί για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων fMRI, με μια ποικιλία αυτών να χρησιμοποιούνται ευρέως. Ο σκοπός μιας τέτοιας ανάλυσης είναι να παράγει μια εικόνα, η οποία να προσδιορίζει τις περιοχές που δείχνουν σημαντική αλλαγή στο σήμα ως απάντηση σε ένα ερέθισμα. Ακόμα και χωρίς κάποιο ερέθισμα το σήμα MR ποικίλει εξαιτίας κάποιων φυσικών και φυσιολογικών διαταράξεων. Επειδή η αλλαγή στο σήμα BOLD είναι μικρή, είναι απαραίτητο να λάβουμε υπόψιν μας αυτές τις διακυμάνσεις όταν κάνουμε μια στατιστική ανάλυση. Το κλειδί γι' αυτό είναι να μπορούμε να ξεχωρίσουμε τις αλλαγές στο σήμα που οφείλονται σε νευρωνική δραστηριότητα ως απάντηση στο εκάστοτε ερέθισμα ή αν οφείλονται σε όλα τα τυχαία και συστηματικά αίτια που προκαλούν διακυμάνσεις στο σήμα. Έτσι, η γενική ιδέα της στατιστικής ανάλυσης είναι να εκτιμήσουμε εάν η απάντηση σε ένα ερέθισμα αποτελεί ένα μεγάλο κλάσμα του μετρούμενου σήματος ώστε να θεωρηθεί στατιστικά σημαντικό.

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε τρείς τέτοιες τεχνικές ανάλυσης δεδομένων fMRI, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την περαίωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αφού πρώτα παρουσιάσουμε κάποια κοινά χαρακτηριστικά για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

2.4.1 Εντοπισμός

Μέχρι σήμερα, η πιο συχνή χρήση του fMRI ήταν να εντοπίσουμε περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται ως απάντηση σε κάποιο συγκεκριμένο ερέθισμα. Αυτού του τύπου μελέτες χαρτογράφησης του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι καθοριστικές για την κατανόηση της λειτουργίας

του. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη στατιστική μέθοδος για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ ερεθίσματος και εγκεφαλικής δραστηριότητας είναι η προσέγγιση General Linear Model (GLM). Σε αυτήν τα δεδομένα θεωρούνται ένας γραμμικός συνδυασμός λειτουργιών (reference functions) με θόρυβο. Οι reference functions υποθέτουμε πως έχουν γνωστό σχήμα αλλά με άγνωστα πλάτη που πρέπει να εκτιμηθούν. Η προσέγγιση GLM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσει εάν ο εγκέφαλος ανταποκρίνεται σε ένα μεμονωμένο τύπο γεγονότος, να συγκρίνει διαφορετικούς τύπους γεγονότων και να εκτιμήσει το συσχετισμό μεταξύ της εγκεφαλικής δραστηριότητας και των συμπεριφορών ή άλλων ψυχολογικών μεταβλητών.

Σε ένα τυπικό πείραμα fMRI, οι προβλέψεις σχετίζονται με το ψυχολογικό γεγονός και η μεταβλητή που προκύπτει είναι το σήμα από ένα συγκεκριμένο voxel του εγκεφάλου ή από μια συγκεκριμένη περιοχή ενδιαφέροντος. Η ανάλυση είναι μονομερής, που σημαίνει ότι μια ξεχωριστή GLM ανάλυση πραγματοποιείται σε κάθε voxel του εγκεφάλου και συνοπτικές στατιστικές αποθηκεύονται σε χάρτες στατιστικών τιμών δια μέσου του εγκεφάλου. Αυτή η προσέγγιση υποθέτει πως δεν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ ζευγών voxel, πράγμα που είναι απίθανο. Αυτή η εξάρτηση μεταξύ των voxel αντιμετωπίζεται αργότερα με τη θεωρία τυχαίων πεδίων, που κάνει υποθέσεις για τις χωρικές συσχετίσεις μεταξύ των voxel.

Χρησιμοποιώντας το GLM μοντέλο, τα δεδομένα σε κάθε voxel μπορούν να εκφραστούν ως:

$$\boldsymbol{Y} = \boldsymbol{X}\beta + \varepsilon$$

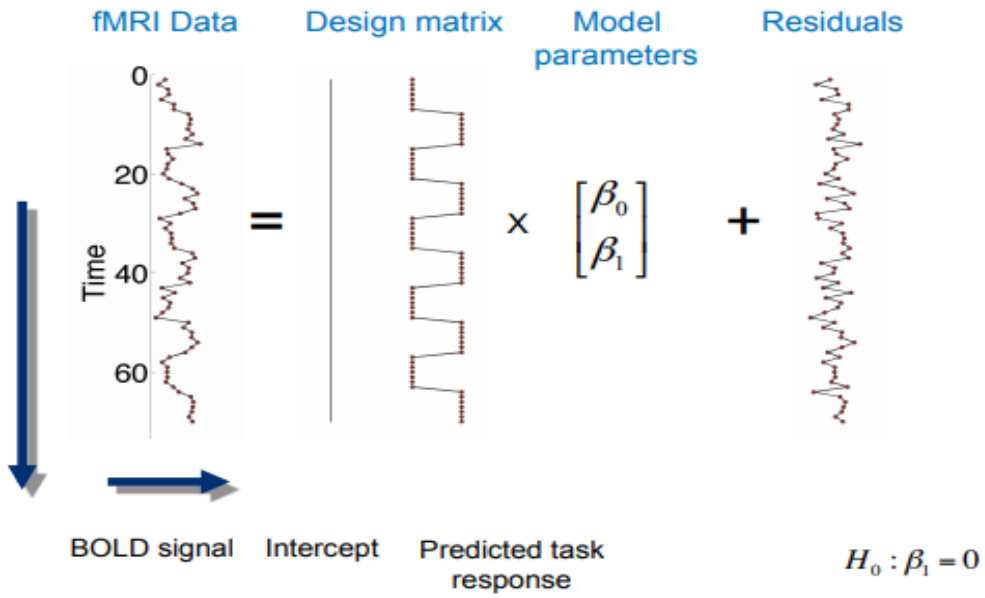
όπου το Y αντιπροσωπεύει τα δεδομένα, δηλαδή το σήμα BOLD ενός μεμονωμένου voxel σε μία χρονοσειρά, το X είναι ένας πίνακας, που ονομάζεται design matrix, και περιέχει πληροφορίες για τις διάφορες συνιστώσες του σήματος, ο όρος β αντιπροσωπεύει τον σταθμισμένο παράγοντα και ε είναι ο παράγοντας θορύβου, ο οποίος δίνει τη διαφορά μεταξύ του Y και των εκτιμώμενων τιμών από το μοντέλο.

Παρόλο που το μοντέλο είναι σχετικά απλό, παρουσιάζονται δυσκολίες όσον αφορά την κατασκευή του κατάλληλου design matrix X. Αυτή η διαδικασία είναι περίπλοκη εξαιτίας μιας σειράς παραγόντων, όπως το ότι το σήμα BOLD περιέχει μετατοπίσεις χαμηλών συχνοτήτων καθώς και artifacts που σχετίζονται με την κίνηση του κεφαλιού, κίνηση εξαιτίας των αγγείων και άλλους παράγοντες. Για αυτούς τους λόγους, ο πίνακας X αποτελείται συνήθως και από παράγοντες θορύβου αλλά και από σήμα ενδιαφέροντος.

Συχνά μας ενδιαφέρει να συνδυάσουμε τα αποτελέσματα μεμονωμένων ατόμων ώστε να κάνουμε ανάλυση κατά ομάδες. Εξαιτίας της ιεραρχικής δομής των δεδομένων, μια κατάλληλη προσέγγιση ώστε να κάνουμε ανάλυση κατά ομάδες είναι να χρησιμοποιήσουμε ένα πολυεπίπεδο μοντέλο GLM κατά το οποίο κάνουμε την ανάλυση μεμονωμένα σε κάθε άτομο και στη συνέχεια χρησιμοποιούμε τις εκτιμώμενες παραμέτρους ενεργοποίησης για την ανάλυση κατά ομάδες.

Ανεξάρτητα από το εάν κάνουμε ανάλυση σε ένα άτομο μόνο ή ανάλυση κατά ομάδες, η διαδικασία που ακολουθείται είναι η ίδια. Αρχικά προσαρμόζουμε ένα στατιστικό μοντέλο (π.χ. το GLM) στα δεδομένα από ένα συγκεκριμένο voxel στον εγκέφαλο. Έπειτα οι εκτιμώμενες παράμετροι του μοντέλου χρησιμοποιούνται για να ελέγξουν εάν υπάρχει κάποιο αποτέλεσμα ενδιαφέροντος. Αυτή η διαδικασία στη συνέχεια επαναλαμβάνεται για κάθε voxel δια μέσου του εγκεφάλου και τα αποτελέσματα συνοψίζονται σε μια στατιστική εικόνα. Το τελευταίο βήμα είναι να καθορίσουμε ποια voxel δείχνουν όντως στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Το σημαντικότερο βήμα λοιπόν είναι να καθορίσουμε εάν η χρονοσειρά του κάθε voxel δείχνει απάντηση στο ερέθισμα, ελέγχοντας εάν το πλάτος της συνάρτησης που οφείλεται στο ερέθισμα έχει σημαντική διαφορά από το μηδέν. Ακόμα και αν δεν υπήρχε ενεργοποίηση που να οφείλεται σε κάποιο ερέθισμα, η ανάλυση GLM θα μπορούσε να παράξει ένα μη μηδενικό πλάτος εξαιτίας του υπάρχοντος θορύβου. Γι' αυτό, η ερώτηση είναι εάν το εκτιμώμενο πλάτος είναι σημαντικά μεγαλύτερο από το πλάτος που θα περιμέναμε εάν υπήρχε μόνο θόρυβος. Έτσι, η κατανομή του σήματος που προέρχεται από το ερέθισμα θα πρέπει να συγκριθεί με τα επίπεδα του θορύβου. Όσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος σήματος- θορύβου, τόσο πιο πιθανό είναι να υπάρχει όντως ενεργοποίηση στο voxel. Αυτό μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με ένα t – test, το οποίο μας δίνει την πιθανότητα το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης να προήλθε κατά τύχη. Η πιθανότητα αυτή δίνεται από μια τιμή, η οποία ονομάζεται p-value και ανάλογα με την τιμή της θεωρούμε ένα αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικό ή όχι.



Εικόνα 2.6: *General Linear Model*

2.4.2 Στατιστική σημαντικότητα

Τα αποτελέσματα μιας νευροαπεικονιστικής μελέτης συχνά συνοψίζονται ως μια ομάδα ενεργοποιημένων περιοχών, στην οποία οι ενεργοποιημένες περιοχές εμφανίζονται ως "χρωματιστά" voxel που ξεπερνούν ένα ορισμένο στατιστικό κατώφλι σημαντικότητας.

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, κάνοντας ένα t-test καθορίζουμε εάν ένα αποτέλεσμα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ή όχι. Πρόκειται για μια ανάλυση κατά την οποία συγκρίνουμε τις μέσες τιμές δυο πληθυσμών, που προέρχονται από κανονικές κατανομές, ώστε να δούμε εάν διαφέρουν μεταξύ τους. Το t-test μας λέει επίσης κατά πόσο διαφέρουν και εάν αυτές οι διαφορές μπορεί να προήλθαν

κατά τύχη. Όσο μεγαλύτερο είναι το t-value, τόσο μεγαλύτερη η διαφορά ενώ όσο μικρότερο τόσο μικρότερη η διαφορά μεταξύ των πληθυσμών. Κάθε τιμή t-value συνοδεύεται πάντα από μια τιμή p-value, η οποία καθορίζει την πιθανότητα τα αποτελέσματα να προέκυψαν κατά τύχη. Σε μια στατιστική ανάλυση, ξεκινάμε πάντα έχοντας μια μηδενική υπόθεση, Ho, την οποία στη συνέχεια είτε δεχόμαστε είτε απορρίπτουμε ανάλογα με την τιμή του p-value. Εάν η τιμή του p-value είναι μικρότερη από το επίπεδο σημαντικότητας που έχουμε επιλέξει εμείς, τότε απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση και δεχόμαστε την εναλλακτική υπόθεση. Η επιλογή του επιπέδου σημαντικότητας είναι αυθαίρετη και είναι στη δικαιοδοσία αυτού που διεξάγει την εκάστοτε ανάλυση, όμως έχει προκύψει συμβατικά πως στατιστικά σημαντικό είναι ένα αποτέλεσμα για το οποίο ισχύει p-value < 0.05 τουλάχιστον. Όσο πιο μικρό είναι το κατώφλι που θέτουμε, τόσο πιο αυστηρή είναι η ανάλυση και κατά συνέπεια τόσο πιο πιθανό είναι το αποτέλεσμα μας να αντιστοιχεί σε πραγματικά "ενεργές" περιοχές.

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος να αντιμετωπίσουμε αυτό το περίπλοκο πρόβλημα είναι να προσαρμόσουμε το κατώφλι έτσι ώστε η πιθανότητα εύρεσης λανθασμένου αποτελέσματος να ελέγχεται ταυτόχρονα για κάθε voxel (δηλαδή, στατιστικό τεστ) στον εγκέφαλο. Στη νευροαπεικόνιση, χρησιμοποιείται ευρέως μια ποικιλία διαφορετικών προσεγγίσεων για τον έλεγχο των λανθασμένα θετικών αποτελεσμάτων.

(Σκόπιμα κενή σελίδα)

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ-ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε την πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη λήψη και ανάλυση των δεδομένων καθώς και για την σύγκριση των λογισμικών μεταξύ τους. Στο παρόν κεφάλαιο συμπεριλαμβάνεται και η ανάλυση του οπτικού ερεθίσματος που χρησιμοποιήσαμε καθώς και τα αναμενόμενα αποτελέσματα με βάση τη βιβλιογραφία.

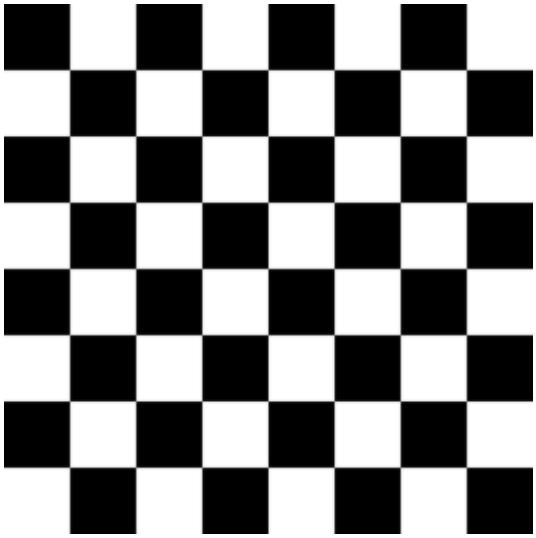
3.2 Υλικό και Συμμετέχοντες

Συμμετείχαν στο πείραμα 5 υγιείς εθελοντές, ηλικίας από 25-35 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απεικόνιση fMRI σε έναν συμβατικό Μαγνητικό Τομογράφο 1,5T, Siemens Magnetom Sonata. Σε κάθε πείραμα ελήφθησαν εικόνες έμφασης T2* που απεικόνιζαν την αντίθεση BOLD (Flip Angle = 90º, TR = 3500ms, TE = 50ms). Χρησιμοποιήσαμε μια συσκευή με την οποία το κεφάλι ακινητοποιούνταν στο κέντρο του πηνίου ώστε να μειωθούν οι κινήσεις του κεφαλιού και οι εικόνες να είναι ευθυγραμμισμένες με το κέντρο του πηνίου. Στη συσκευή ακινητοποίησης του κεφαλιού είχαν ενσωματωθεί goggles από τα οποία κάθε εθελοντής θα έβλεπε το οπτικό ερέθισμα. Τα goggles προσαρμόζονταν πριν από κάθε εξέταση, στον εκάστοτε εθελοντή ώστε η εικόνα να είναι η βέλτιστη δυνατή.

