



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

**Μελέτη Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού
Συντονισμού και Μοντελοποίηση Μηχανισμών Εγκεφαλικής
Λειτουργίας**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναστασία Β. Συλαϊδή

Αθήνα, Μάιος 2007



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

**Μελέτη Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού
Συντονισμού και Μοντελοποίηση Μηχανισμών Εγκεφαλικής
Λειτουργίας**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναστασία Β. Συλαϊδή

Επιβλέπων:

Νικόλαος Κ. Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 23/05/2007

.....
Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια ΕΜΠ

.....
Ηρακλής Αβραμόπουλος
Αν. Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Μάιος 2007

.....
Αναστασία Β. Συλαϊδή

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

Copyright © Αναστασία Β. Συλαϊδή.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία, πραγματοποιήθηκε πειραματική μελέτη και ανάλυση εικόνων από Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού ενώ ακόμη διερευνήθηκαν μαθηματικά μοντέλα μηχανισμών εγκεφαλικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, εκπονήθηκε πείραμα Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) του άνω τμήματος του εγκεφάλου με διέγερση που προκλήθηκε από χτύπημα των δαχτύλων του χεριού με τον αντίχειρα. Στόχο του πειράματος αποτέλεσε η οριοθέτηση ενός πλαισίου γενικών αρχών χειρισμού δεδομένων, οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν με διαφοροποιήσεις ή προσθήκες σε πειράματα Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού σε επίπεδο έρευνας ή κλινικής πρακτικής σε ελληνικά διαγνωστικά και θεραπευτικά κέντρα.

Στα συλλεχθέντα δεδομένα εφαρμόστηκαν προηγμένες τεχνικές επεξεργασίας εικόνας. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε χωρική ευθυγράμμιση ώστε να εξαιρεθούν γεωμετρικές παραμορφώσεις λόγω κίνησης του κεφαλιού καθώς και συνέλιξη των εικόνων με κατάλληλο φίλτρο εξομάλυνσης για την ανάσχεση του θορύβου. Ο εντοπισμός των περιοχών διέγερσης του εγκεφάλου βασίστηκε στη χρήση κατάλληλων γραμμικών μοντέλων παλινδρόμησης και στατιστικών ελέγχων. Για κάθε εθελοντή εξεταζόμενο στο πείραμα διαπιστώθηκε συσχετισμός του ελέγχου της κίνησης με το βασικό κινητικό φλοιό καθώς και χιαστή αντιπροσώπευση των άκρων στον εγκέφαλο.

Επακολούθως, στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η μοντελοποίηση βιοφυσικών μηχανισμών που συνδέονται με την εγκεφαλική λειτουργία και συνεπώς με τις μεταβολές του καταγραφόμενου σήματος σε μεθόδους λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου. Σε παραλληλία με την Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού διερευνήθηκε το πιθανό βιοφυσικό υπόβαθρο των ανιχνεύσιμων μεταβολών σήματος στην πρότυπη Απεικονιστική μέθοδο Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας (MiRaIS). Μια πλευρά της μελέτης αντιμετώπισε το ενδεχόμενο συσχετισμού των εντοπιζόμενων διακυμάνσεων αγωγιμότητας από τη διάταξη Μικροκυματικής Ραδιομετρίας με την κινητικότητα των ιόντων σε νευρωνικό επίπεδο. Μια δεύτερη πλευρά της μελέτης εστίασε στο συσχετισμό των παρατηρούμενων διακυμάνσεων αγωγιμότητας με τις τοπικές αιμοδυναμικές μεταβολές στον εγκέφαλο σε κατάσταση ενεργοποίησης. Για τις ανάγκες του συσχετισμού εφαρμόστηκε μάλιστα το αιμοδυναμικό μοντέλο Balloon, το οποίο συνδέει το σήμα BOLD fMRI με τις εγκεφαλικές μεταβολές αγγειακού όγκου και μεταβολισμού οξυγόνου. Η διερεύνηση της αιμοδυναμικής αυτής θεώρησης

επιχείρησε να ορίσει κάποιες κοινές συνιστώσες μεταξύ των αρχών λειτουργίας των δύο μελετούμενων απεικονιστικών μεθόδων (fMRI, MiRaIS).

Συνολικά, διαπιστώθηκε πως το μετρούμενο σήμα στη Μικροκυματική Ραδιομετρία επηρεάζεται κυρίως από τη μεταβολή αιμοδυναμικών μεγεθών που ελέγχουν σε εξίσου σημαντικό βαθμό την Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Τα μοντέλα που αναπτύχθηκαν προσφέρονται για περαιτέρω διερεύνηση και απόπειρες συνδυαστικής μελέτης διαφόρων εκφάνσεων της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Λέξεις Κλειδιά

Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού, Απεικόνιση Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας, Finger-thumb-tapping Test, Στατιστική Παραμετρική Χαρτογράφηση, χωρική επεξεργασία εικόνας, βασικός κινητικός φλοιός, εξισώσεις διάχυσης ιόντων, αιμοδυναμικό μοντέλο Balloon

Abstract

This diploma thesis deals with the study and analysis of a functional Magnetic Resonance Imaging experiment. 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 finger-thumb tapping. The experiment aims at defining and developing a frame work of general principles in data processing and analysis with the prospect of applying it to functional Magnetic Resonance images either on research level or for the needs of clinical practice in Greek diagnostic and therapeutic centers.

Advanced spatial processing techniques are applied to all collected data. In particular, fMRI images are realigned so as to remove movement artifact and convolved 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 linear regression models and statistical tests. A correlation between the control of movement and the basic motor cortex, as well as the contralateral representation of hand movement in the brain hemispheres are observed for each examined subject.

Additionally, this diploma thesis focuses on modeling approaches of biophysical mechanisms underlying brain functional imaging methods. Next to fMRI, a prototype Microwave Radiometric Imaging System (MiRaIS) is being investigated in terms of the biophysical background justifying its measured signal changes. One part of the study deals with the possibility of correlation between conductivity variations measured by MiRaIS and the mobility of ions on neuron level. The second part of the study explores the correlation between measured conductivity variations in MiRaIS and local cerebral hemodynamic changes during brain activation. For the needs of the second approach, the hemodynamic Balloon model (relating the BOLD signal to cerebral blood volume- and oxygen metabolism changes) is used. The hemodynamic approach aims at defining some common components among the operating principles and signal changes detected at the two imaging methods (fMRI, MiRaIS).

On the whole, the thesis reaches the conclusion that the measured signal at the Microwave Radiometric Imaging System is mainly influenced by hemodynamic changes which in fact reflect functional Magnetic Resonance Imaging principles. The models developed in this

thesis are open to further investigation and attempts of combinational study on the multilateral expression of brain function.

Key Words

Functional Magnetic Resonance Imaging, Microwave Radiometric Imaging System, Finger-thumb-tapping Test, Statistical Parametric Mapping, spatial image processing, basic motor cortex, ion diffusion equations, hemodynamic Balloon model.

Ευχαριστίες

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, είχα την τύχη να συνεργαστώ με ανθρώπους, των οποίων η συνεισφορά και η υποστήριξη υπήρξαν πολύτιμες. Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή μου, Νικόλαο Κ. Ουζούνογλου, που μου εμπιστεύτηκε το πρωτότυπο και πολύ ενδιαφέρον αυτό ερευνητικό θέμα. Ιδιαίτερα τον ευχαριστώ τόσο για την επιστημονική του επίβλεψη και συμπαράσταση που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια όλης της προσπάθειας όσο και για τους γνωστικούς ορίζοντες που μου άνοιξε.

Ευχαριστώ επίσης θερμά την Ερευνήτρια Ειρήνη Καρανάσιου για την πολύτιμη βοήθεια της, τις συμβουλές και ενθάρρυνσή της. Η στενή συνεργασία που αναπτύξαμε υπήρξε καθοριστική κατά την ολοκλήρωση τόσο του πειραματικού όσο και θεωρητικού τμήματος της εργασίας.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Ι. Ανδρέου, επιμελητή του τμήματος Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου του Διαγνωστικού και Θεραπευτικού Κέντρου ΥΓΕΙΑ καθώς και τον κ. Π. Μπαρά, εκπρόσωπο της κατασκευάστριας εταιρίας του μαγνητικού τομογράφου για τη συγκατάθεση, επίβλεψη και στήριξή τους κατά τη διεκπεραίωση του πειραματικού τμήματος της παρούσης εργασίας. Είμαι ακόμη ευγνώμων για την πολύτιμη συμβολή του Χρήστου Μπίνιαρη, που με προθυμία δέχτηκε να υποβληθεί στη διαδικασία Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού, ώστε να πραγματοποιηθούν τα απαραίτητα πειράματα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τους κ. Π. Ασβεστά και κ. Γ. Ματσόπουλο για τις εύστοχες υποδείξεις τους και τη βοήθεια που απλόχερα μου προσέφεραν μέσα από την εμπειρία τους στην περιοχή της επεξεργασίας εικόνας. Τέλος, ευχαριστώ θερμά τον Ιωάννη Ζευγώλη για την κατανόηση και αμέριστη συμπαράστασή του σε όλες τις φάσεις εξέλιξης της εργασίας.

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

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....1

- 1.1 *Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού*.....3
- 1.2 *Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρική Απεικόνιση*.....4
- 1.3 *Οργάνωση κειμένου*.....7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....9

ΜΕΘΟΔΟΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ.....9

- 2.1 *Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού*.....9
- 2.2 *Εξέλιξη Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού. Δυνατότητα εξαγωγής λειτουργικής πληροφορίας*.....11
 - 2.2.1 *Ιστορία του BOLD fMRI*.....12
 - 2.2.2 *Η ανακάλυψη της αντίθεσης BOLD*.....13
 - 2.2.3 *Η σχέση μεταξύ μεταβολισμού γλυκόζης και αιματικής ροής*.....14
 - 2.2.4 *Μεταβολισμός γλυκόζης και οξυγόνου*.....17
 - 2.2.4.1 *Αιματική ροή-κατανάλωση γλυκόζης-εκμετάλλευση οξυγόνου*.....18
 - 2.2.4.2 *Το αστροκυτταρικό-νευρωνικό μοντέλο παλινδρόμησης γαλακτάσης (The astrocyte-neuron lactate shuttle model)*.....20
 - 2.2.4.3 *Χρόνος μεταγωγής και εξαγωγή οξυγόνου*.....22
 - 2.2.5 *Συμπεράσματα και συνεκδοχές για το BOLD fMRI*.....23
 - 2.2.6 *Αρχικές μελέτες με μέθοδο απεικόνισης λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (fMRI)*.....26
 - 2.2.7 *Στοιχεία της αιμοδυναμικής απόκρισης BOLD*.....28
 - 2.2.8 *Σύνοψη*.....30
 - 2.2.8.1 *Προέλευση αντίθεσης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού*.....30
 - 2.2.8.2 *Από τι εξαρτάται η επιδεκτικότητα του μαγνητικού πεδίου*.....31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....34

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ : Πειραματική μελέτη και στατιστική ανάλυση....34

3.1	ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ FINGERS-THUMB TAPPING: Πρωτόκολλο πειράματος.....	35
3.1.1	Λήψη εικόνων (Image Acquisition).....	36
3.2	ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	37
3.2.1	Μονάδα μέτρησης.....	38
3.2.2	Πειραματικός σχεδιασμός και προβληματικές παράμετροι.....	38
3.3	Προ-επεξεργασία εικόνων.....	39
3.3.1	Ευθυγράμμιση (Realignment).....	40
3.3.2	Χωρική εξομάλυνση (Spatial smoothing).....	41
3.4	Στατιστική επεξεργασία δεδομένων.....	42
3.4.1	Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (General Linear Model).....	43
3.4.2	Προσαρμογή για τις μη ενδιαφέρουσες επιδράσεις (διαστρέβλωσης των αποτελεσμάτων).....	47
3.4.3	Στατιστικά συμπεράσματα – Συνολικές αποκρίσεις σε κάθε voxel.....	48
3.4.4	Στατιστικά Συμπεράσματα – Συγκεκριμένες ενεργοποιήσεις σε κάθε voxel.....	51
3.4.5	Στατιστικά συμπεράσματα - Συγκεκριμένες ενεργοποιήσεις σε ολόκληρη τη ΣΠΧ (Στατιστική Παραμετρική Χαρτογράφηση- SPM).....	52
3.4.6	Η τιμή p (p -value) με βάση το Z , τη μεγαλύτερη τιμή σήματος στην περιοχή.....	53
3.4.7	Η τιμή p (p -value) με βάση το n , το μέγεθος της περιοχής.....	55
3.5	Σύνοψη επεξεργασίας δεδομένων πειράματος Finger-Thumb-Tapping: Εφαρμογή.....	56
3.5.1	Χωρική προ-επεξεργασία (Spatial pre-processing).....	63
3.5.1.1	Ευθυγράμμιση (Realignment).....	63
3.5.1.2	Εξομάλυνση (Smoothing).....	64
3.5.1.3	Προσδιορισμός του μοντέλου.....	65
3.6	Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης.....	68
3.6.1	Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες (SPM).....	68
3.6.2	Διάγραμμα αποκρίσεως επιλεγμένου voxel.....	71
3.6.3	Υπέρθωση λειτουργικής- σε ανατομική πληροφορία.....	72
3.6.4	Coregistration-Segmentation.....	74
3.7	Συμπεράσματα.....	78

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....81

ΜΟΝΤΕΛΑ ΒΙΟΦΥΣΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΣΤΗΡΙΞΗΣ ΜΕΘΟΔΩΝ

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....81

- 4.1 Ανάλυση της αύξησης της αγωγιμότητας λόγω της κινητικότητας των ιόντων κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων.....84
- 4.2 Ανάλυση της αύξησης αγωγιμότητας λόγω αιμάτωσης.....92
- 4.2.1 Το σήμα BOLD.....93
- 4.2.2 Το Μοντέλο Balloon.....95
- 4.2.3 Ενσωμάτωση μοντέλου Balloon στη μελέτη του σήματος μικροκυματικής ραδιομετρίας.....98
- 4.3 Ανάλυση της αύξησης της αγωγιμότητας λόγω διάχυσης των ιόντων μέσω των συναπτικών επαφών.....100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....106

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ.....106

- 5.1 Πρότυπο μελέτης δεδομένων Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού – Χρησιμότητα – Μελλοντικές δυνατότητες εφαρμογών.....106
- 5.2 Μοντέλα μηχανισμών πυροδότησης μεταβολών σήματος σε μεθόδους λειτουργικής απεικόνισης εγκεφάλου – Συσχετισμός Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού με πρότυπη Απεικονιστική μέθοδο Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας.....108

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.....112

- Διατύπωση της έκφρασης σήματος Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού.....112

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....115

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1.1: Λειτουργικό διάγραμμα συστήματος Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας.....	6
Εικόνα 2.1: Διάταξη Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (MRI).....	11
Εικόνα 2.2: Το αστροκυτταρικό-νευρωνικό μοντέλο παλινδρόμησης γαλακτάσης.....	21
Εικόνα 2.3: Ενδεικτικό λειτουργικό διάγραμμα βιοφυσικού υπόβαθρου του BOLD fMRI.....	25
Εικόνα 2.4: Σχηματικές αναπαραστάσεις της αιμοδυναμικής απόκρισης BOLD fMRI.....	29
Εικόνα 2.5: Βασικά βιοφυσικά χαρακτηριστικά του BOLD fMRI σε κατάσταση ηρεμίας και διέγερσης του εγκεφάλου.....	33
Εικόνα 3.1: Βήματα που περιλαμβάνονται στην επεξεργασία των δεδομένων fMRI.....	38
Εικόνα 3.2: Βήματα επεξεργασίας δεδομένων πειράματος fMRI.....	56
Εικόνα 3.3: Τα δεδομένα: Ομάδες χρονικών σειρών σήματος BOLD με αντιστοίχιση σε περιοχές που παρουσιάζουν διέγερση ή μη-διέγερση.....	57
Εικόνα 3.4: Χρονοσειρά voxel που σχετίζεται με ενεργοποίηση.....	58
Εικόνα 3.5: Χρονοσειρά voxel που δεν σχετίζεται με ενεργοποίηση.....	58
Εικόνα 3.6: Διαμόρφωση μοντέλου με γραμμικό συνδυασμό χρονοσειρών.....	59
Εικόνα 3.7: Διαμόρφωση μοντέλου με γραμμικό συνδυασμό χρονοσειρών.....	60
Εικόνα 3.8: Διαμόρφωση μοντέλου με γραμμικό συνδυασμό χρονοσειρών και σφάλματος.....	60
Εικόνα 3.9: Υπολογισμός t-αντιθέσεων στο ΓΓΜ.....	62
Εικόνα 3.10: Διαγράμματα μετάθεσης και περιστροφής: Λεπτομέρειες μετασχηματισμού ευθυγράμμισης.....	63
Εικόνα 3.11: Δεδομένα στην αρχική τους μορφή και μετά τις διαδικασίες ευθυγράμμισης/εξομάλυνσης.....	64
Εικόνα 3.12: Στατιστική ανάλυση : Πίνακας Σχεδιασμού (Design Matrix).....	65
Εικόνα 3.13: Διαγραμματική παράσταση απόκρισης σήματος BOLD στις συνθήκες διέγερσης ανά περιόδους 10 τομών.....	67
Εικόνα 3.14: Διάγραμμα ανεξάρτητης μεταβλητής στο πεδίο της συχνότητας.....	67
Εικόνα 3.15: Διάγραμμα συνάρτησης βάσης (παράσταση αιμοδυναμικής δραστηριότητας).....	68

Εικόνα 3.16: Στατιστικός Παραμετρικός Χάρτης με πίνακα σχεδιασμού που δείχνει διέγερση του βασικού κινητικού φλοιού (στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου).....	69
Εικόνα 3.17: Μέγεθος ενεργοποίησης για το voxel που ορίζεται από τις συντεταγμένες [-48.5, -37.7, 10].....	71
Εικόνα 3.18: Προσαρμοσμένη απόκριση με ενσωματωμένα σφάλματα για το voxel που αντιστοιχεί στις συντεταγμένες [-48.5, -37.7, 10].....	72
Εικόνα 3.19: Υπέρθυση λειτουργικής πληροφορίας σε τομές fMRI.....	73
Εικόνα 3.20: Υπέρθυση λειτουργικής πληροφορίας σε οβελιαία (πάνω αριστερά), στεφανιαία (πάνω δεξιά) και αξονική τομή fMRI (κάτω αριστερά).....	73
Εικόνα 3.21: Υπέρθυση λειτουργικής πληροφορίας σε τρισδιάστατη άποψη της επιφάνειας του εγκεφάλου κατασκευασμένη από εικόνες φαιάς ουσίας και λευκής ουσίας (rendering).....	74
Εικόνα 3.22: Μετασχηματισμός ευθυγράμμισης και ιστογράμματα 1 ^{ης} εικόνας για τα αρχικά και τελικά στοιχεία διεύθυνσής της.....	75
Εικόνα 3.23: Ενδεικτική τριάδα τομών ύστερα από την ευθυγράμμιση (αριστερά) που πραγματοποιήθηκε με αναφορά την ανατομική εικόνα (δεξιά).....	76
Εικόνα 3.24: Αποτελέσματα τμηματοποίησης: Εικόνα φαιάς ουσίας (πάνω τριάδα) και ανατομική εικόνα με βάση την οποία πραγματοποιήθηκε η κανονικοποίηση (κάτω τριάδα).....	77
Εικόνα 3.25: Αποτελέσματα τμηματοποίησης: Εικόνα λευκής ουσίας.....	78
Εικόνα 4.1: Απλουστευμένη απεικόνιση της αλλαγής της χωρικής κατανομής φορτίων των ενεργοποιημένων νευρώνων, στην περίπτωση θετικών (+) ιόντων και ενώ υπάρχει πλειοψηφία των ίδιων ιόντων (π.χ. Na ⁺) εκτός της μεμβράνης, κατά τη διάρκεια του κύκλου διάδοσης των δυναμικών ενέργειας.....	86
Εικόνα 4.2: Κύκλος αποπόλωσης της μεμβράνης ενός νευρικού κυττάρου. Το V συμβολίζει την τάση της μεμβράνης.....	87
Εικόνα 4.3: Γραφική παράσταση της μεταβολής της αιματικής εισροής (διακεκομμένη καμπύλη) και εκροής (μη-διακεκομμένη καμπύλη) στα πλαίσια μελέτης του αιμοδυναμικού μοντέλου Balloon.....	99
Εικόνα 4.4: Σχηματική αναπαράσταση συναπτικής επαφής.....	101

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 3.1: Στάδια διεξαγωγής πειράματος Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού.....	37
Πίνακας 3.2: Πίνακας τοπικών μεγίστων σήματος στις περιοχές ενεργοποίησης του εγκεφάλου για την συνθήκη ‘active>rest’.....	70

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ATP	Adenosin Trifosfate
BOLD signal	Blood Oxygen Level Dependent signal
C.I.	Confidence Interval
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CMR_{glu}	Cerebral Metabolic Rate of Glucose
$CMRO_2$	Cerebral Metabolic Rate of Oxygen
EPI	Echo Planar Imaging
FDR	False Discovery Rate
FIR models	Finite Impulse Response Models
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
FWE	False Wise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum
GLM	General Linear Model
HDR	Hemodynamic Response
HPF	High Pass Filter
HRF	Hemodynamic Response Function
MANCOVA	Multivariate Analysis of Covariance
MANOVA	Multivariate Analysis of Variance
MiRaIS	Microwave Radiometric Imaging System
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PET	Positron Emission Tomography
rCBF	regional Cerebral Blood Flow

SPM	Statistical Parametric Mapping
TCA cycle	Tricarboxylic Acid cycle
TE	Echo Time
TR	Repetition Time
VBM	Voxel Based Morphometry

ΓΓΜ	Γενικό Γραμμικό Μοντέλο
ΠΜΡ	Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρία
ΠΜΡΑ	Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρική Απεικόνιση
ΠΜΡΤ	Παθητικός Μικροκυματικός Ραδιομετρικός Τομογράφος
ΠΜΣ	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
ΣΠΧ	Στατιστικός Παραμετρικός Χάρτης

HbO ₂	οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη
deHb, dHb, Hbr	αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη
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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο εγκέφαλος αποτελεί το πλέον σύνθετο όργανο του ανθρώπινου σώματος. Ελέγχει το νευρικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού, καθορίζει και διευθύνει τις αντιδράσεις, κινήσεις και κάθε αυτορυθμιστικό μηχανισμό του. Η μελέτη τόσο της δομής όσο και λειτουργίας του έχει απασχολήσει πολλούς επιστημονικούς κλάδους. Η ραγδαία πρόοδος του τομέα της Ιατρικής Απεικόνισης τις τελευταίες τρεις περίπου δεκαετίες έθεσε τις βάσεις για αρκετές νέες δυνατότητες προσέγγισης της μελέτης αυτής.

