



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού(fMRI) με
χρήση των μεθόδων GLM και ICA στη κοινωνικό-γνωστική
έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση**

Αλέξιος - Θεοφάνης - Χατζηγούλας

Επιβλέποντες Σέργιος Θεοδωρίδης, Καθηγητής
Χαρίλαος Γεωργίου, Μεταδιδακτορικός ερευνητής

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2015

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού(fMRI) με χρήση των μεθόδων GLM και ICA στη κοινωνικό-γνωστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση

Αλέξιος Θ. Χατζηγούλας

A.M.: 1115200900119

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ: Σέργιος Θεοδωρίδης, Καθηγητής
Χαρίλαος Γεωργίου, Μεταδιδακτορικός ερευνητής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία, πραγματοποιήθηκε πειραματική μελέτη και ανάλυση εικόνων από Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού στην κοινωνικό-γνωστική έλλειψη της φυσιολογικής γήρανσης ενώ ακόμη διερευνήθηκαν μαθηματικά μοντέλα μηχανισμών εγκεφαλικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, εκπονήθηκε πείραμα Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) του εγκεφάλου με διέγερση που προκλήθηκε από δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης (false believe task - theory of mind).

Στα συλλεχθέντα δεδομένα εφαρμόστηκαν προηγμένες τεχνικές προ-επεξεργασίας εικόνας. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε χωρική ευθυγράμμιση ώστε να εξαλειφθούν γεωμετρικές παραμορφώσεις λόγω κίνησης του κεφαλιού, χωρική κανονικοποίηση για μετασχηματισμό των εικόνων σε κάποιο πρότυπο και εξομαλύνθηκαν με συνέλιξη των εικόνων με κατάλληλο φίλτρο εξομάλυνσης για την ανάρθρωση του θορύβου. Ο εντοπισμός των περιοχών διέγερσης του εγκεφάλου βασίστηκε στη χρήση μοντέλων και μεθόδων στατιστικών ελέγχων. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την στατιστική ανάλυση ήταν η μέθοδος Γενικού Γραμμικού μοντέλου (General Linear Model - GLM) και η Ανάλυση Ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis - ICA).

Συγκεκριμένα στο πείραμα οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες, αυτή των νεαρών ενήλικων και αυτή των ηλικιωμένων. Όλοι οι συμμετέχοντες σκαναρίστηκαν από τον Λειτουργικό Απεικονιστή Μαγνητικού Συντονισμού ενώ εφαρμόζονταν σ' αυτούς τεχνικές εσφαλμένης πεποίθησης. Οι εικόνες που πάρθηκαν προ-επεξεργάστηκαν με τις προαναφερθείσες τεχνικές και πέρασαν από στατιστική ανάλυση από τις δύο προαναφερθείσες μεθοδολογίες ξεχωριστά με χρήση των εργαλείων SPM12 και Group ICA.

Τέλος έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο ηλικιακών ομάδων, ξεχωριστά για κάθε μεθοδολογία δείχνοντας ότι υπάρχει κοινωνικό-γνωστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση καθώς και έγινε σύγκριση μεταξύ των δύο μεθοδολογιών δείχνοντας ότι υπάρχουν πολλά κοινά σημεία στα αποτελέσματα τους αλλά και κάποιες σημαντικές διαφορές.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Μηχανική μάθηση, Επεξεργασία σήματος, Ιατρική πληροφορική

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, Γενικό Γραμμικό Μοντέλο, Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών, δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης, SPM12 και Group ICA

ABSTRACT

This diploma thesis deals with the study and analysis of a functional Magnetic Resonance Imaging experiment to social-cognitive deficits in normal aging. Moreover, it focuses on the development and investigation of mathematical approaches for modeling certain cerebral function mechanisms. In particular, one fMRI experiment is conducted by activating the human brain under conditions of false belief.

Advanced spatial processing techniques are applied to all collected data. In particular, fMRI images are realigned so as to remove movement artifact, normalized to transform the images into a certain template and smoothed by convolving the images with a Gaussian kernel of a specified width so as to suppress noise. The localization of activated brain regions is achieved through the use of appropriate regression models and statistical tests methods. The methods which were used to do statistical analysis were the General Linear Model (GLM) and the Independent Component Analysis (ICA).

Specifically, the experiment's participants were divided into two age groups, one of young adults and one of elderly persons. All participants were scanned using the functional Magnetic Resonance Imaging while being subjected to false belief techniques. The produced images were pre-processed using the aforementioned techniques, and were subjected to statistical analysis using the two aforementioned methodologies separately using the SPM12 toolbox and the Group ICA toolbox.

Finally the results gathered from the two age groups were compared, first individually using each methodology subsequently leading to the result that social-cognitive deficits exist in normal aging, and then between methodologies, which highlighted several common points in their results and underlined some key differences.

SUBJECT AREA: Machine learning, Signal Processing, Medicine informatics

KEYWORDS: functional Magnetic Resonance Imaging, General Linear Model, Independent Component Analysis, false-belief task, SPM12 and Group ICA

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Αφιερώνω την παρούσα εργασία στην οικογένειά μου και εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου για την υλική και την ηθική υποστήριξη που μου έχει προσφέρει καθώς και την ανεκτίμητη συμβολή της στις προσπάθειες, την εξέλιξη και τις επιλογές μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους βοήθησαν για να υλοποιηθεί αυτή η εργασία και ιδιαίτερα τους επιβλέποντες μου κ. Σέργιο Θεοδωρίδη, Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και κ. Χαρίλαο Γεωργίου, για τις οδηγίες και τις κατευθύνσεις που μου έδωσαν και τη συνεχή καθοδήγησή τους πάνω στο θέμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1.1 Η θεωρία του νου.....	13
1.2 Δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης.....	13
1.3 Εγκέφαλος και γνωστικές λειτουργίες.....	14
1.4 Η γήρανση του εγκεφάλου.....	14
1.5 Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.....	15
2. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ.....	19
2.1 Λήψη εικόνων Μαγνητικού Συντονισμού.....	19
2.2 Χρόνος χαλάρωσης.....	20
2.3 Από το MRI στο fMRI.....	22
2.4 Χρονικοί παράμετροι TR και TE.....	25
2.5 Κωδικοποίηση της εικόνας.....	26
2.6 Ο K-χώρος.....	27
2.7 Γέμισμα γραμμών του K-χώρου.....	28
2.8 Διαδικασία λήψης εικόνων.....	31
2.9 Block σχεδιασμός.....	31
2.10 Event related σχεδιασμός.....	32
2.11 Κλινικές εφαρμογές του fMRI.....	32
3. ΘΟΡΥΒΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟ-ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	34
3.1 Πηγές θορύβων.....	34
3.2 Προ-επεξεργασία.....	35
3.3 Διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών (slice timing correction).....	36

3.4 Διόρθωση κίνησης (realignment).....	36
3.5 Χωρική κανονικοποίηση (spatial normalization).....	38
3.6 Φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου (smoothing).....	38
4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ FMRI ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	39
4.1 Χρονοσειρές fMRI.....	39
4.2 Στατιστική ανάλυση των fMRI δεδομένων.....	41
4.3 General Linear Model.....	41
4.4 Independent Component Analysis (ICA).....	43
4.5 Κατόφλια ενεργοποίησης στο Στατιστικό Παραμετρικό Χάρτη (SPM).....	43
5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ GLM ΚΑΙ ΤΟΥ ICA ΣΤΟ FMRI.....	45
5.1 Το πείραμα της κοινωνικό-γνωστικής έλλειψης στη φυσιολογική γήρανσης.....	45
5.2 Πειραματική διαδικασία με χρήση του SPM12.....	46
5.3 Προ-επεξεργασία.....	48
5.4 Στατιστική ανάλυση με το GLM.....	50
5.5 Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες (SPM) του SPM12.....	52
5.6 Πειραματική διαδικασία με χρήση του Group ICA.....	53
5.7 Στατιστική ανάλυση με ICA.....	53
5.8 Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες του Group ICA.....	54
6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	56
6.1 Σύγκριση ηλικιακών ομάδων με το SPM12.....	56
6.2 Σύγκριση ηλικιακών ομάδων με το Group ICA.....	60
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	64
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ.....	65

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ - ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ - ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	66
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	67
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	73

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχεδίαση 1: Ταυτόχρονη εμφάνιση των T1 και T2 αποκαταστάσεων. Η T2 είναι πολύ γρηγορότερη της T1.....	22
Σχεδίαση 2: Διαδρομή διαδικασίας λήψης εικόνων MR [4].....	23
Σχεδίαση 3: Η καμπύλη της αντίδρασης BOLD (HRF).....	25
Σχεδίαση 4: Καθορισμός χρόνων (TR, TE) σε μια βασική ακολουθία παλμού.....	25
Σχεδίαση 5: Κ-χώρος.....	28
Σχεδίαση 6: Κ-χώρος.....	29
Σχεδίαση 7: Πλάτος σήματος ανάλογα με την κλίση του gradient κωδικοποίησης φάσης	30
Σχεδίαση 8: Τύποι πειράματος fMRI.....	32
Σχεδίαση 9: Διόρθωση του χρόνου λήψης των τομών.....	36
Σχεδίαση 10: οι εκτιμώμενες μετατοπίσεις για τις σειρές εικόνων ενός εθελοντή.....	37
Σχεδίαση 11: Οι εκτιμώμενες γωνίες περιστροφής για τις σειρές εικόνων ενός εθελοντή	38
Σχεδίαση 12: Οι κυματομορφές των τριών συνιστωσών που επιλέχτηκαν για το group των νέων.....	60
Σχεδίαση 13: Οι κυματομορφές των τριών συνιστωσών που επιλέχτηκαν για το group των ηλικιωμένων.....	60

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Παθολογία του εγκεφάλου.....	15
Εικόνα 2: Ανατομική Απεικόνιση Εγκεφάλου με MRI.....	16
Εικόνα 3: Λειτουργική Απεικόνιση Εγκεφάλου με MRI.....	16
Εικόνα 4: Μετατροπή K-χώρου σε 2D εικόνα.....	31
Εικόνα 5: Διόρθωση κίνησης.....	37
Εικόνα 6: Σχηματισμός χρονοσειράς fMRI.....	40
Εικόνα 7: Κατηγοριοποίηση μεθόδων ανάλυσης εικόνων fMR.....	41
Εικόνα 8: Βήματα προ-επεξεργασίας και στατιστικής ανάλυσης με GLM.....	42
Εικόνα 9: Το GLM στο fMRI.....	47
Εικόνα 10: Το GLM στο fMRI.....	48
Εικόνα 11: Σκαναρισμένος εγκέφαλος πριν και μετά την προ-επεξεργασία.....	49
Εικόνα 12: Το design matrix ενός από τους συμμετέχοντες.....	51
Εικόνα 13: Εγκεφαλική ενεργοποίηση για το ηλικιακό group των ηλικιωμένων με το SPM12.....	52
Εικόνα 14: Εγκεφαλική ενεργοποίηση για το ηλικιακό group των νέων με το SPM12.....	52
Εικόνα 15: Το GUI του Group ICA.....	53
Εικόνα 16: Παράδειγμα στο Group ICA που δείχνει 3 components μαζί.....	53
Εικόνα 17: ICA στο fMRI.....	53
Εικόνα 18: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των νέων (1).....	54
Εικόνα 19: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των νέων (2).....	54
Εικόνα 20: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των νέων (3).....	54
Εικόνα 21: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των ηλικιωμένων (1).....	55
Εικόνα 22: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των ηλικιωμένων (2).....	55
Εικόνα 23: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των ηλικιωμένων (3).....	55
Εικόνα 24: Οι κύριοι λοβοί του εγκεφάλου.....	56
Εικόνα 25: Η οβελιαία όψη της του group των νέων με το SPM12.....	57

Εικόνα 26: Η οβελιαία όψη της του group των ηλικιωμένων με το SPM12.....	57
Εικόνα 27: Η στεφαναία όψη του group των νέων με το SPM12.....	58
Εικόνα 28: Η στεφαναία όψη του group των ηλικιωμένων με το SPM12.....	58
Εικόνα 29: Η αξονική όψη του group των νέων με το SPM12.....	59
Εικόνα 30: Η στεφαναία όψη του group των ηλικιωμένων με το SPM12.....	59
Εικόνα 31: Η οβελιαία όψη της του group των νέων με το Group ICA (3 components)..	61
Εικόνα 32: Η οβελιαία όψη της του group των ηλικιωμένων με το Group ICA (3 components).....	61
Εικόνα 33: Η στεφαναία όψη του group των νέων με το Group ICA (3 components)....	62
Εικόνα 34: Η στεφαναία όψη του group των ηλικιωμένων με το Group ICA (3 components).....	62
Εικόνα 35: Η στεφαναία όψη του group νέων με το Group ICA (3 components).....	63
Εικόνα 36: Η στεφαναία όψη του group των ηλικιωμένων με το Group ICA (3 components).....	63

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η θεωρία του νου

Η ανάγνωση του νου (mind-reading) είναι η ικανότητα να αποδίδουμε νοητικές καταστάσεις σε άλλους, οι οποίες μας ερμηνεύουν τη συμπεριφορά τους ενώ ταυτόχρονα μας βοηθούν να προβλέψουμε τη μελλοντική τους συμπεριφορά καθώς και να κατανοήσουμε την επικοινωνία.

Η θεωρία του νου αναφέρεται στη δυνατότητα του ατόμου να συνάγει συμπεράσματα για τις νοητικές διεργασίες, τόσο τις δικές του όσο και των άλλων και να χρησιμοποιεί τα συμπεράσματά του, για να ερμηνεύσει, να κατανοήσει και να προβλέψει τη δική του συμπεριφορά, καθώς και τη συμπεριφορά των άλλων.

Οι βασικές προϋποθέσεις για την ανάπτυξη θεωρίας του νου είναι:

- ο διαχωρισμός μεταξύ των νοητικών διεργασιών και της πραγματικότητας,
- η ικανότητα να «διαβάζουμε» τη σκέψη του άλλου,
- η αναγνώριση εσφαλμένων αντιλήψεων,
- η αντίληψη κανόνων, όπως, «για να γνωρίζει κάποιος κάτι πρέπει να το έχει δει»
- η διαφοροποίηση μεταξύ ορθών και εσφαλμένων αντιλήψεων.

Η θεωρία του νου συνεπάγεται την κατανόηση αστείων/χιούμορ, την ενσυναίσθηση και την αντίληψη προσποίησης.

1.2 Δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης

Η ικανότητα του ανθρώπου να σχηματίζει νοητικές αναπαραστάσεις και να διαχωρίζει τις αντιλήψεις του από αυτές των άλλων αξιολογείται με δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης(False belief task). Οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης:

- a) αξιολογούν την ικανότητα του ανθρώπου να αναπαριστά τις πεποιθήσεις των άλλων για γεγονότα που συμβαίνουν, πχ. Sally-Ann test όπου βασίζονται στην κατανόηση ότι η αλλαγή στη θέση ενός αντικειμένου, εν αγνοία του ατόμου που θα κληθεί να το βρει, οδηγεί σε λανθασμένη πεποίθηση για το πού βρίσκεται αυτό το αντικείμενο: Μια κούκλα τοποθετεί τη μπάλα της σ' ένα καλάθι το οποίο σκεπάζει. Κατά την απουσία της, κάποιος μετακινεί τη μπάλα από το καλάθι σ' ένα κουτί και το σκεπάζει επίσης. Επιστρέφοντας η κούκλα, μη μπορώντας να δει πού βρίσκεται η μπάλα, έχει την εσφαλμένη πεποίθηση ότι βρίσκεται ακόμη στο καλάθι.

Ερωτήσεις: «Πού πιστεύει ότι βρίσκεται η μπάλα;» «Πού θα κοιτάξει για να βρει τη μπάλα;» Η δεύτερη ερώτηση απαιτεί ένα υψηλότερο επίπεδο εξαγωγής συμπεράσματος Ζητούμενο: Μπορεί ο άνθρωπος να κατανοήσει την εσφαλμένη πεποίθηση της κούκλας;

- b) αξιολογούν την ικανότητα του ανθρώπου να αναπαριστά τις ψευδείς πεποιθήσεις ενός ατόμου για κάτι που σκέφτεται κάποιος άλλος για τα γεγονότα που συμβαίνουν πχ. Κατανόηση της ειρωνείας:

- Η μητέρα μαγειρεύει το αγαπημένο φαγητό της Άννας.
- Η Άννα το αγνοεί.

- Μητέρα: «Ωραία λοιπόν, αυτό θα πει ευγένεια!»

Ερωτήσεις: «Είναι αληθινό αυτό που λέει η μητέρα της Άννας;» «Γιατί η μητέρα της Άννας το λέει αυτό;»

1.3 Εγκέφαλος και γνωστικές λειτουργίες

Οι γνωστικές λειτουργίες όπως η αντίληψη, η γλώσσα, η μνήμη, η σκέψη, η συνείδηση και η προσοχή συνδέονται με τα συστήματα του εγκεφάλου. Οι επιστήμονες έχουν επινοήσει διάφορα επίπεδα ανάλυσης και οργάνωσης για την κατανόηση και τη μελέτη του εγκεφάλου. Τα δομικά επίπεδα του εγκεφάλου αποτελούνται από:

Συστήματα: Ορισμένα συστήματα, όπως το οπτικό σύστημα, αντιστοιχούν σε αισθητηριακές ενότητες (modalities). Τα συστατικά στοιχεία αυτών των συστημάτων δεν είναι χωροθετημένα σε ξεχωριστά διαμερίσματα, αλλά είναι κατανομημένα σε όλο τον εγκέφαλο και συνδέονται με μακρινούς ινώδεις συνδέσμους (fiber tracts)

Τοπογραφικοί χάρτες: μια οργανωτική αρχή στο εσωτερικό πολλών αισθητικών και κινητικών συστημάτων. Πχ., οι νευρώνες στις οπτικές περιοχές του εγκεφάλου, όπως η V1, είναι τοποθετημένοι τοπογραφικά, με την έννοια ότι παρακείμενοι νευρώνες έχουν παρακείμενα οπτικά δεκτικά πεδία, και όλοι μαζί συνθέτουν ένα χάρτη του αμφιβληστροειδούς

Στιβάδες – στήλες: είναι οριζόντιες διατάξεις νευρώνων συντονισμένες με άλλες στιβάδες, και μια συγκεκριμένη στιβάδα υπόκειται σε ένα εξαιρετικά κανονικό μοντέλο του προς τα πού προβάλλει και από πού δέχεται προβολές.

Τοπικά δίκτυα :Ένα κυβικό εκατοστό φλοιώδους ιστού περιέχει περίπου 105 νευρώνες και περίπου 109 συνάψεις, που η μεγάλη πλειοψηφία τους προκύπτει από κύτταρα που βρίσκονται στο φλοιό. Αυτά τα τοπικά δίκτυα είναι πολύ δύσκολο να μελετηθούν λόγω της πολυπλοκότητας της περιπεπλεγμένης μάζας αξόνων, συνάψεων και δενδριτών που λέγεται νευροπίλημα.

Νευρώνες: στοιχειώδης μονάδα επεξεργασίας στο νευρικό σύστημα

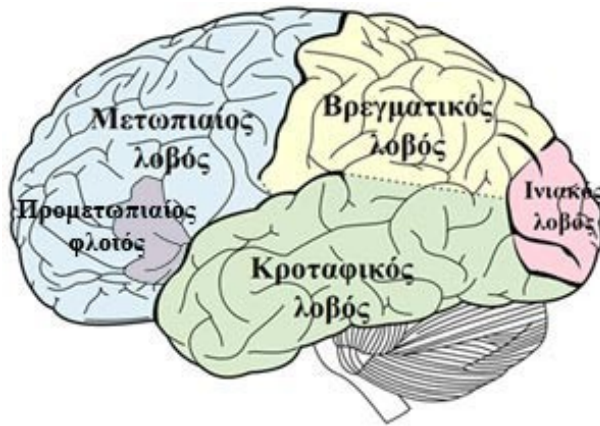
Συνάψεις: είναι οι κυρίως πύλες μέσω των οποίων οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους και συνίστανται σε εξειδικευμένες προσυναπτικές δομές που απελευθερώνουν νευροχημικές ουσίες και σε μετασυναπτικές δομές που υποδέχονται αυτές τις ουσίες και αντιδρούν σε αυτές.

Μόρια: οι μεμβράνες που προστατεύουν τους νευρώνες σχηματίζουν συνδέσμους (associations) ακέραιες μεμβρανικές πρωτεΐνες (membrane proteins) και άλλα μόρια.

1.4 Η γήρανση του εγκεφάλου

Η διαδικασία της γήρανσης του ανθρώπου επηρεάζει την φυσιολογική εγκεφαλική δραστηριότητα και αλλάζει την εγκεφαλική ανταπόκριση στα ερεθίσματα που δέχεται. Οι αλλαγές απορρέουν από την μείωση του αριθμού των νευρώνων αλλά και από γενικότερες αλλαγές στη παθολογία του εγκεφάλου. Η παθολογία αυτή μας υποδηλώνει ότι οι μετωπιαίοι και οι κροταφικοί λοβοί του εγκεφάλου είναι πιο επηρεασμένοι από τους βρεγματικούς λοβούς, με αποτέλεσμα τη συρρίκνωση μεγάλων νευρώνων και την αύξηση του αριθμού των μικρών νευρώνων και των νευρογλοίων. Όπως θα δούμε και στο πειραματικό κομμάτι της παρούσας εργασίας η σύγκριση των δύο ηλικιακών ομάδων που μελετήσαμε μας έδειξε ότι η ενεργοποίηση του εγκεφάλου

στους μετωπιαίους και τους κροταφικούς λοβούς της ηλικιωμένης ομάδας είναι μικρότερη από αυτή της νεότερης, ενώ στους βρεγματικούς λοβούς παραμένει ίδια. Ο μειωμένος όγκος του φλοιού μας δείχνει πως υπάρχει άμεση συσχέτιση της ηλικίας και της απώλειας νευρώνων. Η γενική αιτία της γήρανσης του εγκεφάλου μπορεί να είναι η μείωση της ροής αίματος στον εγκέφαλο.



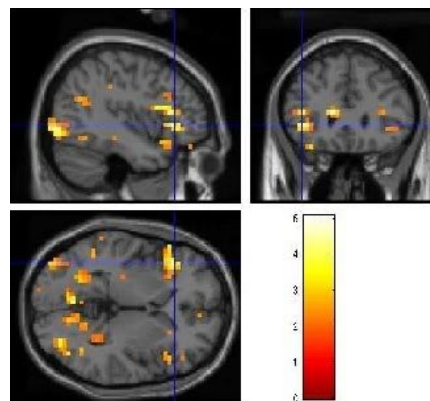
Εικόνα 1: Παθολογία του εγκεφάλου

1.5 Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Μία από τις πιο γνωστές μεθόδους εγκεφαλικής απεικόνισης (brain imaging) είναι το fMRI (functional Magnetic resonance imaging ή Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού). Το fMRI χρησιμοποιείται τόσο για έρευνες σχετικά με τις λειτουργίες του εγκεφάλου, όσο και ως μέθοδος απεικόνισης για τους εγκεφάλους ασθενών ή ατόμων με ψυχικές διαταραχές. Με τον όρο “λειτουργική απεικόνιση” εννοούμε πως με την μέθοδο αυτή είμαστε σε θέση να απεικονίσουμε τις περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες ενεργοποιούνται σε κάποιο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (πχ. κατά τη διάρκεια παρατήρησης ενός βίντεο). Αυτού του είδους η απεικόνιση διαφέρει σημαντικά από την λεγόμενη “ανατομική απεικόνιση”(MRI) του εγκεφάλου η οποία μας δείχνει απλά τη δομή/μορφή του εγκεφάλου και όχι τα επίπεδα ενεργοποίησής των διάφορων περιοχών κάθε δεδομένη στιγμή. Στην πραγματικότητα βεβαίως μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το fMRI τόσο για λειτουργική απεικόνιση, όσο και για ανατομική, χάρη στις διαφορετικού τύπου μετρήσεις που μας επιτρέπει να κάνουμε. Θα μπορούσαμε να παρομοιάσουμε την ανατομική απεικόνιση με τις γνωστές σε όλους μας ακτινογραφίες (ακτίνες Χ), οι οποίες μας επιτρέπουν να δούμε την δομή των οστών.



Εικόνα 2: Ανατομική Απεικόνιση Εγκεφάλου με MRI



Εικόνα 3: Λειτουργική Απεικόνιση Εγκεφάλου με MRI

Η τεχνική του fMRI βασίζεται στο γεγονός πως οι νευρώνες -όπως όλα τα κύτταρα του σώματός μας χρειάζονται ενέργεια για να λειτουργήσουν. Έτσι, όταν θέλουμε να κάνουμε κάποια συγκεκριμένη πράξη, όπως πχ. να μιλήσουμε, να πιάσουμε ένα αντικείμενο ή να ψάξουμε κάτι στο οπτικό μας πεδίο, οι νευρώνες που βρίσκονται στην περιοχή του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνη για αυτού του είδους τις ενέργειες ενεργοποιούνται. Αυτό σημαίνει πως ζητάνε αυτόματα επιπλέον αίμα, ώστε να αναπληρώσουν την ενέργεια που χάσανε κατά την ενεργοποίησή τους. Το αίμα μεταφέρεται σε αυτές τις περιοχές και το fMRI είναι σε θέση να μετρήσει την αύξηση στην ροή του αίματος (και άρα και την έκταση της ενεργοποίησης). Για να κάνει αυτού του είδους την μέτρηση το fMRI χρησιμοποιεί δύο μαγνητικά πεδία στα οποία εκτίθεται ο ασθενής (ή το υποκείμενο της έρευνας). Από τη δεκαετία του 1890, χάρη στον Sherrington ήταν γνωστό ότι αλλαγές στην αιμοδυναμική του εγκεφάλου συνδέονται στενά με τη νευρωνική δραστηριότητα. Οι νευρώνες καταναλώνουν το οξυγόνο που μεταφέρουν οι αιμοσφαιρίνες των ερυθροκυττάρων από γειτονικά τριχοειδή αγγεία. Η τοπική αντίδραση σε αυτή την κατανάλωση οξυγόνου είναι μια αύξηση της ροής αίματος στις περιοχές αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας, που συμβαίνει με καθυστέρηση περίπου 1-5 δευτερόλεπτα. Αυτή η αιμοδυναμική απόκριση γίνεται μέγιστη μετά τα 4-5 δευ/τερόλεπτα και στη συνέχεια επιστρέφει στην φυσιολογική τιμή (συχνά ξεπερνώντας την ελαφρώς). Αυτή η απόκριση έχει ως συνέπεια τοπικές αλλαγές στις σχετικές συγκεντρώσεις οξυαιμοσφαιρίνης και δεοξυαιμοσφαιρίνης, και αλλαγή του όγκου του αίματος στην περιοχή μαζί με αυτή την αύξηση ροής. Η αιμοσφαιρίνη είναι διαμαγνητικό υλικό όταν είναι οξυγονωμένη, ενώ είναι παραμαγνητικό υλικό όταν αποξυγονωθεί. Το σήμα μαγνητικού συντονισμού του αίματος αλλάζει επομένως ελαφρώς ανάλογα με το επίπεδο οξυγόνωσης. Αυτά τα διαφορετικά σήματα μπορούν να ανιχνευθούν με χρήση κατάλληλης ακολουθίας παλμών Πυρηνικού Συντονισμού (ΠΣ) ως αυτό που ονομάζεται αντίθεση BOLD (Blood-oxygen-level dependent ή εξαρτώμενη από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος). Υψηλότερο σήμα BOLD προκύπτει από μείωση της συγκέντρωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης εφόσον σ' αυτή την περίπτωση η μαγνητική επιδεκτικότητα είναι πιο κοντά στη μαγνητική επιδεκτικότητα του ιστού. Συλλέγοντας δεδομένα σε ένα τομογράφο πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (MRI) με παραμέτρους ευαίσθητες στην επιδεκτικότητα μπορούν να μετρηθούν αλλαγές στο σήμα BOLD. Αυτές οι αλλαγές εξαρτώνται τόσο από την αλλαγή στον εγκεφαλική ροή αίματος όσο και στην κατανάλωση οξυγόνου. Η ακριβής σχέση ανάμεσα στη δραστηριότητα μεμονωμένων νευρώνων και στο σήμα BOLD είναι αντικείμενο της

τρέχουσας μελέτης. Γενικά, αλλαγές στο σήμα BOLD συσχετίζονται καλά με αλλαγές της ροής αίματος. Πολλές μελέτες την τελευταία δεκαετία έχουν καταδείξει την σύνδεση ανάμεσα στην ροή αίματος και στο ρυθμό μεταβολισμού. Η παροχή αίματος είναι κατάλληλα ρυθμισμένη τόσο χωρικά(spatial) όσο και χρονικά(temporal) ώστε να παρέχει τα θρεπτικά στοιχεία του εγκεφαλικού μεταβολισμού. Γίνεται σημαντική έρευνα για να βρεθεί μια πιο άμεση σχέση ανάμεσα στην παροχή αίματος και στις νευρωνικές εισόδους/εξόδους που μπορεί να σχετίζονται με παρατηρούμενη ηλεκτρική δραστηριότητα και μοντέλα νευρωνικών κυκλωμάτων [6] [12].

Χάρη στο fMRI είμαστε πλέον σε θέση να έχουμε μια σχετικά λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου η οποία είναι αρκετά καλή ώστε οι ειδικοί να μπορέσουν να βγάλουν συμπεράσματα σχετικά με ποιες εγκεφαλικές περιοχές σχετίζονται με συγκεκριμένες δραστηριότητες ή δυσλειτουργίες. Δυστυχώς δεν είμαστε σε θέση να έχουμε απεικόνιση σε νευρωνικό επίπεδο, αλλά κάτι τέτοιο μπορεί να επιτευχθεί με άλλες μεθόδους. Τα αποτελέσματα του BOLD μετρώνται με τη χρήση ογκομετρικής λήψης εικόνων με αντίθεση σταθμισμένη με βάση τις παραμέτρους χαλάρωσης T2 και T2*. Οι εικόνες αυτές έχουν μέτρια ανάλυση. Λαμβάνονται κάθε 1-4 δευτερόλεπτα και κάθε ογκοστοιχείο(voxel) της εικόνας έχει μέγεθος 2-4 χιλιοστά σε κάθε ακμή. Πρόσφατες προόδους στην τεχνική, με χρήση υψηλότερων μαγνητικών πεδίων και πολυκαναλικών ανιχνευτών ραδιοκυμάτων έχουν ανεβάσει την χωρική διακριτικότητα στο επίπεδο του χιλιοστού. 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.

Η λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου αποτελεί έναν τύπο σάρωσης του εγκεφάλου και περιλαμβάνει την μέτρηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Η τεχνική που εφαρμόζεται για την μέτρηση αυτή εξαρτάται από την τεχνολογία απεικόνισης που χρησιμοποιείται. Ανεξάρτητα από το είδος της τεχνολογίας ο σαρωτής παράγει έναν χάρτη της περιοχής που σαρώνεται, ο οποίος αναπαρίσταται με ογκοστοιχεία (voxels). Κάθε voxel τυπικά αναπαριστά την δραστηριότητα μιας συγκεκριμένης συντεταγμένης σε τρισδιάστατο χώρο. Το ακριβές μέγεθος ενός voxel κυμαίνεται ανάλογα με το είδος της χρησιμοποιούμενης τεχνολογίας (σε fMRI συνήθως αναπαριστούν έναν όγκο 27 mm³, δηλαδή έναν κύβο με μήκος ακμών 3 mm).

Η μέθοδος του fMRI, λόγω της καλής χωρικής ανάλυσης της(spatial resolution), σε σχέση με άλλες μεθόδους όπως το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα(EEG), χρησιμοποιείται ευρέως παγκοσμίως από όλα τα μεγάλα ερευνητικά κέντρα. Στα μεγάλα θετικά της τεχνικής αυτής πρέπει να συμπεριλάβουμε το γεγονός πως η μέθοδος αυτή κατατάσσεται στις λεγόμενες “μη επεμβατικές(non-invasive)” μεθόδους, το οποίο σημαίνει πως δεν απαιτεί να δώσουμε στον ασθενή κάποιες ουσίες, να τον τρυπήσουμε με βελόνες ή να του κάνουμε οπδήποτε πριν την έναρξη της διαδικασίας, οπότε μπορούν να γίνονται πειράματα χωρίς κίνδυνο ακτινοβολίας για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Στα αρνητικά της είναι η κακή χρονική ανάλυση(temporal resolution) και το ότι τα σήματα BOLD σχετίζονται περισσότερο με την νευρωνική είσοδο της περιοχής παρά με την έξοδό της (προβολή). Θα μπορούσε επομένως να εντοπιστεί σήμα BOLD σε μια περιοχή, ακόμα και χωρίς την πυροδότηση νευρώνα στην περιοχή.