3.2.1 Οπτικό Ερέθισμα

Το οπτικό ερέθισμα που χρησιμοποιήσαμε περιλάμβανε ένα μοτίβο σκακιέρας, τετράγωνου σχήματος, το οποίο κάλυπτε όλη την οθόνη, όπως φαίνεται στην εικόνα 2.1. Ήταν ένα block design, ξεκινώντας από 35sec baseline (μαύρη οθόνη με έναν σταυρό στο κέντρο για καλύτερη εστίαση) τα οποία ακολουθούνταν από 35sec σκακιέρας, η οποία αναβόσβηνε συνεχώς και με 4 συνολικά επαναλήψεις. Ελήφθησαν 80 volumes (40 Baseline, 40 Activation) των 36 τομών ο καθένας, σε συνολικό χρόνο του ερεθίσματος 4,40min. Η σκακιέρα είναι ένα μοτίβο υψηλής αντίθεσης, με μαύρα και άσπρα σχέδια, με αποτέλεσμα να έχουμε μεγάλη νευρωνική ενεργοποίηση και κατά συνέπεια σχετικά μεγάλες αλλαγές στο σήμα BOLD των οπτικών περιοχών του εγκεφάλου και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο επιλέχθηκε.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι κύριες περιοχές ενεργοποίησης κατά το οπτικό ερέθισμα της σκακιέρας είναι ο πρωτεύον οπτικός φλοιός (primary visual cortex, V1) και ο εξωταινιωτός φλοιός, δηλαδή περιοχές όπως η V2, V3, V4 και V5. Ο πρωτεύον οπτικός φλοιός αντιστοιχεί ανατομικά στην περιοχή Brodmann 17 (αλλιώς BA17) και ο εξωταινιωτός φλοιός αντιστοιχεί στις περιοχές Brodmann 18 και 19. Ο πρωτεύον οπτικός φλοιός βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του ινιακού λοβού και αποτελεί το πρώτο, απλούστερο επίπεδο επεξεργασίας οπτικής πληροφορίας στον εγκεφαλικό φλοιό. Είναι μία περιοχή έντονα εξειδικευμένη στην επεξεργασία πληροφορίας ακίνητων ή κινούμενων αντικειμένων καθώς και στην αναγνώριση προτύπων.



Εικόνα 3.1: *Οπτικό ερέθισμα σκακιέρας*

3.3 Μέθοδος Ανάλυσης Δεδομένων

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήσαμε τρία διαφορετικά λογισμικά, τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους με τρόπο που θα δούμε παρακάτω.

3.3.1 Syngo MR (Siemens)

Το Syngo MR είναι ένα λογισμικό κατασκευασμένο από τη Siemens, το οποίο αποτελεί τη βάση για μια μεγάλη ποικιλία εργασιών και ιατρικών διεργασιών, από την καταγραφή των ασθενών μέχρι την απεικόνιση. Το λογισμικό αυτό προσφέρει στατιστικούς χάρτες ανάλυσης BOLD και επιτρέπει την απεικόνιση περιοχών ενεργοποίησης που σχετίζονται με κάποιο ερέθισμα.

Πιο συγκεκριμένα, η ανάλυση BOLD δημιουργεί εικόνες alpha (alpha images) υπερθέτοντας ανατομικές με παραμετρικές εικόνες (εικόνες που περιέχουν λειτουργική πληροφορία, στην περίπτωση αυτή t-test εικόνες). Ο υπολογισμός των alpha images γίνεται αυτόματα αφού πρώτα έχουν δημιουργηθεί εικόνες μωσαϊκού. Οι ανατομικές και παραμετρικές εικόνες που χρησιμοποιούμε πρέπει να πληρούν τα εξής κριτήρια: να προκύπτουν από την ίδια μελέτη, να είναι τοποθετημένες στην ίδια θέση και να αποτελούνται από τον ίδιο αριθμό εικόνων.

Τα pixel των παραμετρικών εικόνων περιλαμβάνουν μόνο λειτουργική πληροφορία. Σε κάθε ένα από αυτά ανατίθεται μια τιμή της χρωματικής κλίμακας, το εύρος της οποίας το ορίζουμε εμείς. Ανάλογα με την ένταση που έχει το κάθε pixel εμφανίζεται με το αντίστοιχο χρώμα, πολύ ένταση απεικονίζεται με άσπρο ενώ μικρή με κόκκινο. Μπορούμε επίσης να ορίσουμε μια τιμή κατωφλίου για την ένταση των pixel κάτω από την οποία τα pixel των alpha images δεν εμφανίζονται να έχουν ενεργοποίηση.

Τέλος, μπορούμε να επιλέξουμε ένα όριο κάτω από το οποίο γειτονικά pixel με ενεργοποίηση θα αποκλείονται από τις alpha εικόνες και θα θεωρούνται μη ενεργοποιημένες περιοχές. Η τιμή αυτή ονομάζεται Simple Clustering και αφορά τα pixel των λειτουργικών εικόνων (T2*) και όχι των ανατομικών καθώς το μέγεθος των pixel σε αυτούς τους δυο τύπους εικόνων διαφέρουν. Τα pixel στις ανατομικές εικόνες έχουν διαστάσεις 1×1×1.5mm ενώ στις λειτουργικές 3×3×3mm. Η τιμή που επιλέγεται συνήθως για το Simple Clustering είναι 20, που θεωρείται ένα αρκετά αυστηρό κριτήριο και σημαίνει ότι λιγότερα από 20 ενεργοποιημένα γειτονικά pixel δεν θα εμφανίζονται στις alpha εικόνες.

Αυτό ήταν το πρώτο πρόγραμμα ανάλυσης που χρησιμοποιήσαμε. Στο πρόγραμμα αυτό επιλέξαμε ένα εύρος τιμών για το t–value, το οποίο καθορίζει και τη χρωματική ένταση των pixels. Το εύρος αυτό καθορίζεται από τις παραμέτρους Upper Low Range και Upper Range, τις οποίες εμείς ορίσαμε 3.4 και 7, αντίστοιχα. Αυτό σημαίνει πως το εύρος του t–value είναι 3.4-7 και κατά συνέπεια το εύρος του p–value είναι από 0.001 έως 0.0001. Η δεύτερη σημαντικότερη παράμετρος, όπως έχουμε αναφέρει, είναι το Simple Clustering (SC). Σε αυτό το λογισμικό κάναμε αναλύσεις με τέσσερις διαφορετικές τιμές για το SC, τις 5, 7, 15 και 20 ώστε να δούμε τις διαφορές που προκύπτουν από την παράμετρο αυτή στο ένα λογισμικό. Τέλος, ένα σημαντικό πλεονέκτημα του λογισμικού Syngo MR, που δεν διατίθεται στα υπόλοιπα, είναι η απεικόνιση της ανομοιογένειας του πεδίου πάνω στις εικόνες η οποία απεικονίζεται ως μια μπλε σκιά που καλύπτει την ανατομία του εγκεφάλου.

3.3.2 SPM12

Το SPM είναι μια στατιστική τεχνική που δημιουργήθηκε από τον Karl Friston τη δεκαετία του ΄90 για να εξετάζει τις διαφορές στη δραστηριότητα του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια πειραμάτων λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου με τη χρήση τεχνικών όπως το fMRI και το PET. Ανεξάρτητα από το ποια τεχνική χρησιμοποιείται, το μηχάνημα παράγει έναν "χάρτη" της περιοχής που σκανάρεται, η οποία παρουσιάζεται ως voxels. Κάθε voxel τυπικά αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα μιας συγκεκριμένης συντεταγμένης σε ένα τρισδιάστατο χώρο. Το ακριβές μέγεθος ενός voxel εξαρτάται από την τεχνική που χρησιμοποιείται κάθε φορά, όμως τα voxel στο fMRI συνήθως αντιπροσωπεύουν έναν όγκο $27mm^3$ (έναν κύβο με μήκος πλευράς 3mm).

Οι ερευνητές συνήθως ενδιαφέρονται να μελετήσουν την εγκεφαλική δραστηριότητα που συνδέεται με μια συγκεκριμένη ψυχολογική διεργασία. Επειδή, όπως αναφέραμε, ο εγκέφαλος είναι πιθανό να δείξει αλλαγές στη δραστηριότητα οι οποίες δε σχετίζονται με το πείραμα, η στατιστική ανάλυση περιλαμβάνει μια πολυεπίπεδη διεργασία ώστε να προετοιμαστούν τα δεδομένα και μετέπειτα να αναλυθούν. Στο SPM η διεργασία αυτή χωρίζεται στα δύο βασικά βήματα που αναλύονται στη συνέχεια.

Preprocessing

Πριν τη στατιστική ανάλυση, τα δεδομένα fMRI υποβάλλονται σε μια προεπεξεργασία που στοχεύει στην αφαίρεση των ψευδοεικόνων (artifacts) και στην επικύρωση των υποθέσεων του μοντέλου. Οι κύριοι στόχοι είναι να ελαχιστοποιηθούν οι επιδράσεις των φυσιολογικών artifacts όπως και αυτών

που προκύπτουν από τη λήψη των δεδομένων, να επικυρωθούν οι στατιστικές υποθέσεις καθώς επίσης να τυποποιηθούν οι περιοχές του εγκεφάλου μεταξύ διαφόρων υποκειμένων έτσι ώστε να επιτευχθεί αυξημένη εγκυρότητα και ευαισθησία σε ανάλυση γκρουπ.

Κατά την ανάλυση δεδομένων fMRI υποτίθεται πως όλα τα voxel σε έναν συγκεκριμένο 3-D όγκο ελήφθησαν ταυτόχρονα. Επιπλέον, όταν κάνουμε ανάλυση ομάδας και καταλήγουμε σε συμπέρασμα για κάποιο πληθυσμό υποθέτουμε πως όλοι οι εγκέφαλοι μεμονωμένα είναι εγγεγραμμένοι, έτσι ώστε κάθε voxel να βρίσκεται στην ίδια ανατομική περιοχή για όλα τα αντικείμενα. Η προεπεξεργασία χρησιμοποιείται έτσι ώστε τα δεδομένα να έρθουν σε μια κατάσταση όπου να μπορούμε να θεωρήσουμε αυτές τις υποθέσεις αληθείς.

Τα βασικά βήματα στην προεπεξεργασία των δεδομένων fMRI είναι realignment, co-registration των ανατομικών και λειτουργικών εικόνων, normalization των εγκεφάλων σε ένα πρότυπο και smoothing. Παρακάτω περιγράφεται κάθε βήμα.

Realignment: Μια κύρια πηγή λάθους είναι η κίνηση του αντικειμένου κατά τη διάρκεια του πειράματος. Εκτενής κίνηση του αντικειμένου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να μπερδευτούν τα σήματα δυο γειτονικών voxel. Γι' αυτό είναι κρίσιμο να επαναπροσδιοριστεί κάθε εικόνα μεμονωμένα, πράγμα που γίνεται επιλέγοντας αρχικά μια εικόνα αναφοράς και στη συνέχεια εφαρμόζοντας έναν μετασχηματισμό σε όλες τις υπόλοιπες εικόνες της χρονοσειράς ώστε να ταιριάζουν με την αρχική. Αυτό επιτρέπει στις εικόνες να μετατοπιστούν και να περιστραφούν με βάση την εικόνα αναφοράς. Χρησιμοποιείται ένας αλγόριθμος για να βρει το καλύτερο ταίριασμα μεταξύ μιας εικόνας και της εικόνας αναφοράς και μόλις αυτό γίνει τα καινούρια δεδομένα εισάγονται στα παλιά.

Η διαδικασία αυτή είναι πολύ σημαντική για την ανάλυση δεδομένων fMRI και είναι ικανή να διορθώσει μικρές κινήσεις του κεφαλιού. Αυτό όμως δεν είναι πάντα εφικτό και γι' αυτό δεν είναι σπάνιο να αποκλείονται αντικείμενα λόγω μεγάλης κίνησης του κεφαλιού κατά τη διάρκεια του πειράματος. Παρόλο που δεν υπάρχουν κανόνες που να ορίζουν πόση ακριβώς κίνηση πρέπει να θεωρείται πολύ, περισσότερη από 1,5mm μετατόπιση σε μια σάρωση τυπικά θεωρείται προβληματική.

Co-registration: Τα δεδομένα fMRI έχουν μικρή χωρική διακριτική ικανότητα και γι' αυτό παρέχουν μικρή ανατομική λεπτομέρεια. Γι' αυτό είναι σύνηθες να παίρνουμε τα αποτελέσματα μιας ανάλυσης λειτουργικών δεδομένων σε μια ανατομική εικόνα υψηλής ανάλυσης για σκοπούς παρουσίασης. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται co-registration και αναφέρεται ουσιαστικά στην ευθυγράμμιση εικόνων διαφορετικού τύπου για το ίδιο αντικείμενο, όπως είναι οι εικόνες T1 και T2*. Επειδή οι λειτουργικές και ανατομικές εικόνες λαμβάνονται με διαφορετικές ακολουθίες και οι διάφοροι ιστοί απεικονίζονται διαφορετικά είναι προτιμότερο να εκτιμώνται οι παράμετροι του μετασχηματισμού μεγιστοποιώντας τις κοινές πληροφορίες μεταξύ των δύο εικόνων. Η διαδικασία co-registration είναι ένα απαραίτητο βήμα για την επακόλουθη διαδικασία κανονικοποίησης.

Normalization: Για την ανάλυση ομάδας, είναι απαραίτητο κάθε voxel να βρίσκεται στην ίδια ανατομική δομή του εγκεφάλου για κάθε αντικείμενο. Όμως, κάθε εγκέφαλος παρουσιάζει διαφορές και σε σχήμα και σε χαρακτηριστικά. Επειδή όμως όλοι οι μη παθολογικοί εγκέφαλοι μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά η διαδικασία κανονικοποίησης επιχειρεί να αντιστοιχίσει την ανατομία του κάθε αντικειμένου με ένα τυποποιημένο χώρο ο οποίος αντιστοιχεί σε έναν πρότυπο εγκέφαλο, που αναφέρεται στο πρότυπο σύστημα συντεταγμένων του Montreal Neurologic Institute (MNI). Η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι γραμμική, περιλαμβάνοντας το συνολικό σχήμα του εγκεφάλου, ή μη γραμμική, περιλαμβάνοντας στρεβλώσεις σε τοπικά χαρακτηριστικά.

Smoothing: Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται ως ένα τελικό στάδιο στην προεπεξεργασία των δεδομένων για να θολώσει τις λειτουργικές εικόνες. Ο λόγος για τον οποίο γίνεται αυτό είναι ώστε να διορθωθούν τυχών διαφορές μεταξύ λειτουργικών και ανατομικών εικόνων που έχουν παραμείνει μεταξύ των αντικειμένων. Το μειονέκτημα της διαδικασίας αυτής όμως είναι ότι χάνουμε διακριτική ικανότητα και γι' αυτό το πόσο smoothing θα κάνουμε εξαρτάται από το ερώτημα που θέλουμε να απαντήσουμε.