Συγκεκριμένα, ο κλάδος της Λειτουργικής Νευροαπεικόνισης δομήθηκε πάνω σε μια διεπιστημονική συμβολή από τις περιοχές της Νευροανατομίας, της Νευροφυσιολογίας, της Φυσικής και των Μαθηματικών για να προτείνει τεχνολογικές μεθόδους απεικόνισης των εγκεφαλικών λειτουργιών. Μερικές από τις πιο γνωστές μεθόδους που αναπτύχθηκαν είναι η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου (Positron Emission Tomography, PET), η Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) [1], η Ηλεκτροεγκεφαλογραφία (Electroencephalography, EEG), η Μαγνητοεγκεφαλογραφία (Magnetoencephalography, MEG) και η Απεικόνιση Υπέρυθρης Φασματοσκοπίας (Near Infrared Spectroscopic Imaging, NIRSI).

Μερικές από τις προαναφερθείσες μεθόδους απεικόνισης εντοπίζουν ενδοκρανιακές μεταβολές αιματικής ροής σχετιζόμενες με τη νευρωνική δραστηριότητα. Μια από αυτές είναι η Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού, η οποία αποτελεί βασικό άξονα μελέτης της παρούσας εργασίας τόσο σε επίπεδο επεξεργασίας δεδομένων όσο και σε επίπεδο θεωρητικής

προσέγγισης του βιοφυσικού της υποβάθρου. Συγκεκριμένα, επιλέγεται η εν λόγω μέθοδος για να παραλληλιστεί και συσχετιστεί με μια πρότυπη μέθοδο λειτουργικής απεικόνισης που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Μικροκυμάτων και Οπτικών Ινών της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Η/Υ του Εθνικού Μετσοβίου Πολυτεχνείου (διδασκτορική διατριβή, Καρανάσιου 2003 [2]). Η πρότυπη αυτή μέθοδος λειτουργικής απεικόνισης ονομάζεται Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρική Απεικόνιση, ΠΜΡΑ (Microwave Radiometric Imaging System, MiRaIS), βασίζεται στις αρχές της μικροκυματικής ραδιομετρίας και καταδεικνύει τοπικές διακυμάνσεις αγωγιμότητας στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια φυσικού ερεθισμού ή δραστηριότητας του μετρούμενου αντικειμένου. Η ΠΜΡΑ έχει δοκιμαστεί και οδηγήσει σε εντοπισμό εγκεφαλικής ενεργοποίησης κάτω υπό συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες [2]. Τα αποτελέσματα των πειραματικών συνθηκών που εφαρμόστηκαν στην ΠΜΡΑ παρουσιάζουν μάλιστα χωρική συμβατότητα με αποτελέσματα αντίστοιχων πειραματικών συνθηκών που εφαρμόστηκαν σε μελέτες απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (βλέπε Hayling test, εφαρμογή σε fMRI και MiRaIS [3],[2]). Η διαπίστωση αυτή, η οποία βασίζεται σε εμπειρικές παρατηρήσεις, στηρίζει την ανάγκη ανάπτυξης ενός θεωρητικού μοντέλου συσχετισμού των βιοφυσικών διεργασιών που επηρεάζουν την μεταβολή σήματος στις μετρήσεις των δύο απεικονιστικών μεθόδων.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται μια θεωρητική προσέγγιση τριών μηχανισμών που πιθανώς δικαιολογούν τη μεταβολή του σήματος όπως η τελευταία καταγράφεται μέσω της πρότυπης μεθόδου Παθητικής Ραδιομετρικής Απεικόνισης. Δύο από τους εν λόγω μηχανισμούς μελετούν την κινητικότητα των ιόντων σε νευρωνικό επίπεδο, ενώ ο τρίτος εστιάζει στις παρατηρούμενες τοπικές αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ενεργοποίησης. Ο τρίτος μηχανισμός αποτελεί ουσιαστικά το συνδετικό κρίκο μεταξύ των δύο απεικονιστικών μεθόδων, αφού επιχειρεί την αναγωγή των διακυμάνσεων σήματος σε κοινές παραμετρικές συνιστώσες που αφορούν τον αιμοδυναμικό μεταβολισμό του εγκεφάλου σε κατάσταση διέγερσης.

Παρατίθεται ακολούθως μια σύντομη επισκόπηση των βασικών αρχών λειτουργίας της διαδεδομένης μεθόδου Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού καθώς και της πρότυπης μεθόδου Απεικόνισης Παθητικής Ραδιομετρίας. Στα επόμενα κεφάλαια γίνεται εκτενής αναφορά σε λεπτομέρειες του βιοφυσικού κυρίως υποβάθρου του Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Η αναδρομή αυτή κρίνεται ουσιαστική τόσο για τις ανάγκες του πειραματικού σχεδιασμού όσο και για το πλαίσιο επεξεργασίας και στατιστικής ανάλυσης μιας σειράς μετρήσεων Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Ακόμη, η θεωρητική προσέγγιση και ο συσχετισμός των αρχών λειτουργίας των δύο απεικονιστικών μεθόδων καθιστά απαραίτητη την

παράλληλη μελέτη δεδομένων και βιοφυσικών μηχανισμών που συνδέονται με τις αντίστοιχες μετρήσεις.

1.1 Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού

Η Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού βασίζεται στις αρχές λειτουργίας ενός συμβατικού μαγνητικού τομογράφου. Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού χρησιμοποιεί καθορισμένα μαγνητικά πεδία και ραδιοκύματα για την παραγωγή δισδιάστατων ή τρισδιάστατων εικόνων εγκεφαλικής δομής με μη επεμβατικό τρόπο. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια των σαρώσεων ένας κυλινδρικός μαγνήτης γύρω από το κεφάλι του εξεταζόμενου προκαλεί ένα μαγνητικό πεδίο μέσω του οποίου μεταφέρονται ραδιοκύματα. Όταν εφαρμόζεται το μαγνητικό πεδίο, κάθε σημείο στον χώρο εντός του μαγνήτη αντιστοιχεί σε μια ραδιοσυχνότητα. Στη συχνότητα αυτή εκπέμπεται και λαμβάνεται το σήμα. Ειδικοί αισθητήρες διαβάζουν τις συχνότητες στον χώρο και ένας υπολογιστής χρησιμοποιεί την πληροφορία για την κατασκευή μιας εικόνας. Οι αισθητηριακοί μηχανισμοί είναι τόσο ακριβείς, ώστε να μπορούν να εντοπίζουν τυχόν μεταβολές στη δομή των ιστών με την πάροδο του χρόνου. Χρησιμοποιώντας τομογραφία μαγνητικού συντονισμού οι επιστήμονες μπορούν να εξάγουν εικόνες δομών σε επίπεδο επιφάνειας αλλά και υποεπιφάνειας. Οι τομές μαγνητικού συντονισμού αποτελούν δεδομένα υψηλής ανατομικής λεπτομέρειας. Βέβαια, η συμβατική μαγνητική τομογραφία αν και παρέχει ικανοποιητική πληροφορία για τη δομή και κάποιο πιθανό τραυματισμό ή φλεγμονή, δε δύναται να ικανοποιήσει ερωτήματα ως προς το μεταβολισμό του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της σάρωσης. Την έλλειψη αυτή σε λειτουργική πληροφορία έρχεται να καλύψει η τομογραφία λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού.

Η τομογραφία Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού βασίζεται στις παραμαγνητικές ιδιότητες της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης που εντοπίζεται στο αίμα που διαρρέει τα εγκεφαλικά αγγεία. Η μεταβολή της ποσότητας της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης λόγω τοπικών ενδοκρανιακών διακυμάνσεων της αιματικής ροής κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ενεργοποίησης μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή εικόνων που μαρτυρούν ποιες εγκεφαλικές δομές ή περιοχές διεγείρονται υπό συνθήκες ελεγχόμενου ερεθισμού ή δραστηριότητας του εξεταζόμενου αντικειμένου. Οι περισσότεροι τομογράφοι Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού επιτρέπουν στους εξεταζόμενους να λαμβάνουν οπτικά ή ακουστικά ερεθίσματα και ερεθίσματα επαφής. Τους δίνουν ακόμη τη δυνατότητα να επιδίδονται σε ελεγχόμενες ενέργειες, όπως στο πάτημα ενός κουμπιού ή στην καθοδήγηση ενός χειριστηρίου. Συνεπώς, η

Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού επιτρέπει τη μελέτη εγκεφαλικής ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων συνθηκών σκέψης και ενέργειας. Η χωρική ανάλυση ή διακριτική χωρική ικανότητα των εικόνων Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού κυμαίνεται στα 2-5 mm συνήθως. Λόγω μάλιστα του καθαρά μη επεμβατικού της χαρακτήρα, η μέθοδος υπερβαίνει σε συχνότητα χρήσης την Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου. Η τελευταία, εντούτοις, διατηρεί το προβάδισμα στις απόπειρες αναγνώρισης υποδοχέων (ή μεταφορέων) που σχετίζονται με τη δράση συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών. Εκτός από την έρευνα σε υγιείς εξεταζόμενους, η Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού χρησιμοποιείται για τις ανάγκες διάγνωσης. Εφόσον η μέθοδος παρουσιάζει ευαισθησία στις μεταβολές τις αιματικής ροής, μπορεί επί παραδείγματι να βοηθήσει στον εντοπισμό αιμοδυναμικών μεταβολών λόγω ισχαιμίας η οποία παρουσιάζεται μετά από εγκεφαλικά επεισόδια.

1.2 Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρική Απεικόνιση

Η βασική αρχή λειτουργίας της Μικροκυματικής Ραδιομετρίας είναι η χαοτική θερμική ακτινοβολία που εκπέμπει κάθε φυσικό σώμα το οποίο βρίσκεται άνω του απόλυτου μηδενός (-273 Κελσίου). Το πρότυπο σύστημα Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρικής Απεικόνισης σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε για διαγνωστικές και ερευνητικές εφαρμογές λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου στα πλαίσια διδακτορικής διατριβής που εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Μικροκυμάτων και Οπτικών Ινών, ΕΜΠ [2]. Η καινοτομία της μεθόδου έγκειται στη χρήση μιας αγωγίμης ελλειψοειδούς κοιλότητας, ώστε να επιτευχθεί μέγιστη συγκέντρωση και εστίαση ακτινοβολίας που εκπέμπει το φυσικό σώμα ενδιαφέροντος, σε συνδυασμό με ραδιομετρικούς δέκτες ολικής ισχύος και ομοιοκατευθυντικές κεραιές λήψης, στο φάσμα συχνοτήτων 1-4 GHz. Η μέτρηση πραγματοποιείται με την τοποθέτηση του ανθρώπινου κεφαλιού στην περιοχή της πρώτης εστίας και η ακτινοβολία συγκεντρώνεται, μέσω ανάκλασης στα τοιχώματα του ελλειψοειδούς, στη δεύτερη εστία, όπου είναι τοποθετημένο ένα παγκατευθυντικό δίπολο συνδεδεμένο στον ευαίσθητο ραδιομετρικό δέκτη.

Τα πειράματα με ομοιώματα και πειραματόζωα που έχουν πραγματοποιηθεί, επαληθεύουν τις βασικές αρχές λειτουργίας του συστήματος και καθορίζουν τη θερμοκρασιακή και χωρική μετρική ακρίβειά του. Η εστιασμένη Μικροκυματική Ραδιομετρία, που αποσκοπεί στη μέτρηση της εν τω βάθει κατανομής της θερμοκρασίας μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό, φαίνεται τελικά να παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης διακυμάνσεων της ηλεκτρικής

αγωγιμότητας κυττάρων υπό διέγερση, όπως στην περίπτωση των νευρώνων του εγκεφάλου (Καρανάσιου 2003,2004 [2],[72]).

Η ηλεκτρομαγνητική ανάλυση της διάταξης και η μελέτη των ιδιοτήτων εστίασης της ελλειψοειδούς κοιλότητας με βάση τη θεωρία συναρτήσεων Green οδήγησε στην ακόλουθη έκφραση για τη μετρούμενη ενέργεια I στην έξοδο του ραδιομέτρου:

$$I = \int_{\omega_0 - \frac{\Delta\omega}{2}}^{\omega_0 + \frac{\Delta\omega}{2}} d\omega \langle V_r^\omega V_r^{*\omega} \rangle$$

$$\cong \frac{\omega_0^2 \mu_0^2 k}{\pi} \int_{\omega_0 - \frac{\Delta\omega}{2}}^{\omega_0 + \frac{\Delta\omega}{2}} d\omega \iiint_V d\underline{r}' \Gamma_A^\omega(\underline{r}') T(\underline{r}') \sigma(\underline{r}') \quad (1.1)$$

όπου $\langle V_r^\omega V_r^{*\omega} \rangle$ είναι ο υπολογιζόμενος μέσος όρος της τάσης εξόδου που μετράει το ραδιόμετρο.

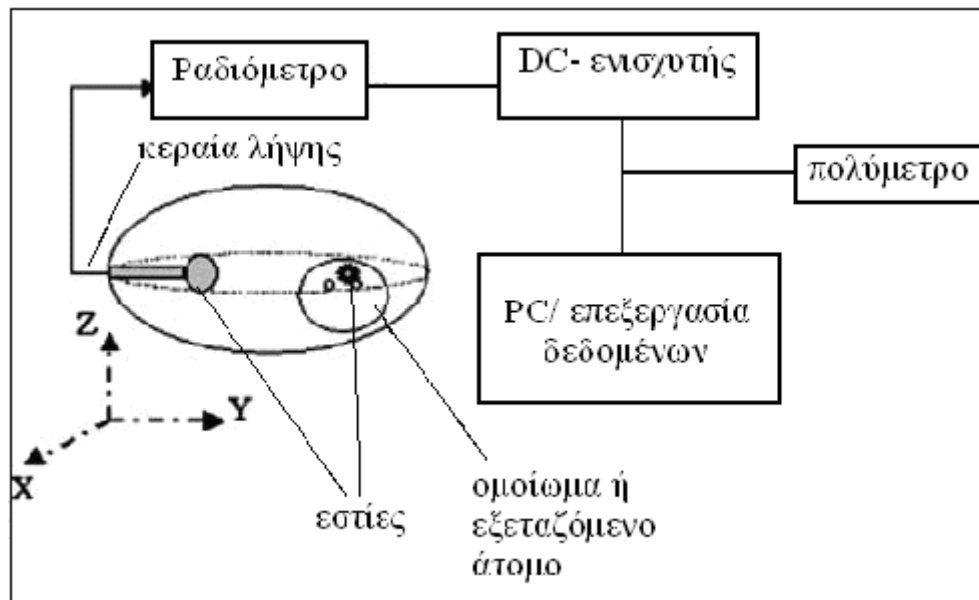
Ορίζοντας το ισοδύναμο εύρος ζώνης $\Delta\omega$ μέσω της σχέσης:

$$\Delta\omega \Gamma_A(\underline{r}') \equiv \int_{\omega_0 - \frac{\Delta\omega}{2}}^{\omega_0 + \frac{\Delta\omega}{2}} d\omega \Gamma_A^\omega(\underline{r}') \quad (1.2)$$

λαμβάνεται η τελική έκφραση για τη μετρούμενη ενέργεια:

$$I \cong c \Delta\omega \iiint_V \Gamma_A(\underline{r}') T(\underline{r}') \sigma(\underline{r}') d\underline{r}' \quad (1.3)$$

Όπου c σταθερά (βλ. (1.1)). Είναι σημαντικό να δοθεί έμφαση στο γεγονός πως η μετρούμενη ποσότητα ενέργειας είναι ανάλογη με το εύρος ζώνης του ραδιομέτρου και το γινόμενο της θερμοκρασίας $T(\underline{r}')$, της αγωγιμότητας $\sigma(\underline{r}')$ και ενός συντελεστή πεδίου $\Gamma_A(\underline{r}')$, ο οποίος αποτελεί συνάρτηση χωρικών συντεταγμένων. Μέσα από αυτή την αναλογία, στην περίπτωση θερμοδυναμικής ισορροπίας –η οποία ισχύει πάντα υπό φυσιολογικές συνθήκες εντός του ανθρώπινου σώματος- το ραδιόμετρο μπορεί να εντοπίσει τις όποιες αργές χρονικές διακυμάνσεις αγωγιμότητας των ιστών όπου ο συντελεστής πεδίου αποκτά σημαντική τιμή.



Εικόνα 1.1: Λειτουργικό διάγραμμα συστήματος Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας.

Οι παρατηρούμενες μεταβολές της τάσης εξόδου του ραδιομέτρου κατά τη διάρκεια εφαρμογής καθορισμένων πειραματικών συνθηκών είναι δυνατό να εξηγηθούν είτε ως αλλαγές της αγωγιμότητας των ιστών είτε ως διαφορές στη θερμοκρασία των ιστών ή ως συνδυασμός μεταβολής και των δύο ποσοτήτων, θερμοκρασίας και αγωγιμότητας. Όμως η μελέτη της δεύτερης εκδοχής, η οποία υποστηρίζει πως η μεταβολή του σήματος εξόδου του ραδιομέτρου οφείλεται αποκλειστικά σε θερμοκρασιακές μεταβολές των ιστών, καταλήγει σε άτοπο. Αυτό συμβαίνει πρώτον, διότι οι θερμοκρασιακές μεταβολές δεν μπορούν να εκδηλωθούν σε χρονικό διάστημα μερικών δευτερολέπτων, όπως συμβαίνει στην έξοδο του ραδιομέτρου κατά τη διάρκεια των πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν, αλλά σε δέκατα του δευτερολέπτου. Δεύτερον, δεδομένης της θερμοκρασιακής ακρίβειας του συστήματος, όπως προέκυψε από τα πειράματα (περίπου $1.5 \text{ mV/ } ^\circ\text{C}$), οι μέσες καταγραφείσες μεταβολές αντιστοιχούν σε αύξηση της θερμοκρασίας της τάξης των $10\text{-}15 \text{ } ^\circ\text{C}$, γεγονός που δεν μπορεί να δικαιολογηθεί από κανένα βιολογικό φαινόμενο ούτε από την φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, καθώς και το γεγονός πως ο άνθρωπος (ανήκοντας στα αποκαλούμενα θερμόαιμα ζώα) χαρακτηρίζεται από την ικανότητα να διατηρεί τη θερμοκρασία του σώματός του σχεδόν σταθερή σε μεγάλο εύρος θερμοκρασιών περιβάλλοντος,

προκύπτει το συμπέρασμα ότι η ερμηνεία των πειραματικών αποτελεσμάτων με τον ΠΜΡΤ ανάγεται στις μεταβολές της αγωγιμότητας των διεγειρόμενων περιοχών του εγκεφάλου.