Το άτομο απλά ξαπλώνει σε ένα κρεβάτι, στερεώνεται ώστε να αποφευχθούν οι κινήσεις του κεφαλιού (επειδή μεγάλες κινήσεις δημιουργούν πρόβλημα στην σωστή εξαγωγή των απεικονίσεων) και μπαίνει μέσα στον μαγνητικό θάλαμο. Φυσικά το fMRI δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα που έχουν βηματοδότη ή άλλες ηλεκτρονικές συσκευές πάνω τους ή σε άτομα που έχουν κάποια μεταλλικά εμφυτεύματα. Στους μεν πρώτους, ακόμη και το να εισέλθουν στο δωμάτιο είναι σίγουρο πως θα διαταράξει την ομαλή λειτουργία των συσκευών τους, ενώ όσοι έχουν μεταλλικά εμφυτεύματα δεν

ενδείκνυται να μπουν στον μαγνητικό θάλαμο μιας και τα μαγνητικά πεδία θα ασκήσουν τεράστια έλξη στα εμφυτεύματα, με αποτέλεσμα τον τραυματισμό των ασθενών. Για επιπλέον ασφάλεια στα περισσότερα (αν όχι σε όλα) τα εργαστήρια fMRI απαγορεύεται να σκαναριστούν άτομα με τατουάζ, ιδιαίτερα δε αν το έχουν κάνει σε κάποια “επικίνδυνη χώρα”, όπου χρησιμοποιούν ρινίσματα σιδήρου στο μείγμα για το μελάνι, τα οποία λόγω της συνεχούς κίνησής τους βάσει των μαγνητικών πεδίων θα προκαλέσουν αύξηση της θερμοκρασίας στην συγκεκριμένη περιοχή και ίσως έχουν ως αποτέλεσμα την δημιουργία εγκαύματος. Πέρα από τέτοιου είδους περιορισμούς που οι περισσότεροι σχετίζονται με την ύπαρξη του μαγνητικού πεδίου στο fMRI scanner, το fMRI είναι ένα μηχάνημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το σύνολο του πληθυσμού χωρίς κάποια ιδιαίτερα προβλήματα.

Η αποτελεσματική χρήση του fMRI απαιτεί καλές γνώσεις από διαφορετικές επιστήμες. Οι διεπιστημονικές γνώσεις αφορούν γνώσεις:

- a) φυσικής: για τις βασικές αρχές του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού, την απεικόνιση και την ερμηνεία του σήματος,
- b) ψυχολογίας: Όλα σχεδόν τα πειράματα με fMRI είναι γνωσιοψυχολογικά, γνωσιακά ψυχοφυσιολογικά και ψυχοφυσικά πειράματα στα οποία ο τομογράφος χρησιμοποιείται για λήψη επιπλέον δεδομένων μαζί με συμπεριφορικά δεδομένα και ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα,
- c) νευροανατομίας: Για την συσχέτιση των απεικονιζόμενων με τα ήδη γνωστά νευροανατομικά δεδομένα,
- d) στατιστικής: Για την σωστή ερμηνεία των δεδομένων και τον αποκλεισμό λάθους διαγνώσεων και
- e) ηλεκτροφυσιολογίας: Γνώση της συμπεριφοράς των νευρώνων από ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές - συσχετισμός με υπάρχουσες γνώσεις για τη συμπεριφορά νευρώνων.

Η τεχνική fMRI προσφέρει λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους ειδικούς για να βγάλουν συμπεράσματα σχετικά με το ποιες εγκεφαλικές περιοχές σχετίζονται με συγκεκριμένες δραστηριότητες ή δυσλειτουργίες. Παρόλα αυτά δεν παρέχει απεικόνιση σε νευρωνικό επίπεδο. Ο χρόνος λήψης των εικόνων fMR είναι μικρός, ταχύτητα η οποία κρίνεται ικανοποιητική για κλινικές εφαρμογές αλλά είναι μάλλον ανεπαρκής για διάφορα πειράματα τα οποία χρειάζονται μεγαλύτερη χρονική ακρίβεια. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των εικόνων fMR είναι ότι δεν απαιτείται έγχυση ραδιοφαρμάκων στον ασθενή. Στα μειονεκτήματα της τεχνικής fMRI ανήκουν το υψηλό κόστος και το ότι προϋποθέτει ότι ο ασθενής παραμένει ακίνητος κατά την όλη διαδικασία προκειμένου να δώσει «καθαρές» εικόνες.

2. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

2.1 Λήψη εικόνων Μαγνητικού Συντονισμού

Ο εξεταζόμενος τοποθετείται εντός ισχυρού μαγνητικού πεδίου (τουλάχιστον 1.5 Tesla-15.000 φορές ισχυρότερο από το μαγνητικό πεδίο της γής). Υπό αυτές τις συνθήκες οι πυρήνες υδρογόνου του σώματος (που βρίσκονται σχεδόν σε όλες τις ενώσεις-νερό, λίπος και άλλες οργανικές ενώσεις) προσανατολίζονται παράλληλα ως προς της μαγνητικές γραμμές του πεδίου και εκτελούν μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor). Η συχνότητα αυτή είναι χαρακτηριστική για κάθε άτομο. Η ποσότητα γ είναι ίση με το λόγο της μαγνητικής ροπής εξ' αιτίας του spin προς τη στροφορμή λόγω spin.

Η ιδιοστροφορμή (spin) είναι μια ιδιότητα όπως η μάζα και το φορτίο που έχουν όλα τα στοιχειώδη σωματίδια που αποτελούν τα δομικά συστατικά της ύλης. Ενώ η μάζα σχετίζεται με τα βαρυτικά πεδία και το φορτίο με τα ηλεκτρικά πεδία το spin σχετίζεται με τα μαγνητικά πεδία. Μπορούμε να φανταστούμε ότι το spin προκύπτει λόγω της περιστροφής του σωματιδίου γύρω από κάποιον άξονα, αν και αυτή η εικόνα δεν αντιστοιχεί με ακρίβεια στην παράξενη κβαντική πραγματικότητα της ύλης στις υποατομικές κλίμακες. Αποτελεί ωστόσο μία αρκετά καλή βοηθητική εικόνα πάνω στην οποία μπορούν να περιγραφούν πιο σύνθετες έννοιες όπως ο μαγνητικός συντονισμός.

Τα spins [1] επειδή είναι κβαντικά μεγέθη δεν εμφανίζονται σε συνεχείς ποσότητες, αλλά πάντα ως ακέραια πολλαπλάσια του 1/2. Η μαγνητική τομογραφία [2] [3] σχετίζεται με το spin του πυρήνα του υδρογόνου δηλαδή το πρωτόνιο. Το spin 1 του πρωτονίου μπορεί έχει μόνο δυο δυνατές τιμές: $I=1/2$ και $I=-1/2$. Όλα τα πρωτόνια λόγω της ιδιοπεριστροφής τους (spin) και του θετικού τους φορτίου συμπεριφέρονται σαν μικροί μαγνήτες . Η δύναμη ενός μαγνήτη χαρακτηρίζεται από τη μαγνητική του ροπή που στην περίπτωση ενός φυσικού μαγνήτη είναι ανάλογη με την ισχύ των πόλων του και την μεταξύ τους απόσταση. Στην περίπτωση του περιστρεφόμενου πρωτονίου ο ισοδύναμος (ηλεκτρο)μαγνήτης προκύπτει από ένα υποθετικό βρόγχο ρεύματος που δημιουργεί το περιστρεφόμενο φορτίο του. Η μαγνητική ροπή M σε αυτή την περίπτωση είναι ανάλογη με την ένταση του ρεύματος που διαρρέει το βρόγχο, ή ισοδύναμα με την ταχύτητα περιστροφής του θετικού φορτίου ή ισοδύναμα με την ιδιοστροφορμή (spin) I του πρωτονίου. Η αναλογία αυτή εκφράζεται με τη σχέση:

$$M = \gamma I \hbar / 2\pi$$

όπου \hbar είναι η σταθερά του Planck ($\hbar=6.62 \times 10^{-34} \text{Js}$). Η σταθερά αναλογίας γ ονομάζεται γυρομαγνητικός λόγος και για το πρωτόνιο έχει την τιμή 42.6 MHz/T. Η σχέση ισχύει όχι μόνο για το πρωτόνιο (πυρήνα υδρογόνου) αλλά και για οποιαδήποτε άλλο στοιχειώδες σωματίδιο, ή ακόμα και για σύνθετα σωματίδια όπως οι ατομικοί πυρήνες. Στην περίπτωση των ατομικών πυρήνων το πυρηνικό spin υπολογίζεται από τα επιμέρους spins των συστατικών τους νουκλεονίων. Αποδεικνύεται ότι για να έχει ένας πυρήνας spin διαφορετικό του μηδενός πρέπει να έχει περιττό αριθμό πρωτονίων ή/και νετρονίων.

Κατά την διάρκεια της εξέτασης τα πηνία ραδιοσυχνότητας του μαγνητικού τομογράφου εκπέμπουν RF (ραδιοκύματα) με συχνότητα ίση με αυτή της περιστροφής των πυρήνων (συχνότητα Larmor). Οι πυρήνες απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια και αλλάζει η κατάσταση περιστροφής τους. Μετά από την διέγερση με παλμούς RF, ενώ οι τροχιές μεταπίπτουν στην αρχική τους κατάσταση, 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 σήμα αυτό φθίνει με την πάροδο του χρόνου και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (Free Induction Decay). Έπειτα με την εφαρμογή μετασχηματισμού Fourier στο FID (σήμα στο πεδίο του χρόνου) λαμβάνουμε το σήμα στην τελική του μορφή, δηλαδή στο πεδίο των συχνοτήτων.

Κατά την εκτέλεση εξετάσεων MRI ο χωρικός προσδιορισμός των λαμβανόμενων σημάτων γίνεται με την υπέρθεση βαθμιδωτών μαγνητικών πεδίων τα οποία αλλάζουν τοπικά την ισχύ του κύριου πεδίου με αποτέλεσμα την μικρή αλλαγή στην συχνότητα συντονισμού των πυρήνων υδρογόνου. Με αυτό τον τρόπο και την εκπομπή RF παλμών με συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων διεγείρονται συγκεκριμένες περιοχές και μπορεί να προσδιορισθεί η θέση τους με βάση τις διαφορές στην συχνότητα και στον ρυθμό περιστροφής των πρωτονίων [9].

2.2 Χρόνος χαλάρωσης

Τα διεγερμένα πρωτόνια αλληλεπιδρώντας με το περιβάλλον αποδίδουν την επιπλέον ενέργεια σε αυτό υπό μορφή θερμότητας και επιστρέφουν στην κατάσταση ισορροπίας. Η αποκατάσταση της μαγνήτισης στην τιμή ισορροπίας ακολουθεί τη σχέση:

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

όπου M_z είναι η διαμήκης μαγνήτιση τη χρονική στιγμή t , M_0 η διαμήκης μαγνήτιση στην κατάσταση ισορροπίας και T_1 ο χαρακτηριστικός χρόνος αποκατάστασης ιδιοπεριστροφής-πλέγματος (spin-lattice relaxation time). Η παραπάνω σχέση προϋποθέτει ότι η μαγνήτιση τη χρονική στιγμή $t=0$ είναι μηδέν (γωνία νέυσης 90°). Η γραφική της παράσταση δίνεται. Ο χαρακτηριστικός χρόνος αποκατάστασης T_1 εξαρτάται από την ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και τις τυχαίες μοριακές κινήσεις στο περιβάλλον των πρωτονίων. Οι κινήσεις αυτές δημιουργούν χρονικές και τοπικές διακυμάνσεις του μαγνητικού πεδίου. Όταν οι διακυμάνσεις αυτές γίνονται κοντά στην συχνότητα συντονισμού (Larmor) τότε επάγονται πιο εύκολα μεταβάσεις διεγερμένων πρωτονίων στην κατάσταση ισορροπίας και μειώνεται ο χρόνος T_1 . Αντίθετα όταν οι τοπικές διακυμάνσεις του μαγνητικού πεδίου είναι πιο αργές ή πιο γρήγορες από την συχνότητα συντονισμού τότε ο χρόνος αποκατάστασης T_1 αυξάνει. Για παράδειγμα μικρά μόρια όπως το νερό κινούνται πολύ γρήγορα και δεν προλαβαίνουν τα διεγερμένα πρωτόνια να αποδώσουν την ενέργεια των ραδιοπαλμών στο περιβάλλον με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν μεγάλο T_1 . Αντίθετα οι τυχαίες κινήσεις των μεγαλομορίων ή μορίων νερού δεσμευμένων από μεγαλομόρια γίνονται με συχνότητες πιο κοντά στην συχνότητα συντονισμού και έτσι η μετάβαση ενέργειας στο περιβάλλον είναι πιο αποτελεσματική και ο χρόνος αποκατάστασης T_1 μικρότερος. Ο χρόνος αποκατάστασης εξαρτάται από τη θερμοκρασία και το μαγνητικό πεδίο. Αύξηση της θερμοκρασίας προκαλεί πιο γρήγορες κινήσεις και συνήθως διευκολύνει την μετάβαση στη κατάσταση ισορροπίας μειώνοντας τον χρόνο T_1 . Αντίθετα αύξηση του μαγνητικού πεδίου προκαλεί αύξηση της συχνότητας Larmor προς περιοχές συχνοτήτων όπου συνήθως δεν υπάρχει αρκετή συνεισφορά από το θόρυβο του περιβάλλοντος με αποτέλεσμα τη μείωση της πιθανότητας μετάβασης στην ισορροπία και συνεπώς αύξηση του T_1 . Η παράμετρος T_1 ονομάζεται και χρόνος επιμήκους μαγνητικής αποκατάστασης η οποία εκφράζει τον χρόνο που απαιτείται για την επίτευξη του 63% της αρχικής επιμήκους μαγνήτισης (εικόνα 4).

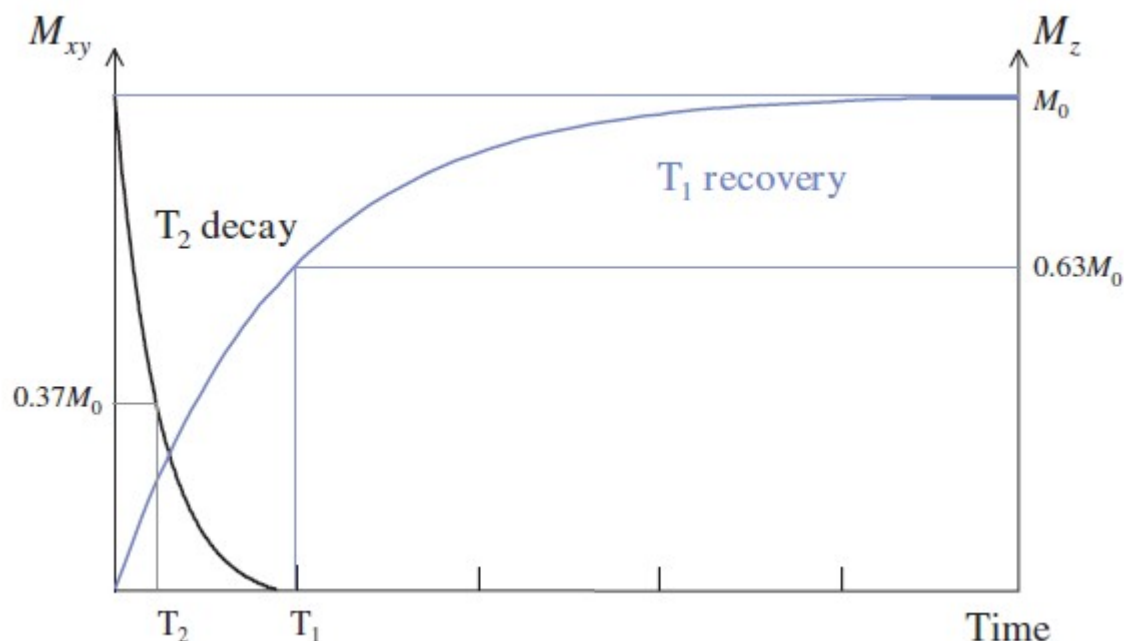
Ο δεύτερος μηχανισμός απώλειας σήματος σχετίζεται με τον αποσυγχρονισμό της μετάπτωσης των διεγερμένων πρωτονίων όσο αυτά περιστρέφονται στο εγκάρσιο επίπεδο. Αμέσως μετά την εκτροπή των spin από τον ραδιοπαλμό περιστρέφονται όλα

μαζί στο εγκάρσιο επίπεδο με την ίδια φάση (= ίδια γωνία) και το επαγόμενο σήμα είναι ισχυρό. Με την πάροδο του χρόνου όμως τα πρωτόνια αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και έτσι δημιουργούνται τοπικές, τυχαίες διακυμάνσεις του μαγνητικού πεδίου με αποτέλεσμα να δημιουργούνται διαφορές φάσης (= άλλα καθυστερούν και άλλα προπορεύονται) και η εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} να φθίνει σύμφωνα με τη σχέση:

$$M_{xy} = M_0 e^{-t/T2}$$

όπου M_{xy} είναι η εγκάρσια μαγνήτιση στο χρόνο t , M_0 η εγκάρσια μαγνήτιση αμέσως μετά την εφαρμογή του ραδιοπαλμού και $T2$ ο χαρακτηριστικός χρόνος αποκατάστασης ιδιοπεριστροφής-ιδιοπεριστροφής (spin-spin relaxation time). Είναι προφανές ότι σε υλικά με μικρά ευκίνητα μόρια που τα spins αλληλεπιδρούν ασθενώς (π.χ. υγρά) ο χρόνος $T2$ θα είναι μεγάλος αφού οι τοπικές διακυμάνσεις του μαγνητικού πεδίου θα είναι πολύ σύντομες και συνακόλουθα οι απώλειες φάσης θα είναι μικρές. Αντίθετα για τα μεγάλα, δυσκίνητα μόρια που αλληλεπιδρούν ισχυρά και για πολύ χρόνο (π.χ. στερεά) ή για τα μόρια του νερού που είναι δεσμευμένα σε αυτά ο χρόνος $T2$ θα είναι μικρός. Η $T2$ ονομάζεται και χρόνος εγκάρσιας μαγνητικής αποκατάστασης και ορίζεται ως ο χρόνος που απαιτείται ώστε η εγκάρσια μαγνήτιση να μειωθεί στο 37% της αρχικής της τιμής (σχήμα 1).

Εκτός από τις ανομοιογένειες που ήδη περιγράφηκαν (εσωτερικές) και που οφείλονται στην τυχαία θερμική κίνηση του δείγματος, συνυπάρχουν ανομοιογένειες του κύριου μαγνητικού πεδίου (εξωτερικές) που συνεισφέρουν και αυτές στην απώλεια της συνοχής της φάσης μεταξύ των πρωτονίων. Οι ανομοιογένειες είναι περιοχές με μαγνητικό πεδίο που δεν αντιστοιχούν στην εξωτερικού μαγνητικού πεδίου (B_0). Μερικές περιοχές έχουν ελαφρώς μεγαλύτερη ένταση μαγνητικού πεδίου από το κύριο μαγνητικό πεδίο, ενώ άλλες περιοχές έχουν ένταση μαγνητικού πεδίου ελαφρώς μεγαλύτερη από το κύριο μαγνητικό πεδίο. Επομένως, όταν ένας πυρήνας περάσει από μια ανομοιογενή περιοχή με μεγαλύτερη ένταση μαγνητικού πεδίου, η συχνότητα μετάπτωσης του πυρήνα αυξάνεται. Αντίστοιχα, συμβαίνει και με τους πυρήνες που περνάνε από μια ανομοιογενή περιοχή με μικρότερη ένταση πεδίου, δηλαδή η συχνότητα μετάπτωσης του πυρήνα μειώνεται. Η σχετική αυτή επιτάχυνση και επιβράδυνση, ως συνέπεια των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου και των διαφοροποιήσεων στη συχνότητα μετάπτωσης σε βασικούς ιστούς προκαλεί άμεση απώλεια φάσης των σπιν των πυρήνων, καθώς και εξασθένιση σήματος. Η εξασθένιση του σήματος σε αυτή την περίπτωση περιγράφεται από μια διαφορετική χρονική σταθερά, την $T2^*$ ($T2$ star). Ο $T2^*$ είναι σημαντικά μικρότερος από τον $T2$.



Σχεδίαση 1: Ταυτόχρονη εμφάνιση των T_1 και T_2 αποκαταστάσεων. Η T_2 είναι πολύ γρηγορότερη της T_1

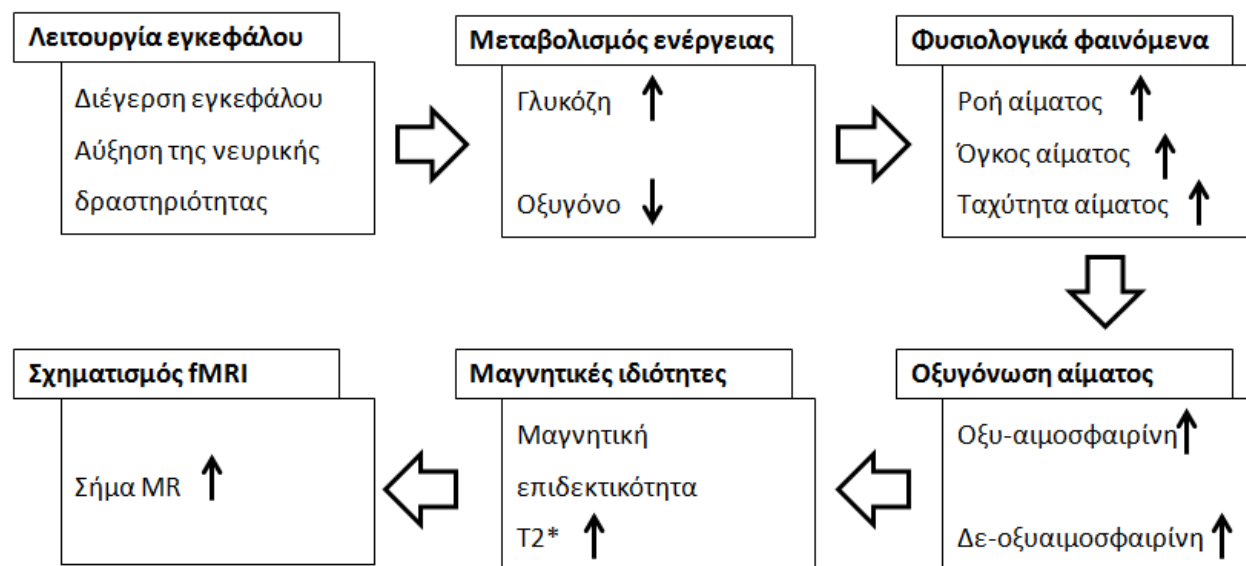
2.3 Από το MRI στο fMRI

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μία τεχνική παρατήρησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Λειτουργεί εντοπίζοντας τις αλλαγές στην οξυγόνωση και την κυκλοφορία του αίματος, οι οποίες συμβαίνουν ως αποτέλεσμα της δραστηριότητας των νευρών. Όταν μία περιοχή του εγκεφάλου είναι περισσότερο ενεργή από κάποια άλλη, καταναλώνει περισσότερο οξυγόνο προκειμένου να ανταποκριθεί στις υψηλότερες απαιτήσεις κυκλοφορίας αίματος. Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης του εγκεφάλου, οι οποίοι δείχνουν ποιες περιοχές συμμετέχουν σε μία συγκεκριμένη νοητική διαδικασία.

Το οξυγόνο παρέχεται στους νευρώνες μέσω της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια που διέρχονται από τα τριχοειδή αγγεία. Όταν αυξηθεί η δραστηριότητα των νευρώνων υπάρχει αυξημένη ανάγκη για οξυγόνο και ως αποτέλεσμα αυξάνεται η κυκλοφορία του αίματος στις συγκεκριμένες περιοχές. Η αιμοσφαιρίνη είναι διαμαγνητική όταν οξυγονώνεται (δηλαδή δημιουργεί ηλεκτρικό πεδίο αντίθετο προς το επιβαλλόμενο), αλλά παραμαγνητική όταν αποξυγονώνεται (δηλαδή παρουσιάζει μαγνητικές ιδιότητες με την επιβολή μαγνητικού πεδίου προσαρμοζόμενη σε αυτό). Η διαφορά στις μαγνητικές ιδιότητες οδηγεί σε μικρές διαφοροποιήσεις στο μαγνητικό σήμα που λαμβάνεται από το αίμα, οι οποίες εξαρτώνται από το βαθμό οξυγόνωσης. Αφού η οξυγόνωση του αίματος μεταβάλλεται σύμφωνα με τα επίπεδα νευρικής δραστηριότητας, οι προκύπτουσες διαφορές μπορούν να αξιοποιηθούν για τον εντοπισμό της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Για το λόγο αυτό, η τεχνική αυτή καλείται εξαρτώμενη από τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος (blood oxygenation level dependent – BOLD – imaging).

Κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης του εγκεφάλου, όπου έχουμε αύξηση του μεταβολισμού, η αιματική ροή στην περιοχή αυξάνεται σε ποσοστό 20-40%, ενώ η

αντίστοιχη κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται μόνο κατά 5%. Η παραπάνω δυσαναλογία τοπικής αιμάτωσης και αύξησης κατανάλωσης οξυγόνου, αυξάνει το ποσοστό του οξυγόνου στην ενεργοποιημένη περιοχή. Λόγω της αυξημένης επιδεκτικότητας του οξυγονωμένου αίματος (εστιακή αύξηση ενδοαγγειακής οξυ-αιμοσφαιρίνης), η ενεργοποιημένη περιοχή του εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη σταθερά T2* συγκριτικά με το μη ενεργοποιημένο εγκέφαλο. Αν λοιπόν εφαρμοσθούν ακολουθίες με T2* προσανατολισμό, οι ενεργοποιημένες περιοχές αποδίδουν ισχυρότερο σήμα (σχήμα 2).



Σχεδίαση 2: Διαδρομή διαδικασίας λήψης εικόνων MR [4]

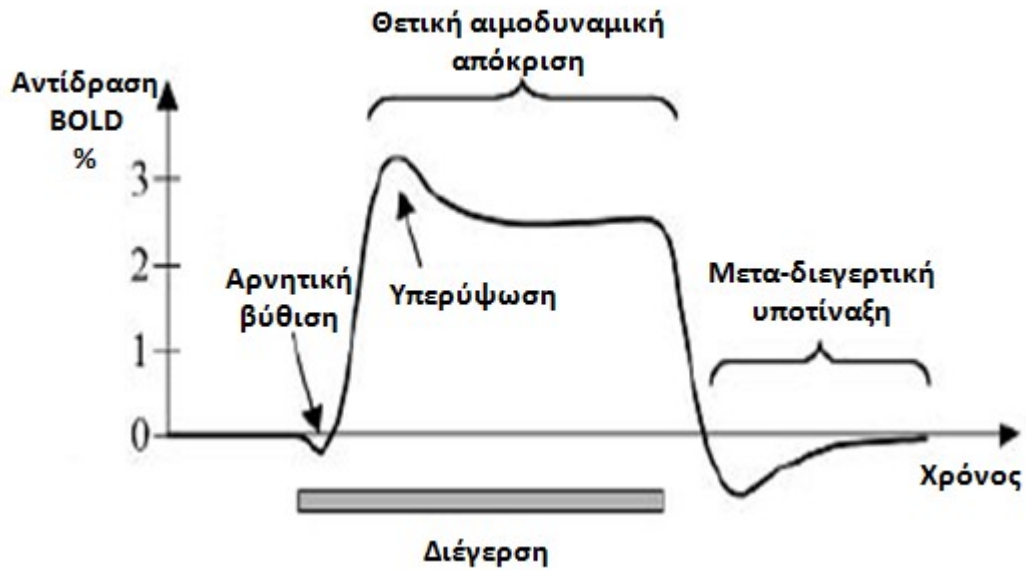
Οι ακριβείς αλλαγές στην εγκεφαλική ενεργοποίηση ή το μεταβολισμό δεν παρατηρούνται άμεσα, ωστόσο χαρτογραφούνται οι επιδράσεις τοπικών αυξήσεων αιματικής ροής και μικροαγγειακής οξυγόνωσης στους διάφορους μηχανισμούς καθορισμού αντίθεσης που αναφέρθηκαν νωρίτερα, οι οποίες εκφράζονται ως μεταβολή της τάξης του 1-10% περίπου στην ένταση μίας ψηφιακής εικόνας (fMRI με T2 και T2* επιβάρυνση).

Η τεχνική απεικόνισης "BOLD" δε μετρά άμεσα την αιμάτωση των ιστών ή την αιματική ροή επειδή πάνω από το 70% του αίματος του εγκεφάλου βρίσκεται σε τριχοειδή αγγεία και φλεβίδια, αλλά η μέτρηση της T2* εξασθένισης λόγω μαγνητικής επιδεκτικότητας θεωρείται πως αντικατοπτρίζει σε μεγάλο βαθμό την τοπική κατάσταση αποξυγόνωσης του φλεβικού συστήματος. Μεταξύ των διαφόρων μηχανισμών αντίθεσης των ιστών, η T2* εξασθένιση είναι το επικρατέστερο φαινόμενο (3 έως 10 φορές σε σχέση με άλλους μηχανισμούς) και είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός για μελέτη fMRI.

Ο σίδηρος που περιέχεται στην αιμοσφαιρίνη του αίματος είναι ένας εξαιρετικός παράγοντας δημιουργίας αντίθεσης ιστών σε σχέση με το χρόνο χαλάρωσης T2* [5]. Κατά συνέπεια χρησιμοποιείται ως τοπικός δείκτης λειτουργικής ενεργοποίησης επειδή το οξυγονωμένο αρτηριακό αίμα περιλαμβάνει οξυαιμοσφαιρίνη, η οποία είναι διαμαγνητική και παρουσιάζει μικρή μαγνητική επιδεκτικότητα. Επομένως δεν επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το τοπικό μαγνητικό πεδίο και δεν επιδρά σημαντικά στην T2* εξασθένιση του ιστού. Από την άλλη πλευρά, η αποξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης οδηγεί στην ύπαρξη παραμαγνητικών ιδιοτήτων λόγω της ύπαρξης 4 ασύζευκτων ηλεκτρονίων

και ως εκ τούτου στη διαταραχή του μαγνητικού πεδίου σε μία περιοχή του ιστού οδηγώντας στην παρατήρηση ισχυρής μαγνητικής επιδεκτικότητας. Οι χωρικές και χρονικές διαφοροποιήσεις στις τοπικές συγκεντρώσεις σιδήρου της οξυγονωμένης ή μη αιμοσφαιρίνης επηρεάζει την παρατηρούμενη $T2^*$ εξασθένιση προκαλώντας διακυμάνσεις στη μαγνητική επιδεκτικότητα. Το αρτηριακό αίμα αποτελείται κυρίως από οξυαιμοσφαιρίνη(HbO_2), όμως καθώς αυτή διασχίζει τα τριχοειδή αγγεία, η τοπική συγκέντρωση της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης(Hb) αυξάνεται και συχνά υπερισχύει. Επομένως, ένα σήμα $T2^*$ μπορεί να υπάρχει κατά μήκος του αγγειακού δέντρου από ένα πιο διαμαγνητικό περιβάλλον(πλούσιο σε HbO_2) με μεγαλύτερο χρόνο $T2^*$ σε ένα πιο παραμαγνητικό(αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη Hb) με μικρότερο χρόνο $T2^*$. Κατά συνέπεια, η τοπική $T2^*$ εξασθένιση καθορίζεται από την ισορροπία οξυγονωμένης και μη αιμοσφαιρίνης στο αίμα σε ένα voxel, που με τη σειρά της είναι συνάρτηση της τοπικής αρτηριακής αυτορρύθμισης ή αγγειοδιαστολής. Αυξάνοντας τη ροή του οξυγονωμένου αίματος ή μειώνοντας την εξαγωγή οξυγόνου σε μια περιοχή του εγκεφάλου συμβαίνει μία αύξηση στο τοπικό ενδοαγγειακό $T2^*$ σήμα, που με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση της έντασης της εικόνας. Μία αύξηση στο οξυγονωμένο αρτηριακό αίμα ως απόκριση σε τοπική ενεργοποίηση έχει ως αποτέλεσμα παρουσία περισσότερου οξυγονωμένου σιδήρου στα τριχοειδή αγγεία, τις φλέβες και τις αρτηρίες, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερο τοπικό χρόνο $T2^*$ και μία αύξηση στην ένταση της εικόνας.