1st level analysis

Κατά τη διαδικασία αυτή αναλύουμε τη χρονοσειρά των σημάτων fMRI για κάθε άτομο ξεχωριστά. Εφαρμόζεται το μοντέλο GLM που αναλύσαμε παραπάνω και στη συνέχεια χρησιμοποιούμε τις εκτιμώμενες παραμέτρους ώστε να καθορίσουμε εάν υπάρχει σημαντική ενεργοποίηση στα voxel. Αυτό γίνεται κάνοντας t-test στα δεδομένα, το οποίο είναι ουσιαστικά μέτρηση του λόγου σήματος προς θόρυβο. Γίνεται t-test για όλα τα voxel χωριστά και στο τέλος δημιουργείται μια στατιστική εικόνα για όλα τα voxel. Κατά την ανάλυση επιλέγουμε κάποιες παραμέτρους, οι οποίες θα καθορίσουν τα αποτελέσματα μας και την εμφάνιση των ενεργοποιημένων voxel. Οι επιλογές αυτές είναι: το p-value, το οποίο ορίζουμε 0,001, που σημαίνει ότι θεωρούμε ότι ένα αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό για p-value < 0,001. Η δεύτερη επιλογή είναι το Simple Clustering, το οποίο ορίζουμε ίσο με 20, που σημαίνει ότι θεωρούμε ότι υπάρχει ενεργοποίηση όταν πάνω από 20 γειτονικά voxel είναι ενεργοποιημένα. Αλλάζοντας αυτές τις παραμέτρους, η στατιστική εικόνα που θα προκύψει μπορεί να έχει σημαντική διαφορά, επομένως ανάλογα με τις ανάγκες μας πρέπει να είμαστε προσεκτικοί ως προς την επιλογή των παραμέτρων.

Η δεύτερη ανάλυση λοιπόν έγινε με το λογισμικό SPM12 (για το οποίο χρειαζόμαστε την MATLAB) και στην οποία ακολουθήθηκαν όλες οι απαιτούμενες διαδικασίες που περιγράψαμε στο θεωρητικό κομμάτι. Η διαδικασία pre-processing έγινε έτσι ώστε να διορθώσουμε τυχόν κίνηση του κάθε ατόμου, να ταιριάξουμε τις ανατομικές με τις λειτουργικές εικόνες και να είναι οι εικόνες έτοιμες για ανάλυση. Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφέρουμε πως το βήμα normalization κατά το pre-processing παρακάμφθηκε κατά την ανάλυση αυτή και αυτό γιατί, όπως είπαμε, με αυτόν τον τρόπο αντιστοιχούμε την ανατομία του κάθε αντικειμένου με έναν τυποποιημένο χώρο, τον MNI space. Αυτό όμως στην προκειμένη περίπτωση δεν ήταν επιθυμητό, εφόσον θέλουμε να συγκρίνουμε την ενεργοποίηση που δείχνουν τα λογισμικά για τον κάθε εθελοντή, άρα είναι αναγκαίο να κρατήσουμε την ανατομία ως έχει. Κατά τη διαδικασία 1st level analysis ορίσαμε τις

παραμέτρους, p –value ίσο με 0.001 και Simple Clustering 20 για όλα τα δεδομένα, το οποίο θεωρείται μια αρκετά αυστηρή προσέγγιση των αποτελεσμάτων.

3.3.3 NordicICE

Το πρόγραμμα NordicICE (Nordic Image Control and Evaluation) είναι ένα πακέτο ιατρικής απεικόνισης, ανάλυσης και επεξεργασίας που αναπτύχθηκε με γνώμονα την ευκολία και την υψηλή απόδοση σε ένα κοινό περιβάλλον Windows. Το λογισμικό αυτό παρέχει μια μεγάλη ποικιλία βασικής επεξεργασίας εικόνων και λειτουργίες χειρισμού σε συνδυασμό με επεξεργασία δεδομένων fMRI.

Το NordicICE είναι ένα λογισμικό επεξεργασίας εικόνων που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από εκπαιδευμένους επαγγελματίες αλλά δεν περιορίζεται σε γιατρούς και τεχνολόγους ιατρικής. Το λογισμικό τρέχει σε έναν τυπικό ηλεκτρονικό υπολογιστή και χρησιμοποιείται για απεικόνιση, επεξεργασία και ανάλυση ιατρικών εικόνων. Παρέχει δυνατότητες απεικόνισης και ανάλυσης λειτουργικών απεικονιστικών δεδομένων που έχουν ληφθεί με MRI, συμπεριλαμβανομένου και του BOLD fMRI καθώς και του diffusion weighted MRI (DWI).

Σε αντίθεση με το SPM, η μόνη παράμετρος που μπορούμε να ρυθμίσουμε στο λογισμικό NordicICE είναι η τιμή του t–value και κατά συνέπεια του p-value η οποία, όπως αναφέραμε, καθορίζει τη στατιστική σημαντικότητα του αποτελέσματος. Κατά την ανάλυση των δεδομένων με το πρόγραμμα αυτό, επιλέξαμε για όλα την τιμή 3.4 για το t –value που αντιστοιχεί σε p –value ίσο με 0.001. Δεν υπάρχει η δυνατότητα επιλογής του Simple Clustering στο λογισμικό αυτό εφόσον, by default, εμφανίζει ως ενεργό ακόμα και ένα voxel, του οποίου η στατιστική σημαντικότητα είναι εντός του t–value που έχουμε ορίσει εμείς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην μπορούμε να συγκρίνουμε το λογισμικό αυτό με τα άλλα δυο ως προς την παράμετρο αυτή, αλλά μόνο ως προς το t–value που είναι κοινό και στα τρία προγράμματα.

3.4 Μέθοδος Σύγκρισης Δεδομένων

Αρχικά, για τη σύγκριση των λογισμικών μεταξύ τους δεν θεωρήσαμε κάποιο από αυτά ως λογισμικό αναφοράς αλλά αντίθετα κάναμε την παραδοχή ότι είναι όλα ισοδύναμα ώστε να δούμε το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ τους.

Έτσι λοιπόν, για τη σύγκριση των λογισμικών μετατρέψαμε τα αποτελέσματα των αναλύσεων των λογισμικών Nordic ICE και Syngo MR σε αρχεία DICOM ώστε να είναι στην ίδια μορφή. Η ενεργοποίηση στο λογισμικό Nordic ICE ήταν σε μορφή ασπρόμαυρων pixel, ενώ του Syngo MR σε έγχρωμη. Για το λόγο αυτό μετατρέψαμε την ενεργοποίηση του Syngo MR σε ασπρόμαυρα pixel ώστε να είμαστε στην ίδια κλίμακα και να μπορέσουμε να περάσουμε στη διαδικασία της σύγκρισης. Οι αναλύσεις του λογισμικού SPM είναι σε μορφή NIFTI, οι οποίες δεν μπορούν να μετατραπούν σε DICOM και γι’ αυτό τις κρατήσαμε ως είχαν και χρησιμοποιήσαμε το στατιστικό χάρτη του λογισμικού, όπως προκύπτει από αυτό.

Έχοντας τις αναλύσεις των λογισμικών, βρήκαμε την ίδια τομή στον κάθε εθελοντή και πήραμε περιοχές ενδιαφέροντος (Regions Of Interest, ROIs) ίδιων διαστάσεων (20mm×20mm) και στις ίδιες συντεταγμένες στο κάθε λογισμικό. Από τον κάθε εθελοντή πήραμε δυο περιοχές ενδιαφέροντος, οι οποίες αντιστοιχούσαν σε ενεργοποιημένες περιοχές του οπτικού φλοιού και στα δυο ημισφαίρια αλλά και μια τρίτη τιμή στην περιοχή lingual gyrus, η οποία είναι επίσης μέρος του οπτικού φλοιού. Έτσι, από τον κάθε εθελοντή πάρθηκαν 3 τιμές, οι οποίες μας έδιναν την μέση τιμή για το t-value των voxels που περιέχονται στην περιοχή αυτή. Στη συνέχεια, έχοντας συγκεντρώσει συνολικά 14 τιμές για το κάθε λογισμικό, 3 από τον κάθε εθελοντή (εκτός από έναν ο οποίος δεν είχε ενεργοποίηση στην περιοχή lingual gyrus) , χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο Bland- Altman από το πρόγραμμα MedCalc ώστε να δούμε πόσο διαφέρουν οι τιμές αυτές μεταξύ τους στατιστικά καθώς επίσης και regression lines για το βαθμό συσχέτισης τους.

3.4.1 Bland-Altman Method

Η μέθοδος Bland- Altman χρησιμοποιείται για να συγκρίνει δυο τεχνικές μέτρησης της ίδιας μεταβλητής. Κατά αυτή τη μέθοδο προκύπτει ένα διάγραμμα XY, στο οποίο ο άξονας Y δείχνει τη διαφορά μεταξύ των δυο μετρήσεων ενώ ο άξονας X τις μέσες τιμές των μετρήσεων των λογισμικών. Στην περίπτωση που χρησιμοποιούσαμε κάποιο από τα λογισμικά ως το λογισμικό αναφοράς, ο άξονας X θα είχε τις τιμές αυτού του λογισμικού και θα συγκρίναμε τα άλλα ως προς αυτό. Όμως στην περίπτωση μας που θεωρούμε τα λογισμικά ισοδύναμα θεωρούμε ως πιο σωστή προσέγγιση τις μέσες τιμές των λογισμικών και συγκρίνουμε ως προς αυτές.

Με άλλα λόγια, οι διαφορές μεταξύ των τεχνικών σχεδιάζονται συναρτήσει των μέσων τιμών των τεχνικών και δίνεται μια αριθμητική εκτίμηση της διαφοράς. Οι Bland και Altman πρότειναν πως το 95% των σημείων πρέπει να βρίσκεται εντός του d±2s της μέσης διαφοράς, όπου d η μέση διαφορά και s είναι η τυπική απόκλιση και το διάστημα αυτό ονομάζεται όρια συμφωνίας μεταξύ των μετρήσεων. Αυτά είναι ενδεικτικά του κατά πόσο οι δυο μέθοδοι συμφωνούν μεταξύ τους, δηλαδή όσο μεγαλύτερο είναι το εύρος των ορίων συμφωνίας, τόσο λιγότερη συμφωνία υπάρχει.

Ο περιορισμός της μεθόδου αυτής είναι το γεγονός ότι δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποφανθεί ποια από τις δύο μεθόδους είναι καλύτερη από την άλλη και ποια πρέπει να χρησιμοποιείται, εφόσον μια από τις δυο δεν αποτελεί μέθοδο αναφοράς. Επίσης, είναι αρκετά υποκειμενική εφόσον τα όρια συμφωνίας καθορίζονται από αυτό που τη χρησιμοποιεί και επιπλέον δεν μπορεί να καθορίσει εάν η συμφωνία μεταξύ των μεθόδων είναι καλή ή κακή. Αυτό εξαρτάται από τους σκοπούς της έρευνας και τα όρια που θα θέσουμε εμείς εκ των προτέρων ως αποδεκτά.

3.4.2 Regression Lines

Οι γραμμές παλινδρόμησης χρησιμοποιούνται ως ένδειξη συσχέτισης μεταξύ δυο μεθόδων, δηλαδή μετράει το πόσο ισχυρή είναι η σχέση τους. Προκύπτει ένας συντελεστής συσχέτισης r (correlation coefficient), ο οποίος μετράει το βαθμό της σχέσης και μια τιμή για το p-value, η οποία προσδιορίζει τη στατιστική σημαντικότητα. Όσο πιο κοντά στην τιμή 1 είναι ο

συντελεστής συσχέτισης, τόσο πιο ισχυρή είναι η σχέση μεταξύ των μεταβλητών ενώ η τιμή του p-value πρέπει και πάλι να είναι μικρότερη από 0.05 ώστε να θεωρήσουμε στατιστικά σημαντική τη σχέση. Τέλος, προκύπτει η εξίσωση παλινδρόμησης, η οποία μας επιτρέπει να μεταφερθούμε από τη μια μεταβλητή στη άλλη εφόσον βέβαια ικανοποιούνται οι παραπάνω συνθήκες.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Εισαγωγή

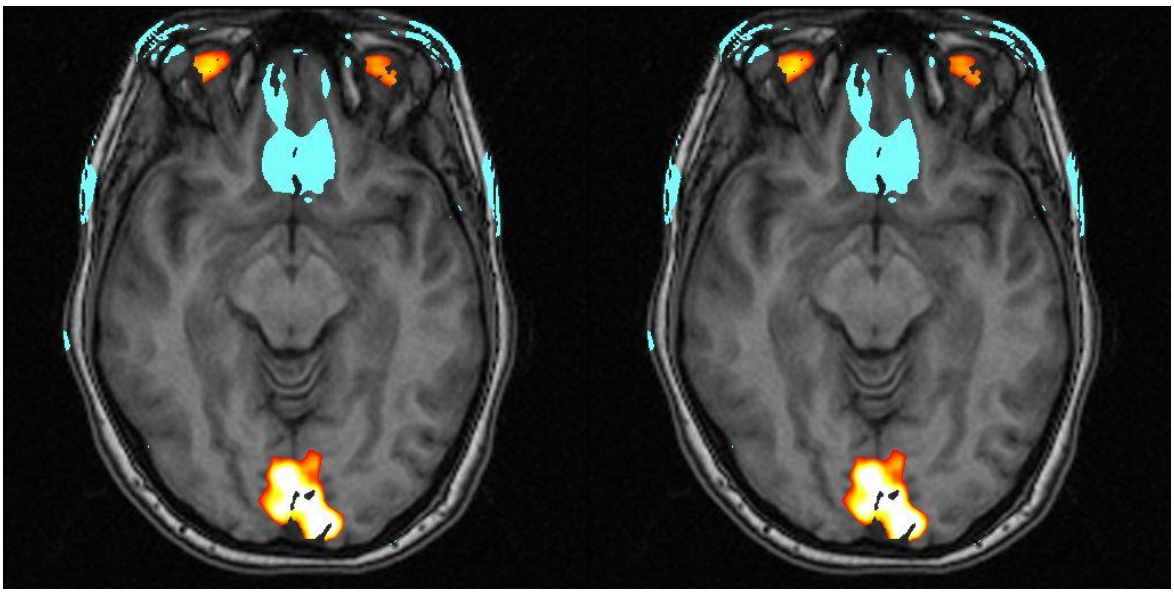
Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε εικόνες από τα αποτελέσματα των αναλύσεων για το κάθε λογισμικό ξεχωριστά καθώς και τα αποτελέσματα της σύγκρισης των λογισμικών σε μορφή διαγραμμάτων.

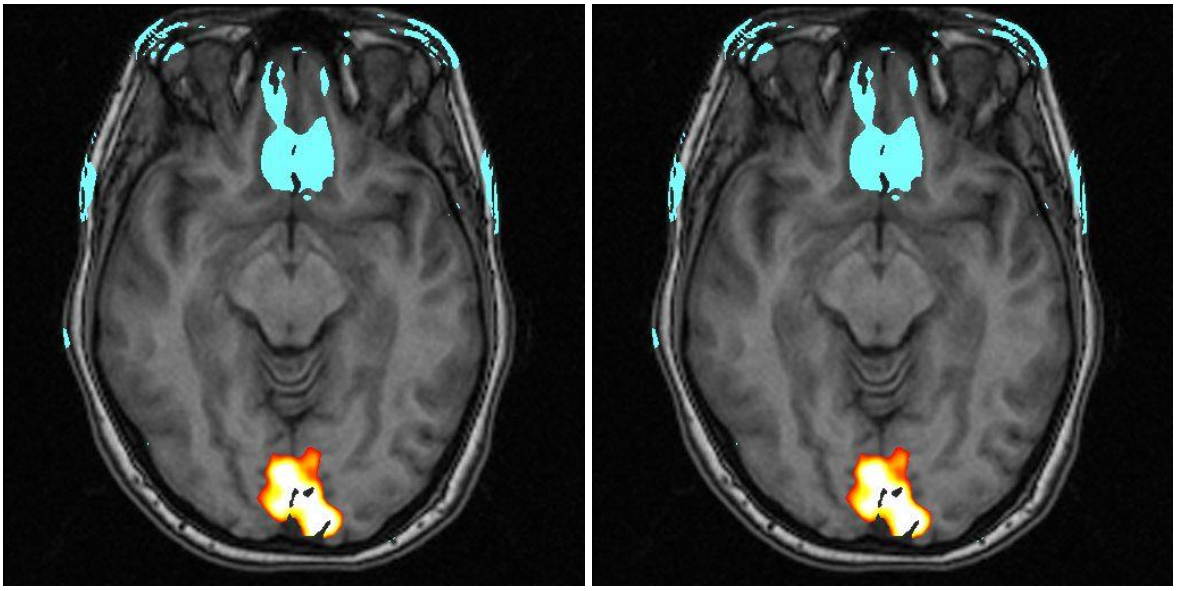
4.2 Αποτελέσματα Ανάλυσης

Θα δείξουμε αποτελέσματα αναλύσεων με το κάθε λογισμικό ξεχωριστά, στις οποίες μπορούμε να διακρίνουμε με μεγάλη ευκολία την ενεργοποίηση στον οπτικό φλοιό που ήταν άλλωστε και το ζητούμενο. Θα παραθέσουμε κυρίως εικόνες τομών που χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για τη διαδικασία της σύγκρισης, όπως την περιοχή lingual gyrus του οπτικού φλοιού.