1.3 Οργάνωση κειμένου

Στο κεφάλαιο αυτό έγινε μια σύντομη εισαγωγή στους δύο βασικούς άξονες της παρούσας εργασίας, στην Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού και την Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρική Απεικόνιση. Αναφέρθηκε η γενική χρησιμότητα των δύο διατάξεων και τέθηκε ως στόχος η προσέγγιση ενός θεωρητικού μοντέλου συσχετισμού των βιοφυσικών διεργασιών που επηρεάζουν τη μεταβολή σήματος στις μετρήσεις των δύο απεικονιστικών μεθόδων. Στο Κεφάλαιο 2, αναπτύσσονται εκτενώς οι αρχές λειτουργίας της Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Παρατίθενται οι βασικότερες θεωρίες ερμηνείας του βιοφυσικού υποβάθρου της και μελετώνται τα στοιχεία της αιμοδυναμικής απόκρισης BOLD, η οποία αποτελεί ουσιαστικά τη μεταβολή στο σήμα μαγνητικού συντονισμού που προκαλείται από τη νευρωνική δραστηριότητα. Ακολούθως, στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζεται ο πειραματικός σχεδιασμός και η διεξαγωγή μετρήσεων με διάταξη Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Τα δεδομένα του πειράματος δέχονται ειδική προ-επεξεργασία και στατιστική ανάλυση η οποία οδηγεί στον εντοπισμό της εγκεφαλικής ενεργοποίησης κατά τη διεξαγωγή του πειράματος. Τέλος, στο Κεφάλαιο 4 τίθενται οι βάσεις για το συσχετισμό των αρχών λειτουργίας των δύο απεικονιστικών μεθόδων (fMRI, MiRaIS). Συγκεκριμένα, μελετούνται τρεις βιοφυσικοί μηχανισμοί εγκεφαλικής λειτουργίας που πιθανώς επηρεάζουν τη μεταβολή σήματος στην Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρία. Ένας από τους τρεις μηχανισμούς μελετά τη σχέση των μεταβολών σήματος συναρτήσει των αιμοδυναμικών μεταβολών, οι οποίες αποτελούν το βασικό βιοφυσικό υπόβαθρο της λειτουργίας του Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της θεωρητικής μελέτης των τριών μηχανισμών και εξάγονται συμπεράσματα σχετικά με τις κοινές συνιστώσες που διέπουν τη λειτουργία των δύο απεικονιστικών μεθόδων. Προτείνονται κατευθύνσεις προς μελλοντική συμπληρωματική έρευνα πάνω στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και υπογραμμίζεται η χρησιμότητα εφαρμογής ποικίλων πειραματικών διατάξεων και μεθόδων για απεικόνιση των διαφόρων εκφράσεων της εγκεφαλικής ενεργοποίησης. Στο Παράρτημα Α παρουσιάζεται ο υπολογισμός της μαθηματικής έκφρασης του σήματος Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού, η οποία αποτελεί βάση για τη διατύπωση του

μοντέλου Balloon που χρησιμοποιείται για τη μελέτη του αιμοδυναμικού μηχανισμού πυροδότησης του σήματος στο Κεφάλαιο 4.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΘΟΔΟΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

2.3 Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging-MRI) (Lauterbur, 1973; Wolbarst, 1993) βασίζεται στο φαινόμενο πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (nuclear magnetic resonance-NMR) και στην απορρόφηση και εκπομπή ενέργειας στην περιοχή ραδιοσυχνοτήτων (RF) του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Παρακάτω οι αναφορές περιορίζονται στην απεικόνιση πρωτονίων, τα οποία θεωρούνται τα πλέον άμεσα συνυφασμένα σωματίδια με την ιατρική απεικόνιση [4].

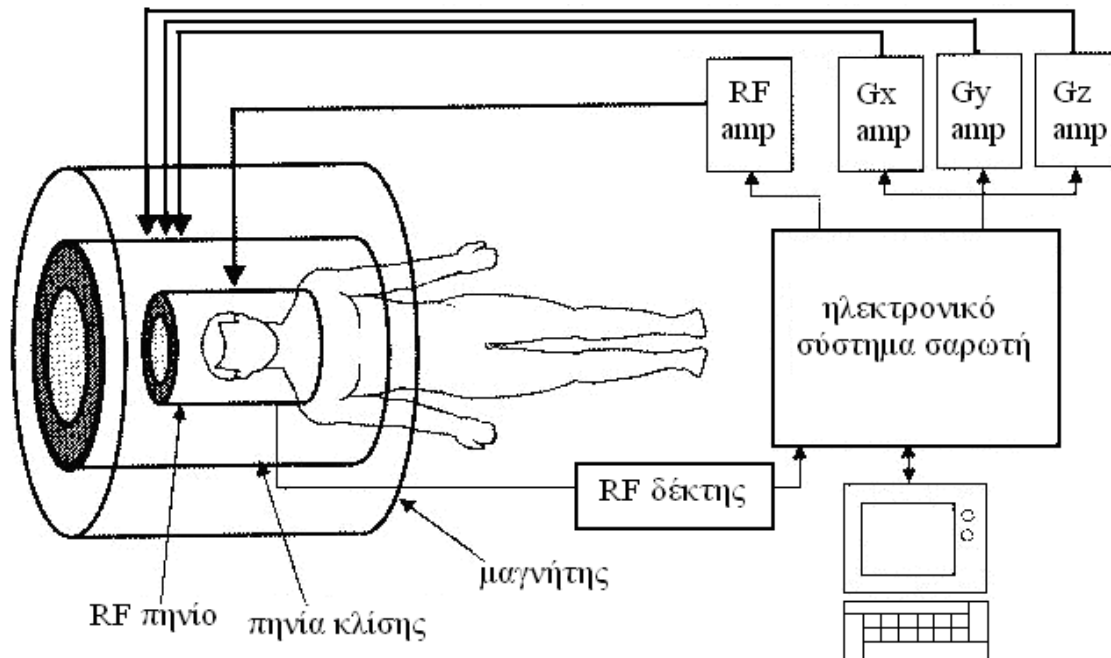
Όταν τοποθετηθούν σε μαγνητικό πεδίο έντασης B_0 , τα πρωτόνια θα ευθυγραμμιστούν με τις μαγνητικές διπολικές ροπές τους είτε παράλληλες (κατάσταση spin χαμηλής ενέργειας) είτε αντιπαράλληλες (κατάσταση spin υψηλής ενέργειας) στο πεδίο. Ελαφρώς περισσότερα από τα μισά των σωματιδίων θα ευθυγραμμιστούν στην κατάσταση spin χαμηλής ενέργειας δημιουργώντας ένα διάνυσμα συνολικής μαγνητικής ροπής για έναν πληθυσμό πρωτονίων. Ένα πρωτόνιο αυτού του πληθυσμού μπορεί να απορροφήσει ένα φωτόνιο γωνιακής συχνότητας ω_0 . Η συχνότητα Larmor ω_0 εξαρτάται από το γυρομαγνητικό λόγο γ του δεδομένου σωματιδίου και από την ένταση του μαγνητικού πεδίου B_0 :

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

Για πρωτόνια υδρογόνου, $\gamma/2\pi = 42.58$ MHz/T. Τα πρωτόνια διεγείρονται με έναν RF παλμό. Σύντομα μετά την απορρόφηση των φωτονίων, οι πυρήνες επανεκπέμπουν μέρος της απορροφημένης ενέργειας στην μορφή ραδιοσημάτων σε συχνότητα Larmor. Στον Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό (NMR) το εκπεμπόμενο σήμα κωδικοποιείται χωρικά από χωρικά μεταβλητά μαγνητικά πεδία που δημιουργούνται από πηνία κλίσης (gradient coils). Συνεπώς, διαφορετικές συνιστώσες συχνότητας του ανιχνεύσιμου σήματος αντιστοιχούν σε διαφορετικές τοποθεσίες του σήματος πηγής και μπορούμε να λάβουμε χωρικές εικόνες πραγματοποιώντας μετασχηματισμό Fourier. Ο πρότυπος χώρος του σήματος στο πεδίο των συχνοτήτων ονομάζεται k-space. Στην πράξη, μόνο μια λεπτή τομή του αντικειμένου που απεικονίζεται διεγείρεται κάθε φορά με την χρήση ενός πηνίου επιλογής τομής, παρουσία ενός επιλεκτικού ως προς τη συχνότητα RF παλμού. Μια ογκομετρική εικόνα προκύπτει από το συνδυασμό των εικόνων τομών.

Στην κλασσική θεώρηση του φαινομένου NMR, συνολικό διάνυσμα των μαγνητικών διπολικών ροπών που αντιστοιχεί στον πληθυσμό των πρωτονίων, μετά τον RF παλμό διέγερσης διαμορφώνει μια γωνία με τη διεύθυνση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου (z- άξονας). Ευθύς ύστερα από τον RF παλμό διέγερσης τα πρωτόνια βρίσκονται σε φάση και προκαλούν εγκάρσια μαγνήτιση. Η χρονική σταθερά που περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο η z-συνιστώσα του διανύσματος μαγνήτισης επιστρέφει σε θερμική ισορροπία, ονομάζεται χρόνος διαμήκους χαλάρωσης (longitudinal relaxation time), T_1 . Η διαμήκης χαλάρωση προκαλείται από ένα κυμαινόμενο μαγνητικό πεδίο και από την ανταλλαγή ενέργειας μεταξύ spins και πλέγματος. Η χρονική σταθερά που περιγράφει την επιστροφή της εγκάρσιας μαγνήτισης, M_{xy} σε κατάσταση ισορροπίας απουσία ανομοιογενειών μαγνητικού πεδίου, ονομάζεται χρόνος εγκάρσιας χαλάρωσης, T_2 . Η εγκάρσια χαλάρωση προκαλείται από τη διαμήκη χαλάρωση και από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των spins που οδηγούν σε γωνιακή μετατόπιση των φάσεων των spin στον πληθυσμό των πρωτονίων. Ο χρόνος χαλάρωσης T_2^* περιλαμβάνει την επίδραση των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου στον χρόνο εγκάρσιας χαλάρωσης. Με διακυμάνσεις της συχνότητας του RF παλμού που εφαρμόζεται και συλλέγεται μπορούν να ληφθούν διάφοροι τύποι εικόνων όπως T_1 -, T_2 - ή T_2^* -σταθμισμένες. Η χρησιμότητα του ΠΜΣ σε κλινικό επίπεδο βασίζεται στο γεγονός πως οι χρόνοι χαλάρωσης εξαρτώνται από τον τύπο του ιστού. Η αντίθεση

στις αλληλουχίες ηχούς (gradient echo sequences) γεννάται από τις επιδράσεις T_2^* σταθμισμένης βαθμίδωσης, ενώ οι αλληλουχίες spin-ηχούς αντικατοπτρίζουν τις επιδράσεις T_2 εγκάρσιας χαλάρωσης (Kennan, 2000).



Εικόνα 2.1: Διάταξη MRI. Διακρίνονται: ο μαγνήτης που παράγει το μαγνητοστατικό πεδίο, το σύστημα των τριών πηνίων κλίσης που είναι υπεύθυνα για τη διαμόρφωση του μαγνητικού πεδίου κλίσης, το πηνίο εκπομπής ραδιοσυχνότητας και το πηνίο λήψης (RF δέκτης) των σημάτων που εκπέμπονται από τους συντονισμένους πυρήνες του εξεταζόμενου βιολογικού υλικού. Το σύστημα ανίχνευσης, το οποίο παράγει το σήμα εξόδου του συστήματος MR και το σύστημα απεικόνισης, που συνδέεται με τον υπολογιστή στον οποίο γίνεται η ανακατασκευή και παρουσίαση των εικόνων, περιλαμβάνονται στο ηλεκτρονικό σύστημα στήριξης του σαρωτή.

2.4 Εξέλιξη Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού.

Δυνατότητα εξαγωγής λειτουργικής πληροφορίας

Με την ευρεία έννοια, ο όρος Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging-fMRI) μπορεί να αφορά σε οποιαδήποτε τεχνική

απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού που χρησιμοποιείται για την μελέτη λειτουργικής πληροφορίας σε ζώο ή άνθρωπο. Στην παρούσα εργασία, η απεικόνιση λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού αναφέρεται στον εντοπισμό αιμοδυναμικών μεταβολών που σχετίζονται με τη νευρωνική δραστηριότητα. Η μελέτη ενεργοποίησης που βασίζεται σε τοπικές μεταβολές της οξυγόνωσης του αίματος (αντίθεση BOLD) (Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1990,1992) [5],[6],[7] είναι η πλέον συνήθης τεχνική λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού. Η απεικόνιση BOLD-λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (BOLD fMRI) περιγράφεται παρακάτω αναλυτικά. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έκχυσης, η οποία αποτελεί έναν άλλο βασικό τύπο απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού βασίζεται στην ενδοαγγειακή έγχυση μιας μαγνητικής ένωσης (Belliveau et al., 1990, 1991; Rosen et al., 1991) [8],[9],[10] ή στον αρτηριακό χαρακτηρισμό των spin. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έκχυσης παρέχει εκτενείς πληροφορίες για την αιμοδυναμική του ιστού σε επίπεδο τριχοειδών αγγείων σχετιζόμενες με τον ενδοκρανιακό αιματικό όγκο, με την ενδοκρανιακή αιματική ροή (Østergaard et al., 1996b,a) [11],[12] και την κατανομή των ροών εντός των voxel. Στο υπόλοιπο της προκείμενης εργασίας, οποιαδήποτε χρήση του όρου «απεικόνιση λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού» (fMRI) αφορά στη μελέτη ενεργοποίησης που βασίζεται στο σήμα BOLD.

2.2.1 Ιστορία του *BOLD fMRI*

Το 1936 ο Αμερικάνος χημικός και νομπελίστας, Linus Pauling και ο φοιτητής του Charles Coryell πραγματοποίησαν μια συστηματική μελέτη της μοριακής δομής της αιμοσφαιρίνης. Κατά τη διάρκεια αυτής της έρευνας έκαναν μια ενδιαφέρουσα ανακάλυψη: Το μόριο της αιμοσφαιρίνης διαθέτει μαγνητικές ιδιότητες που μεταβάλλονται ανάλογα με το εάν είναι συνδεδεμένο χημικά με οξυγόνο ή όχι. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (oxygenated hemoglobin Hb) είναι διαμαγνητική. Αυτό σημαίνει πως δε διαθέτει αδέσμευτα ηλεκτρόνια καθώς και πως η μαγνητική διπολική ροπή της είναι μηδενική. Σε αντίθεση, η απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (deoxygenated hemoglobin dHb) είναι παραμαγνητική. Αυτό σημαίνει πως διαθέτει τόσο αδέσμευτα ηλεκτρόνια όσο και σημαντική μαγνητική διπολική ροπή. Το πλήρως απ-οξυγονωμένο αίμα έχει μαγνητική ευαισθησία περίπου 20% υψηλότερη από το πλήρως οξυγονωμένο αίμα. Ο Pauling και ο Coryell διαπίστωσαν πως το γεγονός αυτό είχε διαφύγει από προγενέστερους ερευνητές, συμπεριλαμβανομένου και του μεγάλου φυσικού του 19^{ου} αιώνα Michael Faraday, διότι δεν είχαν διαχωρίσει το αρτηριακό αίμα (το οποίο περιέχει τόσο οξυγονωμένη όσο και απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη).

Η εισαγωγή ενός αντικειμένου με μαγνητική ευαισθησία σε ένα μαγνητικό πεδίο προκαλεί γωνιακή μετατόπιση των φάσεων των spin, η οποία οδηγεί τελικά σε εξασθένηση της εγκάρσιας μαγνήτισης που εξαρτάται από την χρονική σταθερά T_2^* . Αφού η οξυγόνωση του αίματος επηρεάζει τη μαγνητική ευαισθησία, οι αλληλουχίες των MR παλμών με ευαισθησία στον T_2^* θα πρέπει να δείχνουν πιο έντονο MR σήμα στις περιοχές όπου το αίμα παρουσιάζει υψηλή οξυγόνωση και λιγότερο έντονο σήμα στις περιοχές όπου το αίμα παρουσιάζει χαμηλή οξυγόνωση. Η υπόθεση αυτή επαληθεύθηκε πειραματικά στις αρχές της δεκαετίας του 1980 από τον Thulborn και τους συνεργάτες του, οι οποίοι ανακάλυψαν πως η εξασθένηση της εγκάρσιας μαγνήτισης εξαρτιόταν από την αναλογία της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης μέσα σε μια πειραματική φιάλη αίματος. Διαπίστωσαν ότι το μέγεθος αυτού του φαινομένου αυξανόταν με το τετράγωνο της έντασης του στατικού μαγνητικού πεδίου.

Σε χαμηλή ένταση του πεδίου (π.χ. λιγότερο από 0.5 T) υπάρχει μικρή διαφορά μεταξύ των τιμών της εγκάρσιας χαλάρωσης για το οξυγονωμένο και το απ-οξυγονωμένο αίμα. Από την άλλη, σε υψηλότερη ένταση πεδίου (π.χ. 1.5 T ή περισσότερο) οι τιμές της εγκάρσιας χαλάρωσης για το οξυγονωμένο και το απ-οξυγονωμένο αίμα διαφέρουν σημαντικά. Συνεπώς, τα ισχυρά μαγνητικά πεδία είναι απαραίτητα για την MR- απεικόνιση της -βασισμένης στον T_2^* - αντίθεσης στο αίμα. Τα αποτελέσματα αυτά παρείχαν μια θεωρητική βάση για τη μέτρηση των μεταβολών σε αιματική οξυγόνωση με χρήση του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (MRI).

2.2.2 Η ανακάλυψη της αντίθεσης BOLD

Κατά τη διάρκεια του τέλους της δεκαετίας του 1980 ο Seiji Ogawa, ένας ερευνητής στα εργαστήρια Bell, ερεύνησε την πιθανότητα μελέτης της φυσιολογίας του εγκεφάλου με χρήση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Ο Ogawa και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν την πρόκληση στη χρήση του MRI στην άμεση μελέτη των φυσιολογικών διεργασιών. Εφόσον η τυπική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού παρέχει αντιθέσεις με βάση στις ιδιότητες του υδρογόνου, η συχνή εμφάνιση του υδρογόνου στο νερό μέσα στο σώμα αποκλείει τη μελέτη των δυσδιάκριτων μεταβολών στη συγκέντρωσή του που σχετίζονται με μεταβολικές αντιδράσεις. Για να καταστεί η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού χρήσιμη για τη μελέτη της φυσιολογίας, θα έπρεπε να εμφανίζει ευαισθησία σε κάποιο έμμεσο μέτρο μεταβολισμού. Μια πιθανότητα ήταν η αιματική ροή, εφόσον οι μεταβολικές διεργασίες απαιτούν οξυγόνο, το οποίο παρέχεται μέσω της αιμοσφαιρίνης σε ερυθρά αιματικά κύτταρα. Με βάση τις προηγούμενες διαπιστώσεις ότι η απ-οξυγόνωση μειώνει την T_2^* τιμή του αίματος, ο Ogawa και οι συνεργάτες του (1990b)

[6] υπέθεσαν πως μεταβάλλοντας την αναλογία του αιματικού οξυγόνου, θα επηρέαζαν την ορατότητα των αιμοφόρων αγγείων στις T_2^* -σταθμισμένες εικόνες.