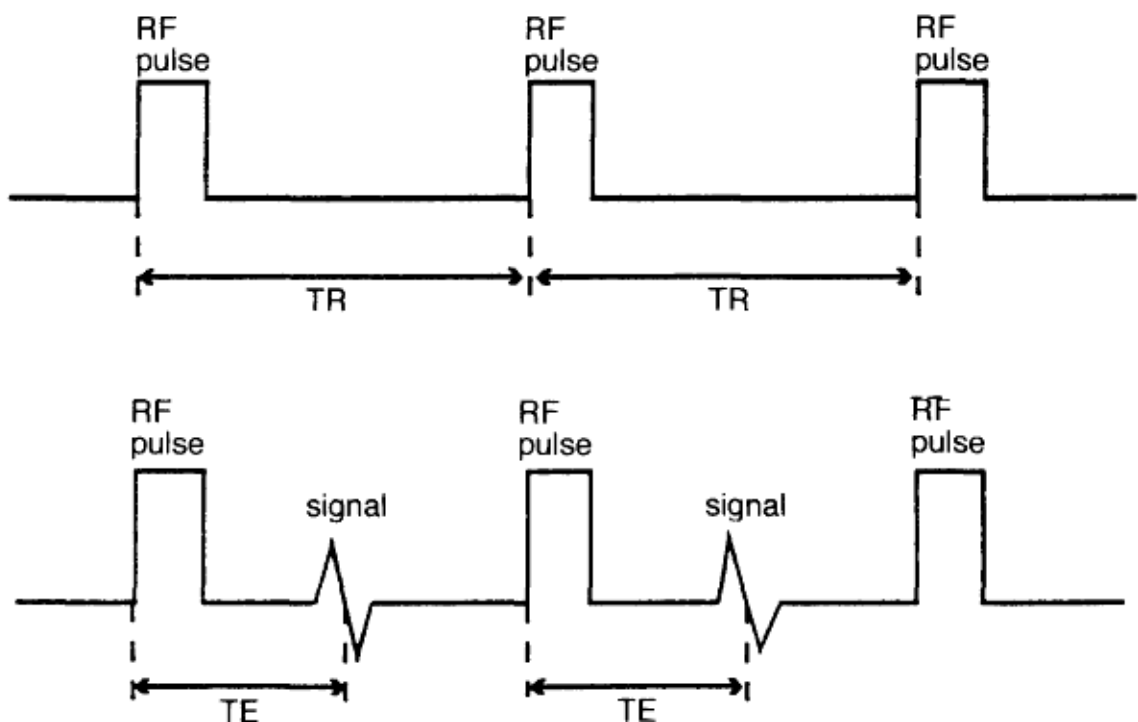
Σύμφωνα με τα παραπάνω, κατά την αναπαράσταση του σήματος BOLD παρατηρείται μια αρχική αρνητική βύθιση η οποία αντιστοιχεί σε πρόσκαιρη αύξηση της ποσότητας της δεοξυ-αιμοσφαιρίνης (απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης). Μετά από μια σύντομη λανθάνουσα κατάσταση (μεταξύ ερεθίσματος και αντίδρασης), οι μεταβολικές ανάγκες της αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας (σε σύγκριση με τα επίπεδα ελέγχου) οδηγούν σε αυξημένη εισροή οξυγονωμένου αίματος. Εφόσον παρέχεται στην περιοχή περισσότερο οξυγόνο από όσο εξάγεται, προκαλείται μείωση στην αναλογία δεοξυ-αιμοσφαιρίνη (απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης) στα voxels ενδιαφέροντος. Καταγράφοντας μια τέτοια ενεργοποίηση εικονοστοιχείου με BOLD fMRI, προκύπτει η διαπίστωση πως το σήμα αυξάνεται πάνω από το επίπεδο ελέγχου περίπου 2 δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της νευρωνικής δραστηριότητας, φτάνοντας τελικά σε μια μέγιστη τιμή περίπου στα 5 δευτερόλεπτα (σε ερέθισμα μικρής διάρκειας). Αυτό το μέγιστο είναι γνωστό ως κορυφή της αιμοδυναμικής απόκρισης. Αν η νευρωνική δραστηριότητα επεκτείνεται πέρα από μια χρονική περίοδο, η κορυφή μετατρέπεται σε χρονικά πιο σταθεροποιημένη κατάσταση. Αφού φτάσει τη μέγιστη τιμή του, το σήμα BOLD μειώνεται σε πλάτος και φτάνει σε επίπεδο χαμηλότερο του επιπέδου ελέγχου (baseline level) όπου παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως μετα-διεγερτική υποτίναξη (σχήμα 3). Για την κατανόηση της υποτίναξης χρειάζεται να αναλογιστούμε τις μεταβολές στην αιματική ροή (CBF) και στον αιματικό όγκο (CBV) ξεχωριστά. Αν ο αιματικός όγκος παραμένει για ένα διάστημα πάνω από το επίπεδο ελέγχου ενώ η αιματική ροή βρίσκεται στο επίπεδο ελέγχου τότε η παρούσα ποσότητα της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη, με αποτέλεσμα το συνολικό σήμα fMRI να μειώνεται σε επίπεδα χαμηλότερα του επιπέδου ελέγχου. Καθώς ο αιματικός όγκος γυρίζει σταδιακά στα κανονικά επίπεδα ο σήμα fMRI αυξάνεται αντιστοίχως στο επίπεδο ελέγχου, τερματίζοντας έτσι την υποτίναξη. Η συνάρτηση της αντίδρασης BOLD ονομάζεται hemodynamic response function (HRF) [7].



Σχεδίαση 3: Η καμπύλη της αντίδρασης BOLD (HRF)

2.4 Χρονικοί παράμετροι TR και TE

Ένας πολύ απλός παλμός ακολουθίας είναι ένας συνδυασμός RF παλμών, σημάτων και ενδιάμεσων περιόδων αποκατάστασης (σχήμα 4) από αυτές είναι οι χρόνοι TR και TE, οι οποίοι περιγράφονται παρακάτω:



Σχεδίαση 4: Καθορισμός χρόνων (TR, TE) σε μια βασική ακολουθία παλμού

Ο επαναλαμβανόμενος χρόνος (repetition time, TR) είναι ο χρόνος από την

εφαρμογή ενός RF παλμού μέχρι την εφαρμογή του επόμενου RF παλμού και μετρείται σε ms. Ο TR καθορίζει την ποσότητα της αποκατάστασης που επιτρέπεται να συμβεί μεταξύ του τέλους του ενός RF παλμού και την εφαρμογή του επόμενου. Γι' αυτό ο TR καθορίζει την ποσότητα της T1 αποκατάστασης που έχει εμφανιστεί.

Ο χρόνος ηχούς (*echo time, TE*) είναι ο χρόνος από την εφαρμογή του RF παλμού μέχρι την κορυφή του σήματος που επάγεται από το πηνίο και μετρείται, και αυτός, σε ms. Ο TE καθορίζει πόση διάσπαση της εγκάρσιας μαγνήτισης (M_{xy}) επιτρέπεται να συμβεί πριν το σήμα διαβαστεί. Γι' αυτό το λόγο, ο TE ελέγχει την ποσότητα της T2 αποκατάστασης που εμφανίζεται. Συνοπτικά, μετά από χρόνο TE λαμβάνουμε μια ηχώ (*spin echo*), ένα σήμα δηλαδή από το οποίο σχηματίζεται η τελική εικόνα. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται πολλές φορές σε κάθε ακολουθία. Ο χρόνος ανάμεσα στις διαδοχικές επαναλήψεις, δηλαδή από την εκπομπή του παλμού έως την εκπομπή του επόμενου παλμού των ονομάζεται TR.

2.5 Κωδικοποίηση της εικόνας

Μέχρι τώρα όσα αναφέρθηκαν αφορούν όλες τις εφαρμογές του μαγνητικού συντονισμού, αλλά δεν επαρκούν για την κωδικοποίηση της χωρικής πληροφορίας των πρωτονίων σε ένα ιστό δηλαδή την απεικόνιση. Όταν ένας ασθενής εισέλθει μέσα σε ένα μαγνητικό τομογράφο τα spins και οι μαγνητικές ροπές των πρωτονίων του προσανατολίζονται παράλληλα και αντιπαράλληλα με το σταθερό και ομογενές μαγνητικό πεδίο του τομογράφου δημιουργώντας μια συνολική μαγνήτιση κατά μήκος του. Όμως η εκτροπή τους με ένα ραδιοπαλμό και η περιστροφή τους στο εγκάρσιο επίπεδο δεν μπορεί να παρέχει χωρικές πληροφορίες. Ο λόγος είναι ότι τα πηνία-δέκτες από μόνα τους λαμβάνουν το επαγόμενο σήμα από πολλά πρωτόνια ταυτόχρονα τα οποία κατανέμονται χωρικά σε μια εκτεταμένη περιοχή. Αν για όλα αυτά τα πρωτόνια τα spins περιστρέφονται με την ίδια συχνότητα Larmor τότε στο πηνίο-δέκτης θα δημιουργηθεί ένα σήμα μιας μόνο συχνότητας και δεν υπάρχει εύκολος τρόπος να το διαχωρίσουμε στις επιμέρους συνεισφορές του καθενός spin ξεχωριστά, έτσι ώστε να αποκωδικοποιήσουμε τη χωρική τους κατανομή. Αν αντίθετα υπήρχε κάποιος τρόπος κάθε πρωτόνιο να περιστρέφεται με διαφορετική χωροεξαρτώμενη συχνότητα, άρα και να επάγει σήμα διαφορετικής συχνότητας στο πηνίο, τότε θα ήταν σχετικά εύκολο (με μετασχηματισμό Fourier) από το συνολικό σήμα που δέχεται το πηνίο να ξεδιαλύνουμε κάθε συνιστώσα διαφορετικής συχνότητας και έτσι να προσδιορίσουμε την συνεισφορά από κάθε spin ξεχωριστά. Ο πρώτος που υπέδειξε τον τρόπο ώστε κάθε spin να έχει διαφορετική χωροεξαρτώμενη συχνότητα περιστροφής ήταν ο P. Lauterber εισάγοντας επιπλέον του σταθερού μαγνητικού πεδίου, ένα βαθμιδωτό μαγνητικό πεδίο. Το βαθμιδωτό πεδίο μεταβάλλει την συνολική ένταση του μαγνητικού πεδίου κατά την κατεύθυνσή του και λόγω της σχέσης $\omega = \gamma B$ (συχνότητα Larmor) δημιουργεί κατά μήκος του spins με χωροεξαρτώμενη συχνότητα περιστροφής. Έτσι κάθε συνιστώσα διαφορετικής συχνότητας μέσα στο λαμβανόμενο σήμα του πηνίου δέκτη αντιστοιχεί σε μια καθορισμένη θέση κατά μήκος του πεδίου βαθμίδας.

Επειδή κάθε βαθμιδωτό μαγνητικό πεδίο μπορεί να κωδικοποιεί τη χωρική πληροφορία μόνο κατά μήκος του για την πλήρη τρισδιάστατη απεικόνιση μιας περιοχής χρειαζόμαστε τρία βαθμιδωτά μαγνητικά πεδία κάθετα μεταξύ τους. Κάθε μαγνητικός τομογράφος περιέχει τρία πηνία βαθμίδας (*gradient coils*) που παράγουν βαθμιδωτά πεδία σε τρεις κάθετους άξονες ή συνδυαζόμενα προς οποιαδήποτε επιθυμητή κατεύθυνση.

2.6 Ο Κ-χώρος

Ο Κ- χώρος είναι ένας χώρος όπου αποθηκεύονται τα δεδομένα που συλλέγονται από το σήμα MR. Είναι ένα χωρικό πεδίο συγκέντρωσης τιμών συχνοτήτων, όπου οι πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα και την χωρική προέλευση (από ποιο σημείο της ανατομίας του ασθενή παράγεται) ενός σήματος συλλέγονται και αποθηκεύονται. Καθώς η συχνότητα σαν μέγεθος ορίζεται ως η αλλαγή φάσης ανά μονάδα χρόνου και μετράται σε ακτίνια (rad) - η μονάδα μέτρησης του Κ- χώρου είναι ακτίνια ανά εκατοστό. Ο Κ- χώρος δεν έχει χωρική αντιστοιχία 1 προς 1 με την εικόνα που τελικά θα παραχθεί από τον μαγνητικό τομογράφο, δηλαδή η κορυφή του Κ- χώρου δεν ανταποκρίνεται στην κορυφή της εικόνας. Ο Κ-χώρος αποτελεί απλώς μια “ενδιάμεση” περιοχή όπου αποθηκεύονται τα δεδομένα μέχρι να ολοκληρωθεί η σάρωση.

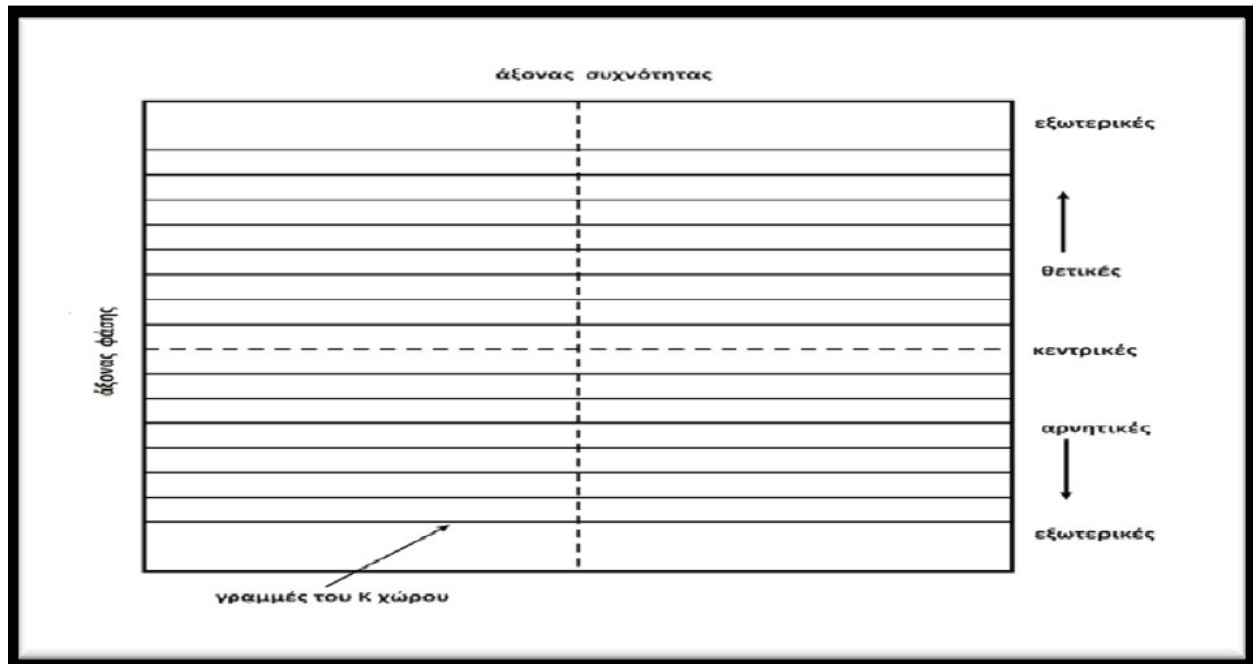
Ο Κ-χώρος είναι ανάλογος με το φακό μιας φωτογραφικής μηχανής. Όταν χρησιμοποιείς μια φωτογραφική μηχανή για να φωτογραφίσεις ένα αντικείμενο, φως περνάει από το αντικείμενο μέσω του φακού της κάμερας και έπειτα αποτυπώνεται πάνω στο φιλμ. Ο φακός επεξεργάζεται το φως που λαμβάνει από το αντικείμενο και σχηματίζει μια ψευδαίσθηση του αντικειμένου στο φιλμ. Στο MR το αντικείμενο είναι ο ασθενής, από τον οποίο για να παράγουμε μια εικόνα, του στέλνουμε RF παλμούς οι οποίοι αποθηκεύονται στο σύστημα του υπολογιστή και στη συνέχεια επεξεργάζονται. Στο τέλος, και οι δύο χρησιμοποιούν μαθηματικά Fourier για να παράγουν εικόνες.

Αναλυτικά, ο Κ- χώρος είναι ορθογώνιος και αποτελείται από δύο άξονες (σχήμα 5). Τον άξονα συχνότητας Κ-χώρου, που είναι κεντραρισμένος στη μέση του και κάθετος προς τον άξονα φάσεως και τον άξονα φάσης του Κ χώρου που είναι κεντραρισμένος στη μέση μιας σειράς από οριζόντιες γραμμές, ο αριθμός των οποίων αντιστοιχεί στον αριθμό των κωδικοποιήσεων φάσης που εκτελούνται κατά την διάρκεια της σάρωσης.

Κάθε φορά που εκτελείται μία κωδικοποίηση συχνότητας ή φάσης, τα δεδομένα συλλέγονται και αποθηκεύεται σε μια γραμμή του Κ- χώρου. Οι γραμμές πλησιέστερα προς τον άξονα φάσεως τόσο θετικές όσο και αρνητικές, καλούνται κεντρικές γραμμές. Οι γραμμές οι οποίες απέχουν από τον άξονα φάσης, τόσο θετικές όσο και αρνητικές, ονομάζονται εξωτερικές γραμμές. Το πάνω μισό του Κ- χώρου χαρακτηρίζεται ως θετικό ενώ το κάτω μισό ως αρνητικό.

Η πολικότητα του πηνίου κωδικοποίησης φάσης προσδιορίζει εάν θα συμπληρώνεται το θετικό ή το αρνητικό ήμισυ του Κ χώρου. Το τμήμα του πεδίου κωδικοποίησης φάσης με θετικές κλίσεις συμπληρώνει τις γραμμές στο θετικό ήμισυ του Κ-χώρου, ενώ οι αρνητικές κλίσεις γεμίζουν τις γραμμές στο αρνητικό μισό. Οι γραμμές αριθμούνται σε σχέση με την θέση τους ως προς τον κεντρικό οριζόντιο άξονα. Έτσι οι θετικές γραμμές ξεκινούν από το πάνω μισό του χώρου , ενώ οι αρνητικές από το κάτω μισό. Οι γραμμές του Κ-χώρου συμπληρώνονται με διαφορετικό τρόπο και διαφορετική ταχύτητα, ανάλογα με την ακολουθία παλμών που θα χρησιμοποιήσουμε (από αριστερά προς τα δεξιά ή αντίστροφα, από κάτω προς τα πάνω ή αντίστροφα, γραμμικά ή σπειροειδώς). Τέλος, ο Κ χώρος είναι συμμετρικός ως προς και τους δύο άξονες, κάτι που ονομάζεται συζυγής συμμετρία, δηλαδή τα στοιχεία στην δεξιά πλευρά του Κ χώρου είναι ίδια με αυτά στα αριστερά, και τα δεδομένα στο πάνω μισό είναι ίδια με εκείνα στο κάτω μισό.

Οι κεντρικές γραμμές του Κ-χώρου γεμίζουν με δεδομένα που παράγονται μετά την εφαρμογή πλάγιων πεδίων κωδικοποίησης φάσης μικρών κλίσεων, ενώ οι εξωτερικές γραμμές του Κ-χώρου μετά την εφαρμογή πεδίων κωδικοποίησης φάσης μεγάλων κλίσεων. Οι ενδιάμεσες γραμμές προφανώς συμπληρώνονται από εφαρμογή πεδίων κωδικοποίησης φάσης με ενδιάμεσες τιμές κλίσης.

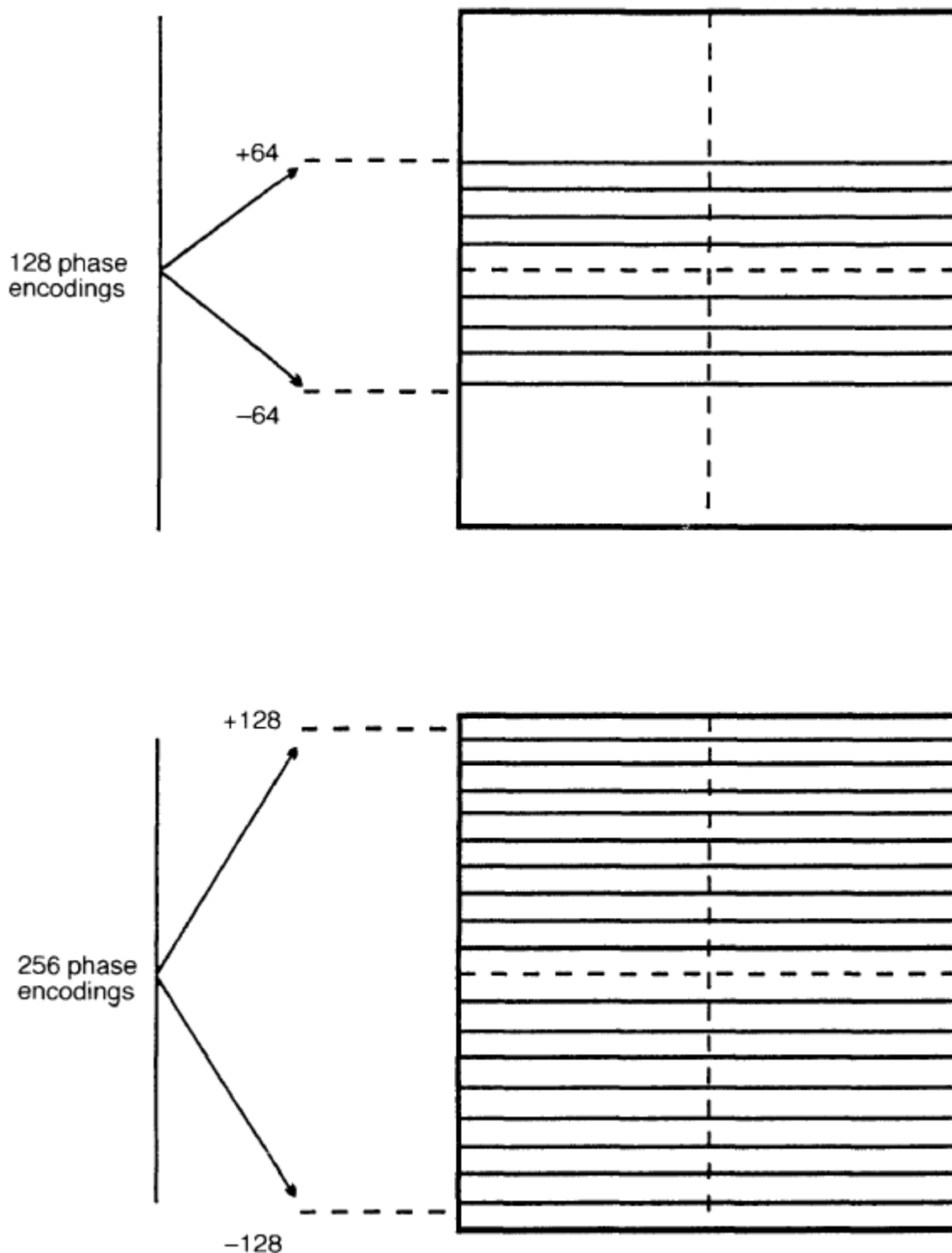


Σχεδίαση 5: Κ-χώρος

2.7 Γέμισμα γραμμών του Κ-χώρου

Κατά τη διάρκεια κάθε TR, το σήμα από κάθε τομή κωδικοποιείται στη φάση και στη συχνότητα. Μια συγκεκριμένη τιμή της μετατόπισης της συχνότητας αποκτιέται σύμφωνα με την κλίση της βαθμιδωτής (gradient) κωδικοποίησης συχνότητας το οποίο, με τη σειρά του, καθορίζεται από το μέγεθος του FOV (field of view). Καθώς το FOV παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια της σάρωσης, η τιμή της μετατόπισης της συχνότητας παραμένει η ίδια. Μια συγκεκριμένη τιμή της διαφοράς φάσης αποκτιέται σύμφωνα με την κλίση της gradient κωδικοποίησης φάσης. Η κλίση της gradient κωδικοποίησης φάσης θα καθορίσει ποια γραμμή του Κ-χώρου συμπληρώνεται με τα δεδομένα της κωδικοποίησης φάσης και συχνότητας. Με σκοπό να συμπληρωθούν διαφορετικές γραμμές του Κ-χώρου, η κλίση της gradient κωδικοποίησης φάσης πρέπει να τροποποιείται μετά από κάθε TR. Εάν η κλίση του gradient δεν αλλάξει, η ίδια γραμμή του Κ-χώρου θα γεμίζει σε όλη τη διάρκεια της σάρωσης. Με σκοπό να τελειώσει η σάρωση, όλες οι επιλεγμένες γραμμές του Κ-χώρου πρέπει να συμπληρωθούν.

Για παράδειγμα, εάν επιλεχθούν 64 διαφορετικές κλίσεις gradient κωδικοποίησης φάσης, 64 γραμμές του Κ-χώρου θα γεμίσουν. Αντίστοιχα θα συμβεί με επιλογή 128 διαφορετικών κλίσεων gradient κωδικοποίησης φάσης (σχήμα 6).



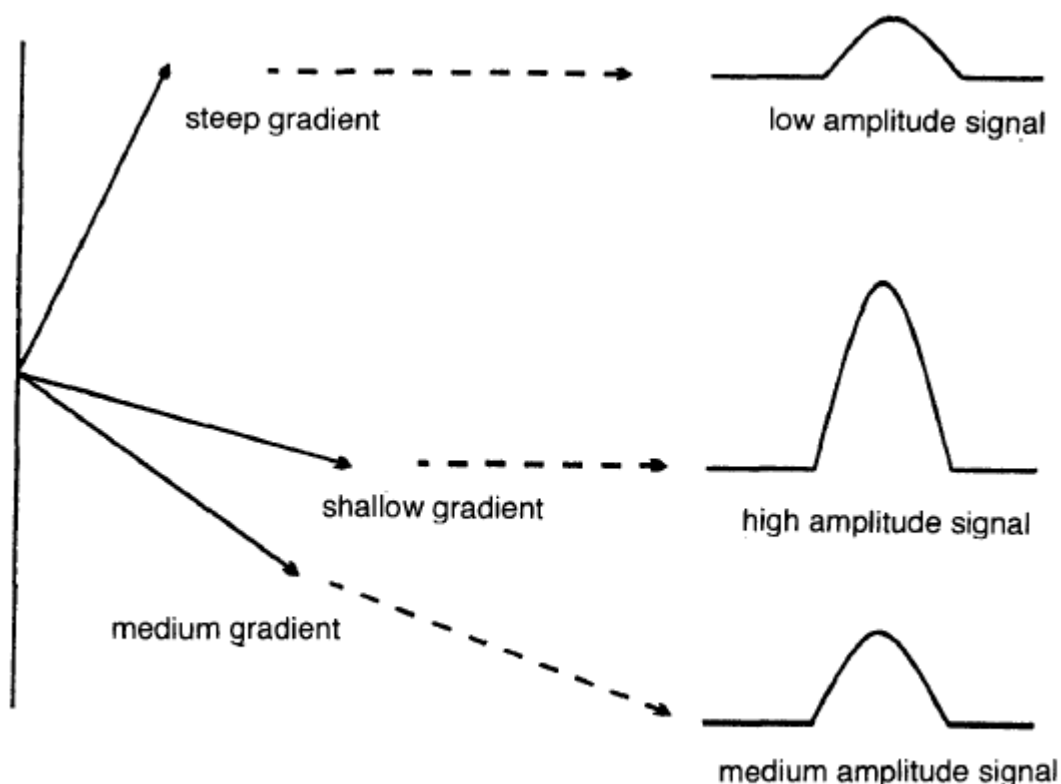
Σχεδίαση 6: K-χώρος

Πεδία με ελαφριά κλίση κωδικοποίησης φάσης δεν προκαλούν μεγάλη μετατόπιση φάσης κατά μήκος του άξονα τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η διέγερση των μαγνητικών ροπών με RF παλμούς ή η αναπροσαρμογή μέσω επιβολής ενός πεδίου gradient να είναι πιο αποτελεσματική (οι μετατοπίσεις των μαγνητικών ροπών ουσιαστικά θα είναι πιο ομοιόμορφες), αφού η εγγενής μετατόπιση φάσεως μετά την κωδικοποίηση φάσης είναι μικρή. Το προκύπτον σήμα θα έχει επομένως ένα μεγάλο πλάτος.

Στην αντίθετη περίπτωση πεδία με μεγάλη κλίση κωδικοποίησης φάσης

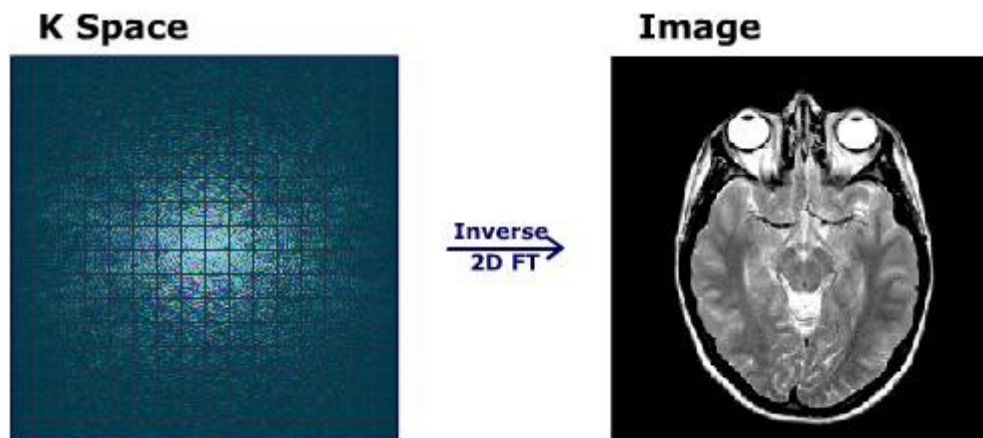
προκαλούν μεγάλη μετατόπιση φάσης κατά μήκος του άξονα τους. Αυτό έχει ως συνέπεια, η διέγερση των μαγνητικών ροπών με RF παλμούς ή η αναπροσαρμογή μέσω επιβολής ενός πεδίου gradient να είναι αναποτελεσματική (οι μετατοπίσεις των μαγνητικών ροπών ουσιαστικά θα είναι πιο εξαρχής ανομοιόμορφες), αφού η εγγενής μετατόπιση φάσεως μετά την κωδικοποίηση φάσης είναι μεγάλη. Το προκύπτον σήμα θα έχει, επομένως, ένα μικρό πλάτος (σχήμα 7).

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



Σχεδίαση 7: Πλάτος σήματος ανάλογα με την κλίση του gradient κωδικοποίησης φάσης

Όταν συμπληρωθεί ο K-χώρος μετά από μια σειρά παλμών, αρκεί ένας αντίστροφος δισδιάστατος μετασχηματισμός Fourier (Inverse 2D FT), για να πάρουμε την τελική εικόνα από το σήμα MR. Ο μετασχηματισμός αυτός αποκωδικοποιεί την χωρική προέλευση του σήματος από την φάση και τη συχνότητα, και από τον K-χώρο (συχνότητα – φάση) πηγαίνει στην 2D εικόνα (οριζόντια απόσταση – κατακόρυφη απόσταση) (Εικόνα 11). Θα πρέπει να θυμίσουμε πάλι πως δεν είναι αντιστοιχία 1 προς 1.



Εικόνα 4: Μετατροπή K-χώρου σε 2D εικόνα

2.8 Διαδικασία λήψης εικόνων

Ο τρόπος σχεδιασμού του πειράματος εξαρτάται από το ερευνητικό θέμα ή το ιατρικό πρόβλημα το οποίο μελετάται. Υπάρχουν δύο βασικά είδη σχεδιασμού ενός fMRI πειράματος: ο block σχεδιασμός και ο event related (εικόνα 4). Πολλές φορές έχει χρησιμοποιηθεί και ο συνδυασμός αυτών των δύο.

2.9 Block σχεδιασμός

Σύμφωνα με το σχεδιασμό αυτό το ερέθισμα παρουσιάζεται συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα το οποίο ονομάζεται block. Τα blocks ενεργοποίησης εναλλάσσονται με τα λεγόμενα baseline ή resting blocks όπου ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας και δεν δέχεται κάποιο ερέθισμα. Ένα block ενεργοποίησης μπορεί να αποτελείται από ένα είδος ερεθίσματος το οποίο διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα ή πολλά παρόμοια ερεθίσματα που εναλλάσσονται με γρήγορο ρυθμό. Επίσης, είναι δυνατόν να μελετηθούν διαφορετικά είδη ερεθισμάτων που το καθένα από αυτά να κατέχει το δικό του block, δίνοντας τη δυνατότητα στους ερευνητές να μπορούν να ενσωματώσουν διαφορετικά είδη block σε μία μελέτη. Η σειρά των blocks εναλλάσσεται με τυχαίο τρόπο και η διάρκεια τους ποικίλει (σχήμα 8) [15].