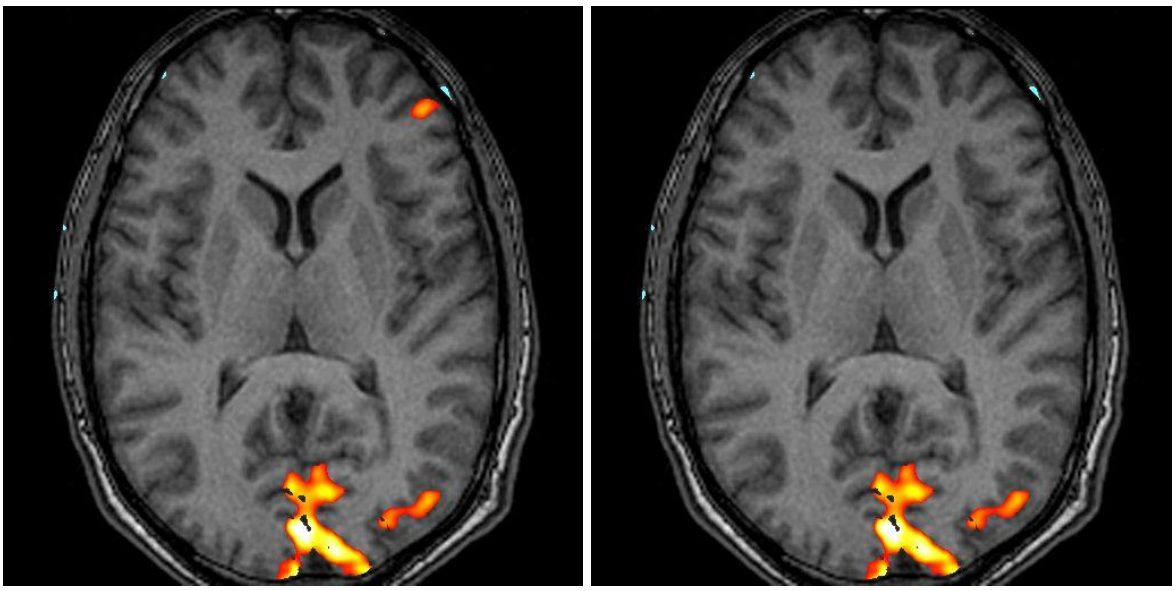
4.2.1 Syngo MR

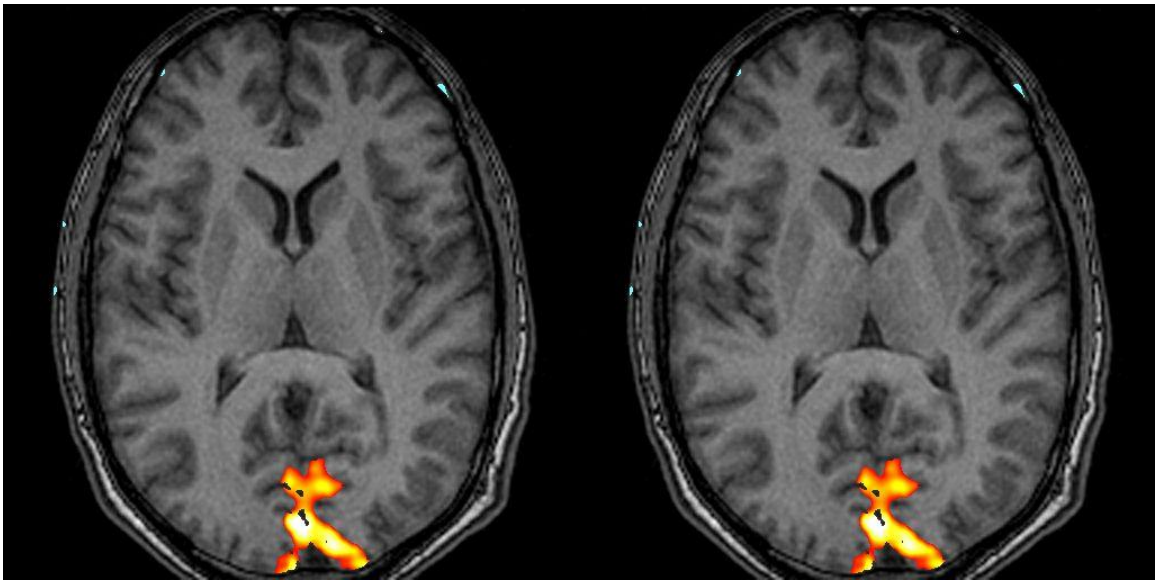
Όπως αναφέραμε και παραπάνω, στο λογισμικό αυτό κάναμε αναλύσεις με τέσσερις διαφορετικές τιμές του Simple Clustering, κρατώντας την ίδια τιμή p-value. Για το λόγο αυτό παρακάτω παρατίθενται τέσσερις εικόνες για τον κάθε εθελοντή, οι οποίες αντιστοιχούν στις διαφορετικές τιμές του Simple Clustering. Αυτό θα μας βοηθήσει να ελέγξουμε τη σημασία της παραμέτρου αυτής και ποια επιλογή είναι καταλληλότερη.



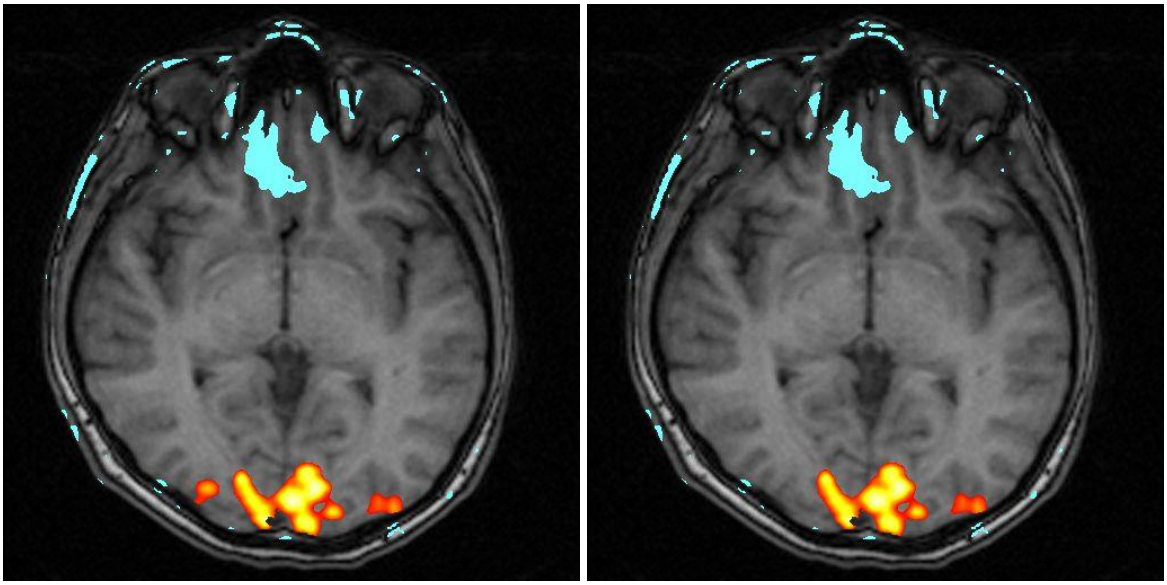


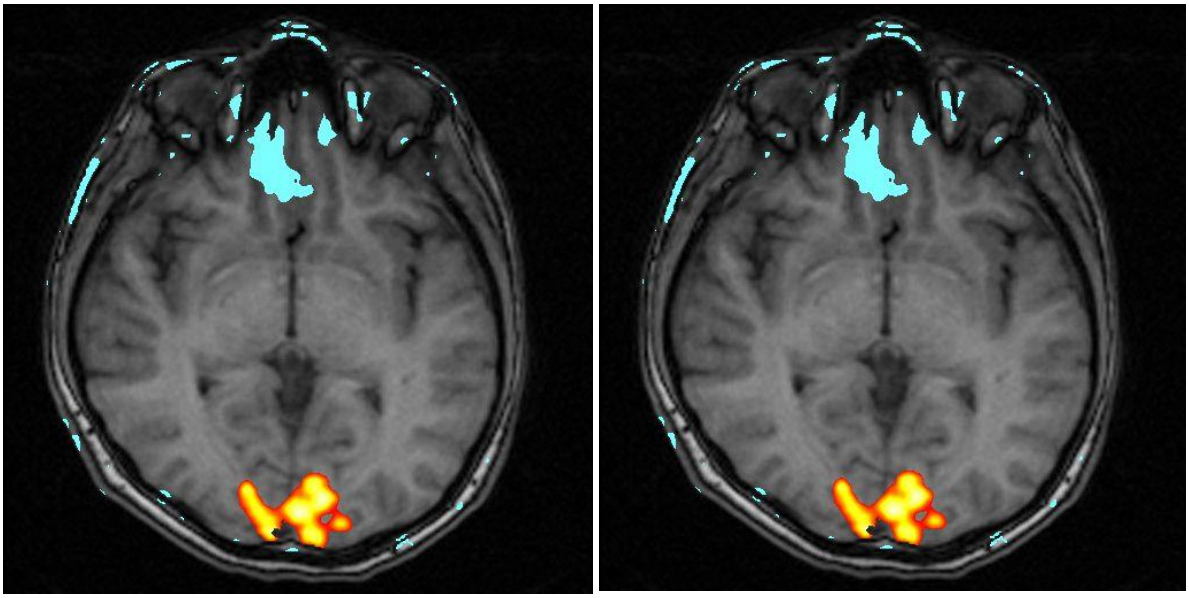
Εικόνα 4.1: *Αποτελέσματα ανάλυσης Syngo MR για τέσσερις τιμές του SC στον ίδιο εθελοντή. Η πάνω αριστερά εικόνα αντιστοιχεί σε SC:5 και καταλήγουμε στην κάτω δεξιά όπου SC:20.*





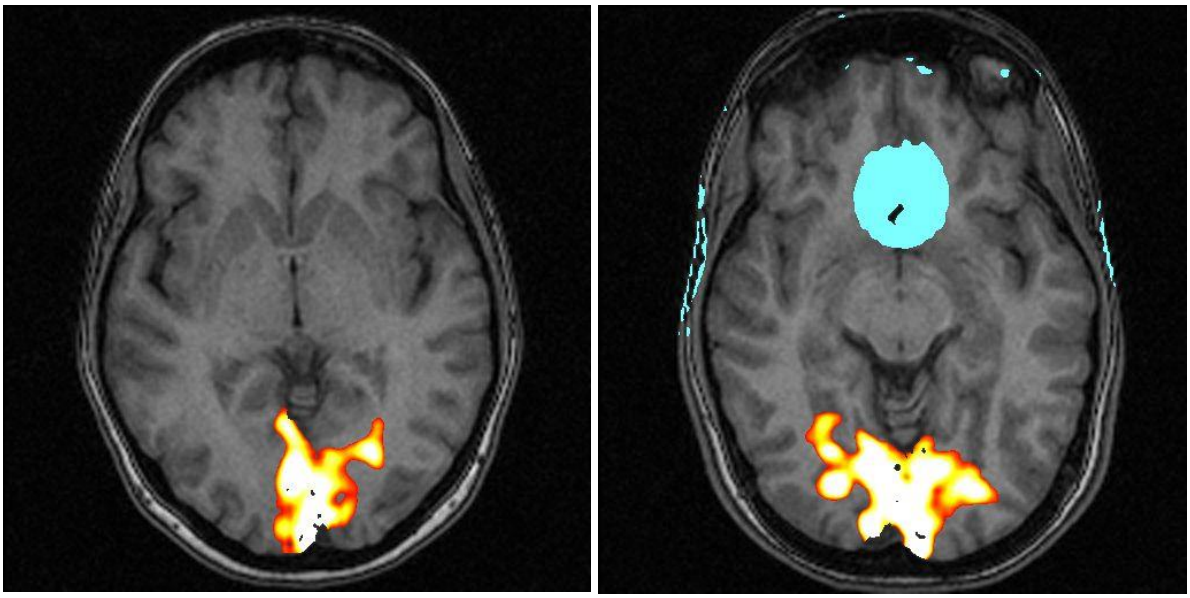
Εικόνα 4.2: *Αντίστοιχα με την εικόνα 4.1 για τον δεύτερο εθελοντή.*

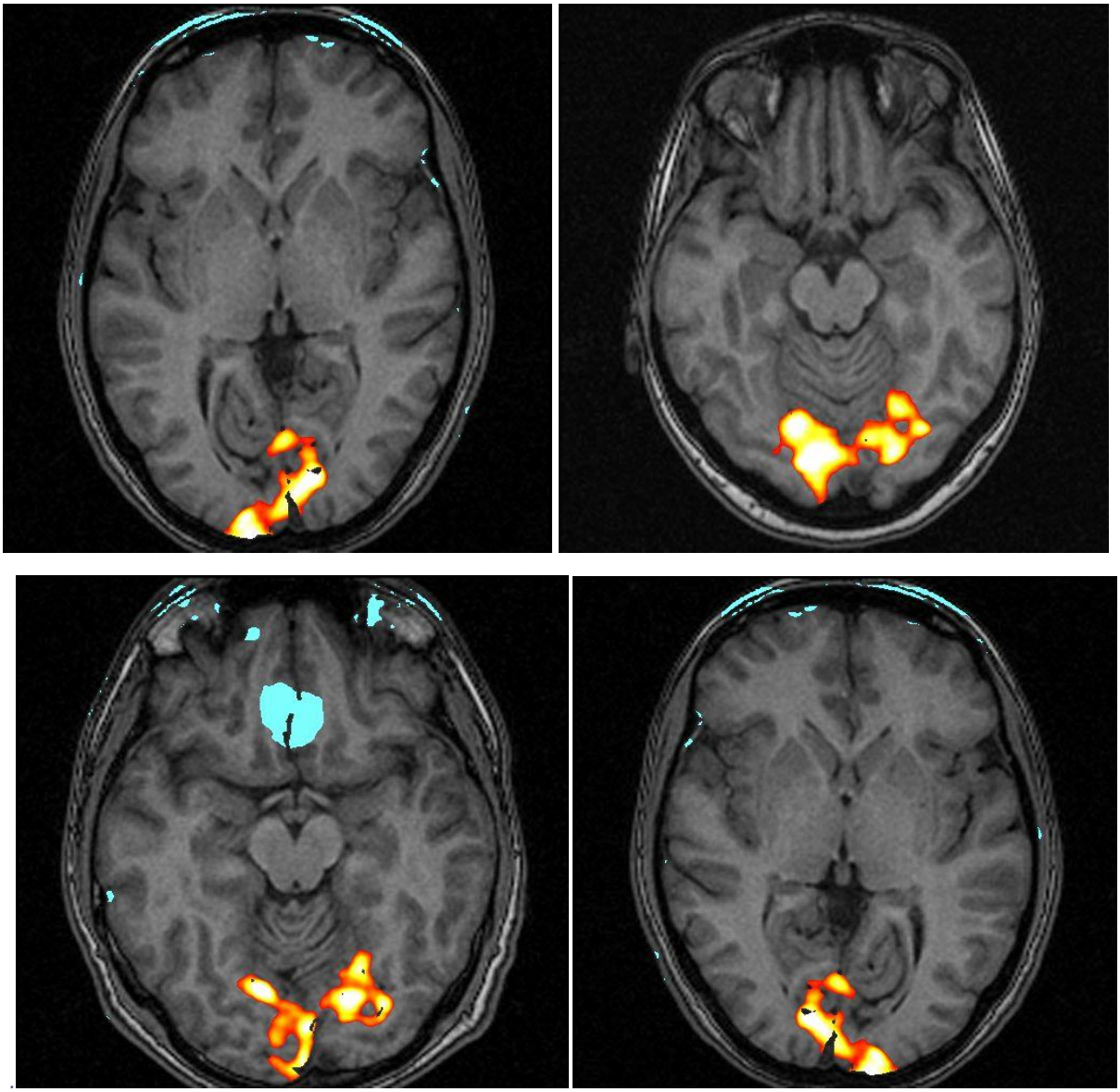




Εικόνα 4.3: *Αντίστοιχα για τον τρίτο εθελοντή.*

Παρατίθονται επίσης κάποιες χαρακτηριστικές εικόνες ενεργοποίησης, τις οποίες χρησιμοποιήσαμε για τη διαδικασία της σύγκρισης:

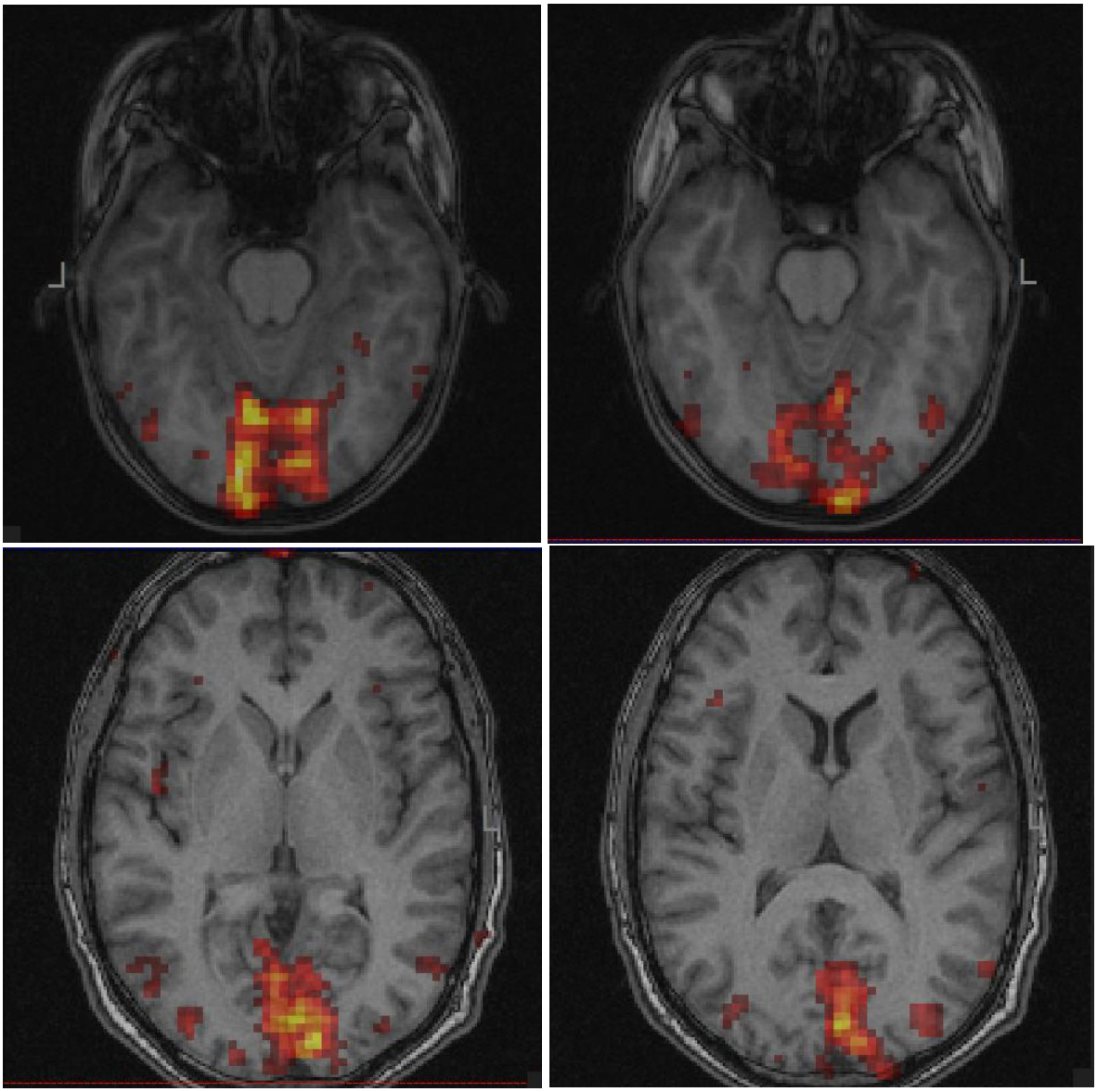


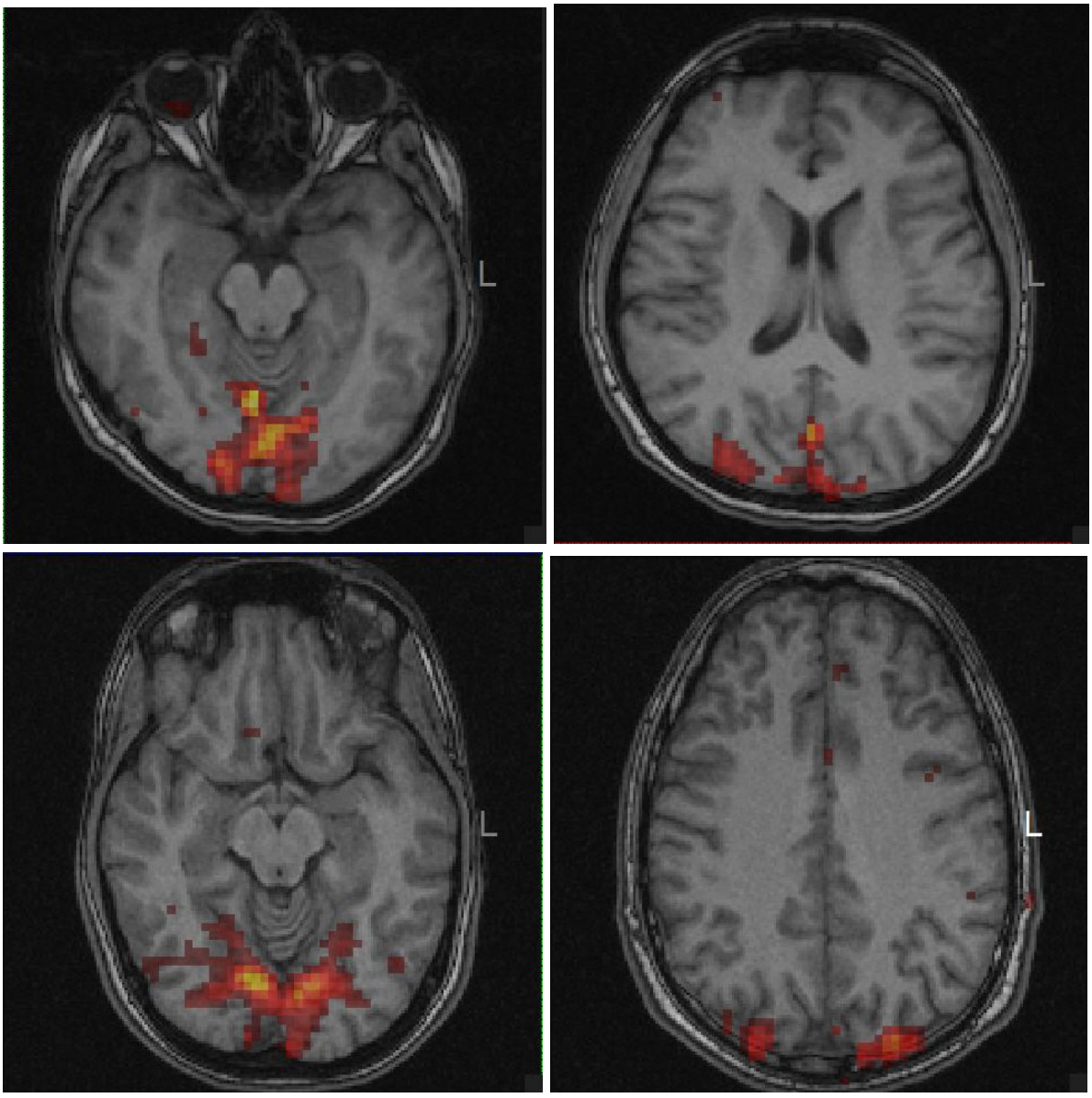


Εικόνα 4.4: *Ενδεικτικές τομές που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση*

4.2.2 NordicICE

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, στο λογισμικό αυτό δεν έχουμε τη δυνατότητα επιλογής της παραμέτρου Simple Clustering και γι'αυτό, όπως φαίνεται στις εικόνες που ακολουθούν, υπάρχουν περιοχές ενεργοποίησης πολύ μικρής έκτασης, ακόμα και ενός pixel φαινομενικά.

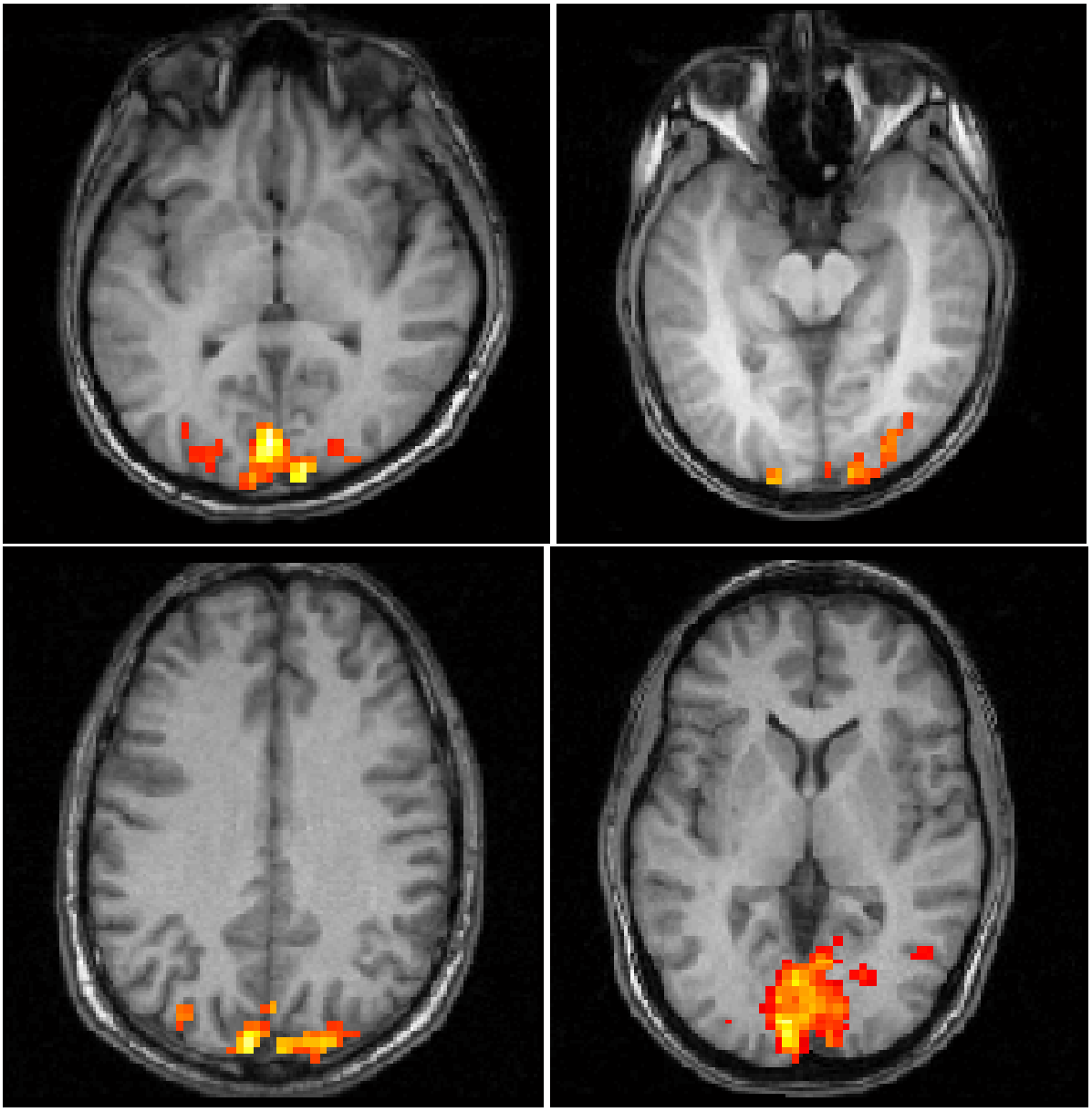


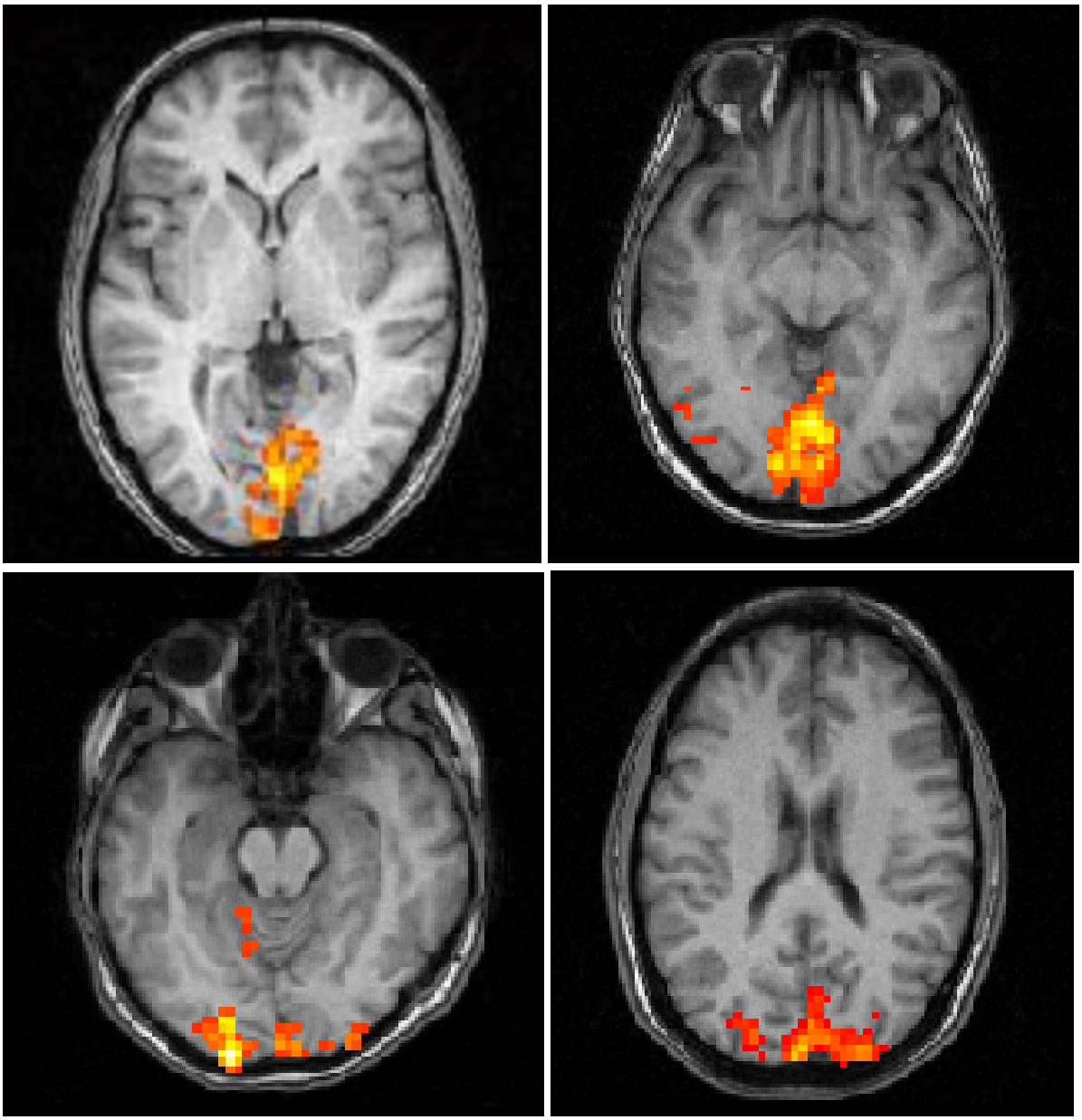


Εικόνα 4.5: *Ενδεικτικές εικόνες από το λογισμικό Nordic ICE.*

4.2.3 SPM12

Παραλείποντας το βήμα normalize κατά το pre-processing κρατήσαμε την ανατομία του κάθε ατόμου, όπως φαίνεται στις εικόνες που ακολουθούν.