Έλεγξαν την υπόθεσή τους σκανάροντας αναίσητα τρωκτικά χρησιμοποιώντας υψηλή ένταση πεδίου (7 T και παραπάνω) σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Για να μεταβάλουν την αιματική οξυγόνωση, άλλαξαν την αναλογία του οξυγόνου που εισέπνεαν τα ζώα. Όταν τα τρωκτικά εισέπνεαν 100% οξυγόνο ή 100% μονοξείδιο του άνθρακα, οι εικόνες ηχούς (gradient-echo) των εγκεφάλων τους παρουσίαζαν δομικές διαφορές αλλά ελάχιστα αιμοφόρα αγγεία. Όταν όμως τα τρωκτικά εισέπνεαν κανονικό αέρα (21% οξυγόνο) οι εικόνες είχαν μια πολύ διαφορετική εμφάνιση. Λεπτές σκούρες γραμμές γίνονταν ορατές πάνω στον εγκεφαλικό φλοιό, συνήθως κάθετες στην επιφάνειά του. Αν το περιεχόμενο σε οξυγόνο μειωνόταν στο 0% (ανοξυγονική συνθήκη) οι γραμμές γίνονταν ακόμη πιο εμφανείς. Ο Ogawa και οι συνεργάτες του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτές οι λεπτές γραμμές αντιστοιχούσαν στα αιμοφόρα αγγεία και αντανάκλυσαν τις επιδράσεις μαγνητικής ευαισθησίας. Οι τελευταίες προέκυπταν από την παρουσία της παραμαγνητικής απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στα αιμοφόρα αγγεία η οποία προκαλεί τοπικές διαταραχές του πεδίου στις εικόνες ηχούς. Στις άλλες συνθήκες η αιμοσφαιρίνη, ούσα ενωμένη με οξυγόνο ή μονοξείδιο του άνθρακα, ήταν διαμαγνητική και παρουσίαζε μικρή επίδραση στο περιβάλλον μαγνητικό πεδίο.

Για να επαληθεύσουν αυτή την ερμηνεία τοποθέτησαν δοκιμαστικούς σωλήνες με οξυγονωμένο και απ-οξυγονωμένο αίμα σε ένα δοχείο με αλατόνερο. Συλλέχθηκαν τόσο εικόνες spin-echo όσο και εικόνες gradient-echo από κάθε δοκιμαστικό σωλήνα. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες που περιείχαν οξυγονωμένο αίμα εμφανίστηκαν σαν μαύροι κύκλοι και στους δύο τύπους εικόνων, εφόσον το αίμα είχε μικρότερο T_2^* από ότι το περιβάλλον αλατόνερο. Η εικόνα spin-echo του απ-οξυγονωμένου αίματος ήταν παρόμοια, αν και υπήρχε μια ελαφρά αλλοίωση του σχήματος του κύκλου προερχόμενη από τις επιδράσεις της προκληθείσας πεδιακής ανομοιογένειας στην συχνότητα συντονισμού του περιβάλλοντος νερού. Η μεγαλύτερη αλλοίωση του σχήματος του κύκλου διαπιστώθηκε στις εικόνες gradient-echo του απ-οξυγονωμένου αίματος, όπου παρατηρήθηκε μια ευρεία περιοχή απώλειας του σήματος με έκταση πέρα από τα όρια της περιφέρειας του δοκιμαστικού σωλήνα. Τα αποτελέσματα αυτά κατέδειξαν πως η παρουσία απ-οξυγονωμένου αίματος μειώνει το μετρούμενο σήμα μαγνητικού συντονισμού στις T_2^* εικόνες σε σύγκριση με την παρουσία του οξυγονωμένου αίματος.

Ο Ogawa και οι συνεργάτες του έκαναν την υπόθεση πως αυτό το εύρημα, το οποίο θα ονομαζόταν αντίθεση **BOLD** από τα αρχικά της περιγραφής του (**blood-oxygenated-level dependent** signal), μπορούσε να διευκολύνει την μέτρηση λειτουργικών αλλαγών στην

εγκεφαλική δραστηριότητα. Υπέδειξαν δύο πιθανούς μη-αποκλειστικούς μηχανισμούς για την αντίθεση BOLD. Ο ένας ήταν οι αλλαγές στον μεταβολισμό του οξυγόνου και ο άλλος ήταν οι μεταβολές τις αιματικής ροής. Στον πρώτο μηχανισμό η νευρωνική δραστηριότητα προκαλεί αυξημένες μεταβολικές ανάγκες και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου. Στον δεύτερο μηχανισμό, η αυξημένη αιματική ροή εν απουσία αυξημένων μεταβολικών αναγκών μειώνει την ποσότητα της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης.

Στο επόμενο in-vivo πείραμά τους, ο Ogawa και οι συνεργάτες του (1990a) [13] μετέβαλαν τα αέρια που εισέπνεαν αναισθητικά ποντίκια μετρώντας την αντίθεση BOLD σε πεδίο υψηλής έντασης. Για να επαληθεύσουν ότι προέκυπτε αντίθεση BOLD, τουλάχιστον εν μέρει, από τη μεταβολική ανάγκη για οξυγόνο, συνέκριναν χαμηλά και υψηλά επίπεδα αναισθησίας. Στο υψηλότερο επίπεδο αναισθησίας υπήρχε μειωμένη αυθόρμητη εγκεφαλική δραστηριότητα όπως μετρήθηκε από ταυτόχρονο EEG. Η αντίθεση BOLD ήταν πολύ υψηλότερη σε επίπεδα ελαφριάς αναισθησίας από ότι σε επίπεδα βαριάς αναισθησίας. Αυτά τα αποτελέσματα μαρτυρούσαν πως η μεταβολική ανάγκη για οξυγόνο ήταν προαπαιτούμενο της αντίθεσης BOLD.

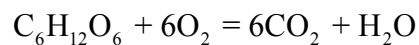
Για να εκτιμήσουν την επίδραση των μεταβολών της αιματικής ροής στην αντίθεση BOLD, συνέκριναν δύο συνθήκες εισπνοής: μία για καθαρό οξυγόνο (100%) και μία για μίξη 90% οξυγόνου και 10% διοξειδίου του άνθρακα. Ενώ στη συνθήκη εισπνοής καθαρού οξυγόνου παρατηρήθηκε σημαντική αντίθεση BOLD, η αντίθεση εξαφανίστηκε όταν τα ζώα εισέπνευσαν τη μίξη CO₂. Η εξήγηση για την τελευταία παρατήρηση είναι η ακόλουθη: Το διοξείδιο του άνθρακα στο αίμα δεν έχει σημαντικές παραμαγνητικές ιδιότητες αλλά μπορεί να αυξήσει τη συνολική αιματική ροή. Ο Ogawa και οι συνεργάτες του βρήκαν πως η CO₂-μίξη αύξανε την ταχύτητα του αίματος στον οβελιαίο κόλπο (sagittal sinus) κατά έναν παράγοντα 4. Με περισσότερη αιματική ροή εν απουσία μεταβολικής ανάγκης η απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό από το φλεβικό σύστημα και αντικαθίσταται από περίσσεια οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης, προκαλώντας μείωση της αντίθεσης BOLD.

Συνοπτικά, η αντίθεση BOLD βρέθηκε να εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στην περιοχή του εγκεφάλου, η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ κατανάλωσης οξυγόνου και παροχής οξυγόνου. Φαίνεται λογικό η αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα να οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και συνεπώς μεγαλύτερη εξασθένιση του σήματος μαγνητικού συντονισμού (MR signal). Πάραυτα, όπως υπέθεσαν εξ αρχής ο Ogawa και οι συνεργάτες του, οι πειραματικές παρατηρήσεις επιβεβαίωσαν πως η αντίθεση BOLD βασίζεται σε εξαιρετικά πιο πολύπλοκες διεργασίες. Πράγματι, όταν

μετρούμε τον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας διαπιστώνουμε αύξηση του σήματος μαγνητικού συντονισμού. Η εξήγηση για την παρατήρηση αυτή απαιτεί μια πιο πλήρη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ εγκεφαλικής αιματικής ροής (cerebral blood flow CBF), επιπέδου αιματικής οξυγόνωσης και μεταβολισμού. Σημειώνουμε εκ των προτέρων ότι δεν έχει διαμορφωθεί ακόμη ένα πλήρες, γενικά αποδεκτό μοντέλο που να συσχετίζει την αντίθεση BOLD με την αιματική ροή και την παροχή οξυγόνου. Πάντως τα μοντέλα που έχουν μέχρι στιγμής προσφερθεί για την εξήγηση αυτής της σχέσης παρουσιάζουν διαφορετικές και εμβριθείς εκδοχές για την ύστατη λειτουργική μορφή λύσης/εξήγησης της αντίθεσης BOLD σε fMRI. Για την κατανόηση αυτών των εκδοχών, χρειάζεται πρώτα να αναλογιστούμε με πιο πλήρη τρόπο τη σχέση μεταξύ μεταβολισμού γλυκόζης και αιματικής ροής, μέσα από την εξέταση των δεδομένων που προκύπτουν από άλλες τεχνικές.

2.2.3 Η σχέση μεταξύ μεταβολισμού γλυκόζης και αιματικής ροής

Η αυτοραδιογραφία (autoradiography) είναι μια επεμβατική τεχνική απεικόνισης που χρησιμοποιείται σε ζώα, εντός των οποίων βιολογικώς ενεργά μόρια, ιχνηθετημένα με ραδιενεργά ισότοπα, ταυτοποιούνται μέσω έκθεσης εγκεφαλικών τομών σε φωτογραφικά γαλακτώματα. Τη δεκαετία του 1970 ο Sokoloff και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την αυτοραδιογραφία για να κατοχυρώσουν το συσχετισμό μεταξύ των τοπικών εγκεφαλικών αλλαγών στο ρυθμό του μεταβολισμού της γλυκόζης και της αύξησης της αιματικής ροής στην ίδια περιοχή. Όπως γνωρίζουμε τώρα, η γλυκόζη είναι η πιο σημαντική πηγή ενέργειας στον εγκέφαλο και το οξυγόνο διευκολύνει την πιο αποτελεσματική μετατροπή γλυκόζης σε ATP. Ο ρόλος της γλυκόζης και της κατανάλωσης οξυγόνου κατά τον οξειδωτικό μεταβολισμό αποσαφηνίζεται στην παρακάτω χημική εξίσωση:



Βλέπουμε πως έξι μόρια οξυγόνου καταναλώνονται για κάθε μόριο γλυκόζης που οξειδώνεται και τοιούτοτρόπως η ιδανική αναλογία οξυγόνου-γλυκόζης (oxygen-to-glucose index-OGI) θα ήταν 6:1 αν όλη η ποσότητα γλυκόζης που εισέρχεται στον εγκέφαλο μεταβολιζόταν οξειδωτικά (π.χ. αεροβικά). Οι εγκεφαλικές μετρήσεις που πραγματοποιούνται υπό συνθήκες ηρεμίας-ελέγχου (resting conditions) έχουν καταδείξει μια αναλογία οξυγόνου-γλυκόζης περίπου 5.5:1. Αυτό υποδεικνύει πως αν και το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού της γλυκόζης στον εγκέφαλο είναι οξειδωτικό, μια μικρή ποσότητα γλυκόζης μπορεί να

μεταβολισθεί μη-οξειδωτικά (π.χ. αναεροβικά). Ο ρυθμός κατανάλωσης του οξυγόνου και της γλυκόζης κατά τη διάρκεια εστιακής διέγερσης είναι πάραυτα διαφορετικός και το γεγονός αυτό αποτέλεσε την αιτία για σημαντική αντιπαράθεση που διατηρείται μέχρι σήμερα στην συγκεκριμένη ερευνητική περιοχή.

Σε μια σημαντική σειρά πειραμάτων με PET που πραγματοποιήθηκαν το 1998 από τον Fox, τον Raichle και τους συνεργάτες τους [14], η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF), ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός της γλυκόζης (CMR_{glu}) και ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός του οξυγόνου ($CMRO_2$) μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια ηρεμίας και κατά τη διάρκεια οπτικής διέγερσης. Όταν τα υποκείμενα εκτέθηκαν σε παρατεταμένη οπτική διέγερση, η CBF στο οπτικό φλοιό αυξήθηκε κατά 50% και η CMR_{glu} κατά 51% σε συνέπεια με τα αυτοραδιογραφικά ευρήματα του Sokoloff σε ζώα. Από την άλλη πλευρά όμως, η $CMRO_2$ αυξήθηκε μόλις κατά 5%. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως το μεγαλύτερο μέρος της αυξημένης απορρόφησης γλυκόζης κατά τη διάρκεια της διέγερσης δεν πραγματοποιούνταν οξειδωτικά. Αντί αυτού οι ερευνητές υπέθεσαν πως το μέρος αυτό αφορούσε μη οξειδωτικό μεταβολισμό μέσα από αεροβική γλυκόλυση. Σημειώνεται πως η αναεροβική γλυκόλυση είναι σχετικά μη αποτελεσματική αλλά γρήγορη διεργασία, από την οποία προκύπτουν μόνο δύο μόρια ATP για κάθε μόριο γλυκόζης που καταναλώνεται. Έτσι η ενέργεια που παράγεται από την αυξημένη απορρόφηση γλυκόζης θα έπρεπε να είναι σχετικά χαμηλή. Ενισχυτικά στοιχεία προέκυψαν από τον Prichard και τους συνεργάτες του, οι οποίοι έδειξαν πως η παρατεταμένη οπτική διέγερση οδηγεί σε αυξημένη ποσότητα γαλακτάσης, κάτι το οποίο είναι αναμενόμενο εφόσον η γαλακτάση αποτελεί το βασικό παράγωγο της αναεροβικής γλυκόλυσης [15].

Ένας αριθμός ερευνών έχει καταλήξει σε παρόμοιες αδυναμίες συσχετισμού μεταξύ του μεταβολισμού γλυκόζης και κατανάλωσης οξυγόνου, έστω κι αν οι ανομοιότητες των αποτελεσμάτων τους δεν είναι πάντα τόσο δραματικές. Συνολικά, αν και υπάρχει γενική συμφωνία πάνω στις παρατηρήσεις, η ερμηνεία των τελευταίων είναι ακόμη διφορούμενη. Αυτή η δυσκολία συμφωνίας έχει άμεση σχέση με το BOLD fMRI και διάφορα μοντέλα έχουν προταθεί για την αντιμετώπισή της.

2.2.4 Μεταβολισμός γλυκόζης και οξυγόνου

Οι παρατηρήσεις του Fox και του Raichle συνεισφέρουν στην εξήγηση του παραδόξου που σημειώσαμε προηγουμένως, δηλαδή του γεγονότος πως το σήμα μαγνητικού συντονισμού

αυξάνεται κατά τη διάρκεια νευρωνικής δραστηριότητας παρόλο που η απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη μειώνει το συγκεκριμένο σήμα. Η ασυμφωνία μεταξύ της εκμετάλλευσης του οξυγόνου και της μεταφοράς του οξυγόνου σημαίνει πως σε μια περιοχή παρέχεται περισσότερο οξυγόνο από όσο καταναλώνεται. Ο Fox και ο Raichle επισημαίνουν πως η παραπάνω διαπίστωση είναι σύμφωνη με την εμπειρία των νευροχειρουργών οι οποίοι έχουν παρατηρήσει πως ο φλοιός γίνεται πιο ροζ σε χρώμα όταν βρίσκεται σε ενεργή κατάσταση. Καθώς η περίσσεια του οξυγονωμένου αίματος ρέει διαμέσου ενεργών περιοχών απομακρύνει την απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη από τα τριχοειδή αγγεία που στηρίζουν το ενεργό νευρικό ιστό. Η αντίθεση BOLD που συνοδεύει τη νευρωνική δραστηριότητα προκύπτει όχι επειδή η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη αυξάνει το σήμα μαγνητικού συντονισμού (MR) αλλά επειδή απομακρύνει την απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη η οποία μέχρι εκείνη τη στιγμή καταπιέζει την ένταση του εν λόγω σήματος (MR).

Σε αυτό το σημείο θα περιγραφούν συνοπτικά τρεις από τις πιο ισχυρές προσεγγίσεις/εκδοχές που προσφέρονται για την εξήγηση του συσχετισμού μεταξύ αιματικής ροής, κατανάλωσης γλυκόζης και εκμετάλλευσης οξυγόνου. Οι τρεις αυτές προσεγγίσεις επιλέχθηκαν για να παρασταθεί με μια λογική σειρά η εξέλιξη των θεωριών που στηρίζουν βιοφυσικά την μέθοδο απεικόνισης λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού μέσω αντίθεσης BOLD. Στην παρούσα εργασία δίνεται έμφαση στις εκδοχές του βιοφυσικού αυτού υποβάθρου αφού το τελικό της κομμάτι είναι αφιερωμένο στην θεωρητική/μαθηματική μελέτη δύο βιοφυσικών παραμέτρων που αφορούν στην εγκεφαλική δραστηριότητα καθώς και του ενδεχόμενου συσχετισμού τους: της αντίθεσης BOLD και των μεταβολών της ηλεκτρικής αγωγιμότητας.

2.2.4.1 Αιματική ροή-κατανάλωση γλυκόζης-εκμετάλλευση οξυγόνου

Μερικές απόπειρες έρευνας δεν δέχονται την φαινομενική έλλειψη σύνδεσης του $CMRO_2$ και του CMR_{glu} κατά τη διάρκεια διέγερσης ως ενδεικτικό στοιχείο αναεροβικού μεταβολισμού. Το 1996 ο Malonek και ο Grinvald [16] χρησιμοποίησαν μια μέθοδο οπτικής απεικόνισης υψηλής ανάλυσης στην οποία η επιφάνεια του οπτικού φλοιού της γάτας εκτίθεται σε μια φωτεινή πηγή και το ανακλώμενο φως αναλύεται. Εφόσον διαφορετικά μόρια (π.χ. οξυγονωμένη- και απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη) απορροφούν φως διαφορετικών μηκών κύματος, το φάσμα του ανακλώμενου φωτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επαληθευθεί η παρουσία τους σε κάποια περιοχή του φλοιού. Οι ερευνητές διέγειραν επιλεκτικά μικρούς, χωρικά απομονωμένους πληθυσμούς νευρώνων στον οπτικό φλοιό παρουσιάζοντας γραμμικά

πλέγματα σε συγκεκριμένες διευθύνσεις. Το αναμενόμενο χωρικό μοτίβο νευρωνικής δραστηριότητας στον οπτικό φλοιό μπορούσε τότε να συγκριθεί με τα χωρικά μοτίβα συσσώρευσης οξυγονωμένης- και απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης.

Τα αποτελέσματα του πειράματος έδειξαν πως οι προκύπτουσες μεταβολές της οξυγονωμένης- και απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν αρκετά διακριτές. Η γραφική συνάρτηση απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης-χρόνου παρουσίαζε μια ραγδαία αύξηση η οποία έφτανε στο κορυφαίο σημείο της περίπου 2 s μετά την έναρξη της διέγερσης. Κατόπιν της αύξησης αυτής η καμπύλη παρουσίαζε απότομη κάθοδο. Περίπου 6 s μετά την έναρξη της διέγερσης το σήμα της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης είχε περιοριστεί αρκετά κάτω από το επίπεδο της προ-διεγερτικής ηρεμίας. Από την άλλη πλευρά, το σήμα της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης είχε μια καθυστερημένη ανάπτυξη στην αρχή και μετά μια ακόμη πιο αργή άνοδο μέχρι την κορυφαία τιμή του περίπου 5 με 6 s μετά την έναρξη της διέγερσης. Ήταν ακόμη πολύ μεγαλύτερο σε πλάτος από ότι το σήμα της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Επιπλέον, σε αντίθεση με το ασθενές σήμα της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης, το χωρικό μοτίβο του σήματος της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης δεν αντανακλούσε το αναμενόμενο πρότυπο νευρωνικής δραστηριότητας. Πράγματι, παρουσίαζε μια μεγάλη χωρική εξάπλωση σε περιοχές όπου δεν αναμενόταν νευρωνική δραστηριότητα.

Τρία συμπεράσματα μπορούν να διατυπωθούν στο προηγούμενο πείραμα. Πρώτον, οι ενεργοί νευρώνες χρησιμοποίησαν όσο οξυγόνο ήταν ήδη διαθέσιμο για να στηρίξουν την αρχική τους δραστηριότητα. Αυτό ενισχύει την υπόθεση πως ο αυξημένος μεταβολισμός κατά την έναρξη της ενεργοποίησης είναι οξειδωτικός. Δεύτερον, υπάρχει μια ιδιαίτερη χωρική αντιστοιχία, κατά την έναρξη της ενεργοποίησης, μεταξύ της νευρωνικής δραστηριότητας και της επισημασμένης αρχικής αύξησης του σήματος της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Τρίτον, η ευρεία χωρική εξάπλωση της απόκρισης της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης υποδεικνύει πως η ρύθμιση της αιματικής ροής και της μεταφοράς οξυγόνου στον φλοιό βρίσκεται σε μια αδρή χωρικά κλίμακα και δεν ταιριάζει απόλυτα στην τοποθέτηση των μεταβολικών αναγκών. Όπως το έθεσαν οι Malonek και Grinvald, το φαινόμενο είναι ανάλογο «του να ποτίζει κανείς ολόκληρο κήπο για χάρη ενός μόνο διψασμένου λουλουδιού».