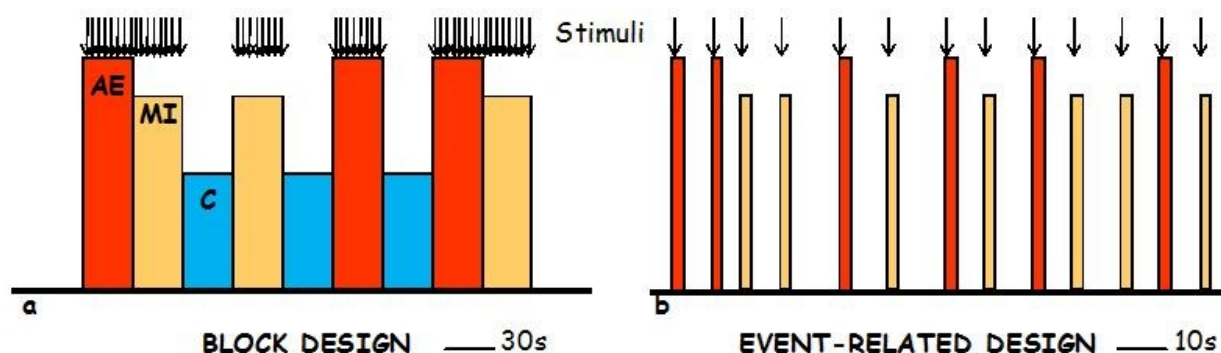
Ένα βασικό πλεονέκτημα του block σχεδιασμού είναι ο καλύτερος λόγος σήματος προς θόρυβο που παρέχει λόγω του μεγαλύτερου όγκου δεδομένων που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του μέσου όρου των αντιδράσεων. Αυτό εξασφαλίζει καλύτερο εντοπισμό των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού. Από την άλλη πλευρά ο συγκεκριμένος σχεδιασμός δεν επιτρέπει την καλή εκτίμηση της αιμοδυναμικής απόκρισης για ένα απλό ερέθισμα διότι το ερέθισμα παρουσιάζεται με γρήγορο ρυθμό με αποτέλεσμα οι αντιδράσεις να επικαλύπτονται. Πιο συγκεκριμένα, η επικάλυψη των αντιδράσεων είναι μη γραμμική, γεγονός το οποίο δυσκολεύει την εκτίμηση του σχήματος της αιμοδυναμικής απόκρισης. Τα πειράματα block είναι λιγότερο απαιτητικά και μπορούν να προσαρμοστούν σε περισσότερες περιπτώσεις. Επιπλέον, οι πιθανές ανακρίβειες που υπεισέρχονται στον συγχρονισμό του μαγνήτη με τον εξοπλισμό παροχής των ερεθισμάτων, τον χρονισμό των ερεθισμάτων ή την τυχειότητα των ερεθισμάτων είναι λιγότερο σημαντικές από ότι στα event related πειράματα και αυτό λόγω του ότι σε ένα block σχεδιασμό οι αντιδράσεις υπολογίζονται με χρήση μέσου όρου.

2.10 Event related σχεδιασμός

Ο σχεδιασμός κατά τον οποίο ένα σύντομο ερέθισμα παρουσιάζεται τυχαία καλείται event related. Ο όρος event related προέρχεται από την ηλεκτροφυσιολογία και μετρά τα προκλητά δυναμικά (ERPs). Ο σχεδιασμός και η παρουσίαση του ερεθίσματος στο fMRI είναι σχεδόν όμοιος με αυτόν που χρησιμοποιείται στην τεχνική για τη μέτρηση των προκλητών δυναμικών. Η διέγερση δεν παρουσιάζεται υπό μορφή block παρόμοιων ερεθισμάτων αλλά ένα είδος ερεθίσματος παρουσιάζεται τυχαία επιτρέποντας έτσι σε διαφορετικά είδη ερεθισμάτων να εναλλάσσονται μεταξύ τους ακόμη και με καταστάσεις ηρεμίας και αδράνειας. Ο ρυθμός παρουσίασης των ερεθισμάτων μπορεί να ποικίλει (σχήμα 8) [29] [30].

Ο σχεδιασμός event related έχει πολλά προτερήματα σε σχέση με τον σχεδιασμό block. Πιο συγκεκριμένα, όταν η διέγερση παρουσιάζεται σε blocks η γνωστική συμπεριφορά του ασθενή μπορεί να διακόψει την αντίδρασή του διότι ο ασθενής μπορεί να αναρωτηθεί πότε θα έρθει το επόμενο ερέθισμα και τι είδους ερέθισμα θα είναι αυτό. Η τυχειότητα με την οποία παρουσιάζονται τα ερεθίσματα στο σχεδιασμό event related δεν επιτρέπει κάτι τέτοιο να συμβεί και επιπλέον αποτρέπει την εξοικείωση του ασθενή με τις συνθήκες του πειράματος.

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



Σχεδίαση 8: Τύποι πειράματος fMRI

2.11 Κλινικές εφαρμογές του fMRI

Η εισαγωγή της αντίθεσης BOLD στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ενίσχυσε τη χρήση της fMRI για έρευνες σχετικά με τις λειτουργίες του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια αισθητηριακών, κινητικών και γνωσιακών διεργασιών, όσο και για την απεικόνιση του εγκεφάλου ασθενών ή ατόμων με ψυχικές διαταραχές.

Πέρα από πειραματικές μελέτες, η τεχνική fMRI εφαρμόστηκε στην κλινική πράξη, με αποτέλεσμα, να επισπευτούν προσπάθειες για την κατανόηση του εγκεφάλου ασθενών. Σε αντίθεση με τις πειραματικές εφαρμογές όπου διεξάγονται σε ιδανικές συνθήκες εργαστηρίου, στις κλινικές εφαρμογές θα πρέπει να διευθετηθούν κάποια θέματα προκειμένου να εξασφαλισθούν υψηλής ποιότητας κλινικές μελέτες. Τα θέματα αυτά είναι τα εξής:

- η επάρκεια (ποσοτική και ποιοτική) του ιατρικού προσωπικού που συμμετέχουν στη διεξαγωγή της εξέτασης,
- η συνεργασία των ασθενών,
- η σωστή προετοιμασία των ασθενών,

- d) η ασφάλεια του ασθενή,
- e) η σωστή οργάνωση των παραδειγμάτων που θα διεξαχθούν,
- f) οι δυνατότητες του μαγνήτη,
- g) το σύστημα ελέγχου και συντονισμού των ερεθισμάτων με τη λήψη των εικόνων,
- h) η ανάλυση των δεδομένων, και
- i) η παρουσίαση των δεδομένων.

Η εξασφάλιση όλων των παραπάνω επιτρέπει την εφαρμογή του fMRI στη διαδικασία του προεγχειρητικού σχεδιασμού, της διάγνωσης ασθενειών όπως η επιληψία και η νόσος Alzheimer, καθώς και της θεραπείας αποκατάστασης.

Μια σημαντική εφαρμογή του fMRI είναι στον προ-εγχειρητικό σχεδιασμό των όγκων στον εγκέφαλο. Η διαχείριση των όγκων, κατά κύριο λόγο, εξαρτάται από τον ακριβή εντοπισμό τους και την ιστολογική διαβάθμιση προκειμένου να επιτευχθεί η πλήρης απομάκρυνσή τους. Όλα αυτά επιτυγχάνονται με τη λήψη ανατομικών εικόνων. Παρόλα αυτά η εγγύτητα με τις γύρω φλοιώδη περιοχές απαιτεί την εξέταση του κατά πόσο η απομάκρυνση του όγκου θα βλάψει άλλες ζωτικές εγκεφαλικές λειτουργίες του ασθενή γεγονός το οποίο αναδεικνύει το ρόλο της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού τόσο στον τομέα αυτό όσο και στην σωστή οργάνωση της ακτινοθεραπείας η οποία συχνά απαιτείται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η τεχνική fMRI έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμη στην παρακολούθηση της αναδιοργάνωσης του εγκεφαλικού φλοιού των ασθενών οι οποίοι έχουν υποστεί κάποιο οξύ ή ήπιο εγκεφαλικό επεισόδιο. Πιο συγκεκριμένα η fMRI έχει χρησιμοποιηθεί για την χωρική απεικόνιση της ανακτώμενης λειτουργίας του κινητικού φλοιού και της ομιλίας και έχει διαπιστωθεί ότι η ανάκτηση της λειτουργίας σε αυτές τις περιοχές συνδέεται με την πλαστικότητα του εγκεφάλου γεγονός το οποίο έχει βοηθήσει πολύ στην θεραπεία του εγκεφαλικού.

Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος της fMRI στη διάγνωση ασθενειών όπως η επιληψία, η άνοια, ψυχικές διαταραχές κ.α., λόγω της ικανότητάς της να απεικονίζει πως επηρεάζεται η λειτουργία του εγκεφάλου από τις διάφορες ασθένειες καθώς και το πως αυτή διαφοροποιείται μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων. Στο Κεφάλαιο 5 θα αναφερθούμε αναλυτικά στο πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεχνική fMRI στη κοινωνικό-γνωστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση.

3. ΘΟΡΥΒΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟ-ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

3.1 Πηγές θορύβων

Οι “θόρυβοι” (noise ή artifacts) είναι ανεπιθύμητες αλλαγές στο σήμα MR από στοιχεία που δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον για τη μελέτη. Οι πέντε κύριες πηγές θορύβου σε fMRI είναι θερμικός θόρυβος, ο θόρυβος του συστήματος, ο φυσιολογικός θόρυβος, η τυχαία νευρική δραστηριότητα και οι διαφορές τόσο στις νοητικές στρατηγικές και συμπεριφορές μεταξύ των ανθρώπων όσο και μεταξύ εργασιών (tasks) σε έναν άνθρωπο. Ο θερμικός θόρυβος πολλαπλασιάζεται σύμφωνα με την ένταση του στατικού πεδίου, αλλά ο φυσιολογικός θόρυβος πολλαπλασιάζεται ως προς το τετράγωνο της έντασης του πεδίου. Δεδομένου ότι το σήμα πολλαπλασιάζεται επίσης με το τετράγωνο της έντασης του πεδίου, και αφού ο φυσιολογικός θόρυβος είναι ένα μεγάλο ποσοστό του συνολικού θορύβου, εντάσεις πεδίου πάνω από 3T δεν παράγουν πάντα αναλογικά καλύτερες εικόνες.

Η θερμότητα αναγκάζει τα ηλεκτρόνια να κινούνται και να στρεβλώνουν την ροή στον ανιχνευτή fMRI, παράγοντας θερμικό θόρυβο. Ο θερμικός θόρυβος αυξάνεται με τη θερμοκρασία. Εξαρτάται επίσης από το φάσμα των συχνοτήτων που ανιχνεύεται από το πηνίο δέκτη και την ηλεκτρική αντίσταση του. Επηρεάζει όλα τα ογκοστοιχεία με όμοιο τρόπο ανεξαρτήτως της ανατομίας τους.

Ο θόρυβος του συστήματος προέρχεται από το υλικό (hardware) απεικόνισης. Μια μορφή είναι μετατόπιση του σαρωτή, που προκαλείται από τη μετατόπιση του πεδίου του υπεραγωγίμου μαγνήτη κατά την πάροδο του χρόνου. Μια άλλη μορφή είναι οι αλλαγές στη ροή ή στη διανομή τάσης του ίδιου του εγκεφάλου φέρνοντας αλλαγές στο πηνίο του δέκτη και μειώνοντας την ευαισθησία του. Μια διαδικασία που ονομάζεται εμπέδηση (impedance matching) χρησιμοποιείται για να παρακάμψει αυτό το αποτέλεσμα επαγωγής. Θα μπορούσε επίσης να υπάρχει θόρυβος από το μαγνητικό πεδίο που δεν είναι ομοιόμορφο. Αυτό ρυθμίζεται συχνά από τη χρήση πηνίων υποστηρίξεως, μικροί μαγνήτες εισηγμένοι φυσικά, π.χ. στο στόμα του ατόμου, για να επιδιορθώσει το μαγνητικό πεδίο. Οι ανομοιομορφίες βρίσκονται συχνά κοντά στους κόλπους του εγκεφάλου, όπως το αυτί όπου συνδέοντας την κοιλότητα για μεγάλες χρονικές περιόδους μπορεί να προκαλέσει δυσχέρεια. Η διαδικασία σάρωσης παίρνει το σήμα MR στον k-χώρο, στον οποίο επικαλυπτόμενες χωρικές συχνότητες (επαναλαμβανόμενες άκρες στον όγκο του δείγματος) εκπροσωπούνται το καθένα ξεχωριστά από γραμμές. Ο μετασχηματισμός αυτός σε ογκοστοιχεία εισάγει απώλειες και στρεβλώσεις.

Ο φυσιολογικός θόρυβος προέρχεται από το κεφάλι και την κίνηση του εγκεφάλου στο σαρωτή λόγω της αναπνοής, του χτύπου της καρδιάς, ή τη νευρική δραστηριότητα του υποκείμενου, την ένταση ή κάνοντας σωματικές αντιδράσεις όπως το πάτημα κουμπιών. Η κινήσεις του κεφαλιού προκαλούν τη χαρτογράφηση ογκοστοιχείου-σε-νευρώνες να αλλάξει, ενώ η σάρωση βρίσκεται σε εξέλιξη. Από τη στιγμή που το fMRI αποκτάται σε φέτες, μετά την κίνηση, ένα ογκοστοιχείο εξακολουθεί να αναφέρεται στην ίδια θέση στο χώρο, ενώ οι νευρώνες θα έχουν αλλάξει. Μια άλλη πηγή φυσιολογικού θορύβου είναι η μεταβολή του ρυθμού της ροής του αίματος, του όγκου του αίματος, και η χρήση οξυγόνου στη διάρκεια του χρόνου. Το τελευταίο μάλιστα συμβάλλει στα δύο τρίτα του φυσιολογικού θορύβου, του οποίου με τη σειρά του τον κάνει να είναι η κύρια πηγή θορύβου στον συνολικό θόρυβο.

Ακόμη και με τον καλύτερο πειραματικό σχεδιασμό, δεν είναι δυνατόν να ελεγχθούν και να περιοριστούν όλα τα άλλα ερεθίσματα που προσπίπτουν στον θόρυβο υποκείμενου-σαρωτή, στις τυχαίες σκέψεις, στις φυσικές αισθήσεις, κτλ. Αυτά παράγουν νευρωνικές δραστηριότητες ανεξάρτητες από την πειραματική δραστηριότητα. Αυτά δεν επιδέχονται μαθηματικά μοντέλα και πρέπει να ελέγχονται από το σχεδιασμό της

μελέτης.

Οι στρατηγικές ενός ατόμου για να ανταποκριθούν ή να αντιδρούν σε ερεθίσματα, και για να λύσουν προβλήματα, συχνά αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου και των εργασιών (tasks). Αυτό δημιουργεί διαφορές στη νευρωνική δραστηριότητα από πείραμα σε πείραμα στο ίδιο υποκείμενο. Μεταξύ υποκειμένων επίσης η νευρική δραστηριότητα διαφέρει για παρόμοιους λόγους. Οι ερευνητές συχνά διεξάγουν πιλοτικές μελέτες για να δούμε πώς οι συμμετέχοντες συνήθως αποδίδουν για την υπό εξέταση εργασία. Επίσης εκπαιδεύουν συχνά τους συμμετέχοντες πώς να ανταποκριθούν ή να αντιδράσουν σε μια δοκιμαστική συνεδρία πριν από την σάρωση.

Οι ερευνητές συνήθως ενδιαφέρονται για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας που συνδέεται με μια συγκεκριμένη φυσιολογική διεργασία. Μια πειραματική προσέγγιση σε αυτό το θέμα ενδεχομένως να περιλαμβάνει ερωτήσεις του τύπου: «Ποιες περιοχές του εγκεφάλου είναι περισσότερο ενεργές όταν ένα άτομο πραγματοποιεί μια ενέργεια A, συγκριτικά με μια ενέργεια B;». Αν και στα πειράματα κάθε δραστηριότητα ορίζεται ως ξεχωριστή, ο εγκέφαλος μπορεί να παρουσιάζει διαφοροποιήσεις σε ενεργοποίηση για λόγους επιπρόσθετους των διαφορών μεταξύ των ποικίλων τύπων δραστηριοτήτων. Αυτό οφείλεται συχνά στο γεγονός ότι ο εγκέφαλος πραγματοποιεί ανά πάσα στιγμή ολόκληρες σειρές παράλληλων λειτουργιών, ενδεχομένως μη σχετιζόμενων με την πειραματικά οριζόμενη δραστηριότητα.

Πέρα από το «μη ελέγξιμο» των παραλλήλων λειτουργιών του εγκεφάλου κατά την πραγματοποίηση ενός πειράματος, οι ερευνητές αντιμετωπίζουν και το πρόβλημα του θορύβου στο λαμβανόμενο σήμα, ο οποίος μπορεί να προκύπτει από την ίδια την πειραματική διαδικασία.

Για την αντιμετώπιση αυτών των τυχαίων προβληματικών παραμέτρων ενός πειράματος και τον εντοπισμό των περιοχών που συνδέονται με μια συγκεκριμένη και ορισμένη από τους ερευνητές δραστηριότητα, χρησιμοποιούνται στατιστικές μέθοδοι. Οι μέθοδοι αυτές αναζητούν την πιο περίοπτη διαφορά άνωθεν και κάτωθεν του όποιου υποβάθρου της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Περιλαμβάνουν μια διαδικασία πολλών επιπέδων για την προ-επεξεργασία των δεδομένων και εν τέλει την ανάλυσή τους βασισμένη στην χρήση κάποιας μαθηματικής τεχνικής. Στην παρούσα εργασία η τεχνική πάνω στην οποία βασίζεται η στατιστική ανάλυση των δεδομένων είναι το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (General Linear Model) και η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (Independent Component Analysis).

3.2 Προ-επεξεργασία

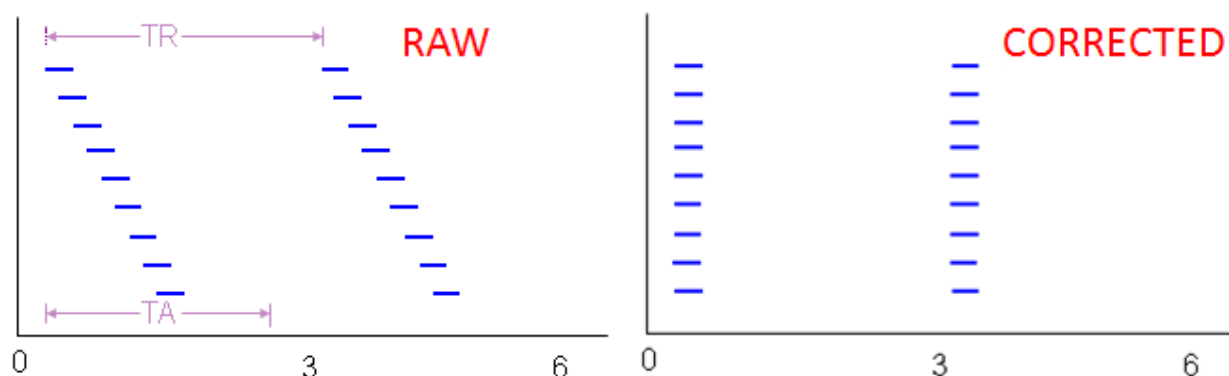
Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μία μη επεμβατική τεχνική για την διερεύνηση της ανατομίας αλλά κυρίως της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Για τη λήψη των εικόνων χρησιμοποιούνται ταχείες ακολουθίες παλμών, όπως η ακολουθία echo planar imaging (EPI), με απώτερο σκοπό τη μέτρηση των εξαρτώμενων από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος αλλαγών (BOLD signal changes) που υπεισέρχονται στο σήμα λόγω της αυξημένης νευρικής δραστηριότητας. Επειδή οι αλλαγές που επιδέχεται το σήμα, λόγω της νευρικής δραστηριότητας, είναι πολύ κοντά στα επίπεδα θορύβου έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι ανάλυσης για τον ακριβή εντοπισμό των περιοχών που παρατηρείται εγκεφαλική δραστηριότητα.

Η ανάλυση των δεδομένων fMRI χωρίζεται σε δύο στάδια: το στάδιο της προ-επεξεργασίας των δεδομένων και το στάδιο της στατιστικής ανάλυσης. Ο στόχος της προεπεξεργασίας είναι να απομακρύνει όλες τις εξωτερικές πηγές θορύβου και να απομονώσει το σήμα fMRI ώστε τα αποτελέσματα τα οποία θα δώσει η μετέπειτα μέθοδος ανάλυσης να χαρακτηρίζονται από ακρίβεια και αξιοπιστία.

Ένα επιτυχημένο πείραμα fMRI είναι αυτό το οποίο εξασφαλίζει ότι η παραγόμενη εγκεφαλική δραστηριότητα περιγράφεται από ένα σήμα το οποίο, υποβαλλόμενο σε όλα τα απαραίτητα βήματα προ-επεξεργασίας, παραμένει αναλλοίωτο. Τα βήματα της προεπεξεργασίας τα οποία εφαρμόζονται στις εικόνες fMR είναι η διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών των 3D εικόνων fMR, η διόρθωση της κίνησης, η χωρική κανονικοποίηση και το φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου.

3.3 Διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών (slice timing correction)

Κάθε 3D εικόνα fMR αποτελείται από μία σειρά από τομές κάθε μία από τις οποίες λαμβάνεται σε διαφορετική χρονική στιγμή μέχρις ότου να σχηματιστεί η 3D εικόνα. Το πρόβλημα το οποίο προκύπτει είναι ότι η μετέπειτα ανάλυση των δεδομένων υποθέτει ότι όλες οι τομές έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή. Η υπόθεση αυτή γίνεται προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη προσαρμογή του στατιστικού μοντέλου στα δεδομένα. Σκοπός λοιπόν του πρώτου βήματος της προ επεξεργασίας είναι η προσαρμογή της χρονοσειράς κάθε εικονοστοιχείου ώστε να «φαίνεται» ότι όλα τα εικονοστοιχεία των τομών της 3D εικόνας έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή (σχήμα 9). Για να επιτευχθεί αυτό γίνεται ολίσθηση φάσης στη χρονοσειρά κάθε εικονοστοιχείου. Εφαρμόζεται μετασχηματισμός Fourier στη χρονοσειρά, γίνεται μετατόπιση συχνότητας και στη συνέχεια εφαρμόζεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier ώστε να ανακτηθεί η διορθωμένη χρονοσειρά.



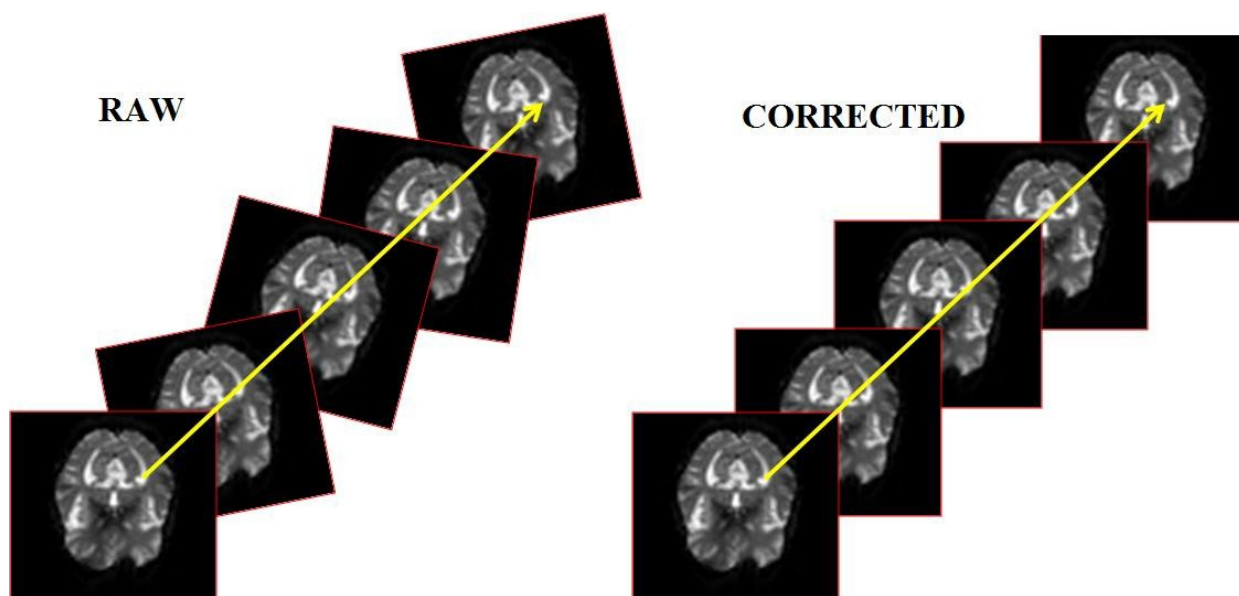
Σχεδίαση 9: Διόρθωση του χρόνου λήψης των τομών.

3.4 Διόρθωση κίνησης (realignment)

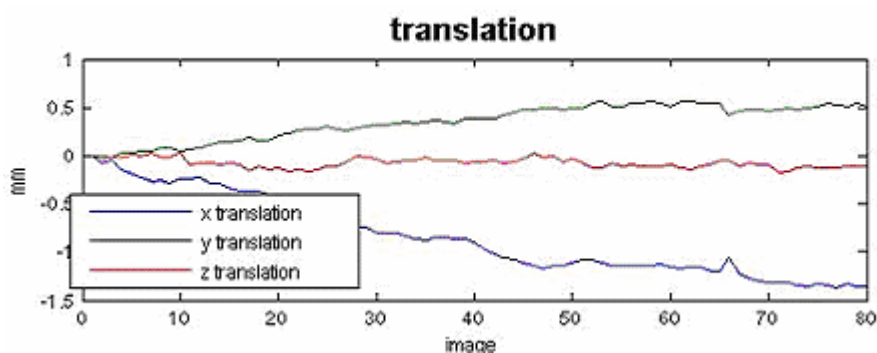
Κατά την στατιστική ανάλυση των δεδομένων γίνεται η υπόθεση ότι το εικονοστοιχείο κάθε τομής αναφέρεται στο ίδιο σημείο της απεικονιζόμενης δομής (εικόνα 5). Η υπόθεση αυτή καταργείται διότι κατά την λήψη των εικόνων fMR ο ασθενής δεν παραμένει ακίνητος με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται τεχνικό σφάλμα το οποίο οφείλεται στην κίνηση του ασθενή.

Το βήμα αυτό της προ-επεξεργασίας αποσκοπεί στην εκτίμηση της έκτασης της κίνησης και στη διόρθωσή της. Για την εκτίμηση και τη διόρθωση της κίνησης γίνεται η υπόθεση ότι η κίνηση χαρακτηρίζεται από μία συμπαγή (rigid body) διαδικασία, η δομή που απεικονίζεται αλλάζει θέση και κατεύθυνση αλλά δεν αλλάζει σχήμα. Με βάση την υπόθεση αυτή το πρόβλημα της εκτίμησης της έκτασης της κίνησης ανάγεται στην εύρεση των μετασχηματισμών οι οποίοι πρέπει να εφαρμοσθούν στην 3D εικόνα προκειμένου να ταιριάξει με μία εικόνα πρότυπο. Ως εικόνα πρότυπο συνήθως χρησιμοποιείται είτε η πρώτη εικόνα της ακολουθίας, είτε μία εικόνα που προκύπτει από

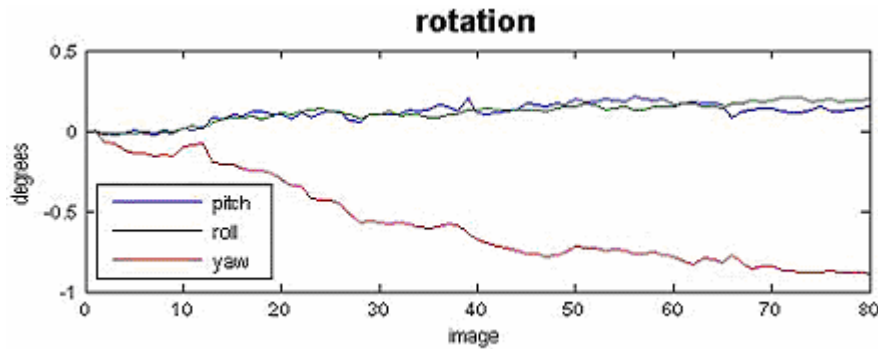
το μέσο όρο των εικόνων της ακολουθίας, είτε κάποιος πρότυπος χώρος (άτλας). Για τη διόρθωση της κίνησης εφαρμόζονται μέθοδοι ευθυγράμμισης. Προκειμένου να εφαρμοσθεί η μέθοδος της ευθυγράμμισης θα πρέπει να εκτιμηθούν οι παράμετροι οι οποίες εκφράζουν την μετατόπιση και την περιστροφή ως προς τους άξονες x, y και z που πρέπει να εφαρμοσθούν στην εικόνα προκειμένου να ευθυγραμμιστεί με την εικόνα πρότυπο. Συγκεκριμένα, για κάθε πειραματική φάση ευθυγραμμίζεται η χρονοσειρά των εικόνων με χρήση μιας προσέγγισης ελαχίστων τετραγώνων και ένα συμπαγή μετασχηματισμό 6 παραμέτρων (τρεις μετατοπίσεις και τρεις γωνίες περιστροφής). Στα σχήματα 10 και 11 φαίνονται οι εκτιμώμενες μετατοπίσεις και οι γωνίες περιστροφής για τις σειρές εικόνων ενός εθελοντή.



Εικόνα 5: Διόρθωση κίνησης



Σχεδίαση 10: οι εκτιμώμενες μετατοπίσεις για τις σειρές εικόνων ενός εθελοντή.



Σχεδίαση 11: Οι εκτιμώμενες γωνίες περιστροφής για τις σειρές εικόνων ενός εθελοντή

3.5 Χωρική κανονικοποίηση (spatial normalization)

Η διαδικασία της χωρικής κανονικοποίησης μετασχηματίζει την εικόνα σε ένα καθορισμένο χώρο, ο οποίος ορίζεται από κάποια εικόνα πρότυπο. Η χωρική κανονικοποίηση μας επιτρέπει να γίνεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων τα οποία προκύπτουν από διαφορετικούς ασθενείς στον ίδιο χώρο (Talairach space ή Montreal Neurological Institute (MNI)). Πραγματοποιείται σε δύο βήματα: αρχικά καθορίζονται οι 12 βέλτιστες παράμετροι του μετασχηματισμού (affine transformation) και στη συνέχεια εκτιμούνται οι μη γραμμικές παραμορφώσεις. Οι εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων βασίζεται στην *maximum a posteriori* (MAP) εκτίμηση της υπό συνθήκη πιθανότητας ότι παρατηρείται το διάνυσμα των 12 παραμέτρων δοθέντος της εικόνας μας.

3.6 Φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου (smoothing)

Η αύξηση του λόγου σήματος προς θόρυβο του σήματος BOLD, δηλαδή η μείωση του θορύβου χωρίς να επηρεαστεί το σήμα ενδιαφέροντος, και η εξασφάλιση αξιόπιστων αποτελεσμάτων από τη στατιστική ανάλυση είναι οι δύο βασικοί λόγοι εφαρμογής του συγκεκριμένου σταδίου. Με άλλα λόγια, η εξομάλυνση ενισχύει την αποτελεσματικότητα των στατιστικών μεθόδων που ακολουθούν την προ-επεξεργασία. Όσο μεγαλύτερη έμφαση δώσει κάποιος στην εξομάλυνση τόσο πιθανότερο είναι να πάρει καλύτερα αποτελέσματα μετά στη στατιστική ανάλυση. Ο πιο κοινός τρόπος για να γίνει χωρικό φιλτράρισμα είναι η συνέλιξη της εικόνας με ένα Gaussian πυρήνα. Το ποσοστό της χωρικής εξομάλυνσης της εικόνας εξαρτάται από το εύρος του πυρήνα (FWHM) του οποίου οι τιμές φτάνουν συνήθως τα 16mm. Το μειονέκτημα της εξομάλυνσης είναι η απώλεια της χωρικής ακρίβειας και ανάλυσης και γίνεται εμφανέστερη στη χρήση μεγαλύτερων βαθμών εξομάλυνσης. Σε μερικές περιπτώσεις επίσης μπορεί να οδηγήσει σε εντοπισμό σήματος σε περιοχή που δεν αναμενόταν.