Εικόνα 4.6: *Ενδεικτικές τομές από το λογισμικό SPM12.*

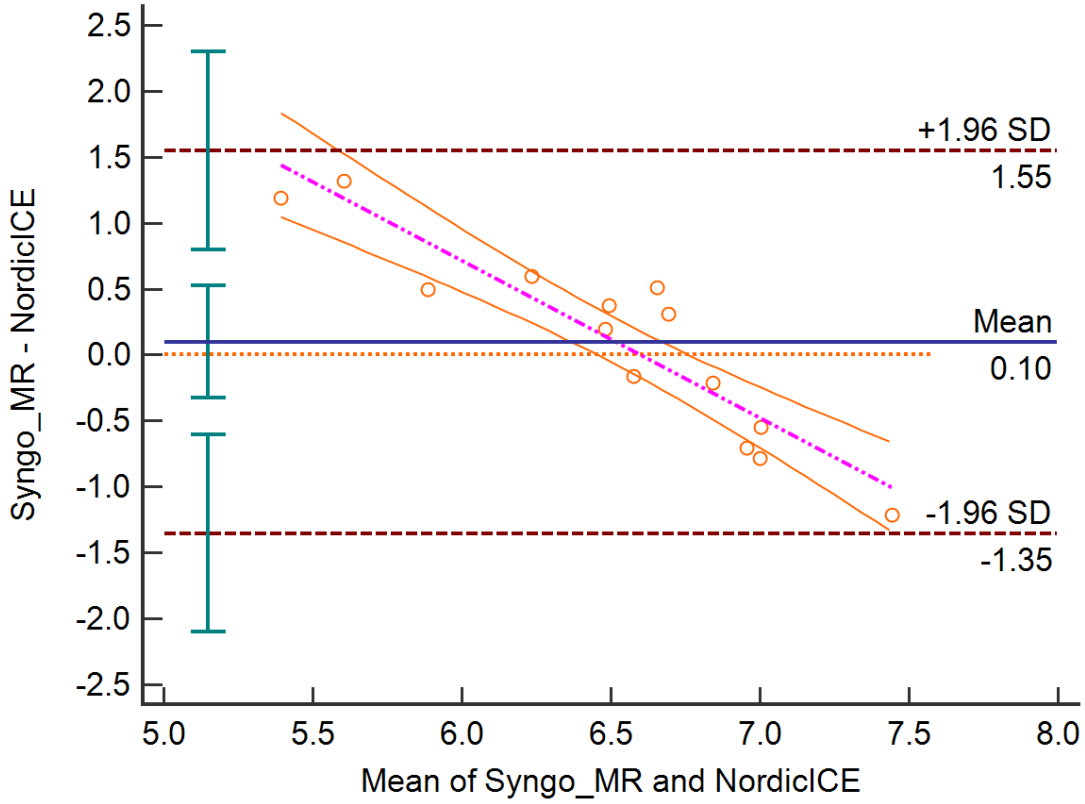
4.3 Αποτελέσματα Σύγκρισης

Παρακάτω παρατίθενται τα αποτελέσματα των συγκρίσεων ανά δύο λογισμικά. Για την κάθε σύγκριση εμφανίζονται δυο διαγράμματα, εκ των οποίων το ένα δείχνει τη μέση διαφορά σε

μονάδες μέτρησης που χρησιμοποιούμε ενώ το άλλο σε μορφή ποσοστού %. Επίσης, φτιάξαμε τη γραμμή παλινδρόμησης των λογισμικών ώστε να δούμε ακόμα πιο καθαρά το συσχετισμό μεταξύ τους.

4.3.1 Syngo MR – Nordic ICE

Για τα λογισμικά Syngo MR και Nordic ICE το διάγραμμα Bland-Altman είναι:

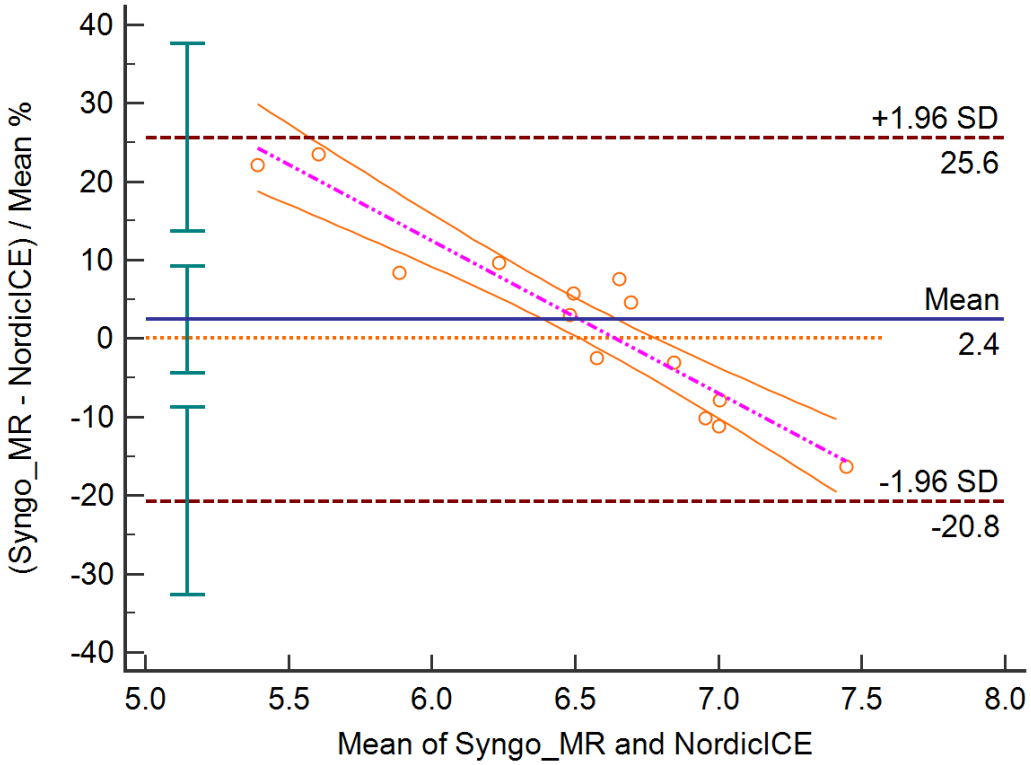


Διάγραμμα 4.1: *Bland-Altman plot για Syngo MR και Nordic ICE*

Παρατηρούμε από το διάγραμμα ότι το μέσο της διαφοράς μεταξύ των τιμών του λογισμικού Syngo MR και Nordic ICE είναι 0.1, όπως φαίνεται από τη μπλε γραμμή. Η τιμή αυτή δείχνει την απόσταση από την τιμή 0, η οποία δηλώνει πως οι μετρήσεις δεν έχουν καμία διαφορά πράγμα όμως που δεν είναι ποτέ εφικτό, όπως αναμένεται. Η τιμή 0.1 δηλώνει ουσιαστικά, πως κατά μέσο όρο, το λογισμικό Nordic ICE μετράει 0.1 μονάδες κάτω από το Syngo MR. Οι διακεκομμένες γραμμές πάνω και κάτω δηλώνουν τα όρια συμφωνίας μεταξύ των δυο μετρήσεων και δίνονται από το d-1.96SD και d+1.96SD, όπου d είναι το μέσο της διαφοράς. Όσο μικρότερο είναι αυτό το εύρος τόσο καλύτερη συμφωνία υπάρχει μεταξύ των μετρήσεων. Πιο συγκεκριμένα, συμπεραίνουμε ότι οι τιμές του Syngo MR μπορεί να είναι 1.55 μονάδες πάνω από αυτές του Nordic ICE ή 1.35 μονάδες κάτω. Εάν οι τιμές των δυο μετρήσεων απλώνονται έξω από αυτό το όριο μπορούμε να συμπεράνουμε πως δεν υπάρχει μεγάλη

συμφωνία μεταξύ των μετρήσεων, πράγμα που στη περίπτωση μας δε συμβαίνει. Τέλος, το διάστημα που εκφράζεται από την κάθετη μπλε γραμμή είναι το διάστημα εμπιστοσύνης της μέσης διαφοράς, εντός του οποίου πρέπει να βρίσκεται η γραμμή ισότητας για να μπορέσουμε να πούμε ότι η διαφορά μεταξύ των λογισμικών δεν είναι σημαντική, γεγονός που στην περίπτωση μας ισχύει.

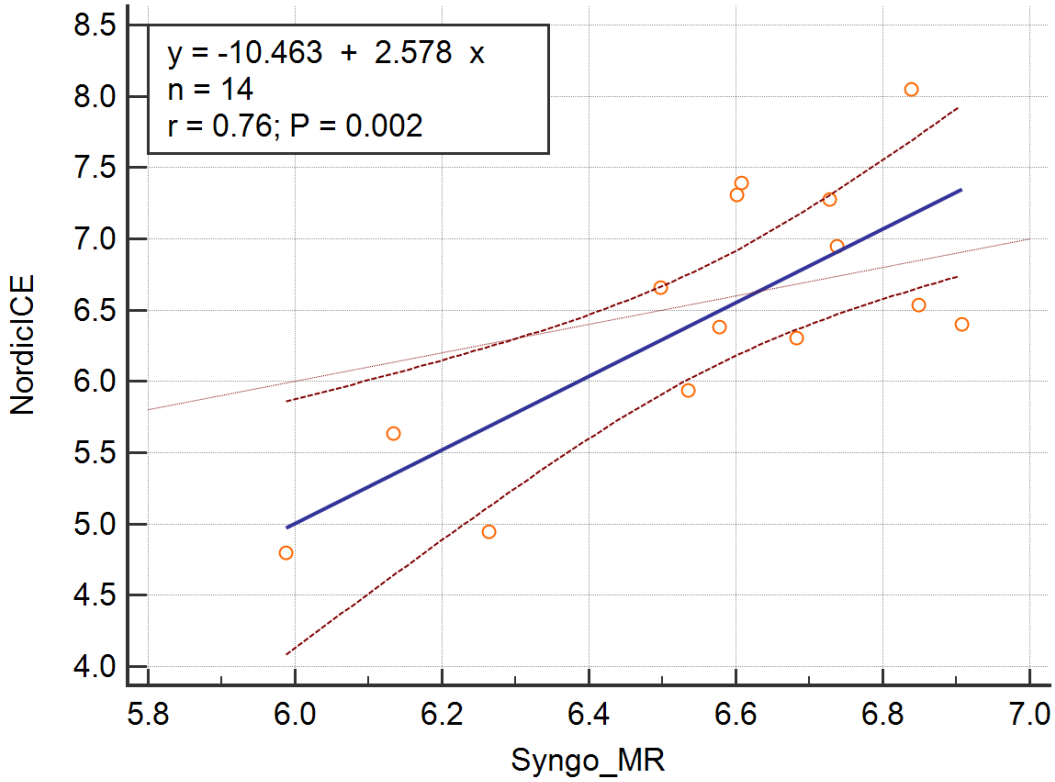
Η σύγκριση των λογισμικών σε ποσοστιαία διαφορά φαίνεται παρακάτω:



Διάγραμμα 4..2: *Σύγκριση Syngo MR-Nordic ICE επί της %*

Από το διάγραμμα αυτό, συμπεραίνουμε πως η μέση ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των λογισμικών είναι 2.4%, με τα όρια συμφωνίας να είναι μεταξύ 25.6% και -20.8%.

Η γραμμή παλινδρόμησης των δύο λογισμικών δίνεται παρακάτω:

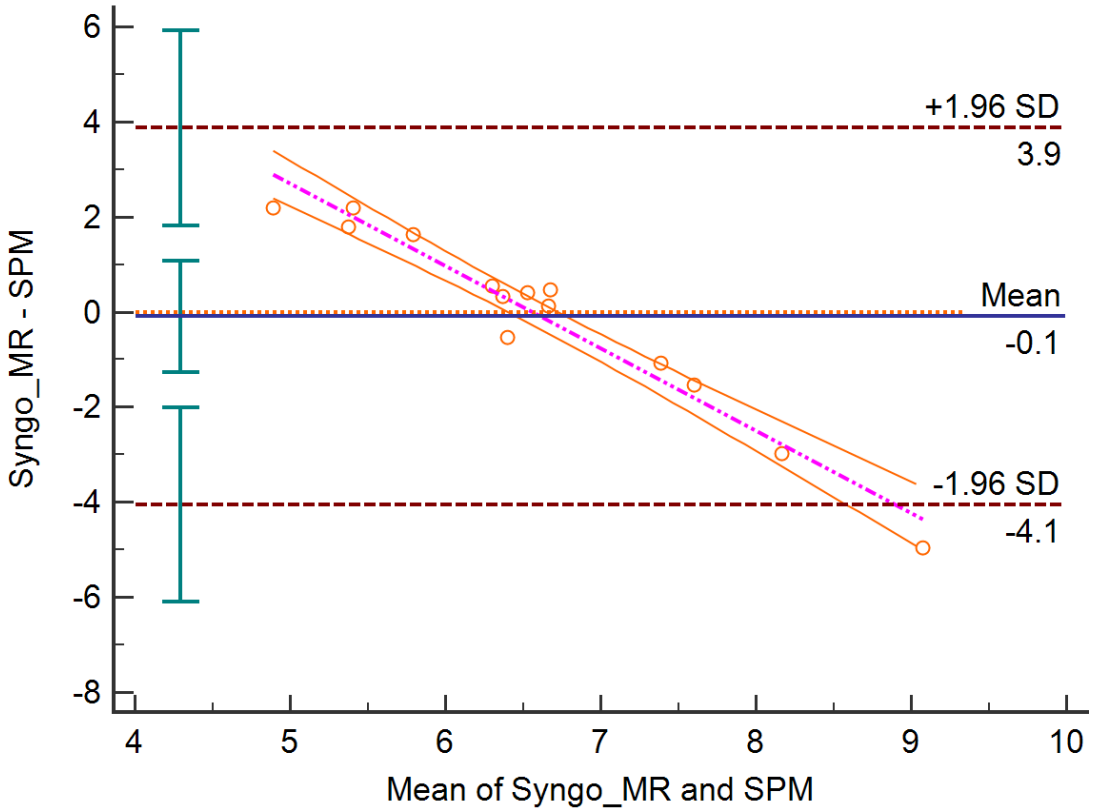


Διάγραμμα 4.3: *Γραμμή παλινδρόμησης για Syngo MR και Nordic ICE.*

Η εξίσωση που συνδέει τα δυο λογισμικά μεταξύ τους είναι η y = -10.463 + 2.578x, όπου x οι τιμές του Syngo MR και y του Nordic ICE και χρησιμοποιώντας αυτήν μπορούμε να πάρουμε τιμές για το ένα έχοντας του άλλου. Παρατηρούμε πως ο συντελεστής συσχέτισης r έχει τιμή r = 0.76 ενώ το p-value είναι ίσο με 0.002. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα πως η σχέση μεταξύ των δυο λογισμικών είναι αρκετά ισχυρή εφόσον το r έχει τιμή πολύ κοντά στη μονάδα και το p-value είναι αρκετά μικρότερο από το 0.05, τα οποία αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση για να θεωρήσουμε μια σχέση ισχυρή και στατιστικά σημαντική.