Τα παραπάνω συμπεράσματα υποδηλώνουν ότι η έλλειψη συμφωνίας που επισημάνθηκε από τους Fox και Raichle δεν προκύπτει από μια αύξηση στην αναεροβική γλυκόλυση αλλά αντ'αυτού από μια περισσή έκχυση οξυγονωμένου αίματος χωρίς την ανάλογη μεταβολική ανάγκη. Πάραυτα, ο CMR_{glu} δε μετρήθηκε στο παραπάνω πείραμα, επομένως δε μπορούσε να

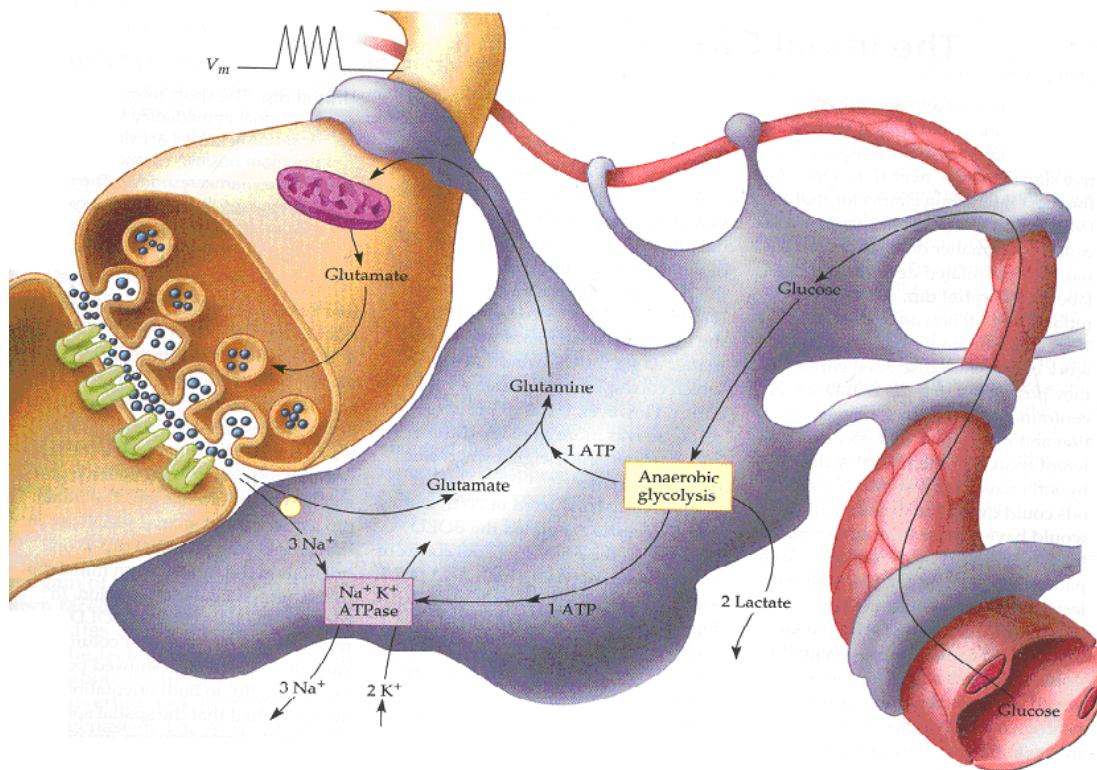
διευκρινιστεί αν η αναλογία οξυγόνου-γλυκόζης ταίριαζε στο πρότυπο νευρωνικής δραστηριότητας.

2.2.4.2 Το αστροκυτταρικό-νευρωνικό μοντέλο παλινδρόμησης γαλακτάσης (*The astrocyte-neuron lactate shuttle model*)

Άλλοι ερευνητές υποστήριξαν μέσα από τις μελέτες τους πώς πραγματοποιείται αναεροβική γλυκόλυση στον εγκεφαλικό μεταβολισμό, τουλάχιστον με βραχύβιο τρόπο. Ανεξάρτητες μελέτες δύο ομάδων, του Magistretti και Pellerin και συνεργατών [17] και του Shulman και Rothman και συνεργατών [18],[19],[20] συγχωνεύτηκαν σε ένα ενδιαφέρον μοντέλο, το οποίο προϋποθέτει στενή συνεργασία μεταξύ των νευρώνων και των υποστηρικτικών τους αστροκυττάρων κατά το χειρισμό των ενεργειακών αναγκών που σχετίζονται με αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα. Τα αστροκύτταρα είναι νευρογλοιακά κύτταρα, τα οποία μεταξύ άλλων λειτουργιών συνεισφέρουν στη ρύθμιση του εξωκυτταρικού περιβάλλοντος. Τα αστροκύτταρα διαθέτουν ειδικούς μηχανισμούς που περιβάλλουν τις συναπτικές επαφές στους νευρώνες καθώς και απολήξεις οι οποίες περιβάλλουν τα γειτονικά τριχοειδή αγγεία. Σημειώνεται πως η γλουταμάση είναι ο πλέον επικρατών διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο. Η ανεξέλεγκτη διέγερση από την γλουταμάση όμως μπορεί να αποβεί τοξική για τους νευρώνες. Το κεντρικό σημείο του εν λόγω μοντέλου είναι πως η αυξημένη απελευθέρωση γλουταμάσης από ενεργούς νευρώνες ενεργοποιεί ένα άκρως αποτελεσματικό σύστημα στα αστροκύτταρα το οποίο απομακρύνει τη γλουταμάση από τον εξωκυτταρικό χώρο κοντά στις συνάψεις για να διακόψει τις διεγερτικές της επιδράσεις πάνω στην μετασυναπτική μεμβράνη.

Η γλουταμάση απορροφάται από τα αστροκύτταρα μέσω ενός μεταφορέα υψηλής συγγένειας, ο οποίος εκμεταλλεύεται την ηλεκτροχημική κλίση για το Na^+ και έτσι δεν προαπαιτεί τη συμβολή του ATP. Πάντως, τρία ιόντα Na^+ συμμεταφέρονται μέσα στο κύτταρο μαζί με κάθε μόριο γλουταμάσης. Το αστροκύτταρο τώρα έχει να αντιμετωπίσει δύο προβλήματα. Το πρώτο είναι η απομάκρυνση των τριών ιόντων Na^+ για την αποκατάσταση της ηλεκτροχημικής του κλίσης. Αυτό επιτυγχάνεται με την αντλία νατρίου-καλίου η οποία απομακρύνει τα τρία ιόντα Na^+ από το κύτταρο με ενεργειακό κόστος ένα ATP. Το δεύτερο πρόβλημα είναι η ανακύκλωση του μορίου της γλουταμάσης ώστε να μπορεί να επιστραφεί στον νευρώνα αλλά όχι στη μορφή διεγερτικού νευροδιαβιβαστή. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας αντίδρασης η οποία μετατρέπει τη γλουταμάση σε ανενεργή γλουταμίνη, ξανά με ενεργειακό κόστος ένα ATP. Η γλουταμίνη κατόπιν μεταφέρεται εκτός του αστροκυττάρου και απορροφάται

από το νευρώνα. Εκεί μετατρέπεται πάλι σε γλουταμάση και τέλος «συσκευάζεται» σε συναπτικά κυστίδια, όπου αναμένει το επόμενο ενεργό δυναμικό που θα την απελευθερώσει στο συναπτικό χάσμα.



Εικόνα 2.2: Το αστροκυτταρικό-νευρωνικό μοντέλο παλινδρόμησης γαλακτάσης: Σε αυτό το μοντέλο η γλουταμάση απελευθερώνεται στη σύναψη ακολουθώντας μια μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης V_m και μεταφέρεται γρήγορα στο παρακείμενο αστροκύτταρο όπου μετατρέπεται σε γλουταμίνη και τελικά επιστρέφεται στον νευρώνα. Η μετατροπή σε γλουταμίνη πραγματοποιείται με ενεργειακό κόστος ένα ATP το οποίο παρέχεται από μια ταχεία αναεροβική διεργασία γλυκόλυσης. Από την τελευταία προκύπτουν δύο επιπρόσθετα παράγωγα: γαλακτάση η οποία απελευθερώνεται στον εξωκυτταρικό χώρο και ένα ακόμη ATP το οποίο παρέχει ενέργεια για την αντλία νατρίου-καλίου στην αστροκυτταρική μεμβράνη.

Το συνολικό ενεργειακό κόστος του αστροκυττάρου για αυτή την ταχεία απομάκρυνση και ανακύκλωση της γλουταμάσης είναι δύο ATP ανά γλουταμικό μόριο. Σε αυτό το μοντέλο ο κόστος αντισταθμίζεται ακριβώς από την αναεροβική γλυκόλυση της γλυκόζης από την οποία προκύπτουν δύο ATP (ανά μόριο γλυκόζης που καταναλώνεται). Το αστροκύτταρο έχει τέλος να αντιμετωπίσει ένα ακόμη πρόβλημα: τι να κάνει με τη γαλακτάση που συσσωρεύεται σαν παράγωγο της αναεροβικής γλυκόλυσης. Η λύση είναι να απελευθερώσει τη γαλακτάση στον

εξωκυτταρικό χώρο, όπου λόγω της αυξημένης της συγκέντρωσης διαχέεται μέσα στον νευρώνα. Με το που θα βρεθεί μέσα στο κυτταρόπλασμα η γαλακτάση μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ μέσα από τη δράση του ενζύμου γαλακτική δεσυδραγονάση-1. Το πυροσταφυλικό οξύ τίθεται επομένως σε επεξεργασία μέσα από τον κύκλο TCA και την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων για να παραχθούν επιπλέον 36 ATP τα οποία χρησιμοποιούνται για να στηριχθεί το ενεργειακό κόστος των νευρώνων.

Συνοπτικά, το αστροκυτταρικό-νευρωνικό μοντέλο παλινδρόμησης γαλακτάσης προτείνει ότι μια αρχική και ταχεία αναεροβική γλυκόλυση είναι στενά συνδεδεμένη με την αύξηση στη διεγερτική απελευθέρωση γλουταμάτης από τους νευρώνες. Με αυτό τον τρόπο το μοντέλο βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματα του Fox και του Raichle. Εντούτοις, το μοντέλο προβλέπει ακόμη πως το οξυγόνο καταναλώνεται με τον φυσιολογικό τρόπο όταν η γαλακτάση που παράγεται κατά την αναεροβική φάση, μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ στους νευρώνες και κατόπιν εισέρχεται στον κύκλο TCA. Τοιουτοτρόπως το μοντέλο προβλέπει μόνο μια πρόσκαιρη μετατόπιση στην αναεροβική γλυκόλυση κατά την έναρξη της ενεργοποίησης. Για αυτό το λόγο, είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί πως πρόσφατες μελέτες του Mintun και των συνεργατών του [21] με χρήση PET χρονικής ανάλυσης υπέδειξαν πως η έλλειψη ταιριάσματος μεταξύ $CMRO_2$ και CMR_{glu} που παρατηρήθηκαν από τους Fox και Raichle προκύπτει σε πρωταρχικά στάδια της ενεργοποίησης και πως οι ρυθμοί αυτοί μεταβολισμού καταλήγουν ξανά σε συμφωνία/αντιστοιχία καθώς η ενεργοποίηση εξελίσσεται. Αυτό οδηγεί στο πιθανό συμπέρασμα πως ο εγκέφαλος μπορεί να χρησιμοποιεί μια ταχεία αν και ανεπαρκή συνολικά μέθοδο για την παραγωγή ATP όταν η νευρωνική δραστηριότητα αυξάνεται ξαφνικά και επομένως η περίσσεια γλουταμάτης πρέπει να απομακρυνθεί από την περιοχή της σύναψης για την αποφυγή τοξικού τραυματισμού.

2.2.4.3 Χρόνος μεταγωγής και εξαγωγή οξυγόνου

Μια τρίτη προσέγγιση της έλλειψης ταιριάσματος μεταξύ μεταβολισμού γλυκόζης και εκμετάλλευσης οξυγόνου παρουσιάζεται σε ένα επίσημο βιοφυσικό μοντέλο από τον Buxton και τους συνεργάτες του [22],[23]. Αυτό το μοντέλο φέρει σημαντικές ομοιότητες με μια αυτόνομη προσέγγιση του Gjedde. Όπως ο Grinvald και οι συνεργάτες του, οι υπόλοιποι ερευνητές που αναφέρθηκαν δεν δέχονται ότι η ασυμφωνία μεταξύ κατανάλωσης γλυκόζης και εκμετάλλευσης οξυγόνου αποτελεί ένδειξη για αναεροβικό μεταβολισμό. Το τρίτο αυτό μοντέλο βασίζεται σε τέσσερις ουσιαστικές υποθέσεις. Η πρώτη θεωρεί πως η αυξημένη αιματική ροή ως απόκριση

προς τη νευρωνική δραστηριότητα επιτυγχάνεται κυρίως μέσω μιας αύξησης στην ταχύτητα του αίματος παρά μέσω μιας αύξησης στον αριθμό των τριχοειδών αγγείων μέσω των οποίων ρέει το αίμα. Η δεύτερη θεωρεί πως η μεταφορά οξυγόνου από το αίμα στους εγκεφαλικούς ιστούς περιορίζεται από έναν αριθμό παραγόντων και πως η ποσότητα του οξυγόνου που εξάγεται είναι ανάλογη του χρόνου μεταγωγής διαμέσου του τριχοειδικού δικτύου. Καθώς η αιματική ταχύτητα αυξάνεται, ο χρόνος μεταγωγής μειώνεται. Η τρίτη υπόθεση θεωρεί πως κατ'ουσίαν όλο το οξυγόνο που εξάγεται από τα τριχοειδή αγγεία μεταβολίζεται κι έτσι δεν απομένει απόθεμα οξυγόνου στον εγκεφαλικό ιστό. Η τέταρτη υπόθεση θεωρεί πως από την ποσότητα της γλυκόζης που εισέρχεται στους εγκεφαλικούς ιστούς δεν μεταβολίζεται όλη.

Ο Buxton και οι συνεργάτες του υποστηρίζουν πως η πιθανότητα εξαγωγής ενός μορίου οξυγόνου (συνδεδεμένου προφανώς με αιμοσφαιρίνη) εντός ενός τριχοειδούς αγγείου έχει συγκεκριμένη τιμή ανά μονάδα χρόνου. Εξαιτίας της αυξημένης αιματικής ταχύτητας κατά τη νευρωνική δραστηριότητα, η προκύπτουσα μείωση του χρόνου μεταγωγής περιορίζει τη συνολική πιθανότητα να εξαχθεί κάθε μόριο οξυγόνου. Ο ρυθμός μεταφοράς οξυγόνου στον ιστό είναι συνεπώς μια μη γραμμική συνάρτηση της ταχύτητας ροής. Λόγω αυτής της μη γραμμικότητας απαιτείται μια δυσανάλογα μεγάλη αύξηση στην αιματική ροή για να προκληθεί έστω μια μικρή αύξηση στην ποσότητα του οξυγόνου που εξάγεται.

Μια εύλογη απορία έχει να κάνει με το πώς αφού ο χρόνος μεταγωγής περιορίζει τη μεταφορά οξυγόνου, δεν περιορίζει αντίστοιχα και τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης. Ο Buxton δηλώνει πως η εξαγωγή της γλυκόζης περιορίζεται πολύ περισσότερο από τον χρόνο μεταγωγής σε σύγκριση με τον περιορισμό της μεταφοράς οξυγόνου. Ταυτοχρόνως όμως, υποστηρίζει με βάση τη μελέτη του Gjedde [24], πως λιγότερη από τη μισή ποσότητα της γλυκόζης που εξάγεται από τα τριχοειδή αγγεία μεταβολίζεται ουσιαστικά. Έτσι η ποσότητα της γλυκόζης που εξάγεται από τα τριχοειδή αγγεία δεν ισοδυναμεί την ποσότητα που μεταβολίζεται στα εγκεφαλικά κύτταρα.

2.2.5 Συμπεράσματα και συνεκδοχές για το BOLD fMRI

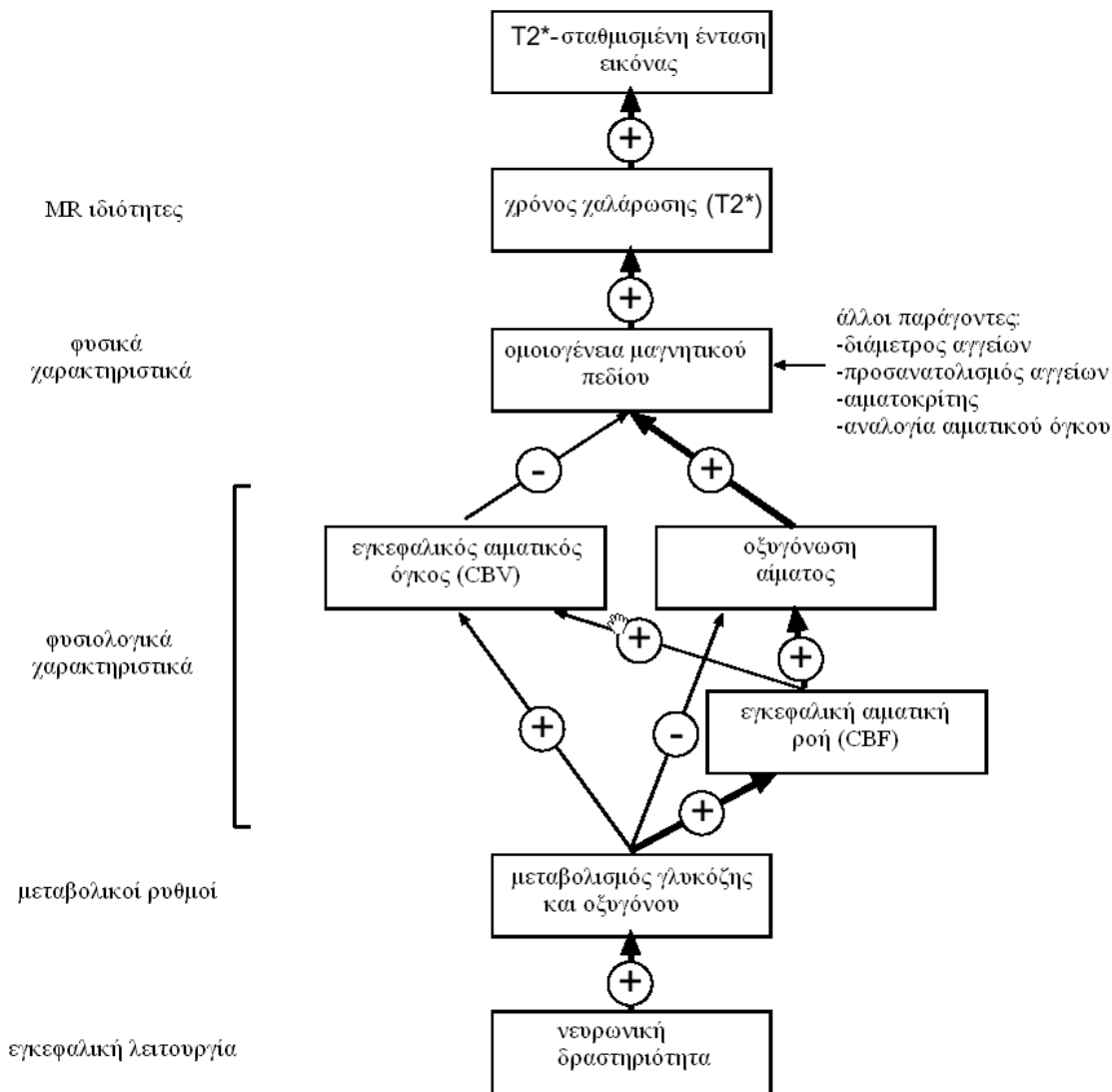
Οι τρεις προσεγγίσεις που παρουσιάστηκαν παραπάνω παρουσιάζουν διαφορετικές υποθέσεις για την ασυμφωνία μεταξύ κατανάλωσης γλυκόζης και εκμετάλλευσης οξυγόνου. Οι παρατηρήσεις του Grinvald υποδεικνύουν πως η αιμοσφαιρίνη μεταφέρεται σε μια εκτεταμένη περιοχή σε απόκριση προς την ενεργοποίηση μιας μικρότερης νευρωνικής περιοχής. Αυτό σημαίνει πως η αδρότητα του ελέγχου της αιματικής ροής σε μια εγκεφαλική περιοχή περιορίζει την χωρική ανάλυση του fMRI. Πάραυτα, όποια πρόωμη μείωση του σήματος fMRI (initial dip)

μπορεί να συνεντοπιστεί με τη νευρωνική δραστηριότητα. Από την άλλη, το αστροκυτταρικό-νευρωνικό μοντέλο παλινδρόμησης γαλακτάσης προτείνει μια ταχεία αναεροβική απόκριση στην νευρωνική ενεργοποίηση και συνεπώς δεν μπορεί να προβλέψει τις πρώιμες πτώσεις του σήματος fMRI (initial dips). Πράγματι, όποια διαπιστευμένα στοιχεία για την ύπαρξη μιας πρώιμης πτώσης του σήματος είναι ασύμβατα με την αναεροβική γλυκόλυση που προτείνεται από το μοντέλο παλινδρόμησης γαλακτάσης.