4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ FMRI ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

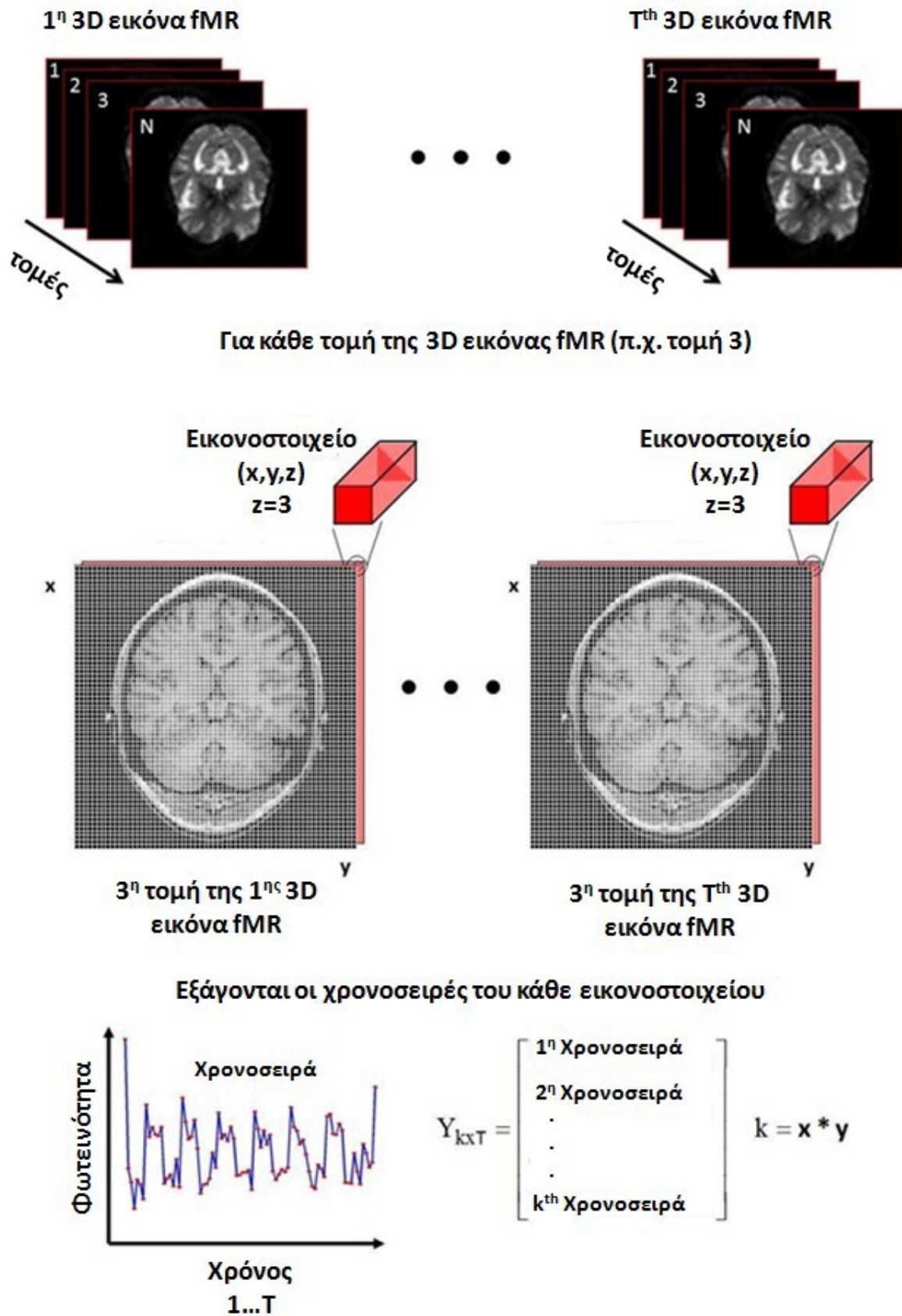
4.1 Χρονοσειρές fMRI

Οι εικόνες fMR είναι T2*-σταθμισμένες εικόνες με μικρότερη χωρική διακριτική ικανότητα από ότι οι ανατομικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού. Ωστόσο, δεν αντιμετωπίζονται όπως οι ανατομικές εικόνες. Συλλέγονται με ένα συγκεκριμένο χρονικό ρυθμό και συνθέτουν ένα σύνολο τρισδιάστατων εικόνων. Η φωτεινότητα κάθε εικονοστοιχείου σε κάθε μία από τις εικόνες του συνόλου συγκεντρώνεται σε ένα διάλυμα το οποίο καλείται χρονοσειρά (εικόνα 6).

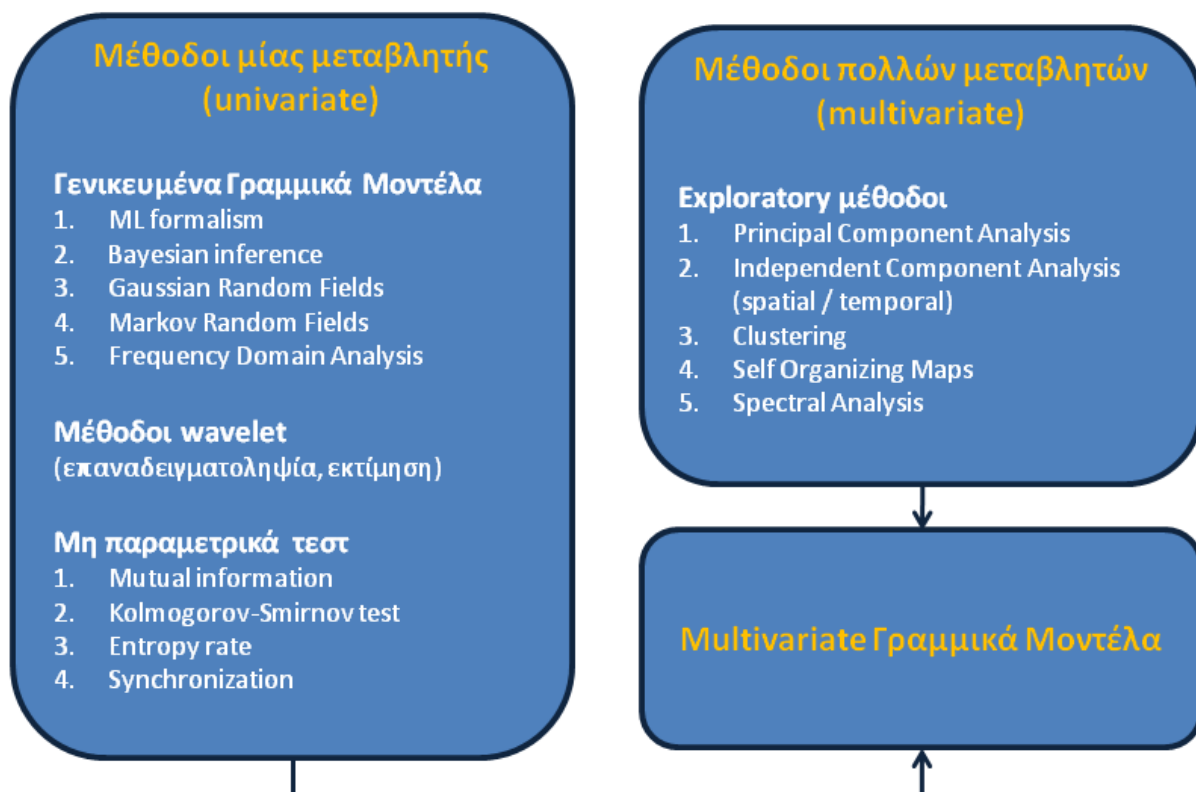
Μετά την προ-επεξεργασία των εικόνων fMR γίνεται η μοντελοποίηση των χρονοσειρών fMRI η οποία στοχεύει στη δημιουργία των χαρτών ενεργοποίησης και τον εντοπισμό των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου.

Οι περισσότερες μελέτες βασίζονται στη συσχέτιση της συνάρτησης της αιμοδυναμικής απόκρισης με τη συνάρτηση που περιγράφει τη διέγερση. Στην περίπτωση αυτή η ενεργοποίηση ορίζεται ως, οι εξαρτώμενες από την διέγερση και το χρόνο, αλλαγές στην φωτεινότητα της εικόνας. Οι μέθοδοι ανάλυσης των εικόνων fMR με όρους επεξεργασίας σήματος αποτελούνται από δύο βασικά βήματα, την περιγραφή του σήματος και τον εντοπισμό του σήματος. Η περιγραφή του σήματος στοχεύει στη μοντελοποίηση της αντίδρασης BOLD με χρήση παραμέτρων οι οποίες περιγράφουν το περιεχόμενο της διέγερσης. Ο εντοπισμός του σήματος στοχεύει στον εντοπισμό των σημαντικά ενεργοποιημένων περιοχών και το επιτυγχάνει με τη χρήση στατιστικών μέτρων. Το αποτέλεσμα του βήματος αυτού είναι η δημιουργία ενός στατιστικού χάρτη. Η τιμή κάθε εικονοστοιχείου του χάρτη αυτού εκφράζει πόσο μοιάζει η χρονοσειρά του συγκεκριμένου εικονοστοιχείου με την αναμενόμενη χρονοσειρά. Εικονοστοιχεία με υψηλές τιμές συσχέτισης έχουν και υψηλή τιμή στο χάρτη ενεργοποίησης ενώ αντίστοιχα χαμηλές τιμές συσχέτισης έχουν χαμηλή τιμή στο χάρτη ενεργοποίησης. Στην περίπτωση αρνητικής ενεργοποίησης έχουμε αρνητικό τιμή στο χάρτη.

Οι μέθοδοι οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: (α) μέθοδοι μίας μεταβλητής, μέθοδοι οι οποίες ελέγχουν κάποια υπόθεση (univariate analysis) και β) μέθοδοι πολλών μεταβλητών (multivariate analysis) (εικόνα 7). Οι μέθοδοι μίας μεταβλητής προσπαθούν να καθορίσουν ποια εικονοστοιχεία είναι ενεργά δεδομένου ενός απλού μοντέλου. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την παραμετροποίηση της αντίδρασης BOLD και στην συνέχεια την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου. Η διαδικασία που ακολουθεί περιλαμβάνει την εφαρμογή ενός στατιστικού τεστ το οποίο καθορίζει την παρουσία ή την απουσία ενεργοποίησης. Οι παραλλαγές αυτής της κατηγορίας σχετίζονται κυρίως με τη διαδικασία εκτίμησης ή το στατιστικό τεστ το οποίο θα χρησιμοποιηθεί. Οι μέθοδοι πολλών μεταβλητών εξάγουν πληροφορίες από το σύνολο δεδομένων, συχνά χωρίς τη χρήση κάποιας εκ των προτέρων πληροφορίας σχετικά με τις πειραματικές συνθήκες. Γενικά, εξάγουν ένα σύνολο προτύπων τα οποία έχουν σημασία (σημαντικά πρότυπα) από τα δεδομένα. Για να το επιτύχουν χρησιμοποιούν κάποιες δομικές ιδιότητες, όπως την ετεροσυσχέτιση, την ανεξαρτησία, μέτρα ομοιότητας, τα οποία επιτρέπουν το διαχωρισμό των χαρακτηριστικών ενδιαφέροντος που υπάρχουν σε ένα σύνολο δεδομένων. Το χάσμα μεταξύ των δύο μεθόδων προσπαθούν να καλύψουν τα γραμμικά μοντέλα πολλών μεταβλητών. Σύμφωνα με την γενική περιγραφή των δύο κατηγοριών, μέθοδοι όπως τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα και επεκτάσεις αυτών, wavelet συναρτήσεις βάσης, Bayesian προσεγγίσεις, ανάλυση κύριων συνιστωσών, ανάλυση ανεξάρτητων κυρίαρχων συνιστωσών, ανάλυση κανονικής συσχέτισης και τεχνικές ομαδοποίησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση των δεδομένων fMRI [11].



Εικόνα 6: Σχηματισμός χρονοσειράς fMRI.



Εικόνα 7: Κατηγοριοποίηση μεθόδων ανάλυσης εικόνων fMR.

4.2 Στατιστική ανάλυση των fMRI δεδομένων

Πολλές τεχνικές έχουν προταθεί για τη στατιστική ανάλυση δεδομένων Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού και μια ποικιλία αυτών βρίσκονται σε γενική χρήση. Ο στόχος μια τέτοιας ανάλυσης είναι η δημιουργία μιας εικόνας υπέρθεσης ανατομικής και λειτουργικής πληροφορίας, η οποία θα καταδεικνύει σημαντική αλλαγή στην ένταση του σήματος σαν απόκριση σε συγκεκριμένη δραστηριότητα του εξεταζόμενου. Στην εικόνα αυτή κάθε pixel αντιστοιχείται σε μία τιμή ανάλογα με την πιθανότητα μη-ισχύος της μηδενικής υπόθεσης (σύμφωνα με τη μηδενική υπόθεση, οι παρατηρούμενες μεταβολές στο σήμα μπορούν να εξηγηθούν αποκλειστικά από όποια τυχαία απόκλιση στα δεδομένα, συνεπή με την τυχαία διακύμανσή τους). Μία τέτοια εικόνα ονομάζεται εικόνα Στατιστικής Παραμετρικής Χαρτογράφησης (Statistical Parametric Mapping).

4.3 General Linear Model

Μια τεχνική η οποία χρησιμοποιείται στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων fMRI είναι η κατασκευή ενός μοντέλου το οποίο περιγράφει πως η αντίδραση BOLD εξαρτάται από τη διέγερση. Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μαθηματικό μοντέλο είναι αυτό των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων (General Linear Model). Το μοντέλο αποτελείται από δύο τμήματα: το σήμα ενδιαφέροντος και το τυχαίο σφάλμα. Το πρώτο τμήμα του μοντέλου παραμένει το ίδιο όσες φορές και να επαναληφθεί το πείραμα. Το

δεύτερο τμήμα εξηγεί πως μεταβάλλονται τα παρατηρούμενα δεδομένα όταν επαναληφθεί το ίδιο πείραμα, στον ίδιο ασθενή και κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Η μαθηματική μορφή του μοντέλου περιγράφεται από την ακόλουθη σχέση:

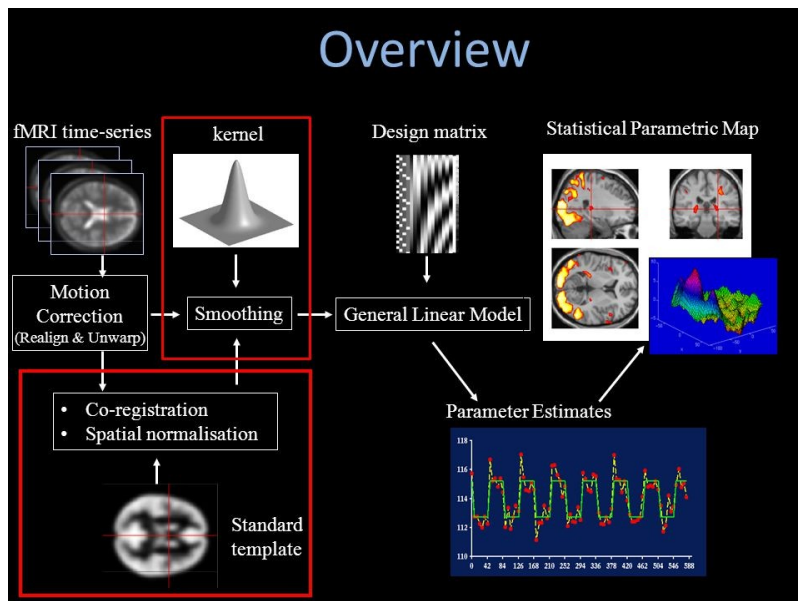
$$Y = X\beta + \epsilon$$

όπου Y είναι ένα $N \times 1$ πίνακας που περιέχει τις χρονοσειρές των εικονοστοιχείων, X είναι ο $N \times p$ πίνακας σχεδίασης που περιέχει τους παλινδρομητές, β ($p \times 1$) είναι οι άγνωστοι συντελεστές των παλινδρομητών και ϵ ($N \times 1$) είναι το σφάλμα. Το σφάλμα ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση σ^2 ($\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$).

Οι στήλες του πίνακα X αντανακλούν πως το σήμα ποικίλει στις ενεργοποιημένες περιοχές (διέγερση η οποία υπάρχει σε κάθε χρονική στιγμή) και μπορεί να περιέχουν διαφορετικούς τύπους συμμεταβλητών ενδιαφέροντος όπως παράγοντες που περιγράφουν το σχεδιασμό του πειράματος, κατηγορηματικές συμμεταβλητές, συμμεταβλητές σχετικές με την αιμοδυναμική απόκριση καθώς και δημογραφικά στοιχεία σχετικά με την ομάδα πληθυσμού στην οποία ανήκει ο ασθενής.

Το βασικό γενικευμένο γραμμικό μοντέλο χρησιμοποιείται κάτω από τις ακόλουθες προϋποθέσεις: (α) τα εικονοστοιχεία είναι ανεξάρτητα, (β) οι χρονικές στιγμές είναι ανεξάρτητες, (γ) η διακύμανση του σήματος σε κάθε χρονική στιγμή είναι η ίδια και (δ) το μοντέλο το οποίο περιγράφεται από τον πίνακα X είναι το ίδιο για όλα τα εικονοστοιχεία. Υπό αυτές τις προϋποθέσεις οι εκτιμητές για τους συντελεστές β μπορούν να υπολογιστούν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων. Οι εκτιμητές των β δίνονται από την σχέση $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$.

Οι εκτιμούμενες παράμετροι ορίζουν πόσο καλά το μοντέλο, το οποίο περιγράφηκε μέσω του πίνακα X , ταιριάζει με τις χρονοσειρές του κάθε εικονοστοιχείου. Ωστόσο, οι παραπάνω προϋποθέσεις δεν ισχύουν πάντα στην πράξη. Για το λόγο αυτό, η έρευνα σχετικά με την στατιστική ανάλυση των δεδομένων fMRI επικεντρώθηκε σε διάφορους τρόπους επέκτασης και βελτιστοποίησης των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων προκειμένου να λαμβάνουν υπόψη τους τις χρονικές ή τις χωρικές συσχετίσεις ή και τα δύο.



Εικόνα 8: Βήματα προ-επεξεργασίας και στατιστικής ανάλυσης με GLM

4.4 Independent Component Analysis (ICA)

Η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (Independent Component Analysis - ICA) έγινε γνωστή ως η μέθοδος, που κατόρθωσε να επιλύσει το πρόβλημα “Τυφλού” Διαχωρισμού Πηγών (Blind Source Separation - BSS). Σύμφωνα με αυτό, m χρονικά σήματα $x_1(t), x_2(t), \dots, x_m(t)$, τα οποία ονομάζονται σήματα-απαγωγές (channels) ή σήματα μίγματα (mixtures), προκύπτουν από m γραμμικούς συνδυασμούς n χρονικών σημάτων $s_1(t), s_2(t), \dots, s_n(t)$, τα οποία ονομάζονται σήματα πηγές (sources) ή σήματα-συνιστώσες (components) :

$$x_i = \alpha_{i1}s_1 + \alpha_{i2}s_2 + \dots + \alpha_{in}s_n, \text{ όπου } i = 1, 2, \dots, m \text{ και } \alpha_{i1}, \alpha_{i2}, \dots, \alpha_{in} \in \mathbb{R} \quad (3.8)$$

Τα σήματα-απαγωγές $x_1(t), x_2(t), \dots, x_m(t)$ γίνονται γνωστά μέσω μετρήσεων. Αντίθετα, τόσο τα σήματα-συνιστώσες $s_1(t), s_2(t), \dots, s_n(t)$, όσο και οι συντελεστές $\alpha_{i1}, \alpha_{i2}, \dots, \alpha_{in}$ αποτελούν ποσότητες άγνωστες. Στόχος της μεθόδου ICA και ταυτόχρονα λύση του προβλήματος BSS αποτελεί η ανακατασκευή των σημάτων συνιστωσών, χρησιμοποιώντας μόνο τη γνώση των σημάτων απαγωγών και κάνοντας κάποιες βασικές υποθέσεις.

Η σχέση (3.8) μπορεί να εκφραστεί και ως ένας γραμμικός μετασχηματισμός ως εξής :

$$x(t) = A*s(t) \quad (3.9)$$

όπου $x(t)$: το διάνυσμα στήλη με στοιχεία τα σήματα-απαγωγές, δηλαδή $x(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_m(t)]^T$, A : ο πίνακας του γραμμικού μετασχηματισμού διαστάσεων $n \times m$ ($n \leq m$) και $s(t)$: το διάνυσμα στήλη με στοιχεία τα σήματα συνιστώσες, δηλαδή $s(t) = [s_1(t), s_2(t), \dots, s_n(t)]^T$.

Μια άλλη προσέγγιση στη μέθοδο ICA μπορεί να γίνει μέσω της Στατιστικής. Στη περίπτωση αυτή, η σχέση (3.8) μετατρέπεται στη σχέση (3.12) :

$$x_i = \alpha_{i1}s_1 + \alpha_{i2}s_2 + \dots + \alpha_{in}s_n, \text{ όπου } i = 1, 2, \dots, m \text{ και } \alpha_{i1}, \alpha_{i2}, \dots, \alpha_{in} \in \mathbb{R}$$

όπου x_i ($i = 1, 2, \dots, m$) : τυχαιές μεταβλητές απαγωγές που «γεννιούνται» από m γραμμικούς συνδυασμούς n τυχαιών μεταβλητών συνιστωσών s_1, s_2, \dots, s_n . Οι μεταβλητές συνιστώσες ονομάζονται λανθάνουσες μεταβλητές (latent variables), γιατί δε μπορούν να παρατηρηθούν άμεσα. Για αυτό το λόγο αυτό το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείτε ονομάζεται μοντέλο λανθάνουσων μεταβλητών.

Αντίστοιχα η σχέση (3.9) μετατρέπεται στη σχέση (3.13) :

$$X=AS \quad (3.13)$$

Επαναληπτικοί ευρυστικοί αλγόριθμοι χρησιμοποιούνται για να υπολογίσουν τα A και S ταυτόχρονα. Για τον υπολογισμό αυτό η ICA κάνει κάποιες υποθέσεις με την κυριότερη τα δεδομένα αποτελούνται από m στατιστικά ανεξάρτητες συνιστώσες όπου το πολύ μια συνιστώσα ακολουθεί την Gaussian κατανομή.

4.5 Κατόφλια ενεργοποίησης στο Στατιστικό Παραμετρικό Χάρτη (SPM)

Σε αυτή την ενότητα προσεγγίζουμε το πρόβλημα της ερμηνείας του ΣΠΧ (Στατιστικού Παραμετρικού Χάρτη - SPM) σε πιθανοτικά επίπεδα και p -τιμές (p -values)-επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Το πρόβλημα εδώ είναι ότι ένας υπερβολικά μεγάλος αριθμός εξαρτημένων μονομεταβλητών συγκρίσεων πραγματοποιούνται και η πιθανότητα μια περιοχή του ΣΠΧ να υπερβαίνει ένα μη-διορθωμένο κατώφλι τυχαία είναι σχετικά υψηλή. Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί πρόοδος που προσφέρει λύση σε αυτό το πρόβλημα. Αυτή η πρόοδος έχει εστιάσει στην επιλογή κατωφλίων τα οποία καθιστούν την πιθανότητα εύρεσης μιας ενεργοποίησης, σε όλο το εύρος της ΣΠΧ, επαρκώς μικρή (π.χ. 0.05). Το κατώφλι μπορεί να είναι δύο τύπων τα οποία χαρακτηρίζονται:

- α) από την μέγιστη τιμή του (Z) δηλαδή από ένα κρίσιμο ύψος (σήματος), το οποίο πρέπει να φτάσει η περιοχή για να θεωρηθεί σημαντική και

b) από το μέγεθός του (θεωρώντας η τον αριθμό των voxels που συνιστούν την περιοχή) δηλαδή ένα κρίσιμο μέγεθος (έκταση), άνωθεν κάποιου κατωφλίου, το οποίο πρέπει να υπερβεί μια περιοχή για να θεωρηθεί σημαντική.

Και οι δύο αυτοί απλοί χαρακτηρισμοί έχουν μια σχετική πιθανότητα να ισχύουν τυχαία σε όλο τον χώρο του ΣΠΧ (SPM). Αυτές οι δύο πιθανότητες αποτελούν τη βάση για να οδηγηθούμε σε στατιστικά συμπεράσματα σχετικά με μια παρατηρούμενη τοπική ενεργοποίηση. Οι αναλύσεις πίσω από τις καταμεριστικές προσεγγίσεις για το Z (μέγιστη τιμή σήματος) και το n (μέγεθος περιοχής), πηγάζουν από τη θεωρία των συνεχών, αυστηρά στατικών, στοχαστικών Γκαουσιανών Τυχαίων Πεδίων (ο «Γκαουσιανός» εδώ αναφέρεται στην πολυμεταβλητή Γκαουσιανή κατανομή πιθανότητας οποιωνδήποτε υποομάδων σημείων και όχι στην συνάρτηση αυτοσυσχέτισης). Για να απλοποιήσουμε την ανάλυση, ο ΣΠΧ $SPM\{t\}$, μετατρέπεται σε $SPM\{Z\}$ χρησιμοποιώντας έναν μετασχηματισμό τύπου συνάρτησης κατανομής ή κάποια άλλη τυποποιημένη μέθοδο. Μιλώντας αυστηρά, αυτός ο μονομεταβλητός μετασχηματισμός δε μετατρέπει ένα t-πεδίο σε Γκαουσιανό-πεδίο παρά μόνο αν οι βαθμοί ελευθερίας του $SPM\{t\}$ είναι πολύ υψηλοί. Παρακάτω θεωρούμε ότι έχουμε να κάνουμε με υψηλούς -σε φυσιολογικά επίπεδα- βαθμούς ελευθερίας καθώς και ότι το $SPM\{Z\}$ είναι μια λογική αναπαράσταση πλέγματος ενός υποκείμενου συνεχούς Γκαουσιανού πεδίου. Πλέον έχουν καθιερωθεί αναλυτικές εκφράσεις για τις κατανεμημένες προσεγγίσεις του t_{max} δηλαδή τη μεγαλύτερη t τιμή - t value [26] [27] [28]. Εντούτοις, δεν ισχύει ακόμη το ίδιο για την n_{max} , δηλαδή το μέγεθος της μεγαλύτερης περιοχής.

5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ GLM ΚΑΙ ΤΟΥ ICA ΣΤΟ FMRI

5.1 Το πείραμα της κοινωνικό-γνωστικής έλλειψης στη φυσιολογική γήρανση

Η κοινωνική αλληλεπίδραση είναι μια από τις πιο δύσκολες διεργασίες της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Η πρόβλεψη των πράξεων των ανθρώπων με τους οποίους αλληλεπιδρούμε όσο αυτοί προβλέπουν τις δικές μας, δημιουργεί δυσκολίες ποιοτικά διαφορετικές από αυτές που απαντώνται στο φυσικό κόσμο. Τα τελευταία χρόνια έχει παραχθεί μεγάλος αριθμός στοιχείων που δείχνουν ότι ένα διακριτό σύνολο εγκεφαλικών περιοχών σχετίζεται με την κατανόηση του νου (mentalizing). Εφόσον το mentalizing βασίζεται στο προκαθορισμένο δίκτυο (default network) (Σύμφωνα με τους μελετητές, είναι το δίκτυο που χρησιμοποιούμε για να σκεφτόμαστε τον ίδιο μας τον εαυτό, ένα δίκτυο που οι επιστήμονες το ονόμασαν default network –προεπιλεγμένο / προκαθορισμένο δίκτυο δηλαδή, το οποίο, ακριβώς όπως σε έναν υπολογιστή, παραμένει ενεργό ακόμη κι όταν δεν κάνουμε ή δεν σκεφτόμαστε τίποτα), οι παρατηρήσεις που προαναφέρθηκαν υποδηλώνουν ότι η φυσική γήρανση σχετίζεται με την ανερχόμενη δυσκολία αντίληψης άλλων νοήσεων [36].

Για να δοκιμαστεί η υπόθεση, χρησιμοποιήθηκε το fMRI με σκοπό να σαρωθούν γηραιότεροι και νεότεροι ενήλικες, καθώς αυτοί διεκπεραίωναν ένα σύνολο κοινωνικό-γνωστικών δοκιμασιών. Οι δοκιμασίες διαφοροποιούνταν στο έβρος στο οποίο οι δοκιμαζόμενοι χρειαζόταν να αποτυπώσουν την ψυχική κατάσταση τρίτων, καθώς και στο κατά ποσο χρησιμοποιούσαν τη μνήμη και τη γλωσσική επεξεργασία.

Το πείραμα πραγματοποιήθηκε από τους Joseph M. Moran, Eshin Jolly και Jason P. Mitchell του τμήματος ψυχολογίας του πανεπιστημίου του Harvard. Στο πείραμα συμμετείχαν 31 νέοι (μ.ο. ηλικίας 23) και 17 ηλικιωμένοι (μ.ο. ηλικίας 71,8) οι οποίοι σκαναρίστηκαν κατά τη διάρκεια τριών πειραμάτων τα οποία έχουν δοκιμαστεί εκτενώς στην εξέταση της ανάγνωσης του νου (mind-reading/mentalizing) και της κοινωνικής νόησης (social cognition). Τα τρία πειράματα αποτελούνταν από: α) κινούμενες εικόνες (animate movement task), ηθική κρίση (moral judgment task) και εσφαλμένη πεποίθηση (false belief task).

Τόσο το κομμάτι της προ-επεξεργασίας των δεδομένων όσο και το κομμάτι της στατιστικής ανάλυσης με σκοπό τον εντοπισμό διέγερσης στις τομές που λήφθηκαν, πραγματοποιήθηκαν με βάση τα εργαλεία του διεθνώς αναγνωρισμένου πακέτου επεξεργασίας δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης, SPM (Statistical Parametric Mapping) [22]. Συγκεκριμένα, το SPM αποτελεί ένα πακέτο λογισμικού για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας όπως αυτή καταγράφεται κατά τη διάρκεια λειτουργικών νευρο-απεικονιστικών πειραμάτων βασισμένων σε χρήση τεχνολογιών όπως το fMRI ή το PET. Σχεδιάστηκε από το Wellcome Department of Imaging Neuroscience (τμήματος του University College London). Η προεπεξεργασία αφορούσε τη διόρθωση της κίνησης του κεφαλιού και τη διόρθωση γεωμετρικών παραμορφώσεων (realign and unwar), τη χωρική κανονικοποίηση (normalization) και το φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου (smoothing). Μετά οι μελετητές έκαναν χρήση του εργαλείου artifact detection (http://www.nitrc.org/projects/artifact_detect) για να αποκλείσουν χρονοσειρές όπου η κίνηση του κεφαλιού του συμμετέχοντα υπέρβαινε τα 0,5mm ή τη 1° και χρονοσειρές όπου το ολικό σήμα έπεσε περισσότερο από 3 φορές την τυπική απόκλιση έξω από το μέσο σήμα. Η στατιστική ανάλυση έγινε πρώτα ξεχωριστά για κάθε συμμετέχοντα και μετά έγινε ανάλυση σε δεύτερο επίπεδο για να ληφθούν συλλογικά αποτελέσματα και να συγκριθούν οι δύο ηλικιακές ομάδες.