4.3.2 Syngo MR-SPM

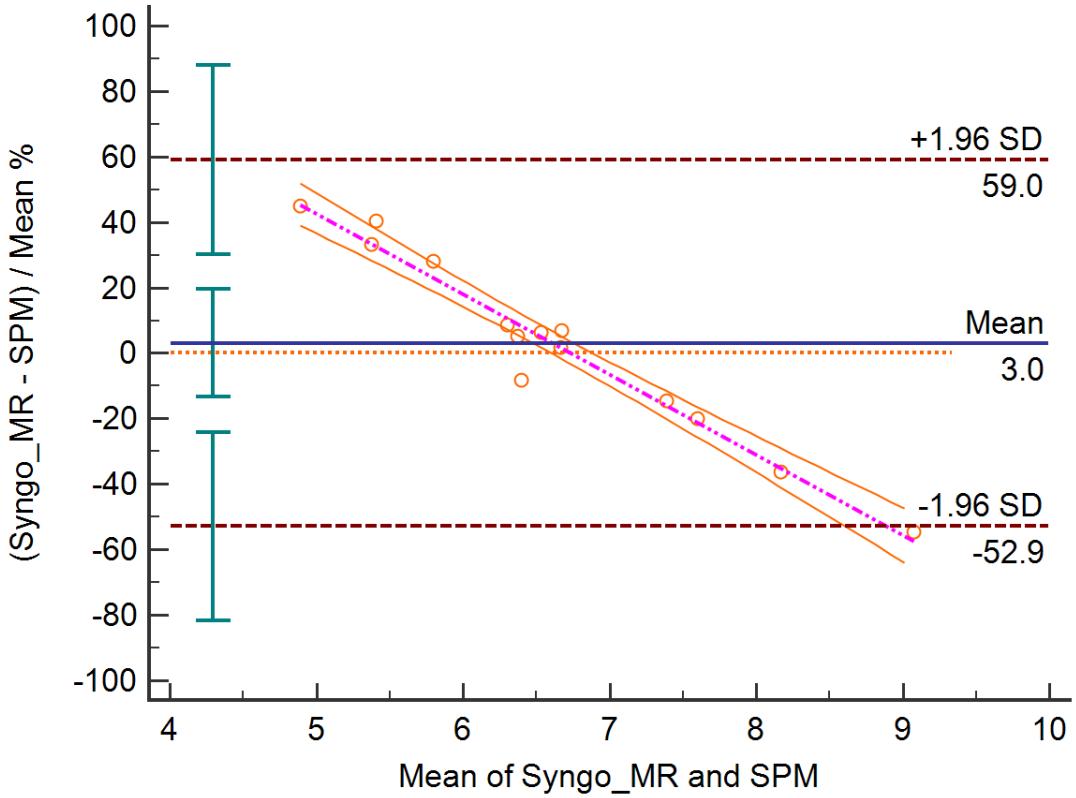
Τα αποτελέσματα μας για τη σύγκριση μεταξύ των λογισμικών SPM και Syngo MR φαίνονται παρακάτω.



Διάγραμμα 4.4: *Bland-Altman plot για Syngo MR και SPM*

Εδώ παρατηρούμε πως το μέσο της διαφοράς μεταξύ των λογισμικών Syngo MR και SPM είναι -0.1. Αυτό, όπως είπαμε και πριν, δηλώνει ότι κατά μέσο όρο το λογισμικό SPM μετράει 0.1 μονάδες πάνω από το Syngo MR. Από τα όρια συμφωνίας μεταξύ των δυο μετρήσεων συμπεραίνουμε πως οι τιμές του Syngo MR μπορεί να είναι κατά 3.9 μονάδες πάνω από αυτές του SPM και κατά 4.1 μονάδες κάτω.

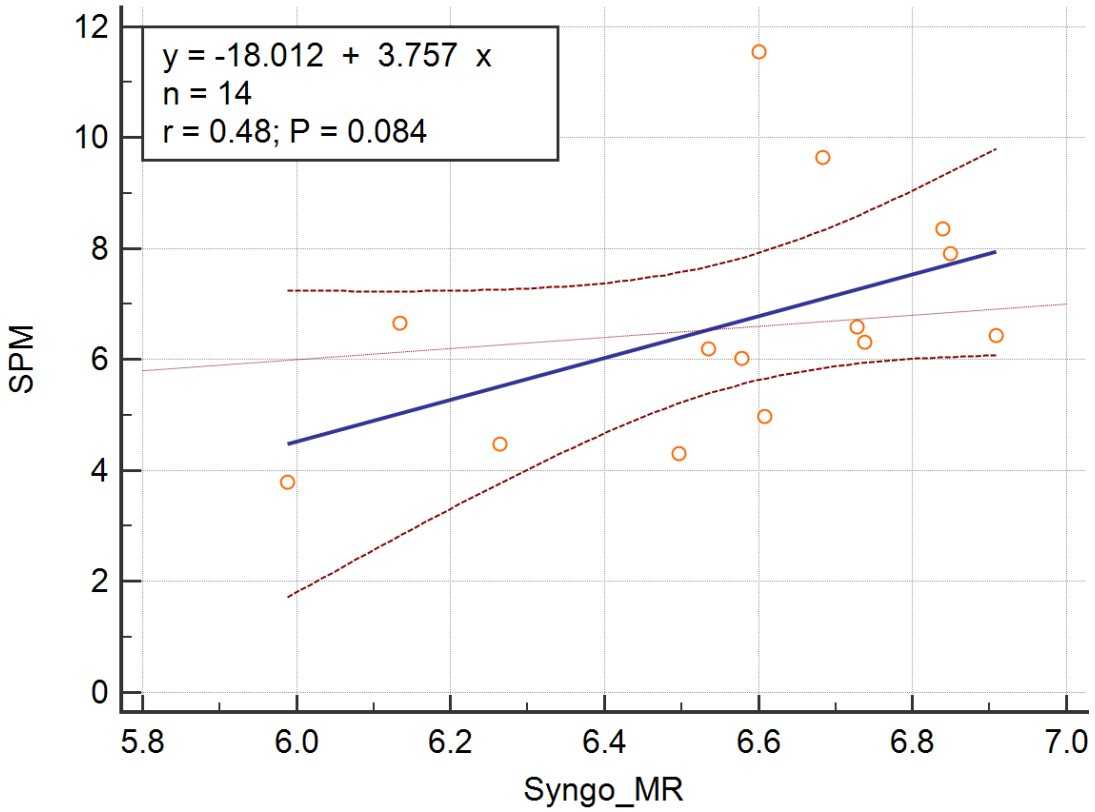
Ποσοστιαία η διαφορά δίνεται από το παρακάτω διάγραμμα:



Διάγραμμα 4.5: *Ποσοστιαία διαφορά μεταξύ Syngo MR και SPM*

Η ποσοστιαία διαφορά των λογισμικών αυτών είναι 3%, όπως φαίνεται από το παραπάνω διάγραμμα, ενώ τα όρια συμφωνίας είναι από 59% έως -52.9%. Αυτό θεωρείται ένα αρκετά μεγάλο εύρος και είναι ένδειξη μη καλής συμφωνίας μεταξύ των μεγεθών.

Η σχέση γραμμικής παλινδρόμησης των δυο αυτών λογισμικών είναι:

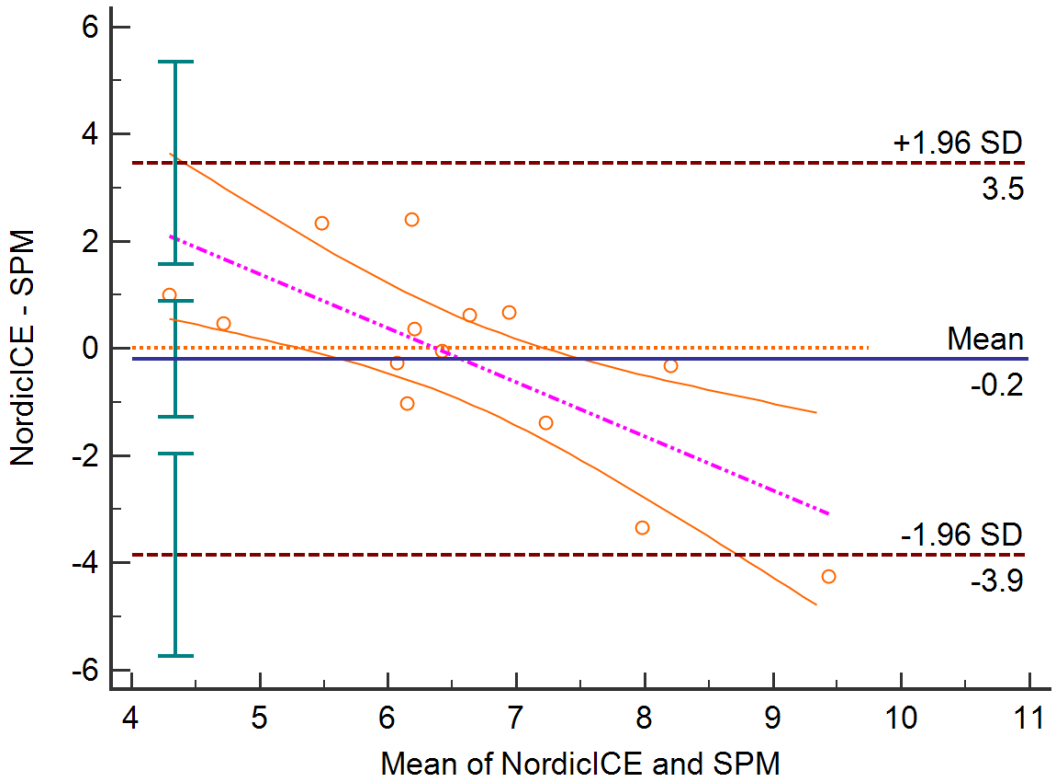


Διάγραμμα 4.6: *Γραμμή παλινδρόμησης για Syngo MR και SPM.*

Στην περίπτωση αυτή, η εξίσωση που συνδέει τα λογισμικά Syngo MR και SPM είναι η y = -18.012 + 3.757x, όπου και πάλι x οι τιμές του Syngo MR και y του SPM. Ο συντελεστής συσχέτισης είναι r = 0.48 και το p-value = 0.084, γεγονός που μας οδηγεί στο να συμπεράνουμε πως η σχέση μεταξύ των δυο αυτών λογισμικών είναι μέτρια.

4.3.3 Nordic ICE-SPM

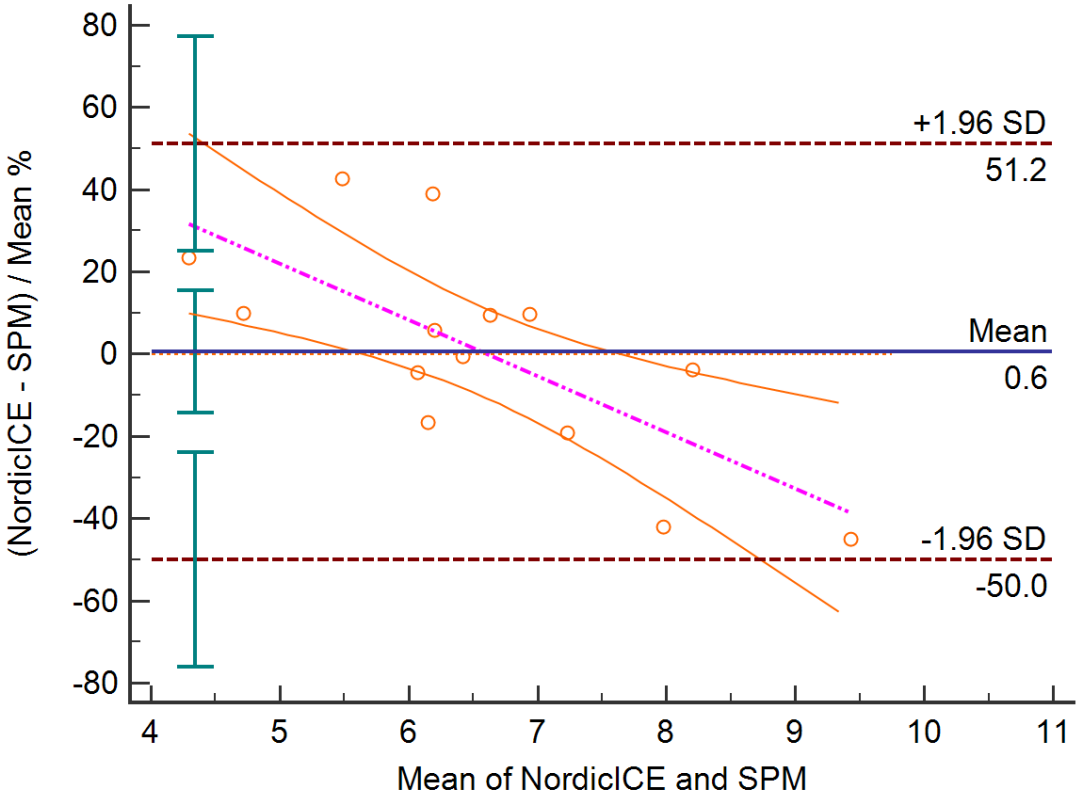
Αντίστοιχα, για τη σύγκριση μεταξύ των λογισμικών Nordic ICE και SPM έχουμε:



Διάγραμμα 4.7: *Bland-Altman για Nordic ICE και SPM*

Το μέσο της διαφοράς για τα λογισμικά Nordic ICE και SPM είναι -0.2, δηλαδή κατά μέσο όρο το λογισμικό SPM μετράει 0.2 μονάδες πάνω από το Nordic ICE. Επίσης, τα όρια συμφωνίας δηλώνουν πως οι τιμές του Nordic ICE μπορεί να είναι κατά 3.5 μονάδες πάνω ή κατά 3.9 μονάδες κάτω από αυτές του SPM.