Το μοντέλο χρόνου μεταγωγής του Buxton και των συνεργατών του δεν επιχειρούσε να δικαιολογήσει την πρώιμη πτώση στο σήμα fMRI, αλλά ένα μεταγενέστερο μοντέλο, ονόματι **μοντέλο μπαλονιού (balloon model)** περιέγραφε τις μεταβολές του αιματικού όγκου που προκύπτουν σαν συνάρτηση της αυξημένης αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Στο εν λόγω μοντέλο η αύξηση της αιματικής ροής προερχόμενη από τη νευρωνική ενεργοποίηση προκαλεί μια εισροή αίματος μέσα στο φλεβικό σύστημα η οποία είναι αρχικά μεγαλύτερη από την εκροή. Το αποτέλεσμα είναι αυξημένος αιματικός όγκος στο φλεβικό σύστημα καθώς αυτό διαστέλλεται σαν μπαλόνι για να φιλοξενήσει την αυξημένη εισροή. Κατά την εξερεύνηση αυτού του μοντέλου ο Buxton και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν πως προβλέπει ότι επί της αρχικής αύξησης του όγκου των μικρών φλεβών θα κυριαρχούσε η παρουσία της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης που απομακρύνθηκε αρχικά από τα τριχοειδή αγγεία. Αυτή η συγκέντρωση της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης προκαλεί μια απώλεια στο σήμα μαγνητικού συντονισμού και έτσι το μοντέλο μπαλονιού προβλέπει και την πρώιμη πτώση στο σήμα. Πάντως, η ερμηνεία του Buxton είναι πολύ διαφορετική από αυτή του Grinvald (καθώς και του Menon [25]). Αντί να αντανakλά μια ταχεία αύξηση της απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης που προκαλείται από την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου στην περιοχή των ενεργών νευρώνων, η πρώιμη πτώση του σήματος για τον Buxton αποτελεί μια συνέπεια της αυξημένης αιματικής ροής, η οποία μεταφέρει απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη από τα τριχοειδή αγγεία στις φλέβες ,με μεγαλύτερο ρυθμό εισροής από ό,τι εκροής. Αν το μοντέλο του Buxton και των συνεργατών του θεωρηθεί σωστό, τότε η πρώιμη πτώση της απόκρισης BOLD, όποτε παρατηρείται, δεν μπορεί να αποτελεί έναν χωρικό ενδείκτη της τοπικής νευρωνικής δραστηριότητας.

Το μοντέλο χρόνου μεταγωγής του Buxton παρέχει άλλη μια πρόκληση για την χωρική ανάλυση του fMRI χρησιμοποιώντας αντίθεση BOLD. Αν η ροή του πλούσιου σε οξυγόνο αίματος πρέπει να αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό έτσι ώστε μόνο μερικά επιπρόσθετα μόρια οξυγόνου να μπορούν να εξαχθούν σαν καύσιμο, τότε η εναπομείνουσα ποσότητα αίματος πλούσιου σε αιμοσφαιρίνη πρέπει να εισέλθει στο φλεβικό σύστημα, απομακρύνοντας την απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη και αυξάνοντας στα κατάντη το σήμα BOLD των ενεργών νευρώνων. Όπως πολύ

εύστοχα συνόμισαν σε μερικές παρατηρήσεις τους ο Frahm και οι συνεργάτες του [26] δεν μπορούμε με απόλυτη σαφήνεια να ξεχωρίσουμε που οφείλονται πολλές κατοχυρωμένες περιοχές ενεργοποίησης που εντοπίζονται με μέθοδο fMRI. Κάποιες από αυτές μπορεί να αποτελούν συνέπεια για παράδειγμα της φλεβικής απορροής και όχι της τοπικής νευρωνικής ενεργοποίησης. Ακολουθεί ένα διάγραμμα που συγκεντρώνει το βασικό φυσιολογικό και φυσικό υπόβαθρο του BOLD fMRI συνοψίζοντας τα πλέον θεμελιώδη σημεία των παραπάνω προσεγγίσεων και μελετών:



Εικόνα 2.3: Ενδεικτικό λειτουργικό διάγραμμα βιοφυσικού υπόβαθρου του BOLD fMRI.

2.2.6 Αρχικές μελέτες με μέθοδο απεικόνισης λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (fMRI)

Η πρώτες μελέτες fMRI με αντίθεση BOLD καταγράφηκαν το 1992 από τρεις ομάδες. Ο Kwong και οι συνεργάτες του [27] χρησιμοποίησαν μια αλληλουχία ηχούς EPI (gradient-echo EPI sequence) σε σαρωτή 1.5 T για να μελετήσουν τη δραστηριότητα στον οπτικό φλοιό. Ενεργοποίησαν τη δραστηριότητα του οπτικού φλοιού εναλλάσσοντας περιόδους οπτικού ερεθισμού 60 s (ανάβοντας LED) με περιόδους ηρεμίας 60 s (σκοτάδι). Κατά την έναρξη της περιόδου ερεθισμού, παρατηρούνταν μια απότομη αύξηση του σήματος MR η οποία συνεχιζόταν κατά 3% περίπου μέσα σε 10 s. Η αύξηση της δραστηριότητας διατηρούνταν καθ' όλη τη διάρκεια του οπτικού ερεθισμού, επιστρέφοντας στο επίπεδο ελέγχου/ηρεμίας (baseline level) όταν επιβαλλόταν σκοτάδι. Αντίστοιχα, ο Ogawa και οι συνεργάτες του υπολόγισαν μεταβολές στο σήμα fMRI (gradient-echo signal) που προέκυψαν από εκτεταμένες προβολές οπτικού ερεθισμού (π.χ. 100 s) [7]. Πάντως σε αντίθεση με τη μελέτη του Kwong χρησιμοποίησαν μια αλληλουχία παλμών που τους περιόρισε σε έναν αποτελεσματικό χρόνο επανάληψης TR των 10 s περίπου και πραγματοποίησαν τις σαρώσεις τους σε πεδίο υψηλής έντασης (4 T). Ο Ogawa και οι συνεργάτες του μετέβαλαν τον χρόνο ηχούς TE για να αποδείξουν πως η μεταβολή του σήματος BOLD εξαρτάται από τις επιδράσεις T_2^* . Σε πολύ μικρό χρόνο ηχούς TE των 8 ms οι επιδράσεις του ερεθισμού που παρατηρούνταν προηγουμένως για χρόνο TE των 40 ms, εξαφανίστηκαν. Καθώς οι σχετιζόμενες με T_1 επιδράσεις πρέπει να είναι ανεξάρτητες από τον TE, το σήμα BOLD θα πρέπει να εξαρτάται από τις επιδράσεις T_2^* .

Σχεδόν ταυτόχρονα, το 1992 μία τρίτη μελέτη, του Bandettini και των συνεργατών του [28] σημείωσε αντίστοιχα αποτελέσματα, μέσα από τη χρήση μιας ανάθεσης κίνησης των δαχτύλων των εξεταζόμενων. Συλλέχθηκαν δεδομένα με μέθοδο gradient-echo EPI σε πεδίο έντασης 1.5 T, τα οποία έδειξαν σημαντική δραστηριότητα στον βασικό κινητικό φλοιό.

Ενώ οι περισσότερες αρχικές μελέτες fMRI χρησιμοποιούσαν περιόδους ερεθισμού με μεγάλη διάρκεια, μερικές χρησιμοποιούσαν περιόδους ερεθισμού με μικρότερη διάρκεια για να εξετάσουν τις αγγειακές αποκρίσεις σε μεμονωμένα, διακεκομμένα ερεθίσματα. Τα πρώτα αποτελέσματα από τέτοιου είδους μελέτες καταγράφηκαν αργότερα το 1992 από τον Blamire και τους συνεργάτες του [29], οι οποίοι εξέτασαν τις μεταβολές στη δραστηριότητα του οπτικού φλοιού χρησιμοποιώντας ερεθίσματα διαφορετικών διαρκειών. Συνέλεξαν εικόνες χρησιμοποιώντας μια ακολουθία spin-echo EPI σε πεδίο έντασης 2.1 T. Το μακρύτερο ερέθισμα (10 s μέχρι 90 s) οδήγησε σε αυξήσεις του σήματος περίπου 10% πάνω από το επίπεδο

ελέγχου/ηρεμίας. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν αναμενόμενα σύμφωνα με τις μελέτες που αναφέρονται παραπάνω. Τα πλέον εντυπωσιακά ήταν τα αποτελέσματα των ερεθισμάτων μικρής διάρκειας. Ακόμη και το πιο σύντομο ερέθισμα (2 s) προκαλούσε μια σημαντική μεταβολή του σήματος κατά 4% στα ενεργά voxel του οπτικού φλοιού. Οι ερευνητές επισήμαναν πως υπήρχε μια μικρή αλλά μετρήσιμη καθυστέρηση μεταξύ της προβολής του ερεθίσματος και της μεταβολής του σήματος MR. Κατά μέσο όρο, η πρώτη παρατηρήσιμη μεταβολή του σήματος fMRI στον βασικό οπτικό φλοιό σημειωνόταν περίπου 3.5 s μετά την έναρξη του ερεθίσματος.

Είναι σημαντικό να συγκριθούν αυτές οι πρώτες μελέτες με τις σύγχρονες μελέτες και πρακτικές fMRI. Σε μία πρώτη εκτίμηση, οι διαδικασίες και ο εξοπλισμός φαίνονται να μοιάζουν. Οι εντάσεις μαγνητικού πεδίου που αναφέρονται παραπάνω (π.χ. 1.5 T, 2.1 T, 4 T) είναι αντίστοιχες με τις τιμές που χρησιμοποιούνται στους σαρωτές MRI σήμερα. Επίσης η χρήση των αλληλουχιών παλμών EPI είναι ακόμη συνηθισμένη, παρόλο που άλλες αλληλουχίες όπως στη σπειροειδή απεικόνιση (spiral-imaging) θεωρούνται πλέον αρκετά δημοφιλείς. Στην πραγματικότητα βέβαια υπάρχουν ουσιώδεις διαφορές. Τα πεδία κλίσης τα οποία μπορούσαν να δημιουργηθούν από τους παλιότερους σαρωτές ήταν πολύ πιο αδύναμα και δεν μπορούσαν να μεταβληθούν γρήγορα όπως μπορούν να μεταβληθούν τα πεδία στους σύγχρονους σαρωτές. Επιπλέον, οι παλιότερες μελέτες μπορούσαν να βασιστούν σε δεδομένα από μια ή λίγες παραπάνω τομές, αν και χρησιμοποιούσαν σχετικά μεγάλους χρόνους επανάληψης TR. Οι βελτιώσεις που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια στον σχεδιασμό πηνίων κλίσης επέτρεψαν στους μοντέρνους σαρωτές τη συλλογή περισσότερων από 20 τομών ανά δευτερόλεπτο.

Εκτός από τις βελτιώσεις σε hardware έγιναν σημαντικές βελτιώσεις σε στρατηγικές ανάλυσης fMRI. Καμιά από τις πρώτες μελέτες δεν προσέφερε δυνατότητα διόρθωσης λαθών που προκύπτουν από πιθανές μετακινήσεις του εγκεφάλου του εξεταζόμενου. Ο Blamire και οι συνεργάτες του επισήμαναν πως τα voxel στην άκρη (περιφέρεια) του εγκεφάλου παρουσιάζουν συστηματικές διακυμάνσεις σε ένταση σήματος, τις οποίες ανήγαγαν σε παλμική κίνηση του εγκεφάλου σχετιζόμενη με τον καρδιακό κύκλο. Παρά την αναγνώριση του εν λόγω προβλήματος, δεν προτάθηκαν υπολογιστικές τεχνικές για την λύση του. Σήμερα όμως, η προεξεργασία των δεδομένων fMRI για τον περιορισμό οποιας ανεπιθύμητης διακύμανσης στην ένταση του σήματος είναι μια ουσιαστική πλευρά της συνολικής ανάλυσης fMRI δεδομένων. Επιπλέον, οι πειραματικοί σχεδιασμοί που ακολουθούνταν στις πρώτες μελέτες ήταν πολύ απλοί, από την άποψη του ότι παρείχαν εκτιμήσεις μόνο για το αν η ενεργοποίηση μιας συγκεκριμένης εγκεφαλικής περιοχής ενδιαφέροντος μεταβαλλόταν κατά τη διάρκεια ενός φυσικού ερεθισμού ή μιας δραστηριότητας σε σύγκριση με μια συνθήκη ελέγχου. Αν και αυτού του είδους η σύγκριση

είναι κατάλληλη για απλά οπτικά ή κινητικά ερεθίσματα, πιο σύνθετες πειραματικές ερωτήσεις απαιτούν πιο σύνθετο πειραματικό σχεδιασμό.

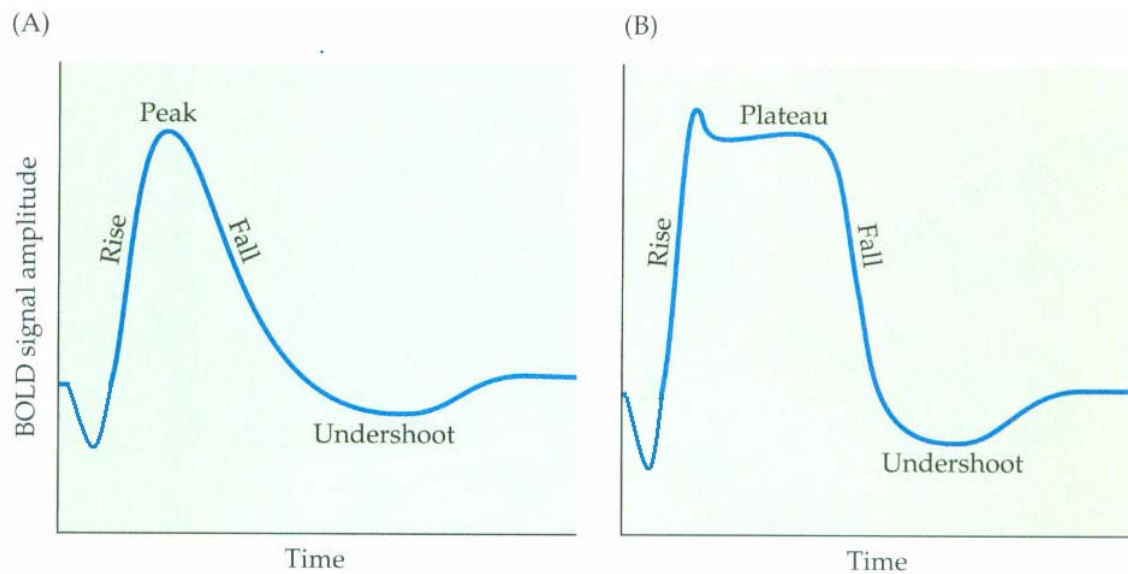
Πάντως, τα βασικά στοιχεία μιας σύγχρονης πρακτικής fMRI μπορούν να εντοπιστούν στις πρώτες πειραματικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αυτές ουσιαστικά στερέωσαν τα θεμέλια για μεταγενέστερες μελέτες που επέκτειναν και επεκτείνουν την χρήση του fMRI προς την προσέγγιση σημαντικών ερευνητικών ζητημάτων.

2.2.7 Στοιχεία της αιμοδυναμικής απόκρισης BOLD

Η μεταβολή στο σήμα μαγνητικού συντονισμού που προκαλείται από τη νευρωνική δραστηριότητα είναι γνωστή ως **αιμοδυναμική απόκριση (hemodynamic response HDR)** [1]. Η αναφορά στην αιμοδυναμική απόκριση είναι εντούτοις κάπως παραπλανητική, καθώς το σχήμα της HDR κυμαίνεται ανάλογα με τις ιδιότητες του προκλητού ερεθίσματος καθώς και της σχετιζόμενης νευρωνικής δραστηριότητας. Θα μπορούσαμε να αναμένουμε επομένως ότι η αύξηση στο ρυθμό του νευρωνικού ερεθισμού θα προκαλέσει με τη σειρά της αύξηση στο πλάτος της αιμοδυναμικής απόκρισης, ενώ η αύξηση στη διάρκεια του νευρωνικού ερεθισμού θα προκαλέσει αύξηση του εύρους της αιμοδυναμικής απόκρισης. Ο προσδιορισμός όμως, της ακριβούς σχέσης μεταξύ της νευρωνικής δραστηριότητας που πυροδοτεί την αιμοδυναμική απόκριση και της μορφής (σχήματος) της αιμοδυναμικής απόκρισης είναι πολύπλοκος εξαιτίας της κυμαινόμενης δυναμικής της HDR. Εγκεφαλικές νευρωνικές αποκρίσεις προκύπτουν μέσα σε μερικές δεκάδες milliseconds ακολουθώντας ένα αισθητικό ερέθισμα, ενώ η πρώτες παρατηρήσιμες μεταβολές αιμοδυναμικής απόκρισης δεν σημειώνονται παρά 1 με 2 s αργότερα. Έτσι η HDR θεωρείται ότι υστερεί της νευρωνικής δραστηριότητας που την προκαλεί. Παρακάτω ορίζονται μερικά γενικά χαρακτηριστικά της αιμοδυναμικής απόκρισης.

Σημειώνεται πως θεωρούμε ως δεδομένο ότι το σήμα BOLD σε ένα voxel αντανακλά τη συνολική ποσότητα απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης που είναι παρούσα καθώς και τον θόρυβο που προκύπτει από διάφορες πηγές. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, μερικές μελέτες ανέφεραν μια αρχική αρνητική βύθιση (initial dip) στο σήμα BOLD διάρκειας 1 με 2 s η οποία έχει αναχθεί σε μια πρόσκαιρη αύξηση της ποσότητας της 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 μια αυξημένη εισροή οξυγονωμένου αίματος. Παρέχεται στην περιοχή περισσότερο οξυγόνο από όσο απάγεται και αυτό οδηγεί σε μια μείωση της ποσότητας απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στα voxels ενδιαφέροντος. Αν καταγράψουμε μια τέτοια ενεργοποίηση voxel με BOLD fMRI, θα

διαπιστώσουμε πως το σήμα αυξάνεται πάνω από το επίπεδο ελέγχου περίπου 2 s μετά την έναρξη της νευρωνικής δραστηριότητας, φτάνοντας σε μια μέγιστη τιμή στα 5 s περίπου (σε ερέθισμα μικρής διάρκειας). Αυτό το μέγιστο είναι γνωστό ως η κορυφή της αιμοδυναμικής απόκρισης (peak). Αν η νευρωνική δραστηριότητα επεκτείνεται πέρα από μια χρονική περίοδο, η κορυφή μετατρέπεται σε χρονικά πιο σταθεροποιημένη κατάσταση (plateau).



Εικόνα 2.4: Σχηματικές αναπαραστάσεις της αιμοδυναμικής απόκρισης BOLD fMRI. Συγκεκριμένα παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικές κυματομορφές της αιμοδυναμικής απόκρισης σε ένα μεμονωμένο ερέθισμα μικρής διάρκειας (A) και σε ένα μπλοκ πολλαπλών διαδοχικών ερεθισμάτων (B). Φαίνονται καθαρά και στις δύο περιπτώσεις τα βασικά στοιχεία της HDR: η αρχική απότομη πτώση του σήματος (initial dip), η αύξηση του σήματος μέχρι τη μέγιστη τιμή του (peak) και η μεταδιεγερτική υποτίναξη (poststimulus undershoot).