Στα πλαίσια της πτυχιακής άσκησης εξετάσαμε το πείραμα που αφορούσε το false belief task στο οποίο λόγω προβλημάτων κλειστοφοβίας ή λόγω μεγάλης κίνησης του κεφαλιού κατά τη διάρκεια λήψης των απεικονίσεων αποκλείστηκαν 2 νεαρά και 3 ηλικιωμένα άτομα. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας εσφαλμένης πεποίθησης οι

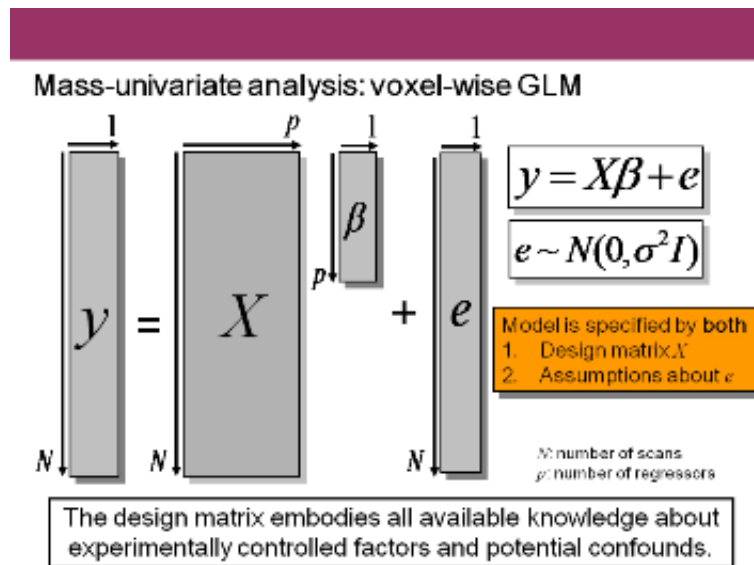
συμμετέχοντες που έλαβαν μέρος απάντησαν σε ερωτήσεις που αφορούσαν ιστορίες είτε ψευδούς πεποίθησης ατόμων είτε απαρχαιωμένων φυσικών αναπαραστάσεων όπως παλιές φωτογραφίες με σκοπό να δουν οι ερευνητές κατά πόσο μπορούν οι εξεταζόμενοι να καταλάβουν πως σκέφτονται οι άλλοι (mentalizing). Κάθε συνεδρία ξεκινούσε με τη παρουσίαση μίας ιστορίας για 10 δευτερόλεπτα η οποία ακολουθούταν (με καθυστέρηση 0-6 δευτερολέπτων) από μια ερώτηση διάρκειας 6 δευτερολέπτων. Διατιπώθηκαν 12 ιστορίες από κάθε είδος σε 2 λειτουργικά “τρέξιματα” (runs) αποτελούμενα από 179 χρονοσειρές το κάθε ένα. Οι συνεδρίες μοντελοποιήθηκαν με τον μοντέλο block design. Το μέγεθος κάθε εικονοστοιχείου (pixel) ήταν 3mm × 3mm και η απόσταση μεταξύ διαδοχικών τομών (36 τομές) ήταν 3mm (0,54mm skip). Οι εικόνες συλλέχθηκαν με συχνότητα EPI (T2* weighted gradient echo): χρόνο ηχούς (TE) 35ms, χρόνο επανάληψης (TR) 2sec σε μαγνητικό πεδίο 3T.

Στην πτυχιακή εργασία επαναλήφθηκε η διαδικασία της προ-επεξεργασίας των δεδομένων και της στατιστικής ανάλυσης τους με χρήση του GLM [14] με το SPM 12 όπως ακριβώς έγινε από τους ερευνητές βγάζοντας παρόμοια αποτελέσματα και έγινε και η στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο ICA με χρήση του εργαλείου Group ICA με σκοπό τη σύγκριση των μεθόδων και των αποτελεσμάτων.

5.2 Πειραματική διαδικασία με χρήση του SPM12

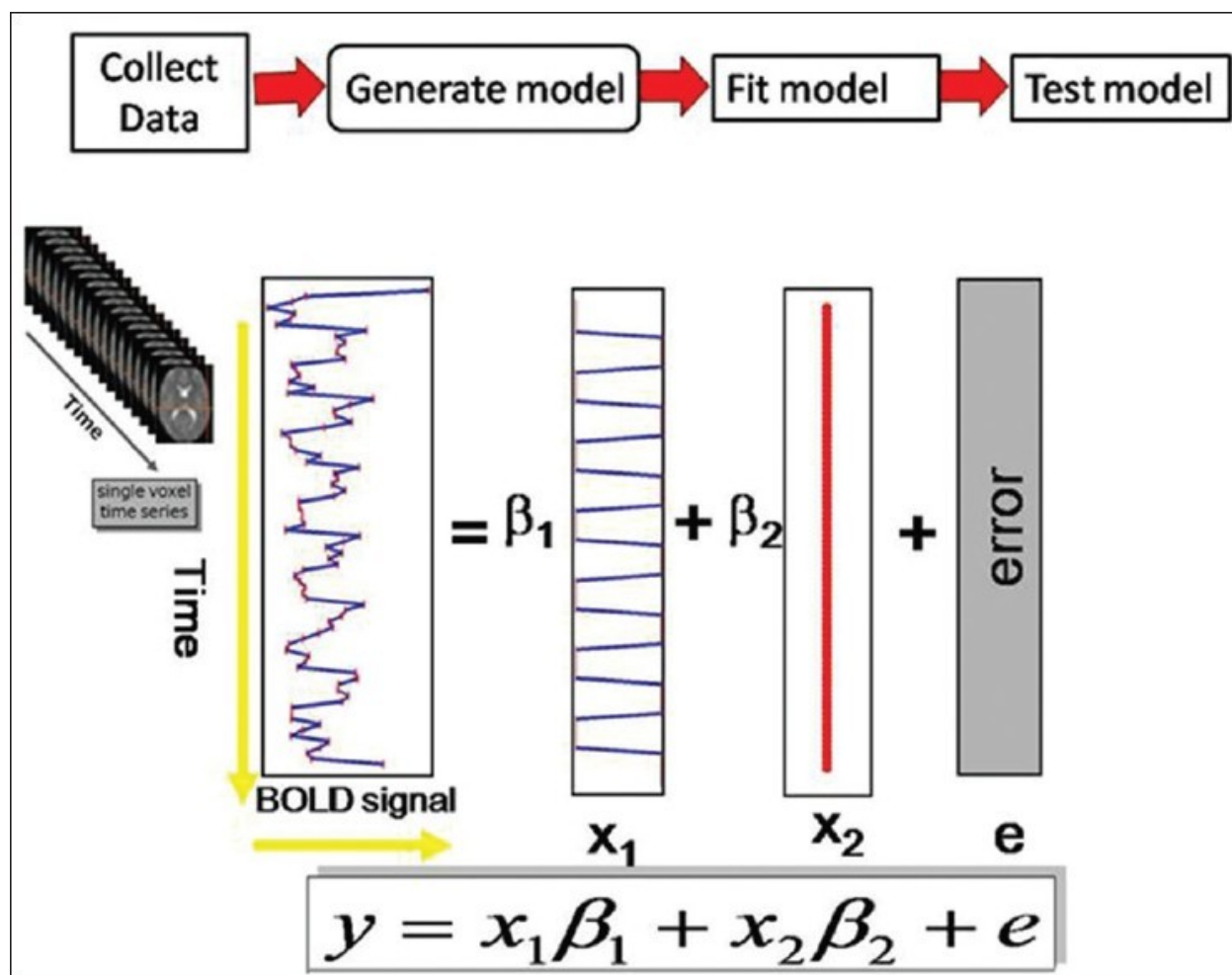
Το Spm software όπως προαναφέρθηκε χρησιμοποιεί το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο το οποίο συνοψίζει τα δεδομένα σε μερικές παραμέτρους, συναφείς με το πείραμά μας. Το εν λόγω μοντέλο αποτελείται από μια ομάδα υποθέσεων σχετικά με το πως η BOLD-δραστηριότητα μπορεί να αλλάξει σε συνάρτηση με τις ορισμένες φάσεις του πειράματος. Χρησιμοποιούνται στατιστικές μέθοδοι αντιθέσεων, οι οποίες εντάσσονται στο μοντέλο και απαντούν σε συγκεκριμένες ερωτήσεις χαρακτηρισμού των δεδομένων (π.χ. οι διαφορές στην ενεργοποίηση εγκεφαλικών περιοχών μεταξύ διαφορετικών φάσεων του πειράματος). Οι μέθοδοι αυτές μπορεί να είναι t-contrasts ή F-contrasts, ανάλογα με τη φύση των ερωτήσεων χαρακτηρισμού. Στην προκειμένη περίπτωση η βασική ερώτηση προς απάντηση είναι αν μπορούν να εντοπιστούν voxel, τα οποία παρουσιάζουν ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια των φάσεων που οι εξεταζόμενοι απάντησαν σε ερωτήσεις που αφορούσαν ιστορίες είτε ψευδούς πεποίθησης ατόμων είτε απαρχαιωμένων φυσικών αναπαραστάσεων όπως παλιές φωτογραφίες με σκοπό όπως προαναφέρθηκε να εξετάσουν κατά πόσο οι συμμετέχοντες μπορούν να κατανοήσουν πως σκέφτονται και νιώθουν άλλοι άνθρωποι (mentalizing – theory of mind) . Η ερώτηση αυτή μπορεί να απαντηθεί με την εφαρμογή μιας απλής t- αντίθεσης (t-contrast) και αυτή είναι η επιλογή που έγινε στην παρούσα εργασία στα πλαίσια της στατιστικής ανάλυσης.

Για ένα δεδομένο voxel (συγκεκριμένα, για τη χρονοσειρά σήματος στην οποία αυτό αντιστοιχεί) γίνεται απόπειρα μοντελοποίησής του αντιμετωπίζοντάς το σαν γραμμικό συνδυασμό των υποθετικών χρονοσειρών του όπως αυτές παρουσιάστηκαν προηγουμένως. Συγκεκριμένα, ο X (πίνακας συλλεχθέντων δεδομένων) εξισώνεται με το γινόμενο του πίνακα σχεδιασμού G και του πίνακα παραμέτρων $\beta = [\beta_1 | \beta_2 | \dots | \beta_n]$. Για να ολοκληρωθεί με περισσότερη ακρίβεια το μοντέλο, το οποίο συνοψίζει τα δεδομένα με παραμέτρους συναφείς με το πείραμά μας χρειάζεται να ενσωματώσουμε στη μορφή του τη συνιστώσα του σφάλματος. Η ενσωμάτωση της συνιστώσας του σφάλματος στο παραπάνω μοντέλο είναι αναγκαία για τον εντοπισμό συγκεκριμένων voxel που παρουσιάζουν ενεργοποίηση. Συγκεκριμένα αναζητούμε μακροχρόνιες σειρές, με εκτεταμένη διέγερση και μικρό σφάλμα. Οι σειρές αυτές εντοπίζονται με τη βοήθεια των αντιθέσεων t (t-contrasts).



Εικόνα 9: Το GLM στο fMRI

Για τις δοκιμαζόμενες χρονοσειρές αναζητούμε τις όσο το δυνατό υψηλότερες τιμές για το t . Για τις εν λόγω χρονοσειρές μπορούμε να καταλήξουμε στο ασφαλές συμπέρασμα ότι αντιστοιχούν στα voxels που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη ενεργοποίηση. Το t -test αποδεικνύεται καλή επιλογή για την ανάδειξη αντιθέσεων ενδιαφέροντος. Σημειώνουμε ότι είναι απλό και αξιόπιστο καθώς και το γεγονός πως μπορεί να μετατοπίσει την ενεργοποίηση προς αντιστάθμιση της τυχόν καθυστέρησης της αιμοδυναμικής απόκρισης. Συνολικά, τα βήματα που ακολουθήσαμε παρουσιάζονται στο παρακάτω σχήμα (εικόνα 9). Φαίνεται εποπτικά η διαδικασία ορισμού του γενικού γραμμικού μοντέλου μέσω του υπολογισμού των παραμέτρων β , οι οποίες αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες χρονοσειρές ληφθέντων δεδομένων y και πινάκων σχεδιασμού X . Ακόμη φαίνεται η σημασία της συνιστώσας του σφάλματος -όπως την περιγράψαμε και πριν- για την ανάδειξη σημαντικών αντιθέσεων διέγερσης σε χρονοσειρές σήματος που αντιστοιχούν σε περιοχές (voxel) ενδιαφέροντος.



Εικόνα 10: Το GLM στο fMRI

5.3 Προ-επεξεργασία

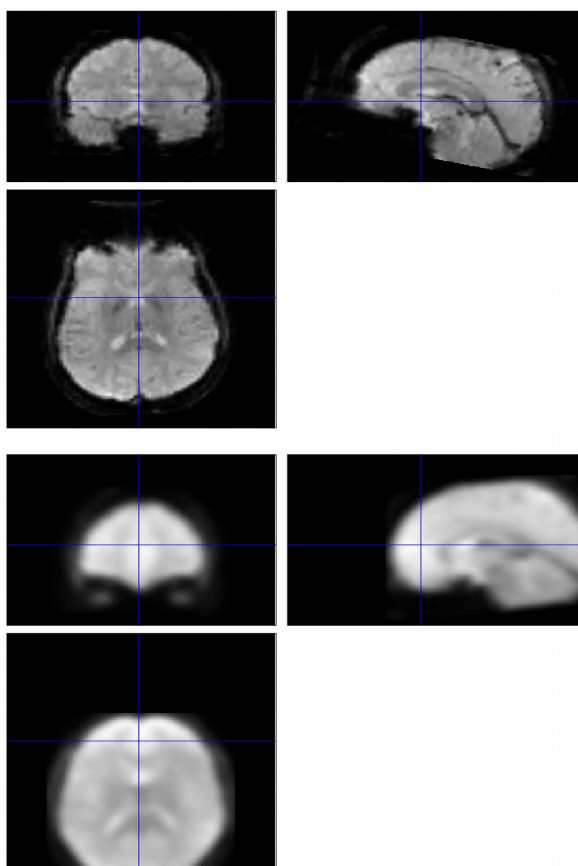
Κάθε session αποτελείται από 2 runs όπου το καθ' ένα με τη σειρά τους αποτελούνται από 179 χρονοσειρές. Το κομμάτι της προ-επεξεργασίας ξεκινάει από την ευθυγράμμιση (realign & unwarp) των 179 εικόνων με χρήση προσέγγισης ελαχίστων τετραγώνων και ένα συμπαγή χωρικό μετασχηματισμό 6 παραμέτρων (rigid body). Επιλέγεται μια αντιπροσωπευτική εικόνα (η πρώτη σε καθεμία από τις δύο φάσεις του πειράματος για κάθε εξεταζόμενο) ως αναφορά με βάση την οποία ευθυγραμμίζονται όλες οι υπόλοιπες εικόνες. Γίνεται υπενθύμιση ότι σκοπός της ευθυγράμμισης είναι η απομάκρυνση των γεωμετρικών παραμορφώσεων που προκύπτουν κατά τη λήψη fMRI εικόνων. Οι headers των εικόνων παραλλάσσονται με τέτοιο τρόπο ώστε να αντανakλούν τους νέους σχετικούς προσανατολισμούς των δεδομένων. Οι λεπτομέρειες του μετασχηματισμού παρουσιάζονται στα σχήματα 10 και 11 ως διαγράμματα μετάθεσης και περιστροφής.

Τα αποτελέσματα μετά τα περνάμε από το στάδιο της χωρικής κανονικοποίησης (normalization) όπου οι εικόνες προσαρμόζονται σε ενά συγκεκριμένο πλαίσιο αναφοράς (template) έτσι ώστε να μην υπάρχει πρόβλημα με τη διαφορετικότητα των σχημάτων των κεφαλιών των συμμετεχόντων κατά την στατιστική ανάλυση αργότερα.

Τέλος τα αποτελέσματα από τη χωρική κανονικοποίηση (smoothing) εξομαλύνονται με χρήση τρισδιάστατης συνέλιξης με κατάλληλη συνάρτηση εξομάλυνσης με σκοπό τη μείωση του θορύβου χωρίς να επηρεαστεί το σήμα ενδιαφέροντος για την εξασφάλιση αξιόπιστων αποτελεσμάτων από τη στατιστική

ανάλυση. Η τιμή που επιλέχτηκε για το FWHM (8 mm) και για τις τρεις κατευθύνσεις εξομάλυνσης x, y, z.

Αφού ολοκληρωθεί η επεξεργασία (εικόνα 11) κάνουμε χρήση του software ART (artifact detection tool) όπου αποκλείουμε χρονοσειρές που η κίνηση του κεφαλιού εκείνη τη στιγμή ήταν μεγάλη. Παρακάτω παρατηρούμε πως ήταν οι εικόνες πριν την προ-επεξεργασία και πως έγιναν μετά.



Εικόνα 11: Σκαναρισμένος εγκέφαλος πριν και μετά την προ-επεξεργασία

5.4 Στατιστική ανάλυση με το GLM

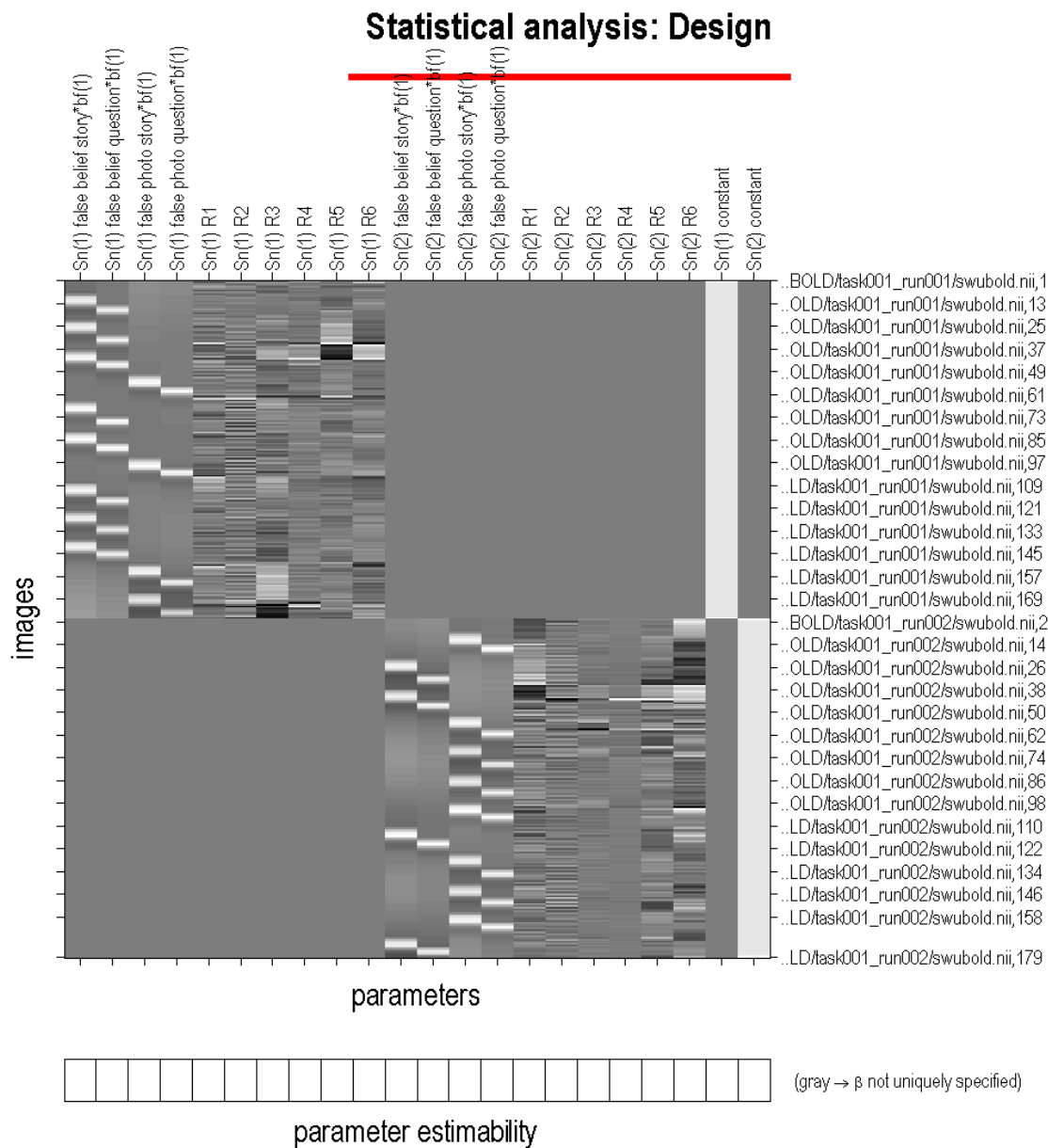
Η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιείται χρησιμοποιεί όπως αναλύθηκε παραπάνω μια προσέγγιση βασισμένη στο Γενικό Γραμμικό Μοντέλο. Περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα: a) προσδιορισμό του πίνακα σχεδιασμού (G), των φακέλων δεδομένων fMRI (X) και του φιλτραρίσματος, b) προσδιορισμό των παραμέτρων του ΓΓΜ (β) χρησιμοποιώντας μια κλασική προσέγγιση (ουσιαστικά χρησιμοποιείται ένα γραμμικό μοντέλο που συσχετίζει τις πειραματικές εισόδους με το παρατηρούμενο/προκύπτον σήμα BOLD μέσω μιας συνάρτησης αιμοδυναμικής απόκρισης-hemodynamic response function HRF-) [16] [17] και τέλος c) εξακρίβωση των αποτελεσμάτων με χρήση διανυσμάτων αντίθεσης που οδηγεί στη δημιουργία Στατιστικών Παραμετρικών Χαρτών (Statistical Parametric Maps-SPMs).

Ο πίνακας σχεδιασμού (design matrix) ορίζει τον πειραματικό σχεδιασμό και τη φύση του ελέγχου της υπόθεσης που πραγματοποιείται. Όπως παρατηρούμε στην Εικόνα 23 διαθέτει μια γραμμή για κάθε σάρωση (179 για κάθε run) και μια στήλη για κάθε μετρούμενη τιμή σήματος κατά τη διάρκεια των περιόδων διέγερσης (κάθε run έχει 4 conditions και 6 παραμέτρους κίνησης) ή συνθηκών ελέγχου (baseline conditions). Οι περίοδοι διέγερσης αντιστοιχούν σε λευκά διαστήματα, ενώ οι περίοδοι συνθήκης ελέγχου αντιστοιχούν σε γκρίζα διαστήματα.

Οι αποκρίσεις του σήματος που μετριοούνται στο πείραμά μας εξαρτώνται από τις εποχές (περιόδους - epochs) που περιλαμβάνει ο πειραματικός σχεδιασμός. Μαθηματικά μοντελοποιούνται μέσω της συνέλιξης μιας σειράς δέλτα-συναρτήσεων ή βηματικών συναρτήσεων (οι οποίες υποδεικνύουν την έναρξη των περιόδων διέγερσης) με μια σειρά συναρτήσεων βάσης (basis functions). Αυτές οι συναρτήσεις βάσης μοντελοποιούν την αιμοδυναμική συνέλιξη που εφαρμόζεται από τον εγκέφαλο στις εισόδους (διεγέρσεις). Αυτή η συνέλιξη μπορεί να είναι πρώτης τάξης ή μια γενικευμένη συνέλιξη που μοντελοποιείται σε επίπεδο δεύτερης τάξης (με τη βοήθεια σειρών Volterra). Στην παρούσα εργασία επιλέγουμε μοντελοποίηση της συνέλιξης σε επίπεδο πρώτης τάξης.

Οι συναρτήσεις βάσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παράσταση υπολογισμένων αποκρίσεων σε μεμονωμένες διεγέρσεις αφότου υπολογιστούν οι παράμετροι. Η σημασία των συναρτήσεων βάσης είναι ότι παρέχουν μια ομαλή μετάβαση από τα απλά μοντέλα καθορισμένων αποκρίσεων (fixed response models) στα μοντέλα πεπερασμένης κρουστικής απόκρισης (finite impulse response models – FIR models-) όπου υπάρχει μια συνάρτηση βάσης για κάθε τομή που ακολουθεί την έναρξη μιας περιόδου διέγερσης. Το καλό με τις συναρτήσεις βάσης συγκριτικά με τα μοντέλα FIR, είναι ότι η δειγματοληψία των δεδομένων και η παρουσίαση των διεγέρσεων δεν οφείλουν να είναι συγχρονισμένες, κάτι που επιτρέπει μια ομοιόμορφη και πιο ελαστική δειγματοληψία του χρόνου διέγερσης (peri-stimulus time).

Στην απόπειρα ορισμού του μοντέλου μας επιλέχθηκε ως συνάρτηση βάσης η Κανονική Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης (canonical HRF) [31] [32]. Η επιλογή αυτή είναι χρήσιμη εφόσον θέλουμε να διαχωρίσουμε και να μελετήσουμε ανεξάρτητα τις περιόδους ενεργοποίησης και απουσίας ενεργοποίησης (baseline condition). Αυτό πραγματοποιείται με τη χρήση μιας t-αντίθεσης (t-contrast) με εισόδους +1 (ή και -1) για τις αντίστοιχες κανονικές ανεξάρτητες μεταβλητές [21] [23].



Design description...

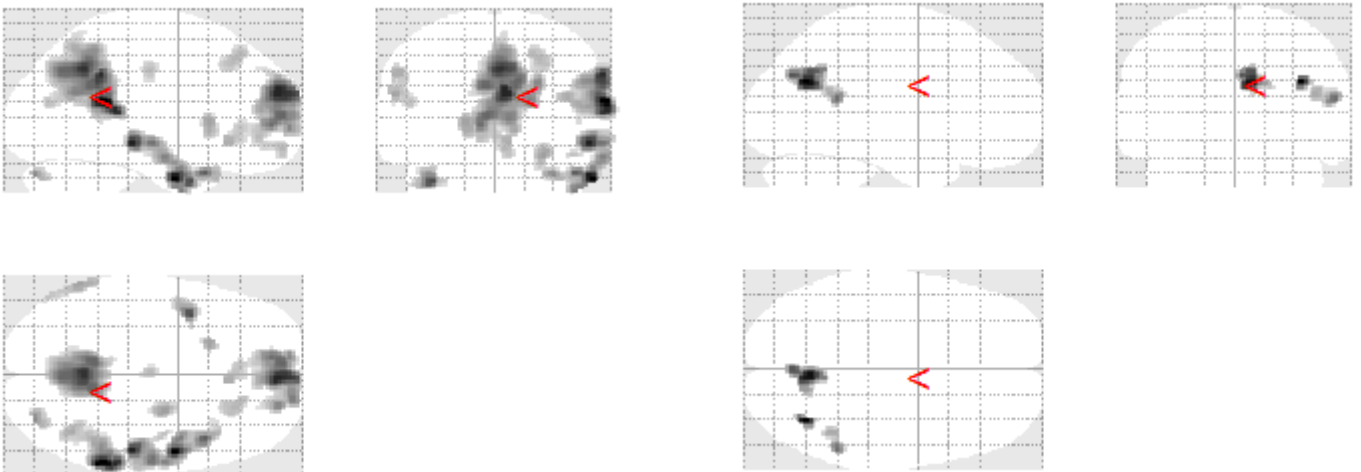
Basis functions : hrf
Number of sessions : 2
Trials per session : 4 4
Interscan interval : 2.00 {s}
High pass Filter : [min] Cutoff: 128 {s}
Global calculation : mean voxel value
Grand mean scaling : session specific
Global normalisation : None

Εικόνα 12: Το design matrix ενός από τους συμμετέχοντες

5.5 Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες (SPM) του SPM12

Στο τελευταίο βήμα για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων ορίζονται αντιθέσεις που οδηγούν στη δημιουργία Στατιστικών Παραμετρικών Χαρτών. Συγκεκριμένα ορίζεται μια t-αντίθεση (t-contrast) με όνομα “falsebelief_vs_falsepicture” με τιμή “1” για τα conditions “false belief story” και “false belief question” και τιμή “-1” για τα conditions “false photo story” και “false photo question” για όλους του συμμετέχοντες. Από την επιλογή μας προκύπτουν οι Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες του κάθε συμμετέχοντα. Το επόμενο βήμα είναι να γίνει η στατιστική ανάλυση σε δεύτερο επίπεδο (2 level analysis) για να δούμε ξεχωριστά τα αποτελέσματα των ηλικιακών ομάδων.

Στην τριάδα όψεων που παρουσιάζεται παρακάτω (Εικόνα 13 και 14), η πάνω αριστερά είναι οβελιαία με το εμπρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου στα δεξιά και την κορυφή του στο πάνω μέρος της (σαν να την κοιτάμε από τα δεξιά), η κάτω αριστερά είναι αξονική με το εμπρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου στα δεξιά και το αριστερό τμήμα του στο πάνω μέρος της (σαν να την κοιτάμε από πάνω) και τέλος η πάνω δεξιά είναι στεφανιαία με την κορυφή του εγκεφάλου στο πάνω μέρος της και το αριστερό τμήμα του στα αριστερά (σαν να την κοιτάμε από πίσω).



Εικόνα 14: Εγκεφαλική ενεργοποίηση για το ηλικιακό group των νέων με το SPM12

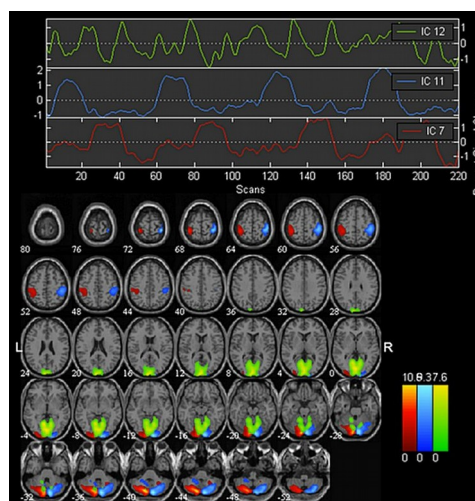
Εικόνα 13: Εγκεφαλική ενεργοποίηση για το ηλικιακό group των ηλικιωμένων με το SPM12

5.6 Πειραματική διαδικασία με χρήση του Group ICA

Το Group ICA toolbox είναι ένα Matlab toolbox (εικόνα 15 και 16) που υλοποιεί πολλαπλούς αλγόριθμους για την ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (independent component analysis-ICA) και του τυφλού διαχωρισμού πηγών (blind source separation-BSS) για ομοαδικά ή και ατομικά δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

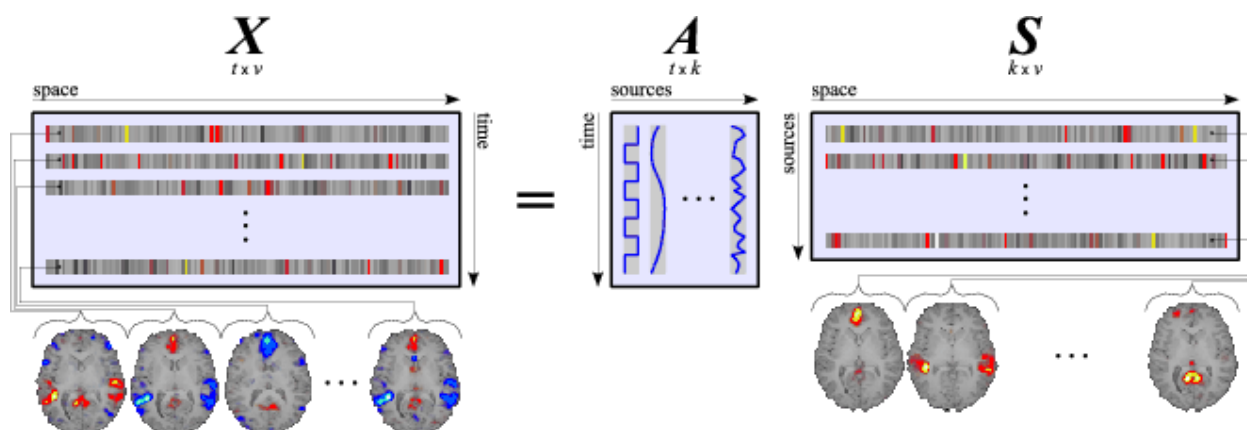


Εικόνα 15: Το GUI του Group ICA



Εικόνα 16: Παράδειγμα στο Group ICA που δείχνει 3 components μαζί

Αν εφαρμοστεί τώρα η σχέση $X = AS$ που αφορά τον ICA [19] σε fMRI δεδομένα παίρνουμε ότι ο πίνακας X ο οποίος εμπεριέχει τα fMRI δεδομένα και είναι ένας πίνακας $t \times v$ όπου t είναι ο χρόνος και v είναι ο χώρος (τα voxels), ο πίνακας A ο οποίος αποτελείται από τις χρονικές πορείες (time courses) και είναι ένας πίνακας $t \times k$ όπου k είναι ο αριθμός των συνιστωσών (components) και ο πίνακας S ο οποίος έχει του χωρικούς χάρτες (spatial maps) και είναι $k \times v$ (εικόνα 17).