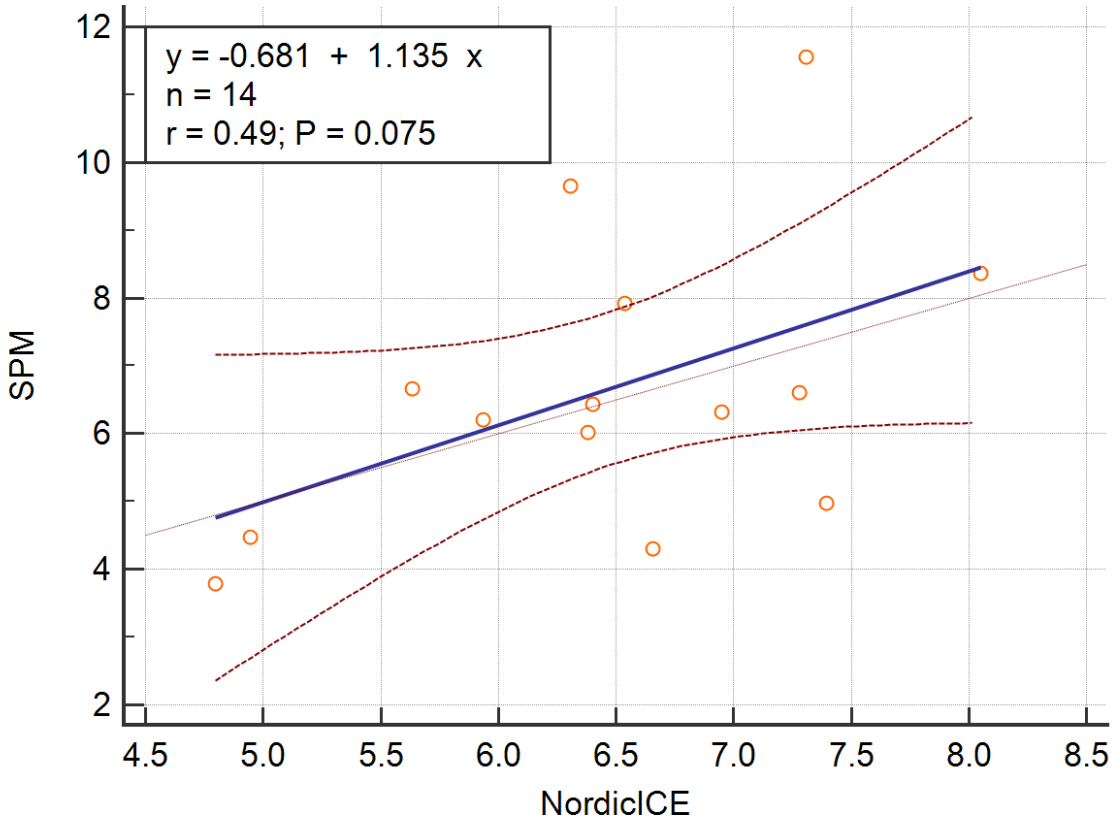
Η ποσοστιαία διαφορά δίνεται από το ακόλουθο διάγραμμα:



Διάγραμμα 4.8: *Ποσοστιαία διαφορά για Nordic ICE και SPM*

Η ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των λογισμικών αυτών είναι 0.6% με όρια συμφωνίας από 51.2% έως -50.0%.

Τέλος, η σχέση παλινδρόμησης μεταξύ τους είναι:



Διάγραμμα 4.9: *Γραμμή παλινδρόμησης για Nordic ICE και SPM.*

Η σχέση μεταξύ του λογισμικού Nordic ICE και του SPM είναι η y = -0.681 + 1.135x, όπου x οι τιμές του Nordic ICE και y του SPM. Ο συντελεστής συσχέτισης r και το p-value έχουν τιμές 0.49 και 0.075 αντίστοιχα, δηλαδή θεωρούμε πως υπάρχει μια αδύναμη σχέση μεταξύ των δυο αυτών λογισμικών.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Συμπεράσματα Ανάλυσης

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της ανάλυσης των λογισμικών βλέπουμε ένα μεγάλο πλεονέκτημα του λογισμικού Syngo MR λόγω της απεικόνισης της ανομοιογένειας του πεδίου καθώς επίσης και της επιλογής των καθοριστικών παραμέτρων t-value και Simple Clustering. Η ανομοιογένεια του πεδίου, που εμφανίζεται κυρίως στη ρινική και ακουστική κοιλότητα λόγω του αέρα που εισέρχεται στις περιοχές αυτές αποτελεί ένα σημαντικό προτέρημα εφόσον μας επιτρέπει να αποκλείσουμε περιοχές ενεργοποίησης που μπορεί να έχουν προέλθει από διατάραξη του πεδίου.

Επίσης, έχοντας κάνει αναλύσεις με τις τέσσερις διαφορετικές τιμές για το SC, παρατηρήσαμε ότι για τιμές του SC: 5 και 7 οι διαφορές μεταξύ των αναλύσεων ήταν ελάχιστες, όπως αντίστοιχα και μεταξύ των αναλύσεων για τιμές του SC: 15 και 20. Όμως για τις δυο μικρότερες τιμές του SC οι ενεργοποιημένες περιοχές που εμφανίζονταν ήταν σαφώς περισσότερες από ότι για τις δυο μεγαλύτερες τιμές, όπως ακριβώς ήταν αναμενόμενο. Σημαντικό είναι επίσης να αναφέρουμε ότι για SC: 5 και 7 έχουμε ενεργοποίηση στα μάτια, πράγμα που είναι ανεπιθύμητο καθώς δεν πρόκειται για "αληθή" ενεργοποίηση αλλά για θόρυβο (artifact) που οφείλεται στην κίνηση των ματιών. Αυτό θα μπορούσε να μας οδηγήσει στο συμπέρασμα πως η τιμή του Simple Clustering οφείλει να είναι πάνω από 7 ώστε να εξασφαλίσουμε μια "αληθή" ενεργοποίηση. Ένα κατάλληλο κατώφλι λοιπόν, για την τιμή του Simple Clustering μπορεί να θεωρηθεί η τιμή 15 η οποία μας δίνει τη δυνατότητα να αποκλείσουμε false positive ενδείξεις.

Ως προς το λογισμικό Nordic ICE μη έχοντας τη δυνατότητα επιλογής της παραμέτρου Simple Clustering, όπως αναφέραμε, εμφανίζονται ενεργοποιημένες περιοχές πολύ λίγων voxels, οι οποίες ενδέχεται να μην αντιστοιχούν σε "αληθή" ενεργοποίηση. Όπως παρατηρήσαμε, και εδώ υπάρχει ενεργοποίηση στα μάτια γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι και άλλες περιοχές που εμφανίζονται ενεργές στην πραγματικότητα δεν είναι, αλλά οφείλονται σε κινήσεις και θόρυβο. Αυτό θεωρείται ένα μεγάλο μειονέκτημα του λογισμικού αυτού σε σχέση με τα άλλα γιατί μπορεί να μας οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα, όπως οι false positive ενδείξεις που αναφέραμε παραπάνω.

Τέλος, το λογισμικό SPM θεωρείται ένα ιδανικό εργαλείο για ερευνητικές μελέτες καθώς έχει τη δυνατότητα επιλογής των παραμέτρων στατιστικής σημαντικότητας και Simple Clustering και επίσης είναι το μοναδικό εκ των τριών που παρέχει δυνατότητα ανάλυσης σε επίπεδο ομάδων (group level analysis). Τα αποτελέσματα θεωρούνται αξιόπιστα και μπορούν να προσαρμοστούν ανάλογα με τις ανάγκες της εκάστοτε έρευνας.

5.2 Συμπεράσματα Σύγκρισης

Με βάση τα αποτελέσματα της σύγκρισης που παρουσιάσαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο μπορούμε να θεωρήσουμε ότι υπάρχει αρκετά μεγάλη συμφωνία μεταξύ των λογισμικών Syngo MR και Nordic ICE. Παρά το γεγονός ότι στο δεύτερο λογισμικό δεν υπάρχει η δυνατότητα επιλογής της παραμέτρου Simple Clustering, αυτό δεν φαίνεται να αποτελεί εμπόδιο όσον αφορά τη συσχέτιση του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας της

ενεργοποίησης στα δυο λογισμικά. Επιπλέον, από τη γραμμή παλινδρόμησης συμπεραίνουμε πως η σχέση μεταξύ των δυο είναι αρκετά ισχυρή και μάλιστα στατιστικά σημαντική με αποτέλεσμα να μπορούμε με αρκετά μεγάλη ακρίβεια να πάμε από το ένα λογισμικό στο άλλο χρησιμοποιώντας την εξίσωση παλινδρόμησης.

Προχωρώντας στη σχέση μεταξύ των λογισμικών Syngo MR και SPM η συμφωνία δεν ήταν τόσο μεγάλη όπως φάνηκε από το εύρος των ορίων συμφωνίας στο ποσοστιαίο διάγραμμα Bland-Altman καθώς επίσης και από το γεγονός ότι δεν ήταν όλες οι τιμές εντός των ορίων αυτών. Αυτό μπορούμε να πούμε πως επιβεβαιώθηκε και από τη γραμμή παλινδρόμησης, στην οποία οι τιμές των συντελεστή συσχέτισης και p-value υποδεικνύουν μια αδύναμη σχέση.

Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τη σχέση μεταξύ του Nordic ICE και SPM, όπου παρατηρήσαμε μια αδύναμη σχέση μεταξύ τους, η οποία γίνεται εμφανής και από τα όρια συμφωνίας του διαγράμματος Bland-Altman αλλά και από τη γραμμή παλινδρόμησης, αντίστοιχα.

Από τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε πως το SPM παρουσιάζει διαφοροποιήσεις σε σχέση με τα άλλα και αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι διατηρείται μια αυτονομία στις μετρήσεις του. Οι εξισώσεις παλινδρόμησης δεν είναι αξιόπιστες ώστε να μπορούμε να μεταφερθούμε από το λογισμικό αυτό στα άλλα, όμως επίσης η στατιστική σημαντικότητα που προέκυψε δεν μας επιτρέπει να πούμε πως με σιγουριά δεν υπάρχει σχέση μεταξύ τους. Αυτό ίσως να οφείλεται στη διαδικασία pre-processing, η οποία έχει μεγαλύτερη πολυπλοκότητα σε αυτό το λογισμικό σε σχέση με τα άλλα και ίσως δημιουργεί κάποιες διαφορές. Ο τρόπος επιλογής των περιοχών ενδιαφέροντος επίσης είναι διαφορετικός και είναι πιθανό οι διαφορές να οφείλονται και σε αυτό.

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, οι δυνατότητες επιλογής παραμέτρων διαφέρουν στο κάθε λογισμικό καθώς επίσης και ο τρόπος ανάλυσης των δεδομένων. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η επιλογή του ανώτερου ορίου για το t-value, μια δυνατότητα που διαθέτει μόνο το λογισμικό Syngo MR και ίσως αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα διαφωνίας μεταξύ των μεθόδων.

5.3 Περιορισμοί – Μελλοντικές Προσεγγίσεις

Το μικρό δείγμα εθελοντών αποτέλεσε έναν σημαντικό περιοριστικό παράγοντα στη μελέτη μας αφού είχε ως αποτέλεσμα να έχουμε τελικά λίγες τιμές για τη σύγκριση. Με ένα μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών, τα αποτελέσματα των αναλύσεων μας θα ήταν περισσότερα και ενδεχομένως να είχαμε μια πιο ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη εικόνα ως προς τη σύγκριση.

Παράλληλα, η χρήση ενός λιγότερο έντονου ερεθίσματος θα αποτελούσε μια ακόμα πιο αυστηρή μελέτη κατά την οποία οι περιοχές ενεργοποίησης θα ήταν μικρότερες και λιγότερο έντονες. Μια τέτοια μελέτη θα χρησίμευε ώστε να διαπιστώσουμε εάν το κλινικό λογισμικό που χρησιμοποιούμε (Syngo MR) δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα ακόμα και σε μικρές και πιο περιορισμένες περιοχές ενεργοποίησης.

Μια επιπλέον μελλοντική προσέγγιση θα ήταν να λάβουμε υπόψιν μας την επαναληψιμότητα των μετρήσεων μας και να την συμπεριλάβουμε στην μελέτη μας. Αυτό θα μπορούσε να γίνει μετρώντας πολλές φορές την ίδια τιμή στο κάθε λογισμικό, βρίσκοντας τελικά τη μέση τιμή και χρησιμοποιώντας αυτήν ως τιμή για τις συγκρίσεις. Αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα να εξαλείψουμε τον παράγοντα συστηματικού σφάλματος, ο οποίος είναι παρόν σε κάθε πείραμα.

Τέλος, το λογισμικό SPM είναι το μοναδικό εκ των τριών που διαθέτει group level analysis. Η μελέτη αυτή θα μπορούσε να εφαρμοστεί μεταξύ λογισμικών που διαθέτουν τη δυνατότητα αυτή, όπως το FSL και το Brain Voyager, σε επίπεδο ομάδας πλέον και όχι σε μεμονωμένα περιστατικά για μια πιο συνολική εικόνα. Σημαντική εφαρμογή θα είχε αυτή η μέθοδος και σε κλινικές εφαρμογές ώστε να διαπιστωθεί με βεβαιότητα εάν μια ένδειξη ενεργοποίησης πρόκειται για "αληθή" ή όχι, εφόσον θα την υποδείκνυαν και τα τρία λογισμικά και έτσι θα ήμασταν πλέον σίγουροι για την εγκυρότητα της.

(Σκόπιμα κενή σελίδα)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

John C. Gore (2003). Principles and practice of functional MRI of the human brain. J Clin Invest

Martin A. Lindquist (2008). The Statistical Analysis of fMRI Data. *Statistical Science*

Daniel S. Margulies (2011). The Salmon of Doubt.

Kâmil Uludag, David J. Dubowitz, Richard B. Buxton (2005). Basic Principiles of Functional MRI

Davide Giavarina (2015). Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med*

P. Reimer, P. M. Parizel, F.-A. Stichnoth (2003). Clinical MR Imaging

Feroze B. Mohamed, Alexander B. Pinus, Scott H. Faro, Dhawal Patel and Joseph I. Tracy (2005). BOLD fMRI of the Visual Cortex: Quantitative Responses Measured with a Graded Stimulus at 1.5 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*

Martin A. Lindquist, Tor D. Wager (2015). Principles of functional Magnetic Resonance Imaging

M Ubaidullah Kamil, Tariq Majeed (2003). Magnetic Resonance Imaging (Basic principles)

Jonathan D. Cohen, Douglas C. Noll, Walter Schneider (1993). Functional magnetic resonance imaging: Overview and methods for psychological research. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*

J.W. Belliveau, K.K. Kwong, D.N. Kennedy, J.R. Baker, C.E. Stern, R. Benson, D.A. Chesler, R.M. Weisskoff, M.S. Cohen, R.B.H. Tootell, P.T. Fox, T.J. Brady, and B.R. Rosen (1992). Magnetic Resonance Imaging Mapping of Brain Function Human Visual Cortex.

B.J. Casey, Matthew Davidson and Bruce Rosen (2002). Functional magnetic resonance imaging: Basic principles of and application to developmental science. *Developmental Science*

K. Friston (2003). Introduction: experimental design and statistical parametric mapping. *Human brain function*

Michael Worden and Walter Schneider (1995). Cognitive Task Design for fMRI. International Journal of Imaging Systems and Technology

Arvid Lundervold, Lars Ersland, Kjell-Inge Gjesdal, Alf inge Smievoll, Terje Tillung, Hakan Sunbergs and Kenneth Hugdahls (1995). Functional Magnetic Resonance Imaging of Primary Visual Processing Using a 1.0 Tesla Scanner. *Intern. J. Neuroscience*