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 ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως μεταδιεγερτική υποτίναξη (poststimulus undershoot). Για την κατανόηση της υποτίναξης χρειάζεται να αναλογιστούμε τις μεταβολές στην αιματική ροή και στον αιματικό όγκο ξεχωριστά. Μετά την κατάπαυση της νευρωνικής δραστηριότητας η αιματική ροή μειώνεται ταχύτερα από ό,τι ο αιματικός όγκος. Αν ο όγκος παραμένει για ένα διάστημα άνωθεν του επιπέδου-ελέγχου ενώ η ροή βρίσκεται στο επίπεδο-ελέγχου, τότε είναι παρούσα μια μεγαλύτερη ποσότητα απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Συνεπώς, το συνολικό σήμα fMRI μειώνεται σε επίπεδα χαμηλότερα του

επιπέδου-ελέγχου. Καθώς ο αιματικός όγκος γυρίζει σταδιακά στα κανονικά επίπεδα, το σήμα fMRI αυξάνεται αντιστοίχως μέχρι το επίπεδο ελέγχου, τερματίζοντας έτσι την υποτίναξη. Αντίστοιχη ιδέα υποστηρίζει και το μοντέλο που περιγράφηκε αδρά προηγουμένως.

2.2.8 Σύνοψη

Για λόγους ευκρίνειας παρουσιάζεται συνοπτικά το βιοφυσικό υπόβαθρο του λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού με αντίθεση BOLD έτσι όπως είναι αποδεκτό σήμερα σε γενικές γραμμές, πέρα από τις ποικίλες απόπειρες προσέγγισης των ειδικών χαρακτηριστικών του, μερικές από τις οποίες περιγράφηκαν ενδεικτικά παραπάνω:

2.2.8.1 Προέλευση αντίθεσης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Η ένταση της εικόνας που παρατηρείται στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού καθορίζεται από διάφορους μηχανισμούς αντίθεσης ιστών: από την πυκνότητα των πρωτονίων, από τους ρυθμούς χαλάρωσης T_1 και T_2 , από διεργασίες διάχυσης της γωνιακής μετατόπισης φάσης των πρωτονίων, από την απώλεια συμφωνίας φάσης των πρωτονίων εξαιτίας διακυμάνσεων της μαγνητικής ευαισθησίας των ιστών και από την εισροή πρωτονίων πλάσματος αίματος. Δύο κυρίαρχοι μηχανισμοί αντίθεσης έχουν λειτουργική επιδεκτικότητα στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και βασίζονται σε αιμοδυναμικές αποκρίσεις. Έτσι δεν παρατηρούνται απευθείας ακριβείς μεταβολές στην ενεργοποίηση του εγκεφάλου αλλά οι επιδράσεις των τοπικών αυξήσεων της αιματικής ροής και μικροαγγειακής οξυγόνωσης σε έναν ή περισσότερους από τους παραπάνω MR μηχανισμούς μπορούν να παρασταθούν σαν μεταβολή στην ένταση των ακατέργαστων εικόνων.

Ένας μηχανισμός εξαρτάται από το γεγονός ότι το μικροαγγειακό σήμα MR σε T_2 και T_2^* -σταθμισμένες εικόνες επηρεάζεται σημαντικά από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος. Ο ρυθμός απώλειας της συμφωνίας φάσης των spin είναι ένα μέτρο του T_2 και της τοπικής ομογένειας του μαγνητικού πεδίου (T_2^*). Ο ρυθμός αυτός μπορεί να ρυθμιστεί μέσω της παρουσίας απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης εντός των voxel. Οι μελέτες δείχνουν πως ο παρατηρούμενος T_2^* είναι εξαρτώμενος από τον βαθμό εξαγωγής οξυγόνου από το αίμα (blood deoxygenation). Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται BOLD (blood oxygenation level dependent) και

ο βαθμός στον οποίο εμφανίζεται μπορεί να παρατηρηθεί από μη επεμβατική απεικόνιση MR σε μαγνητικά πεδία υψηλής έντασης.

Η τεχνική απεικόνισης μέσω αντίθεσης BOLD δεν μετράει αιματική έκχυση σε ιστούς ή αιματική ροή απευθείας. Επειδή όμως περισσότερο από το 70% του εγκεφαλικού αίματος βρίσκεται στις τριχοειδή αγγεία και τις φλέβες, η μέτρηση της απώλειας του σήματος T_2^* που εξαρτάται από τη μαγνητική επιδεκτικότητα θεωρείται ότι αντανακλά σε σημαντικό βαθμό το επίπεδο τοπικής απ-οξυγόνωσης. Επιπροσθέτως, η έκχυση και διάχυση των πρωτονίων μέσω μεταβαλλόμενων τοπικών κλίσεων μαγνητικού πεδίου (οι οποίες ρυθμίζονται από τα μεταβαλλόμενα επίπεδα οξυγονωμένης και απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης) έχουν μια άμεση επίδραση στους παρατηρούμενους χρόνους χαλάρωσης T_2 . Η σχέση αυτή δομεί άλλον ένα μηχανισμό παραγωγής αντίθεσης στους ιστούς. Μεταξύ των διαφόρων μηχανισμών, αυτός που βασίζεται στις μεταβολές του T_2^* αποτελεί την πλέον διαδεδομένη και χρησιμοποιούμενη μέθοδο fMRI. Συνοπτικά, η απόκριση σε μια τοπική μεταβολή του μεταβολικού ρυθμού συμπεριλαμβάνει την αυξημένη μεταφορά αίματος στην ενεργοποιημένη περιοχή. Μια τέτοια μεταβολή στην αιμοδυναμική προκαλεί διακυμάνσεις στους T_1 , T_2 ή T_2^* η οποίες μπορούν να οπτικοποιηθούν σαν μια μεταβολή στην ένταση της εικόνας MR (περίπου 1-10%).

2.2.8.2 Από τι εξαρτάται η επιδεκτικότητα του μαγνητικού πεδίου.

Η παρουσία οποιασδήποτε ουσίας εντός ενός μαγνητικού πεδίου μεταβάλλει το μαγνητικό πεδίο σε ένα συγκεκριμένο βαθμό. Κάποια μεταλλικά στοιχεία όπως το γαδολίνιο και το δυσπρόσιο έχουν μια υψηλή μαγνητική διπολική ροπή σε σχέση με το νερό ή τον αέρα και προκαλούν πόλωση όταν τοποθετούνται μέσα σε μαγνητικό πεδίο. Ο βαθμός αυτής της επίδρασης αναφέρεται ως μαγνητική επιδεκτικότητα. Το σίδηρο στην αιμοσφαιρίνη είναι ένας παράγοντας αντίθεσης T_2^* που αντιστοιχεί σε συγκεκριμένη μαγνητική επιδεκτικότητα και βρίσκεται σε κάθε ιστό. Χρησιμοποιείται γι' αυτό το λόγο σαν τοπικός ενδείκτης λειτουργικής ενεργοποίησης εφόσον το αρτηριακό αίμα περιέχει οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (οξυγονωμένο σίδηρο), η οποία είναι διαμαγνητική και διαθέτει μικρή επιρροή στη μαγνητική επιδεκτικότητα. Συνεπώς δεν μεταβάλλει σημαντικά το τοπικό μαγνητικό πεδίο και δεν επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον T_2^* στους ιστούς. Η εξαγωγή οξυγόνου από το αίμα παράγει απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, που χαρακτηρίζεται από παραμαγνητικές ιδιότητες (παραμαγνητικό είδος σιδήρου) χάρη στα τέσσερα αδέσμευτα ηλεκτρόνια που διαθέτει. Η απ-οξυγονωμένη

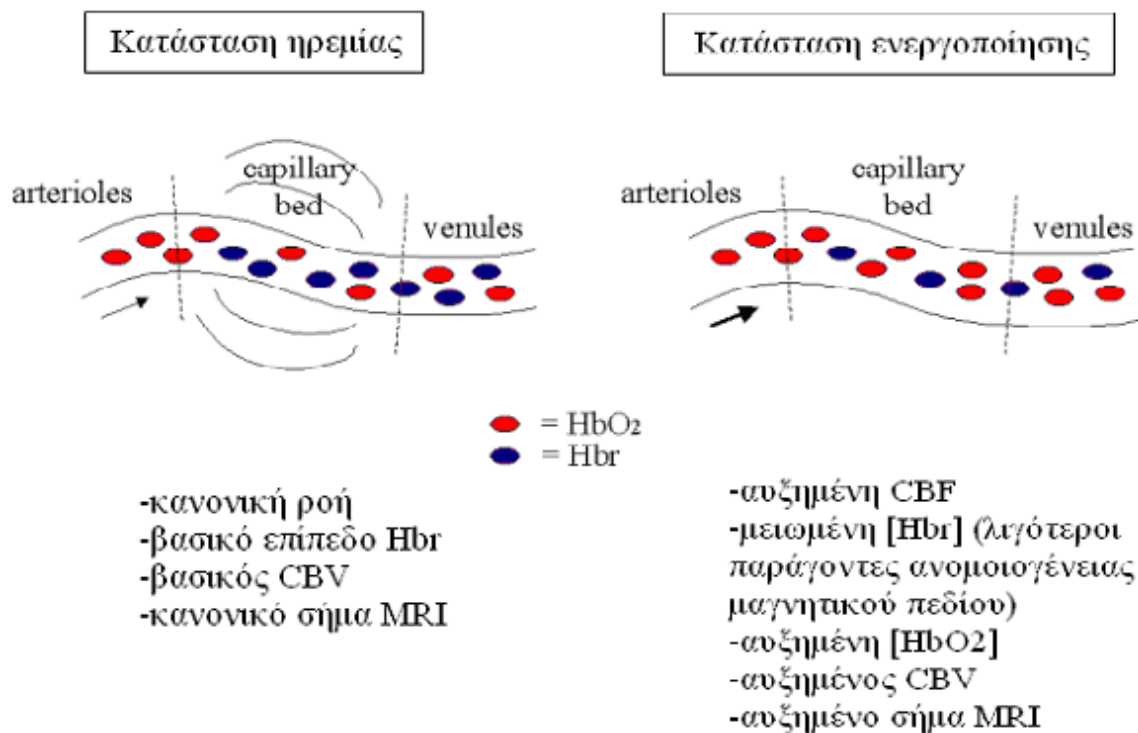
αιμοσφαιρίνη μπορεί επομένως να διαταράσσει το τοπικό μαγνητικό πεδίο, B_0 , σε μια περιοχή ιστών. Η ισορροπία των χωρικών και χρονικών μεταβολών στις τοπικές συγκεντρώσεις οξυγονωμένου και απ-οξυγονωμένου σιδήρου επηρεάζει τον τοπικά παρατηρούμενο T_2^* προκαλώντας αυξομειώσεις στη μαγνητική επιδεκτικότητα. Το αίμα που μεταφέρεται αρτηριακά συνιστάται κυρίως από οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, όμως καθώς η HbO_2 περνά διαμέσου του τριχοειδικού δικτύου, η τοπική συγκέντρωση σε απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη αυξάνεται και συχνά επικρατεί. Συνεπώς, ο T_2^* μπορεί να μετρηθεί εντός των αγγείων τόσο σε ένα -πλούσιο σε διαμαγνητική HbO_2 - περιβάλλον (όπου εμφανίζει μεγαλύτερη τιμή) όσο και σε ένα -περισσότερο παραμαγνητικό Hb- περιβάλλον (όπου εμφανίζει χαμηλότερη τιμή).

Η κρίσιμη για το fMRI τοπική αντίθεση T_2^* καθορίζεται σύμφωνα με τα παραπάνω από την ισορροπία μεταξύ οξυγονωμένης και απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης εντός κάποιων voxel ενδιαφέροντος. Η ισορροπία αυτή αποτελεί μια συνάρτηση τοπικής αρτηριακής αυτορύθμισης και αγγειοδιαστολής. Αυξάνοντας τη ροή του οξυγονωμένου αίματος που εισέρχεται στην εγκεφαλική περιοχή ενδιαφέροντος ή μειώνοντας την απαγωγή οξυγόνου από την ίδια εγκεφαλική περιοχή προκύπτει μια τοπική αύξηση στον T_2^* η οποία ακολούθως προκαλεί μια αύξηση της έντασης στην εικόνα. Η αύξηση αυτή αντανακλά ταυτόχρονα μια μείωση της περιεκτικότητας σε απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη.

Συνολικά, η ένταση της εικόνας για ένα δεδομένο voxel στον εγκέφαλο μπορεί να αυξηθεί σημαντικά αν εισέλθει περισσότερο οξυγονωμένο αίμα (στην περιοχή που αυτό εντοπίζεται) και γεμίσει το τριχοειδικό δίκτυο. Αυτό σημαίνει πως η εγκεφαλική ενεργοποίηση συνεπάγεται τοπική αγγειοσυστολή η οποία δεν συνοδεύεται αναγκαστικά από μια αντίστοιχα σημαντική αύξηση του οξειδωτικού μεταβολισμού. Πρέπει να σημειωθεί πως οι τοπικές αυξήσεις στην ένταση εικόνας εξαρτώνται επιπλέον από τις μεταβολές στην αιμοδυναμική (CBV, CBF, $CMRO_2$) και από την αρχιτεκτονική των αγγείων (ακτίνα, κατεύθυνση).

Για την παράσταση μιας αιμοδυναμικά προκαλούμενης μεταβολής στον T_2^* θεωρούμε μια απλή δοκιμασία οπτικής διέγερσης κατά τη διάρκεια της οποίας το T_2^* σήμα επηρεάζεται από την ισορροπία της HbO_2 με την παραμαγνητική Hb. Η ισορροπία αυτή παράγει μια κλίση στο τοπικό μαγνητικό πεδίο και έναν μηχανισμό αντίθεσης ιστών. Η οπτική διέγερση προκαλεί νευρωνική ενεργοποίηση η οποία με τη σειρά της αυξάνει την CBF, τον CBV και την μεταφορά οξυγόνου. Καθώς η CBF αυξάνεται περισσότερο από τον CBV, η μεταφορά οξυγόνου σύντομα υπερβαίνει τις μικρές αυξήσεις στις τοπικές ανάγκες οξυγόνου λόγω της ενεργοποίησης.

Θεωρείται πως η τοπική αύξηση της CBF στις μικρές αρτηρίες που προκύπτει ραγδαία δεν ταιριάζει με τον τοπικό μεταβολισμό. Καθώς το μεταφερόμενο οξυγόνο υπερβαίνει τις τοπικές ανάγκες, το φλεβικό και τριχοειδικό δίκτυο γεμίζουν με σαφώς μεγαλύτερη ποσότητα διαμαγνητικής HbO_2 σε σύγκριση με την αντίστοιχη ποσότητα σε κατάσταση ηρεμίας του εγκεφάλου. Η αυξημένη αυτή ποσότητα μειώνει τον βαθμό επίδρασης της παραμαγνητικής Hb στην ομοιογένεια του πεδίου, οδηγεί σε μεγαλύτερο T_2^* και αυξημένο σήμα στις T_2^* -σταθμισμένες εικόνες. Αν και ο πραγματικός όγκος της αιμοσφαιρίνης στον εγκέφαλο είναι μικρός, η αύξηση στην ένταση του σήματος φτάνει το 1-10%, διότι η μαγνητική επιδεκτικότητα (T_2^* effects) επηρεάζεται σε ευρεία περιοχή. Η ένταση αυτή μπορεί να παρατηρηθεί είτε από T_2^* -σταθμισμένες εικόνες MR ή να υπολογιστεί με μια απλή αφαίρεση των εικόνων που λαμβάνονται εν ηρεμία από αυτές που λαμβάνονται σε κατάσταση διέγερσης. Ακολουθεί μια παραστατική εικόνα σύνοψης των βασικών βιοφυσικών χαρακτηριστικών του BOLD fMRI.



Εικόνα 2.5: Βασικά βιοφυσικά χαρακτηριστικά του BOLD fMRI σε κατάσταση ηρεμίας και διέγερσης του εγκεφάλου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ : Πειραματική μελέτη και στατιστική ανάλυση

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε πείραμα λειτουργικής απεικόνισης του άνω τμήματος του εγκεφάλου με διέγερση που προκλήθηκε από κτύπημα των δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα (finger-thumb-tapping test). Το συγκεκριμένο πείραμα αποτελεί πρωτότυπη παραλλαγή του γνωστού στη διεθνή βιβλιογραφία πειράματος Halsted-Reitan Finger Tapping Test [30]. Στοχεύει στην μελέτη του πειραματικού σχεδιασμού και ανάλυσης της μεθόδου fMRI, τεχνικής περιορισμένης εφαρμογής στην Ελλάδα, λόγω του αυξημένου κόστους χρήσεως της υποστηρικτικής της διάταξης.

Μετρήθηκαν δύο εθελοντές, ένας αριστερόχειρας και ένας δεξιόχειρας, στο μαγνητικό τομογράφο λειτουργικής απεικόνισης 1,5 T, κατασκευής Phillips, του τμήματος Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου του Διαγνωστικού και Θεραπευτικού Κέντρου «ΥΓΕΙΑ». Οι εθελοντές ήταν υγιείς ενήλικοι, ένας άντρας και μια γυναίκα, μέσης ηλικίας 26 ετών, χωρίς νευρολογικά προβλήματα και συγκατατέθηκαν προθύμως στη συμμετοχή τους στη μελέτη. Μία ολοκληρωμένη σειρά εικόνων σε κάθε εθελοντή προέκυψε με συνεχόμενη σάρωση κατά την

εναλλαγή διεγερμένης και μη-διεγερμένης (baseline) κατάστασης του εγκεφάλου. Η κατάσταση διέγερσης οριοθετήθηκε με ακουστικό σήμα και ορίστηκε να περιλαμβάνει σειριακό κτύπημα δαχτύλων ενός χεριού με τον αντίχειρα του ίδιου χεριού.

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζουν και στους δύο εθελοντές παρόμοια ενεργοποίηση του αριστερού ημισφαιρίου του εγκεφάλου στην περίπτωση κίνησης του δεξιού χεριού και αντιστρόφως στην περίπτωση κίνησης του αριστερού χεριού. Επαληθεύουν έτσι την αναμενόμενη σύνδεση του ελέγχου της κίνησης με τον βασικό κινητικό φλοιό (primary motor cortex) καθώς και την χιαστή αντιπροσώπευση των άκρων στον εγκέφαλο (πλαγίωση).

Στις παρακάτω ενότητες του κεφαλαίου ακολουθούν: i) Το ακριβές πρωτόκολλο εφαρμογής του πειράματος και ii) το θεωρητικό υπόβαθρο, η εφαρμογή και τα αποτελέσματα της επεξεργασίας των δεδομένων/τομών που λήφθηκαν. Συνολικά, το κομμάτι της επεξεργασίας χωρίζεται στις εξής περιοχές: α) προ-επεξεργασία, β) στατιστική ανάλυση [31], γ) στατιστική επαγωγή-συμπεράσματα.

3.1 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ FINGERS-THUMB TAPPING: Πρωτόκολλο πειράματος

Σκοπός

Η εξέταση αυτή στοχεύει στον εντοπισμό κέντρων/ιστών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την κίνηση του χεριού και των δαχτύλων.

Περιγραφή

Ο κάθε εθελοντής τοποθετήθηκε στο σαρωτή κατά το συμβατικό τρόπο. Αρχικά, πάρθηκαν 10 σειρές εικόνων σε κατάσταση μη διέγερσης και ακολούθως 10 σειρές εικόνων σε κατάσταση διέγερσης, όπου οι εθελοντές χτυπούσαν σειριακά τα δάχτυλα του δεξιού χεριού με τον αντίχειρα του δεξιού χεριού μέχρι να σημειωθεί η λήξη της περιόδου διέγερσης. Η έναρξη και λήξη μιας περιόδου διέγερσης σημειώθηκε από ένα ακουστικό σήμα κατά τη λήψη της 10ης και 20ης σειράς εικόνων αντίστοιχα. Η παραπάνω διαδικασία επαναλήφθηκε τέσσερις φορές στο δεξί χέρι και άλλες τέσσερις φορές στο αριστερό χέρι. Για κάθε εθελοντή, λήφθηκαν συνολικά 160 σειρές τομών μαγνητικής τομογραφίας (80 για το δεξί χέρι και 80 για το αριστερό χέρι). Ο χρόνος λήψης μιας πλήρους σειράς τομών ήταν 3sec. Κάθε σειρά τομών αποτελούνταν από 16

τομές μεγέθους 64×64 εικονοστοιχείων (pixels). Αναμένεται ο εντοπισμός ενεργοποίησης του αριστερού ημισφαιρίου του εγκεφάλου στις λήψεις που πραγματοποιούνται κατά την κίνηση του δεξιού χεριού και αντίστοιχα, ο εντοπισμός ενεργοποίησης του δεξιού ημισφαιρίου του εγκεφάλου στις λήψεις που πραγματοποιούνται κατά την κίνηση του αριστερού χεριού.