Εικόνα 17: ICA στο fMRI

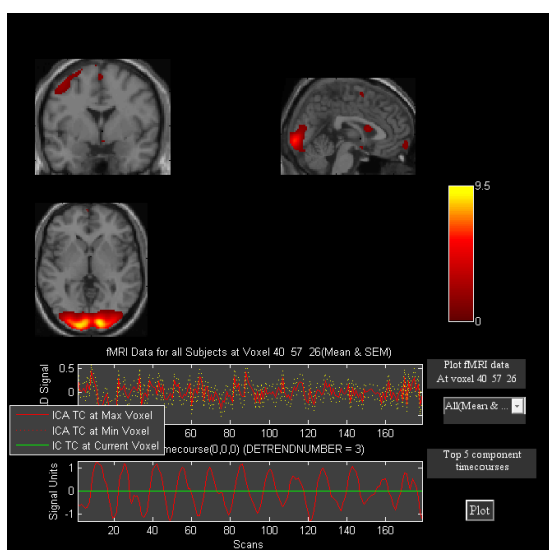
5.7 Στατιστική ανάλυση με ICA

Το Group ICA toolbox δεν κάνει προ-επεξεργασία των δεδομένων οπότε

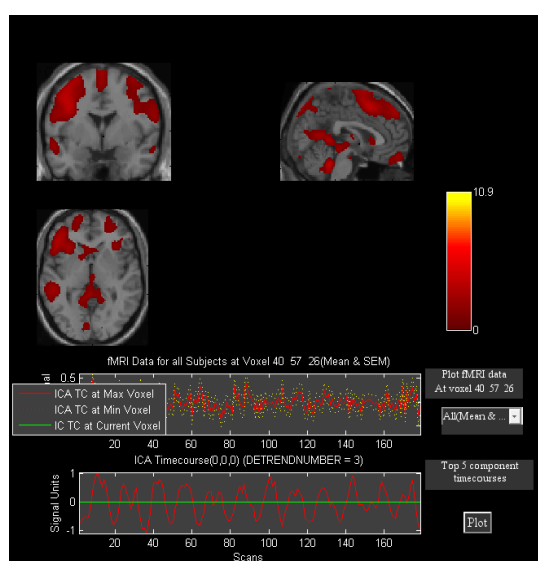
χρησιμοποιήσαμε τα ήδη προ-επεξεργασμένα δεδομένα από το SPM12. Ο αριθμός των συνιστωσών επιλέχτηκε από το Group ICA με χρήση του κριτηρίου MDL και είναι 22 συνιστώσες για την ηλικιακή ομάδα των νέων και 24 για την ομάδα των ηλικιωμένων. Το εργαλείο μας προσφέρει μία μεγάλη γκάμα αλγορίθμων (π.χ. infomax, fast ica), όπου στα πλαίσια της πτυχιακής εργασίας επιλέχτηκε ο αλγόριθμος fast ica [37], έτσι ώστε να εξάγουμε τις συνιστώσες. Η επιλογή των συνιστωσών, που ενδιαφέρουν, βασίστηκε σε υποκειμενικά κριτήρια (παρατήρηση των κυματομορφών και αναζήτηση σε αυτές συγκεκριμένων χαρακτηριστικών) [33] [35].

5.8 Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες του Group ICA

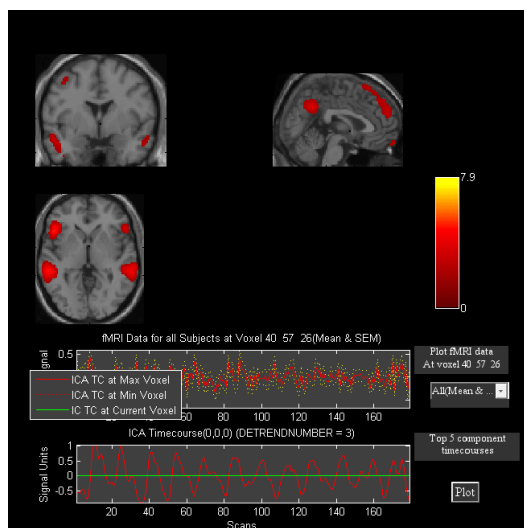
Επιλέχτηκαν από 3 συνιστώσες για όλες τις ηλικιακές ομάδες των οποίων οι κυματομορφές έδειξαν να έχουν BOLD δραστηριότητα.



Εικόνα 18: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των νέων (1)

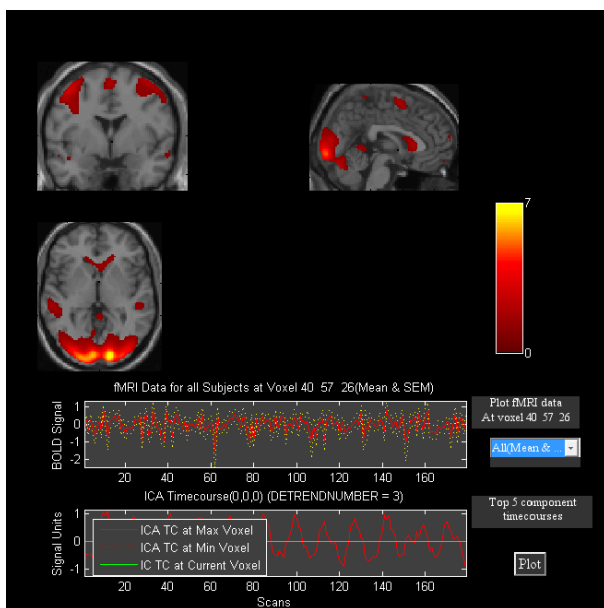


Εικόνα 19: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των νέων (2)

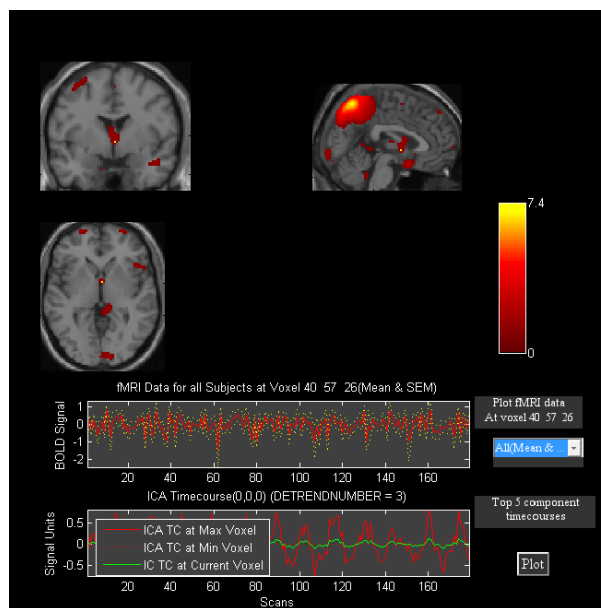


Εικόνα 20: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των νέων (3)

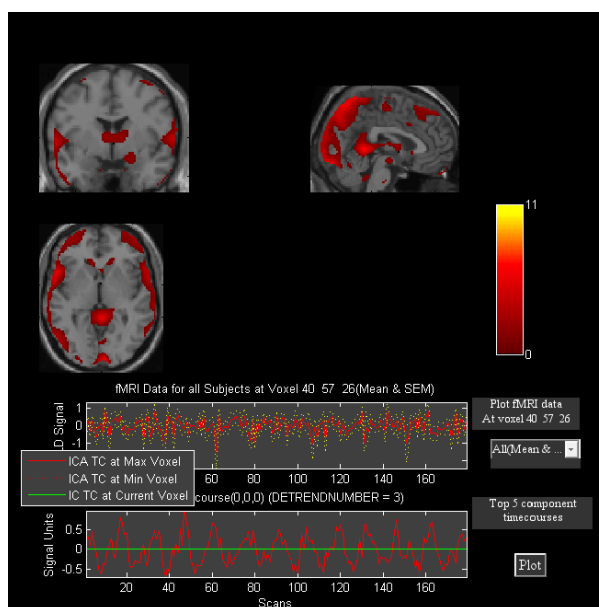
Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού(fMRI) με χρήση των μεθόδων GLM και ICA στη κοινωνικό-γνώστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση



Εικόνα 21: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των ηλικιωμένων (1)



Εικόνα 22: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των ηλικιωμένων (2)



Εικόνα 23: Συνιστώσα ενδιαφέροντος των ηλικιωμένων (3)

Στην τριάδα όψεων που παρουσιάζεται (Εικόνες 18 έως 23), η πάνω δεξιά είναι οβελιαία με το εμπρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου στα δεξιά και την κορυφή του στο πάνω μέρος της (σαν να την κοιτάμε από τα δεξιά), η κάτω αριστερά είναι αξονική με το εμπρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου στο πάνω μέρος και το αριστερό τμήμα του στα αριστερά της (σαν να την κοιτάμε από πάνω) και τέλος η πάνω αριστερά είναι στεφανιαία με την κορυφή του εγκεφάλου στο πάνω μέρος της και το αριστερό τμήμα του στα αριστερά (σαν να την κοιτάμε από πίσω).

6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

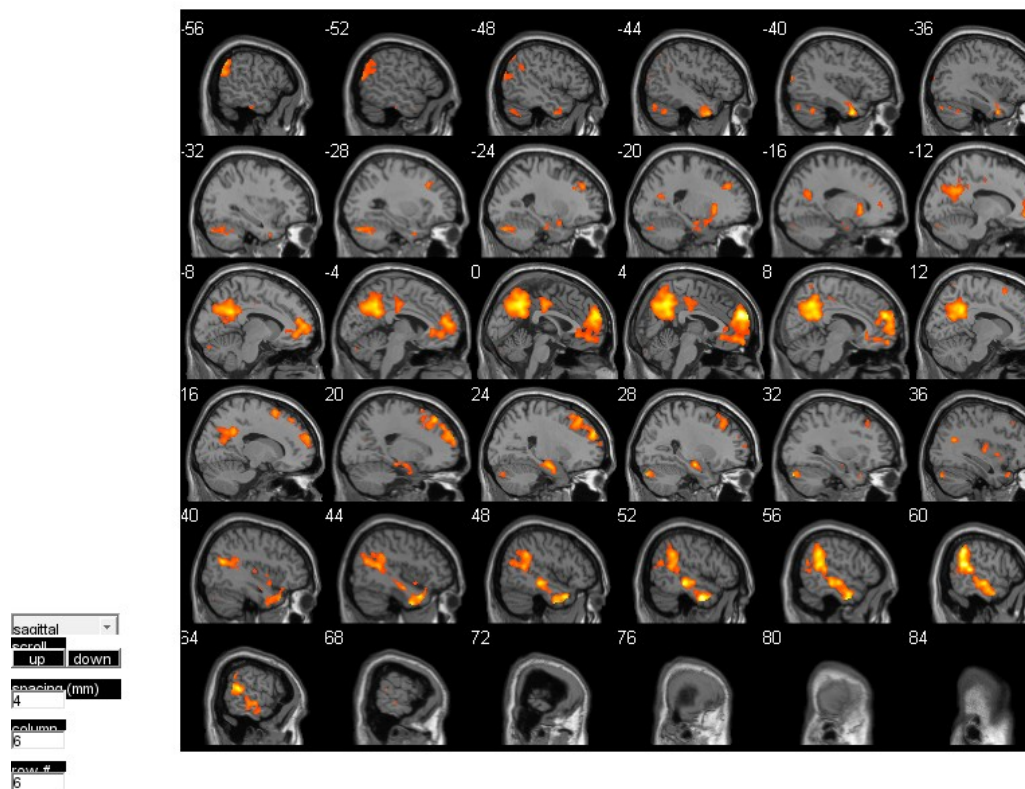
6.1 Σύγκριση ηλικιακών ομάδων με το SPM12

Παρατηρούμε ότι εντοπίζεται διέγερση σε αναμενόμενες περιοχές του εγκεφάλου (one sample t-test). Στους νεαρούς ενήλικες η αντίθεση εμφάνισε ενεργοποίηση σε περιοχές όπου έχουν αναγνωριστεί σε αρκετές έρευνες που χρησιμοποίησαν τα ίδια ερεθίσματα (π.χ. Saxe and Kanwisher, 2003; Saxe, Moran, Scholz and Gabrieli, 2006), περιλαμβανομένου της αμφίτερης κροταφοβρεγματικής σύνδεσης (εκεί που ενώνεται ο κροταφικός λοβός με τον κροταφικό λοβό), του προσφηνοειδές λοβίου (βρίσκεται στον άνω βρεγματικό λοβό), της πρόσθιας άνω κροταφικής αύλακας και του ραχιαίου έσω προμετωπιαίου φλοιού. Στους ενηλικιωμένους απ' την άλλη η αντίθεση εμφάνισε μεγαλύτερη ενεργοποίηση στο προσφηνοειδές λοβίο και στην δεξιά κροταφοβρεγματική σύνδεση (εικόνες 25 - 30).

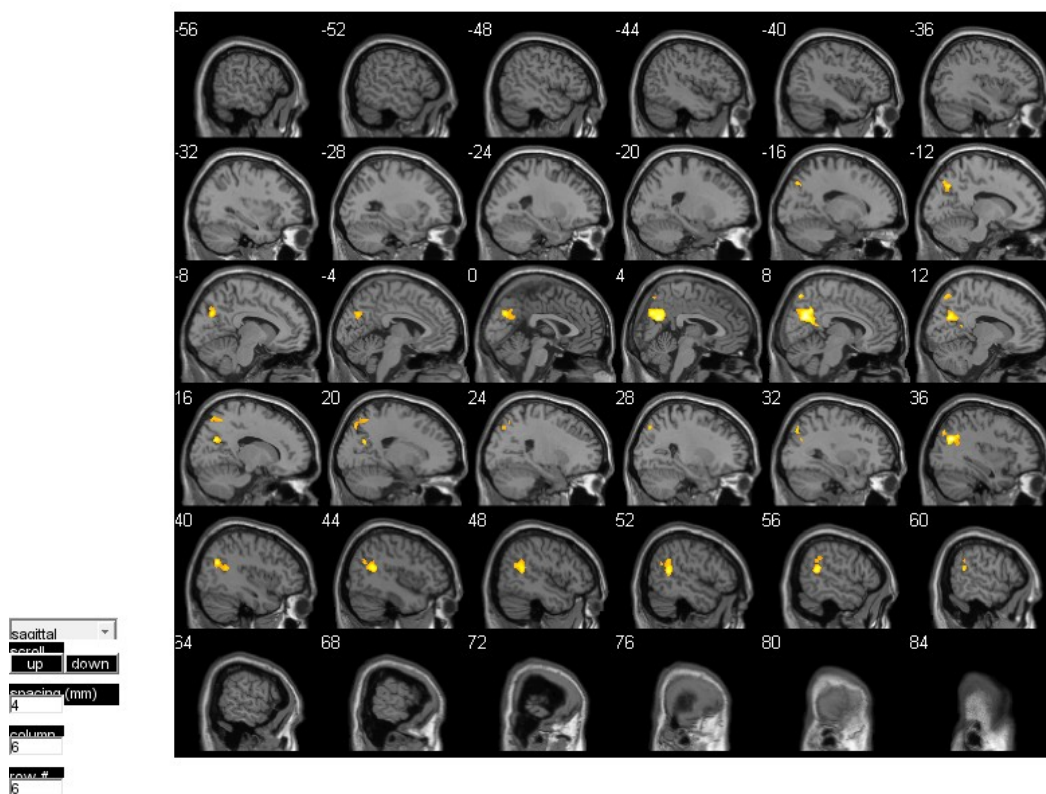


Εικόνα 24: Οι κύριοι λοβοί του εγκεφάλου

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού(fMRI) με χρήση των μεθόδων GLM και ICA στη κοινωνικό-γνώστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση

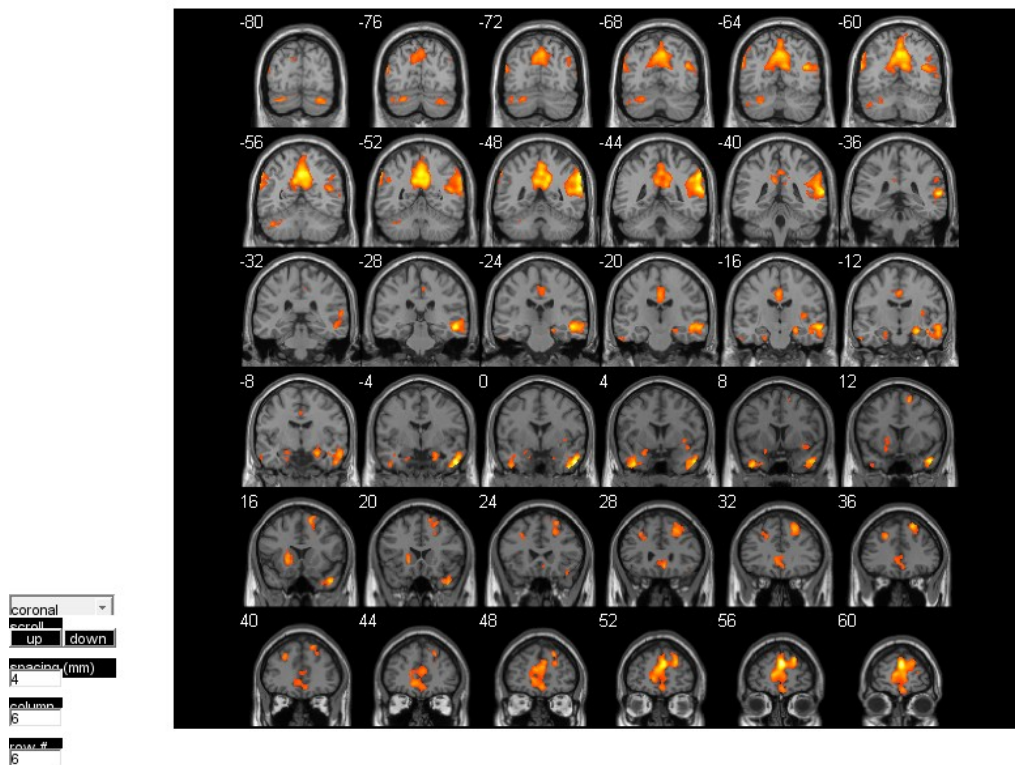


Εικόνα 25: Η οβελιαία όψη της του group των νέων με το SPM12

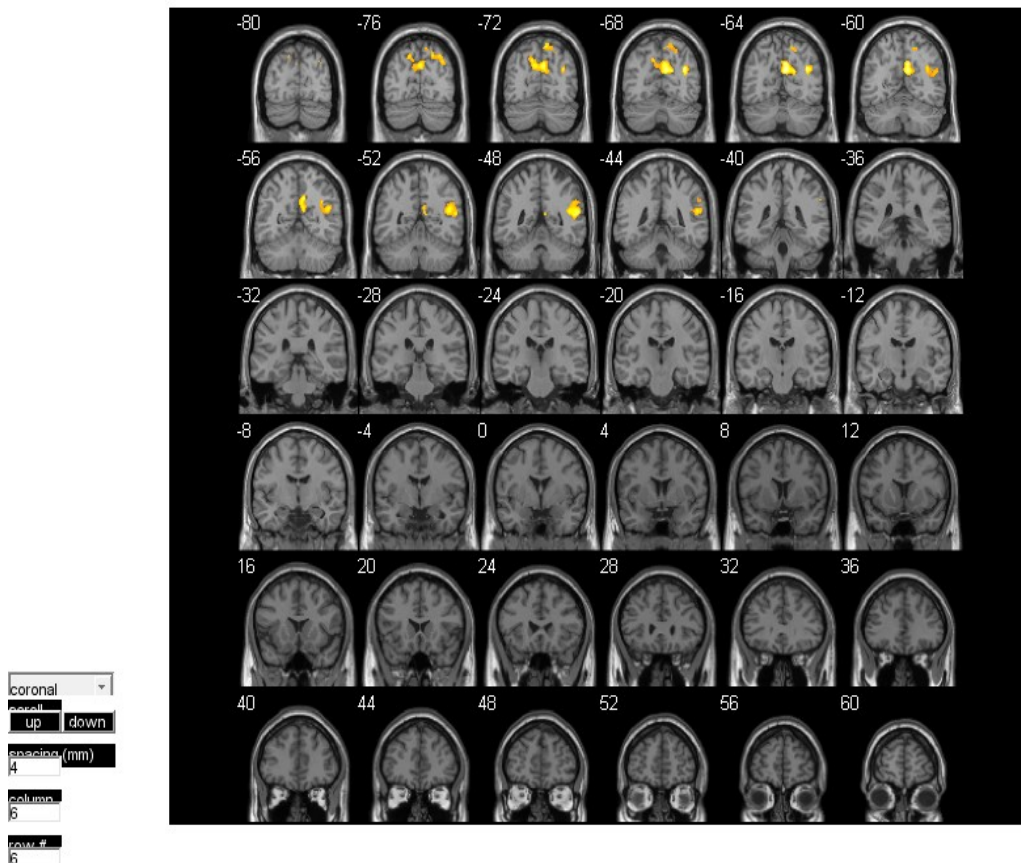


Εικόνα 26: Η οβελιαία όψη της του group των ηλικιωμένων με το SPM12

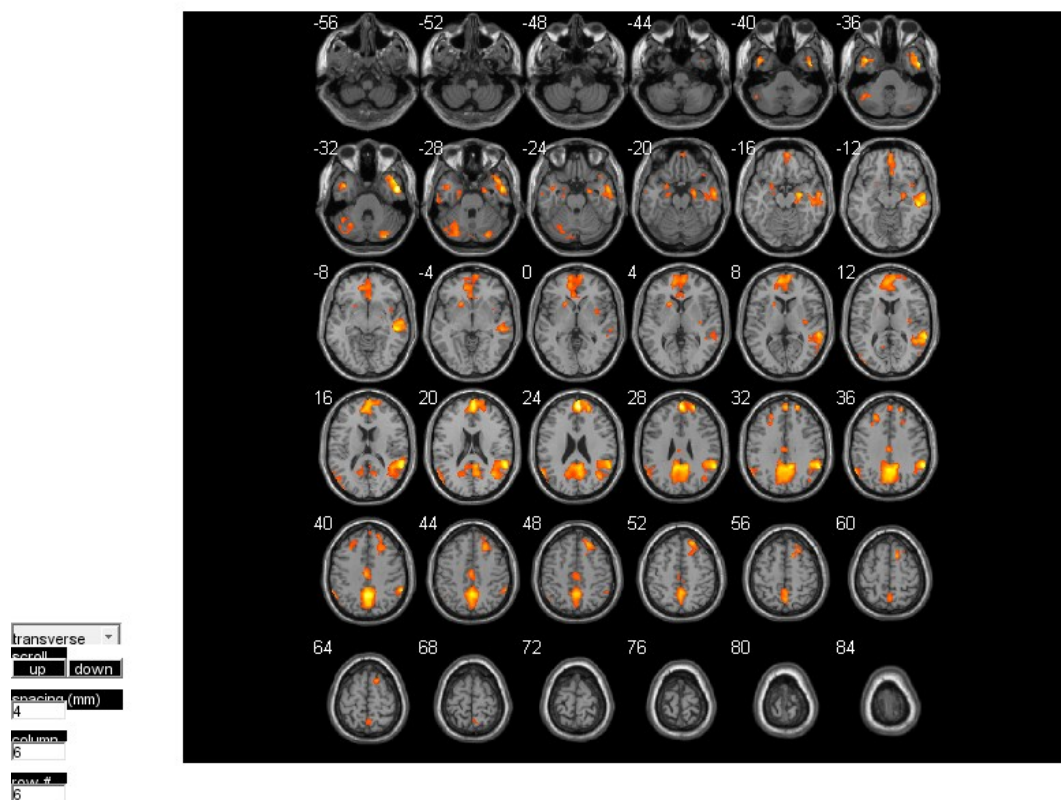
Η λειτουργική απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) με χρήση των μεθόδων GLM και ICA στη κοινωνικό-γνωστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση



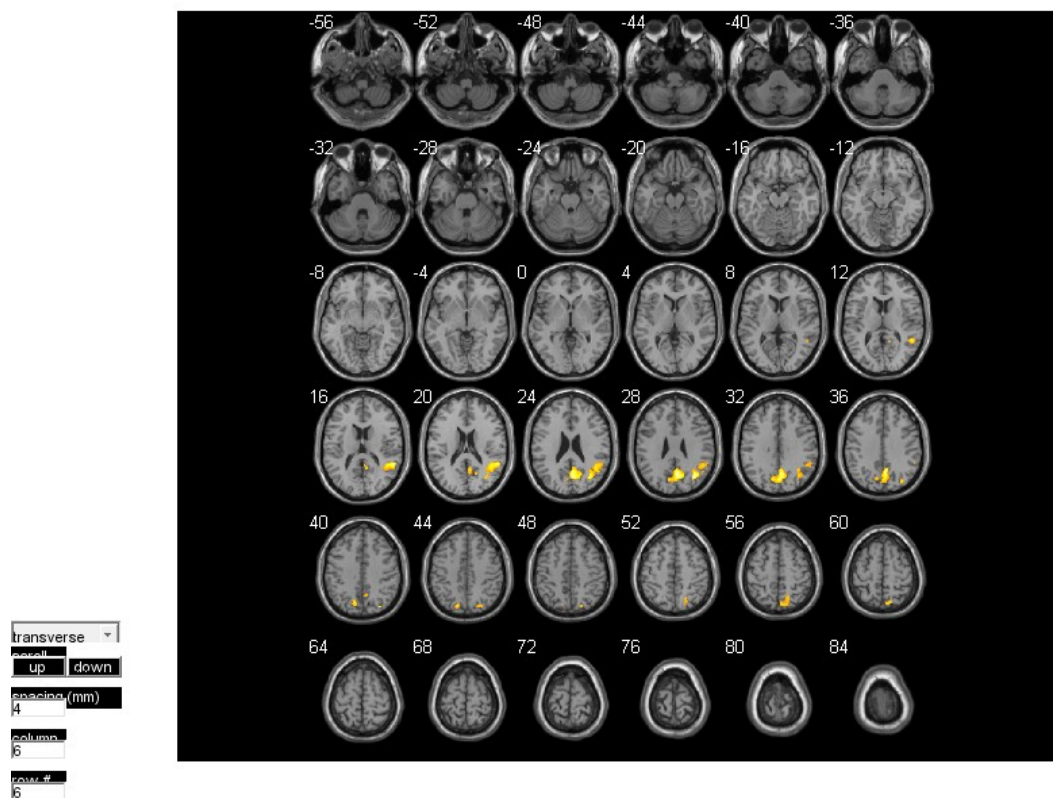
Εικόνα 27: Η στεφανιαία όψη του group των νέων με το SPM12



Εικόνα 28: Η στεφανιαία όψη του group των ηλικιωμένων με το SPM12



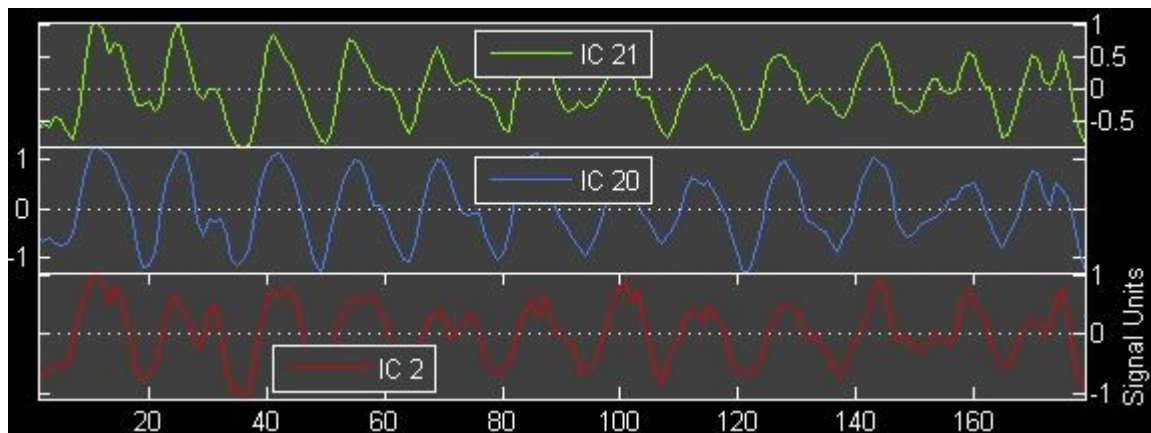
Εικόνα 29: Η αξονική όψη του group των νέων με το SPM12



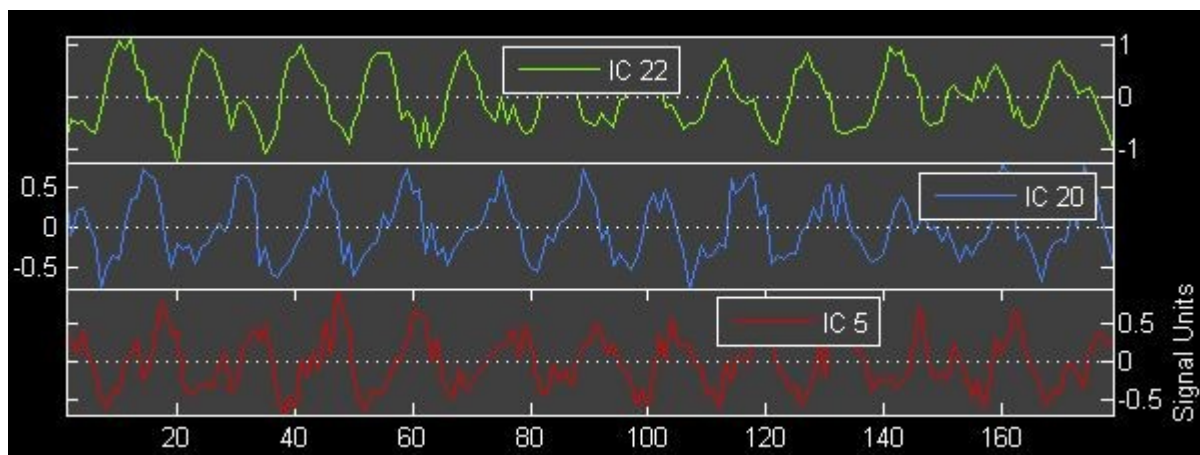
Εικόνα 30: Η στεφανιαία όψη του group των ηλικιωμένων με το SPM12

6.2 Σύγκριση ηλικιακών ομάδων με το Group ICA

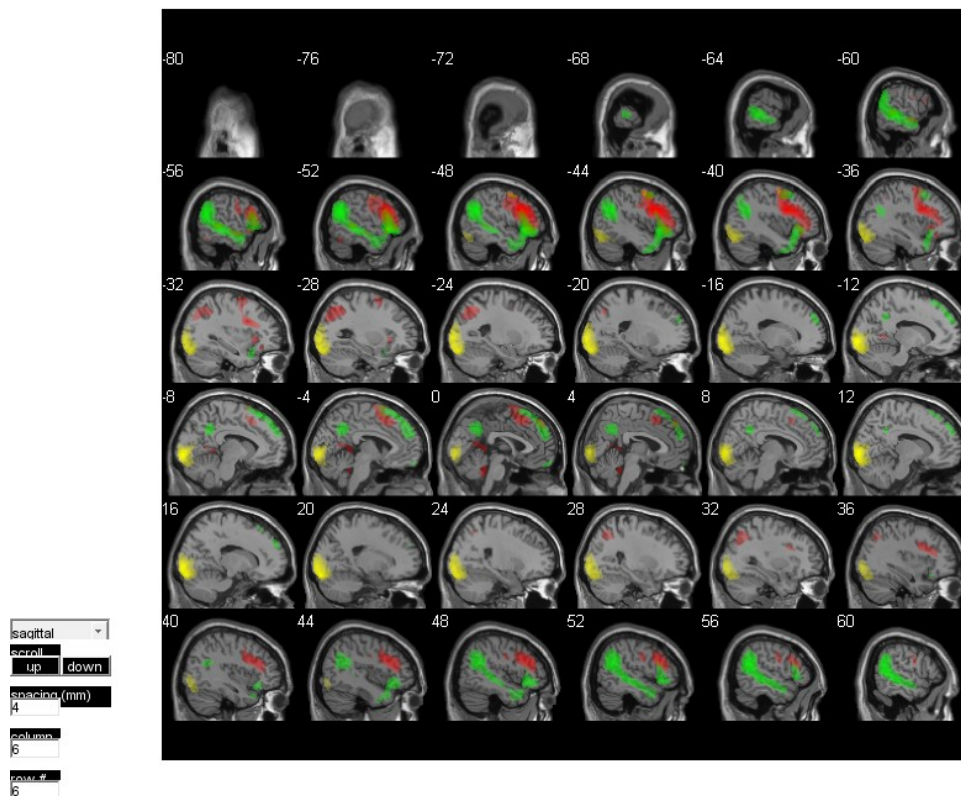
Με χρήση του Group ICA παρατηρούμε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά του SPM12. Αναλυτικότερα παρατηρούμε στους νεαρούς ενήλικες ενεργοποίηση σε περιοχές περιλαμβανομένου της αμφίτερης κροταφοβρεγματικής σύνδεσης (εκεί που ενώνεται ο κροταφικός λοβός με τον κροταφικό λοβό), του γλωσσοειδή έλικα και του αμφίτερου μέσου μετωπικού έλικα. Στους ενηλικιωμένους απ' την άλλη η αντίθεση εμφάνισε μεγαλύτερη ενεργοποίηση στο προσφηνοειδές λοβίο, στον γλωσσοειδή έλικα, στους αμφίτερους κατώτερους μετωπικούς έλικες και στην δεξιά κροταφοβρεγματική σύνδεση (εικόνες 31 - 36).



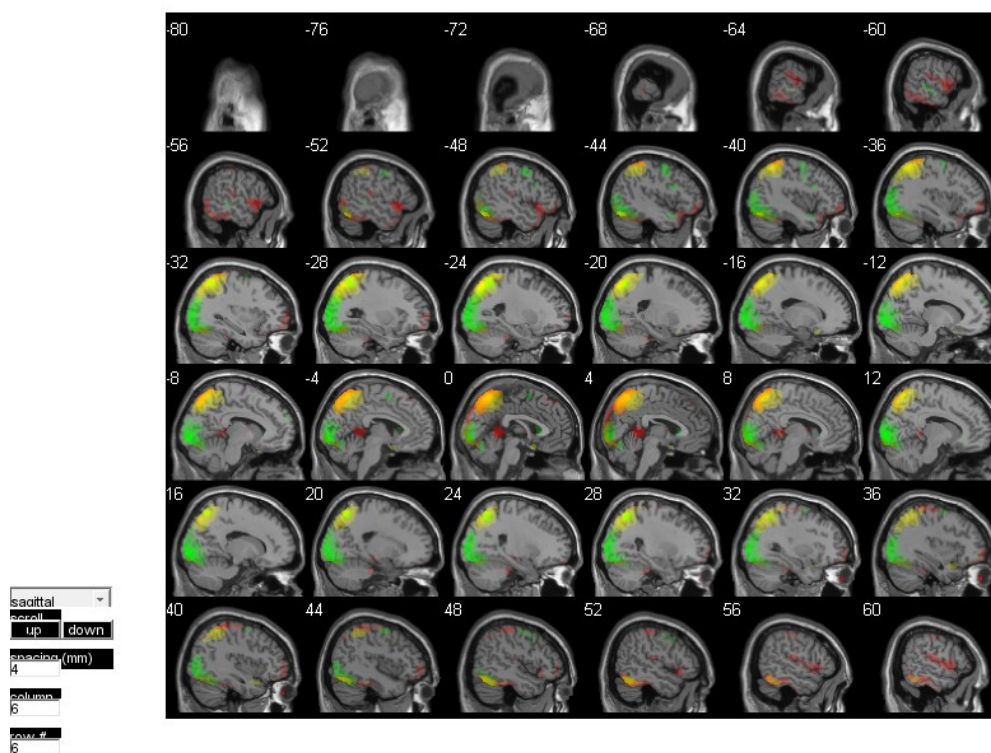
Σχεδίαση 12: Οι κυματομορφές των τριών συνιστωσών που επιλέχτηκαν για το group των νέων



Σχεδίαση 13: Οι κυματομορφές των τριών συνιστωσών που επιλέχτηκαν για το group των ηλικιωμένων

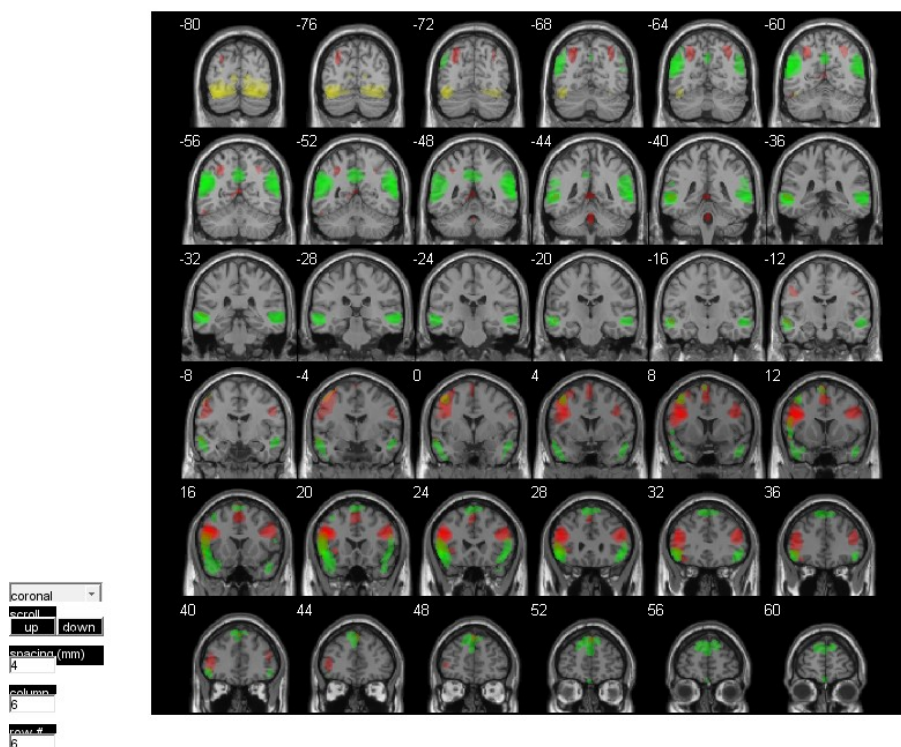


Εικόνα 31: Η οβελιαία όψη της του group των νέων με το Group ICA (3 components)

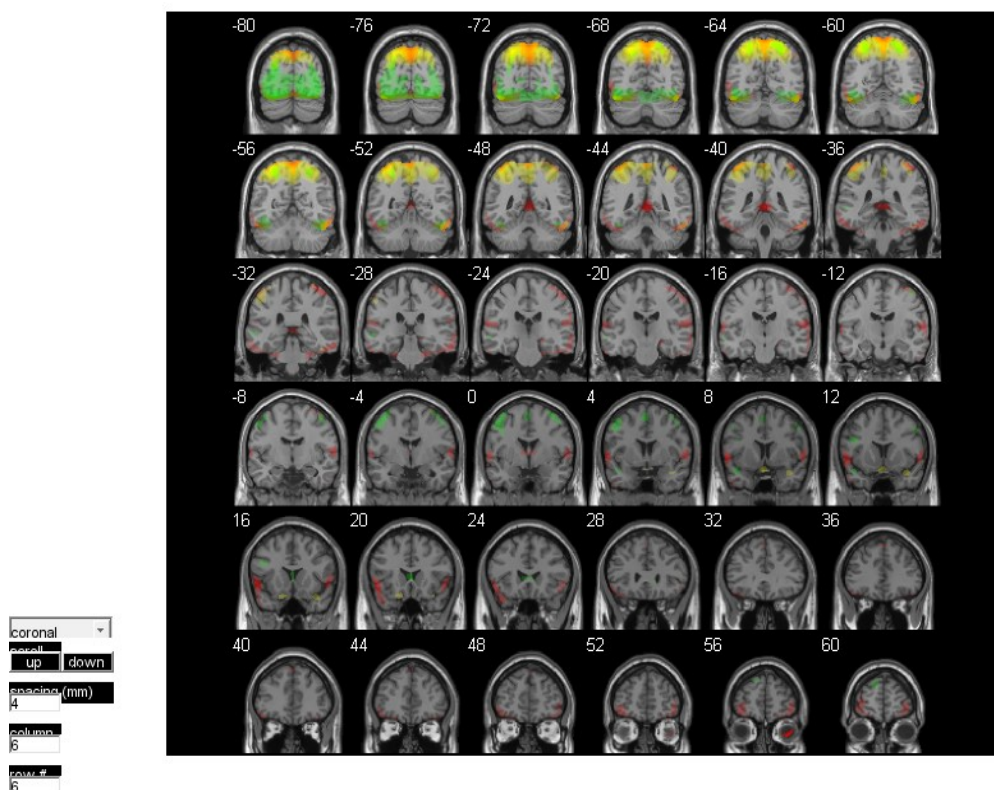


Εικόνα 32: Η οβελιαία όψη της του group των ηλικιωμένων με το Group ICA (3 components)

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού(fMRI) με χρήση των μεθόδων GLM και ICA στη κοινωνικό-γνώστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση

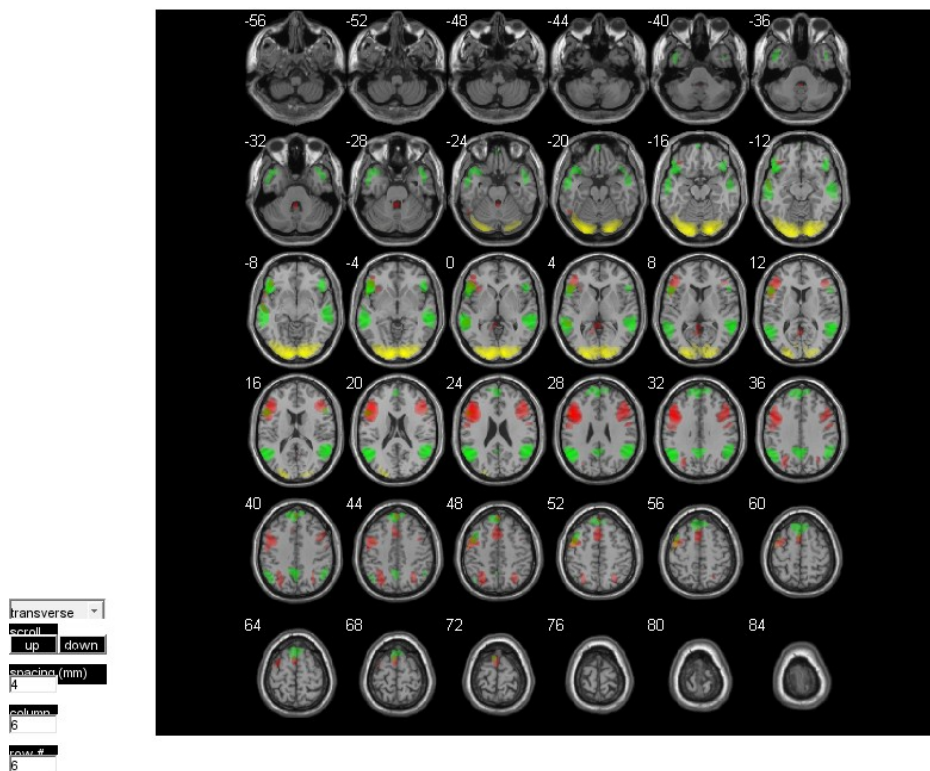


Εικόνα 33: Η στεφαναία όψη του group των νέων με το Group ICA (3 components)

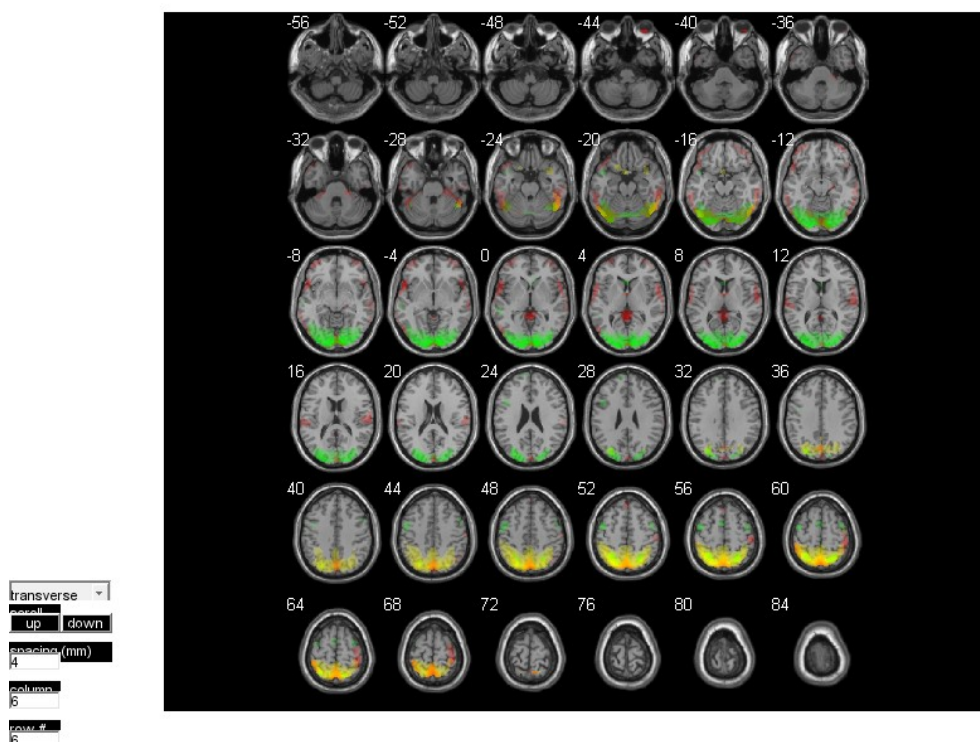


Εικόνα 34: Η στεφαναία όψη του group των ηλικιωμένων με το Group ICA (3 components)

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού(fMRI) με χρήση των μεθόδων GLM και ICA στη κοινωνικό-γνώστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση



Εικόνα 35: Η στεφαναία όψη του group νέων με το Group ICA (3 components)



Εικόνα 36: Η στεφαναία όψη του group των ηλικιωμένων με το Group ICA (3 components)

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα που πήραμε απο το SPM toolbox και το Group ICA toolbox κατ' επέκταση και των αλγορίθμων General Linear Model και Independent Component analysis όσο αφορά το πείραμα της κοινωνικό-γνωστικής έλλειψης στη φυσιολογική γήρανση παρατηρούμε ότι ναι μεν βρίσκουμε ενεργοποίηση σε αρκετές κοινές περιοχές του εγκεφάλου αλλά παρατηρούμε και περιοχές που διαφέρουν.

Γενικότερα παρατηρούμε μεγαλύτερη ευρεία ενεργοποίηση στο group των νέων απ' ότι στο group των ηλικιωμένων. Και με τα δύο εργαλεία βρίσκουμε ενεργοποίηση στο μετωπιαίο λοβό στους νέους και έλλειψη αυτής στους ηλικιωμένους με αποτέλεσμα να επιβεβαιώνεται η κοινωνικό-γνωστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση. Σημαντική διαφορά όμως αποτελεί η ενεργοποίηση στον γλωσσοειδή έλικα που παρατηρούμε και στα δύο group με το Group ICA αλλά αγνοείται στα αποτελέσματα του SPM12. Μια ακόμα διαφορά που αφορά το group των νέων είναι η ενεργοποίηση του ραχιαίου έσω προμετωπιαίου φλοιού που βρίσκουμε με το SPM12 και δεν υπάρχει στο Group ICA και του αμφίτερου μέσου μετωπικού έλικα που βρίσκουμε με το Group ICA και δεν υπάρχει στο SPM12. Οι υπόλοιπες ενεργοποιήσεις ίσως με μικρές διαφορές συμπίπτουν αλλά οι προηγούμενες προαναφερθήσες διαφορές είναι αρκετά σημαντικές για να μπορούμε να πούμε με βεβαιότητα ότι τα δύο εργαλεία και κατ' επέκταση οι δύο μέθοδοι βγάζουν τα ίδια αποτελέσματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνικός Όρος
Default network	Προεπιλεγμένο / προκαθορισμένο δίκτυο
Funcional Magnetic Reasonance Imaging	Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού
General Linear Model	Γενικό Γραμμικό Μοντέλο
Independent Component Analysis	Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών
Mentalizing	Νοητικοποίηση

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
GLM	General Linear Model
HRF	Hemodynamic Response Function
ICA	Independent Component Analysis
MRI	Magnetic Resonance Imaging
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echo Time
TR	Repetition Time
ΑΑΣ	Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών
ΓΓΜ	Γενικό Γραμμικό Μοντέλο
ΣΠΧ	Στατιστικός Παραμετρικός Χάρτης
T_1	χρόνος διαμήκους χαλάρωσης
T_2	χρόνος εγκάρσιας χαλάρωσης που οφείλεται σε διάχυση των spins
T_2^*	χρόνος εγκάρσιας χαλάρωσης που οφείλεται σε διάχυση των spins και τοπική ανομοιογένεια μαγνητικού πεδίου

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Κώδικας για την προ-επεξεργασία των δεδομένων για δημιουργία .m αρχείου που τρέχει από την επιλογή Batch του SPM.

```
matlabbatch{1}.cfg_basicio.file_dir.dir_ops.cfg_named_dir.name = 'subject directory';
matlabbatch{1}.cfg_basicio.file_dir.dir_ops.cfg_named_dir.dirs = {'<UNDEFINED>'};
matlabbatch{2}.cfg_basicio.file_dir.dir_ops.cfg_cd.dir(1) = cfg_dep('Named Directory Selector: subject directory(1)', substruct('.', 'val', '{1}', ' ', 'val', '{1}', ' ', 'val', '{1}', ' ', 'val', '{1}'), substruct('.', 'dirs', '{1}'));
matlabbatch{3}.cfg_basicio.file_dir.dir_ops.cfg_mkdir.parent(1) = cfg_dep('Named Directory Selector: subject directory(1)', substruct('.', 'val', '{1}', ' ', 'val', '{1}', ' ', 'val', '{1}', ' ', 'val', '{1}'), substruct('.', 'dirs', '{1}'));
matlabbatch{3}.cfg_basicio.file_dir.dir_ops.cfg_mkdir.name = 'stats';
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.data(1).scans = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.data(1).pmscan = "";
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.data(2).scans = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.data(2).pmscan = "";
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.eoptions.quality = 0.9;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.eoptions.sep = 4;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.eoptions.fwhm = 5;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.eoptions.rtm = 0;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.eoptions.einterp = 2;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.eoptions.ewrap = [0 0 0];
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.eoptions.weight = "";
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.basfcn = [12 12];
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.regorder = 1;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.lambda = 100000;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.jm = 0;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.fot = [4 5];
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.sot = [];
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.uwfwfm = 4;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.rem = 1;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.noi = 5;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uweoptions.expround = 'Average';
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uwroptions.uwwhich = [2 1];
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uwroptions.rinterp = 4;
```

```
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uwroptions.wrap = [0 0 0];
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uwroptions.mask = 1;
matlabbatch{4}.spm.spatial.realignunwarp.uwroptions.prefix = 'u';
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.subj(1).vol(1) = cfg_dep('Realign &
Unwarp: Unwarped Mean Image', substruct(':', 'val', '{}', {4}, ':', 'val', '{}', {1}, ':', 'val', '{}', {1}),
substruct(':', 'meanuwr'));
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.subj(1).resample(1) = cfg_dep('Realign &
Unwarp: Unwarped Images (Sess 1)', substruct(':', 'val', '{}', {4}, ':', 'val', '{}', {1}, ':', 'val', '{}',
{1}), substruct(':', 'sess', '()', {1}, ':', 'uwrfiles'));
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.subj(2).vol(1) = cfg_dep('Realign &
Unwarp: Unwarped Mean Image', substruct(':', 'val', '{}', {4}, ':', 'val', '{}', {1}, ':', 'val', '{}', {1}),
substruct(':', 'meanuwr'));
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.subj(2).resample(1) = cfg_dep('Realign &
Unwarp: Unwarped Images (Sess 2)', substruct(':', 'val', '{}', {4}, ':', 'val', '{}', {1}, ':', 'val', '{}',
{1}), substruct(':', 'sess', '()', {2}, ':', 'uwrfiles'));
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.biasreg = 0.0001;
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.biasfwhm = 60;
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.tpm =
{'C:\Users\αλεχινγη\Documents\MATLAB\spm12\tpm\TPM.nii'};
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.affreg = 'mni';
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.reg = [0 0.001 0.5 0.05 0.2];
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.fwhm = 0;
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.samp = 2;
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.woptions.bb = [-78 -112 -70
78 76 85];
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.woptions.vox = [2 2 2];
matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.woptions.interp = 4;
matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.data(1) = cfg_dep('Normalise: Estimate & Write:
Normalised Images (Subj 1)', substruct(':', 'val', '{}', {5}, ':', 'val', '{}', {1}, ':', 'val', '{}', {1},
':', 'val', '{}', {1}), substruct(':', '()', {1}, ':', 'files'));
matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.data(2) = cfg_dep('Normalise: Estimate & Write:
Normalised Images (Subj 2)', substruct(':', 'val', '{}', {5}, ':', 'val', '{}', {1}, ':', 'val', '{}', {1},
':', 'val', '{}', {1}), substruct(':', '()', {2}, ':', 'files'));
matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.fwhm = [8 8 8];
matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.im = 0;
matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';
```

Κώδικας για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, την δημιουργία αντιθέσεων και ΣΠΧ για δημιουργία .m αρχείου που τρέχει από την επιλογή Batch του SPM.

```
matlabbatch{1}.cfg_basicio.file_dir.dir_ops.cfg_named_dir.name = 'subject directory';
matlabbatch{1}.cfg_basicio.file_dir.dir_ops.cfg_named_dir.dirs = {'<UNDEFINED>'};
matlabbatch{2}.cfg_basicio.file_dir.dir_ops.cfg_cd.dir(1) = cfg_dep('Named Directory Selector: subject directory(1)', substruct('.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}), substruct('.', 'dirs', '{}', {1}));
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.dir(1) = cfg_dep('Named Directory Selector: subject directory(1)', substruct('.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}), substruct('.', 'dirs', '{}', {1}));
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.timing.units = 'secs';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.timing.RT = 2;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.timing.fmri_t = 16;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.timing.fmri_t0 = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).scans = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(1).name = 'false belief story';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(1).onset = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(1).duration = 10;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(1).tmod = 0;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(1).pmod = struct('name', {}, 'param', {}, 'poly', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(1).orth = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(2).name = 'false belief question';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(2).onset = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(2).duration = 6;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(2).tmod = 0;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(2).pmod = struct('name', {}, 'param', {}, 'poly', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(2).orth = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(3).name = 'false photo story';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(3).onset = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(3).duration = 10;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(3).tmod = 0;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(3).pmod = struct('name', {}, 'param', {}, 'poly', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(3).orth = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(4).name = 'false photo question';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(1).cond(4).onset = '<UNDEFINED>';
```

```
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).duration = 6;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).tmod = 0;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).pmod = struct('name', {}, 'param',
 {}, 'poly', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).orth = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).multi = {};
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).regress = struct('name', {}, 'val', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).multi_reg = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).hpf = 128;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).scans = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(1).name = 'false belief story';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(1).onset = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(1).duration = 10;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(1).tmod = 0;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(1).pmod = struct('name', {}, 'param',
 {}, 'poly', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(1).orth = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(2).name = 'false belief question';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(2).onset = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(2).duration = 6;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(2).tmod = 0;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(2).pmod = struct('name', {}, 'param',
 {}, 'poly', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(2).orth = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(3).name = 'false photo story';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(3).onset = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(3).duration = 10;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(3).tmod = 0;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(3).pmod = struct('name', {}, 'param',
 {}, 'poly', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(3).orth = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(4).name = 'false photo question';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(4).onset = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(4).duration = 6;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(4).tmod = 0;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(4).pmod = struct('name', {}, 'param',
 {}, 'poly', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.sess(2).cond(4).orth = 1;
```

```
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(2).multi = {};
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(2).regress = struct('name', {}, 'val', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(2).multi_reg = '<UNDEFINED>';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.ssess(2).hpf = 128;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.fact = struct('name', {}, 'levels', {});
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.bases.hrf.derivs = [0 0];
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.volt = 1;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.global = 'None';
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.mthresh = 0.8;
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.mask = {};
matlabbatch{3}.spm.stats.fmri_spec.cvi = 'AR(1)';
matlabbatch{4}.spm.stats.fmri_est.spmmat(1) = cfg_dep('fMRI model specification:
SPM.mat File', substruct('.', 'val', '{}', {3}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}),
substruct('.', 'spmmat'));
matlabbatch{4}.spm.stats.fmri_est.write_residuals = 0;
matlabbatch{4}.spm.stats.fmri_est.method.Classical = 1;
matlabbatch{5}.spm.stats.con.spmmat(1) = cfg_dep('Model estimation: SPM.mat File',
substruct('.', 'val', '{}', {4}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}), substruct('.', 'spmmat'));
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.name = 'falsebelief_vs_falsepicture';
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.weights = [1 1 -1 -1 0 0 0 0 0 0 1 1 -1 -1
0 0 0 0 0 0];
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.ssessrep = 'none';
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{2}.tcon.name =
'falsebeliefstory_vs_falsepicturestory';
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{2}.tcon.weights = [1 0 -1 0 0 0 0 0 0 0 1 0 -1 0 0
0 0 0 0 0];
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{2}.tcon.ssessrep = 'none';
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{3}.tcon.name =
'falsebeliefquestion_vs_falsepicturequestion';
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{3}.tcon.weights = [0 1 0 -1 0 0 0 0 0 0 0 1 0 -1 0
0 0 0 0 0];
matlabbatch{5}.spm.stats.con.consess{3}.tcon.ssessrep = 'none';
matlabbatch{5}.spm.stats.con.delete = 0;
matlabbatch{6}.spm.stats.results.spmmat(1) = cfg_dep('Contrast Manager: SPM.mat
File', substruct('.', 'val', '{}', {5}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}), substruct('.', 'spmmat'));
matlabbatch{6}.spm.stats.results.conspec.titlestr = "";
matlabbatch{6}.spm.stats.results.conspec.contrasts = Inf;
matlabbatch{6}.spm.stats.results.conspec.threshdesc = 'FWE';
matlabbatch{6}.spm.stats.results.conspec.thresh = 0.05;
```

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού(fMRI) με χρήση των μεθόδων GLM και ICA στη κοινωνικό-γνωστική έλλειψη στη φυσιολογική γήρανση

```
matlabbatch{6}.spm.stats.results.conspec.extent = 0;  
matlabbatch{6}.spm.stats.results.conspec.mask.none = 1;  
matlabbatch{6}.spm.stats.results.units = 1;  
matlabbatch{6}.spm.stats.results.print = 'ps';  
matlabbatch{6}.spm.stats.results.write.none = 1;
```


ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Catherine Westbrook, Carolyn Kaut. MRI in Practice (second edition). Blackwell Science, 1998.
- [2] B.C. Dickerson, "Advances in Functional Magnetic Resonance Imaging: Technology and Clinical Applications", *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4, 360–370, 2007.
- [3] J.A. Detre, T.F. Floyd, "Functional MRI and Its Applications to the Clinical Neurosciences", *Neuroscientist*, 7, 64, 2001.
- [4] D.J. Selkoe, "The pathophysiology of Alzheimer's disease", In: Scinto LFM, Daffner KR, eds. *The early diagnosis of Alzheimer's disease*. Totowa, NJ: Humana, 83–104, 2000.
- [5] S.M. Greenberg, G.W. Rebeck, J.P. Vonsattel, T. Gomez-Isla, B.T. Hyman, "Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy", *Ann Neurol* 38, 254–259, 1995.
- [6] S. Ogawa, T.M. Lee, A.R. Kay, D.W. Tank, "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 9868-9872, 1990.
- [7] Scott A. Huettel, Allen W. Song, Gregory McCarthy, *Functional Magnetic Resonance Imaging*, 1st edition, Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts U.S.A., 2004.
- [8] P. Jezzard, S. Clare, "Principles of nuclear magnetic resonance and MRI", In: *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 67-92, Oxford University Press, Oxford New York, 2001.
- [9] F. W. Wehrli, D. Shaw, J. B. Kneeland, *Biomedical Magnetic Resonance Imaging: Principles, Methodology and Applications*, VCH Publishers, New York. 1988.
- [11] N. Lazar, "The Statistical Analysis of Functional MRI Data", Springer Science+Business Media, LLC, ISBN 978-0-387-78190-7, USA, 2008.
- [12] Ogawa S., Tank D. W., Menon R., Ellermann J. M., Kim S. G., Merkle H., and Ugurbil K. (1992). "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*,89(13): 5951-5955.
- [13] Lloyd, V. D. Calhoun, R. Astur, and G. D. Pearlson, "Functional brain imaging and the problem of other minds," in *Theory of Mind in Literature and Cognitive Science*, 2008.
- [14] Holmes A. P., "Statistical Issues in Functional Brain Mapping". PhD thesis, University of Glasgow, December 1994.
- [15] P. Jezzard, P. Matthews, S. Smith, "Functional MRI: An introduction to methods", Oxford University Press, Oxford New York, 2001.
- [16] Penny W. D. and Friston K. J., "Mixtures of General Linear Models for Functional Neuroimaging". *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(4): 504-514, 2003.
- [17] Holmes A. P., Poline J. B., and Friston K. J., "Characterizing brain images with the general linear model". In R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, and J. C. Mazziotta, editors, *Human Brain Function*, pages 59-84. Academic Press USA, 1997.
- [18] B.C. Dickerson, "Advances in Functional Magnetic Resonance Imaging: Technology and Clinical Applications", *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4, 360–370, 2007.
- [19] V. D. Calhoun and B. Hong, "Independent component analysis of functional magnetic resonance imaging data," in *Handbook of Pattern Recognition and Computer Vision*. vol. 3rd, C. H. Chen, Ed.: World Scientific Publishing, 2005.
- [21] Poline J. B., "Contrasts and classical inference". In R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, K. J. Friston, C. J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, and W. D. Penny, editors, *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd edition, 2003.
- [22] The FIL methods group, SPM homepage (2006). [Online]. Available: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [23] Poline J. B., Holmes A. P., Worsley K. J., and Friston K. J., "Making statistical inferences". In R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, and J. C. Mazziotta, editors, *Human Brain Function*, pages 85-106. Academic Press USA, 1997.
- [24] B. Horwitz, K.J. Friston, J.G. Taylor, "Neural modeling and functional brain imaging: an overview", *Neural Networks*, 13, 829-846, 2000.
- [25] A.M. Howseman, R.W. Bowtell, "Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms", *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 354, 1179-1194, 1999.
- [26] Worsley K. J., Evans A. C., Marrett S. and Neelin P. (1993a) "Detecting and estimating the regions of activation in CBF activation studies in human brain. In *Qualification of brain function: Tracer kinetics and image analysis in brain PET*". Eds. K. Uemura, N. Lassen, T. Jones and I. Kanno, Excerpta Medica, London p.535-548.
- [27] Worsley K. J., Evans E. C., Marrett S. and Neelin P. (1993b) "Authors reply" (letter). J

- Cereb. Blood Flow Metab. 13:1041-1042.
- [28] Worsley K. J. (1994) "Local Maxima and the expected Euler characteristic of excursion sets of c_2 , F and t fields". *Advances Appl. Prob.* 26;13-42.
- [29] B.R. Rosen, R.L. Buckner, A.M. Dale, "Event-related functional MRI: Past, present and future", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 773-780, 1998.
- [30] O. Josephs, R.N.A. Henson, "Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization", *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 354, 1215-1228, 1999.
- [31] Ciuciu P., Poline J.-B., Marrelec G., Idier J., Pallier Ch., and Benali H., "Unsupervised robust non-parametric estimation of the hemodynamic response function for any fMRI experiment". *IEEE Trans. Med. Imag.*, 22(10):1235--1251, Oct. 2003.
- [32] Marrelec G., Benali H., Ciuciu P., Péligrini-Issac M., and Poline J.-B., "Robust Bayesian estimation of the hemodynamic response function in event-related BOLD MRI using basic physiological information". *Hum. Brain Mapp.*, 19(1):1-- 17, May 2003.
- [33] V. D. Calhoun, K. A. Kiehl, and G. D. Pearlson, "Modulation of Temporally Coherent Brain Networks Estimated using ICA at Rest and During Cognitive Tasks," *Hum Brain Mapp*, vol. 29, pp. 828-838, 2008.
- [34] Miller, A.K., Alston, R.L. and Corsellis, J.A., "Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man: measurements with an image analyser". *Neuropathol Appl Neurobiol.*, 6:119-132, 1980.
- [35] V. D. Calhoun, T. Adali, and J. J. Pekar, "A Method for Comparing Group fMRI Data Using Independent Component Analysis: Application to Visual, Motor and Visuomotor Tasks," *Magn Reson Imaging*, vol. 22, pp. 1181-1191, Nov 2004.
- [36] *The Journal of Neuroscience*, 18 April 2012, 32(16): 5553-5561; doi: 10.1523/JNEUROSCI.5511-11.2012.
- [37] A.Hyvarinen, E.Oja. A fast fixed-point algorithm for independent component analysis. *Neural Computing* 1997; 9:1483-1492.