3.1.1 Λήψη εικόνων (Image Acquisition)

Το μέγεθος κάθε εικονοστοιχείου ήταν $3,59 \text{ mm} \times 3,59 \text{ mm}$ και η απόσταση μεταξύ διαδοχικών τομών ήταν 4 mm . Οι εικόνες συλλέχθηκαν με συχνότητα EPI (T2* weighted gradient echo): χρόνο ηχούς (TE) 50 ms , χρόνο επανάληψης (TR) 3 sec , flip angle = 90° σε μαγνητικό πεδίο 1.5 T . Οι τομές λήφθηκαν από την μέση περίπου του κρανίου (ύψος αυτιού) μέχρι την κορυφή. Αυτή η περιοχή επιλέχθηκε διότι στα χωρικά της πλαίσια αναμένεται ο εντοπισμός της ενεργοποίησης στο συγκεκριμένο πείραμα. Το ηχητικό σήμα ήταν φωνητικό και χρησιμοποιήθηκε σε δύο εκδοχές:

«Έναρξη»: Σήμανε την έναρξη μιας περιόδου λήψης εικόνων σάρωσης

«Λήξη»: Σήμανε τη λήξη μιας περιόδου λήψης εικόνων σάρωσης

Για συγκεντρωτικούς λόγους ακολουθεί το πλάνο διεξαγωγής του πειράματος σε μορφή πίνακα :

Φάσεις/ Χρονικά διαστήματα		Στάδια Πειράματος
1	0-30 sec	Έλεγχος/Αναφορά: λήψη 10 εικόνων σάρωσης σε κατάσταση ηρεμίας του εθελοντή
2	30-60 sec	Ερέθισμα/Διέγερση: λήψη 10 εικόνων σάρωσης σε κατάσταση διέγερσης- fingertapping δεξιού χεριού του εθελοντή
3	60-120 sec	Επανάληψη φάσεων 1-2 του πειράματος φορές
4	120-180 sec	Επανάληψη φάσεων 1-2 του πειράματος

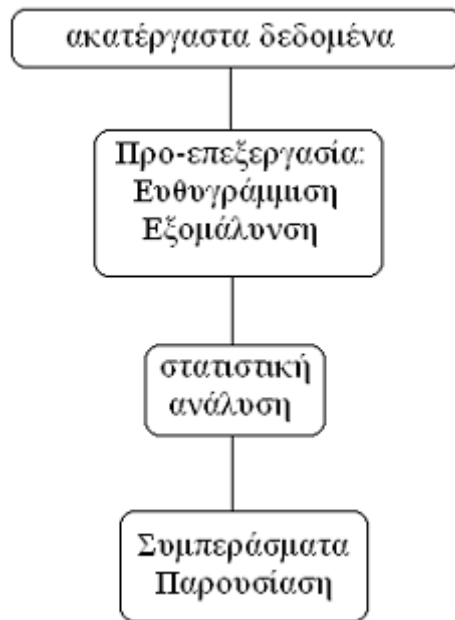
5	180-240 sec	Επανάληψη φάσεων 1-2 του πειράματος
6	240-270 sec	Έλεγχος/Αναφορά: λήψη 10 εικόνων σάρωσης σε κατάσταση ηρεμίας του εθελοντή
7	270-300 sec	Ερέθισμα/Διέγερση: λήψη 10 εικόνων σάρωσης σε κατάσταση διέγερσης- fingertapping αριστερού χεριού του εθελοντή
8	300-360 sec	Επανάληψη φάσεων 6-7 του πειράματος
9	360-420 sec	Επανάληψη φάσεων 6-7 του πειράματος
10	420-480 sec	Επανάληψη φάσεων 6-7 του πειράματος

Πίνακας 3.1: Στάδια διεξαγωγής πειράματος Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού.

3.2 ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

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) [32]. 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 ακολουθία επεξεργασίας που τηρείται με βάση την φιλοσοφία της Στατιστικής Παραμετρικής

Χαρτογράφησης (Statistical Parametric Mapping) και η οποία εφαρμόζεται στην περίπτωση του πειράματός μας παρουσιάζεται στο παρακάτω διάγραμμα.



Εικόνα 3.1: Βήματα που περιλαμβάνονται στην επεξεργασία των δεδομένων fMRI.

3.2.1 Μονάδα μέτρησης

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 voxels. Κάθε voxel τυπικά αναπαριστά την δραστηριότητα μιας συγκεκριμένης συντεταγμένης σε τρισδιάστατο χώρο. Και πάλι, το ακριβές μέγεθος ενός voxel κυμαίνεται ανάλογα με το είδος της χρησιμοποιούμενης τεχνολογίας (σε fMRI συνήθως αναπαριστούν έναν όγκο 27 mm^3 , δηλαδή έναν κύβο με μήκος ακμών 3 mm).

3.2.2 Πειραματικός σχεδιασμός και προβληματικές παράμετροι

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 προετοιμασία (προ-επεξεργασία) των δεδομένων και εν τέλει την ανάλυσή τους βασισμένη στην χρήση μιας μαθηματικής τεχνικής. Στην παρούσα εργασία η τεχνική πάνω στην οποία βασίζεται η στατιστική ανάλυση των δεδομένων είναι το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (General Linear Model).

3.3 Προ-επεξεργασία εικόνων

Οι εικόνες που λαμβάνονται από το σαρωτή του εγκεφάλου δέχονται προαιρετική πλην άκρως αναγκαία προ-επεξεργασία πριν την στατιστική ανάλυση για την ανάσχεση θορύβου και την αντιμετώπιση γεωμετρικών παραμορφώσεων στο σήμα οφειλόμενων σε ανεπιθύμητες μετακινήσεις του κρανίου.

A. Μια μελέτη περιλαμβάνει συνήθως τη σάρωση ενός εξεταζόμενου αρκετές φορές. Για την αντιμετώπιση της μετακίνησης του εγκεφάλου μεταξύ των τομών, πραγματοποιείται προσαρμογή έτσι ώστε να υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ ιδίων τομών διαφορετικών -ως προς τη χρονική στιγμή λήψης- εικόνων. Η προσαρμογή αυτή ονομάζεται ευθυγράμμιση ή διόρθωση κίνησης (realignment ή motion correction).

B. Ακόμη, οι εικόνες εξομαλύνονται με την λήψη μέσων όρων μεταξύ γειτονικών voxels χρησιμοποιώντας συνήθως Γκαουσιανό φίλτρο για την απομάκρυνση του θορύβου.

Συνολικά, όπως αναφέρθηκε, η ανάλυση των νευροαπεικονιστικών δεδομένων ξεκινάει με μια σειρά χωρικών μετασχηματισμών. Αυτοί οι μετασχηματισμοί στοχεύουν στη μείωση των ανεπιθύμητων συντελεστών διάστασης στις χρονικές σειρές των voxels, οι οποίοι προκαλούνται από την κίνηση ή από σχηματικές διαφορές μέσα σε μια ακολουθία τομών.

Η ανάλυση με βάση τα voxel λαμβάνει ως δεδομένο ότι η πληροφορίες που προκύπτουν από ένα συγκεκριμένο voxel, προέρχονται όλες από το ίδιο μέρος του εγκεφάλου. Τυχόν παραβιάσεις αυτής της υπόθεσης εισάγουν μεταβολές στις τιμές των voxels, οι οποίες αποκρύπτουν αλλαγές ή διαφορές στις περιοχές ενδιαφέροντος του εκάστοτε πειράματος. Γενικά, ακόμη και σε μελέτες που χρησιμοποιούν ως βάση τις μετρήσεις σε ένα μόνο εξεταζόμενο, χρησιμοποιείται ένας τυποποιημένος ανατομικός χώρος, έτσι ώστε να διευκολύνεται η απόδοση χωρικά-οριζόμενων ενεργοποιήσεων σε ένα πλαίσιο αναφοράς που μπορεί να συσχετιστεί και με άλλες πειραματικές μελέτες. Παρακάτω περιγράφεται η φιλοσοφία και τεχνική εφαρμογής των δύο βασικών βημάτων προ-επεξεργασίας, τα οποία πραγματοποιήθηκαν και στην περίπτωση του δικού μας πειράματος.

3.3.1 Ευθυγράμμιση (Realignment)

Το πρώτο βήμα είναι η ευθυγράμμιση των δεδομένων για την ανάσχεση των επιπτώσεων τυχόν μετακινήσεων του κρανίου του εξεταζόμενου κατά τη συνεδρία μιας σάρωσης. Οι μεταβολές στην ένταση του σήματος από χρονική στιγμή σε χρονική στιγμή αποτελούν ένδειξη τέτοιων μετακινήσεων και συνιστούν ένα προβληματικό σημείο στη μελέτη δεδομένων fMRI. Παρά τους περιορισμούς της κίνησης του κεφαλιού κατά την εκπόνηση του πειράματος, ακόμη και συνεργάσιμοι εξεταζόμενοι εμφανίζουν ανεπιθύμητες μετατοπίσεις σε επίπεδο χιλιοστών. Η τεχνική της ευθυγράμμισης περιλαμβάνει:

i) τον υπολογισμό των έξι παραμέτρων (τρεις μετατοπίσεις και τρεις γωνίες περιστροφής) ενός συμπαγούς μετασχηματισμού ('rigid-body' transformation), ο οποίος ελαχιστοποιεί το άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ κάθε διαδοχικής τομής και μιας τομής-αναφοράς [33],[34],[35]. Συγκεκριμένα: Η τομή αναφοράς είναι συνήθως η πρώτη μιας χρονικής σειράς ή ο μέσος όρος (mean image) όλων των τομών μιας χρονικής ακολουθίας. Δισδιάστατες περιστροφές και μεταθέσεις εφαρμόζονται σε όλες τις τομές που πρέπει να ευθυγραμμιστούν με βάση την τομή αναφοράς. Μια προφανής επέκταση της μεθόδου είναι σε τρισδιάστατο επίπεδο. Μια επιπλέον διόρθωση που θα μπορούσε να εφαρμοστεί αφορά στην κίνηση του κεφαλιού που οφείλεται στην καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία.

ii) η εφαρμογή του μετασχηματισμού και η επαναδειγματοληψία (re-sampling) των δεδομένων με χρήση tri-linear, sinc ή spline παρεμβολής (interpolation). Ο υπολογισμός του μετασχηματισμού πραγματοποιείται με μια προσέγγιση πρώτης τάξης της ανάπτυξης Taylor των επιπτώσεων των μετακινήσεων στην ένταση του σήματος. Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στη χρήση των χωρικών παραγώγων των εικόνων. Επιτρέπεται έτσι μια απλή λύση ελαχίστων τετραγώνων, η οποία αντιστοιχεί σε μια μελέτη Gauss-Newton (Friston *et al* 1995a) [33].

Δυστυχώς πάντως στην Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού, ακόμη και μετά από μια ικανοποιητική ευθυγράμμιση, μπορεί να εντοπίσουμε στα δεδομένα μας γεωμετρικές παραμορφώσεις σχετιζόμενες με τις μετακινήσεις του κρανίου.

3.3.2 Χωρική εξομάλυνση (Spatial smoothing)

Στη μέθοδο που ακολουθείται στην παρούσα εργασία η χωρική εξομάλυνση πραγματοποιείται μέσω τρισδιάστατης συνέλιξης των συλλεχθέντων σειρών εικόνων με κατάλληλη συνάρτηση εξομάλυνσης με σκοπό να γίνει ανάσχεση του θορύβου [36],[37].

Χρησιμοποιείται η τρισδιάστατη συνάρτηση Gauss $h(x_1, x_2, x_3) = \prod_{i=1}^3 \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_i} e^{-\frac{x_i^2}{2\sigma_i^2}}$. Οι τιμές των παραμέτρων σ_i ($i=1,2,3$) συνδέονται με το «άνοιγμα» της συνάρτησης Gauss σε κάθε μια από τις τρεις διαστάσεις και καθορίζουν το βαθμό εξομάλυνσης: όσο μεγαλύτερη τιμή χρησιμοποιείται τόσο πιο έντονη είναι η εξομάλυνση. Πολλές φορές χρησιμοποιείται το λεγόμενο πλήρες πλάτος στο μισό του μεγίστου (Full Width at Half Maximum - FWHM) το οποίο ισούται με $2,3548\sigma_i$. Συνήθως στη βιβλιογραφία χρησιμοποιούνται τιμές του FWHM που φτάνουν μέχρι και τα 16 mm.. Ο σκοπός της χωρικής εξομάλυνσης είναι:

- i) Η αντιμετώπιση της διαφοροποίησης των ανατομικών χαρακτηριστικών από εγκέφαλο σε εγκέφαλο που δεν αντιμετωπίζεται μέσα από κάποιο άλλο βήμα προ-επεξεργασίας.
- ii) Η βελτίωση του σηματοθορυβικού λόγου.

Με άλλα λόγια, η εξομάλυνση ενισχύει την αποτελεσματικότητα των στατιστικών μεθόδων που ακολουθούν την προ-επεξεργασία. Όσο περισσότερη έμφαση δίνει κάποιος στην εξομάλυνση των δεδομένων τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα αντιμετωπίζει να πάρει ικανοποιητικά αποτελέσματα στην στατιστική ανάλυση. Η κατανόηση της ακριβούς επίδρασης της χωρικής

εξομάλυνσης στην στατιστική ισχύ των εφαρμοζόμενων τεχνικών έχει επομένως ιδιαίτερη σημασία. Συγκεκριμένα, η εξομάλυνση, εκτός από την αύξηση του σηματοθορυβικού λόγου για κάθε voxel, μειώνει την ανάλυση των εικόνων.

Πολλοί μελετητές θεωρούν ότι ένας ιδανικός βαθμός εξομάλυνσης έχει αντιστοιχία με το μέγεθος του σήματος προς εντοπισμό. Γενικά πάντως το επίπεδο εξομάλυνσης για πραγματικά δεδομένα μπορεί να οριστεί μόνο εμπειρικά και ενδείκνυται η δοκιμή με διάφορες τιμές μέχρι τον καθορισμό της βέλτιστης λύσης.

Το μειονέκτημα της εξομάλυνσης είναι η απώλεια της χωρικής ακρίβειας/ανάλυσης. Η απώλεια αυτή είναι ιδιαίτερα αισθητή κατά την χρήση μεγαλύτερων βαθμών εξομάλυνσης. Μερικές φορές δε, επιφέρει σοβαρότερη επιβάρυνση στην στατιστική ανάλυση από ότι τα προβληματικά στοιχεία των δεδομένων στην ακατέργαστη μορφή τους. Σε μερικές περιπτώσεις, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε εντοπισμό σήματος σε περιοχή όπου δεν αναμένεται καθόλου σήμα.

3.4 Στατιστική επεξεργασία 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).

Στην παρούσα εργασία εφαρμόζουμε μια τέτοια μέθοδο στατιστικής ανάλυσης, η οποία βασίζεται στο Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (General Linear Model) [38],[39],[40]. Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο διευκολύνει την επαλήθευση ενός μεγάλου εύρους υποθέσεων με στατιστικούς παραμετρικούς χάρτες. Τα πλέον καθιερωμένα είδη στατιστικών παραμετρικών χαρτών (π.χ. Friston et al 1991 [41], Worsley et al 1992 [42]) είναι βασισμένα σε γραμμικά μοντέλα, όπως στην περίπτωση ANCOVA, των συντελεστών συσχέτισης και των t-tests. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι όλα αυτά τα παραδείγματα είναι ειδικές περιπτώσεις του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου, βλέπουμε πως μπορούν (μαζί και με πολλά άλλα) να

εφαρμοστούν σε ένα ενοποιημένο πλαίσιο εργασίας. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιούμε μια γενική προσέγγιση που στηρίζει αρκετές μορφές πειραματικής διαρρύθμισης και συνοδεύουσας ανάλυσης. Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στη δουλειά των Friston, Holmes, Worsley, Poline, Frith και Frackowiak ('*Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach*') [38] και συνδυάζει δύο καθιερωμένα κομμάτια θεωρίας (το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο και την θεωρία των Γκαουσιανών Πεδίων), έτσι ώστε να παρέχει ένα ολοκληρωμένο και απλό πλαίσιο εργασίας για την ανάλυση των απεικονιστικών δεδομένων.

Μια γενική προσέγγιση

3.4.1 Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (General Linear Model)

Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο για μια μεταβλητή απόκρισης x_{ij} (όπως η rCBF) στο voxel $j = 1, \dots, J$ είναι :

$$x_{ij} = g_{i1}\beta_{1j} + g_{i2}\beta_{2j} + \dots + g_{iK}\beta_{Kj} + e_{ij} \quad (3.1)$$

όπου το $i = 1, \dots, I$ δηλώνει την παρατήρηση (π.χ. την τομή).

Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο βασίζεται στην υπόθεση ότι τα σφάλματα (e_{ij}) είναι ανεξάρτητα και κατανέμονται κανονικά με πανομοιότυπο τρόπο το καθένα $[N(0, \sigma_j^2)]$. Για παράδειγμα, στις μελέτες διέγερσης του εγκεφάλου αυτό συνεπάγεται ότι θεωρούμε μια ισότιμη διάσταση σφαλμάτων (σ_j^2) μεταξύ διαφορετικών συνθηκών και εξεταζόμενων (αλλά όχι μεταξύ διαφορετικών voxel ή εγκεφαλικών δομών). Εδώ οι β_{Kj} είναι K άγνωστες παράμετροι για κάθε voxel j . Οι συντελεστές g_{iK} είναι μεταβλητές που σχετίζονται με τις συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιήθηκε η παρατήρηση (π.χ. η τομή) i . Αυτοί οι συντελεστές μπορούν να είναι δύο ειδών:

(i) μια συμμεταβλητή (μεταβλητή ελέγχου-covariate) (π.χ. γενική CBF, χρόνος, επίπεδο προλακτίνης πλάσματος κλπ). Στην περίπτωση αυτή η εξίσωση (3.1) είναι ένα πολυμεταβλητό μοντέλο παλινδρόμησης.

(ii) μεταβλητές εν-δείκτες ή εικονικές μεταβλητές. Ο συγκεκριμένος τύπος μεταβλητών χρησιμοποιεί ακέραιες τιμές για να εκφράσει το επίπεδο ενός παράγοντα (π.χ. πειραματική συνθήκη, εξεταζόμενος, φάρμακο κλπ), δεδομένου του οποίου μετριέται η μεταβλητή απόκρισης (rCBF).

Από μαθηματική σκοπιά δεν υπάρχει διάκριση μεταξύ των δύο τύπων μεταβλητών. Παραπάνω γίνεται η διάκριση για λόγους κατανόησης. Η εξίσωση (3.1) μπορεί να γραφτεί σε μορφή πίνακα ως ένα πολυμεταβλητό γενικό γραμμικό μοντέλο:

$$X = G\beta + e \quad (3.2)$$

Εδώ, X είναι ένας πίνακας δεδομένων (των δεδομένων του πειράματος). Ο πίνακας αυτός έχει στοιχεία x_{ij} σε κάθε στήλη για κάθε voxel j και σε κάθε σειρά για κάθε τομή κατά τη σάρωση. Ο πίνακας G αποτελείται από τους συντελεστές g_{ik} και ονομάζεται στη διεθνή ορολογία design matrix. Ο εν λόγω πίνακας διαθέτει μια γραμμή για κάθε σάρωση και μια στήλη για κάθε μετρούμενη τιμή σήματος κατά τη διάρκεια των περιόδων διέγερσης ή συνθηκών ελέγχου (baseline conditions).

Στην εξίσωση (3.2) ο πίνακας G πολλαπλασιάζεται με την μεταβλητή β . Συγκεκριμένα:

$$\beta = [\beta_1 | \beta_2 | \dots | \beta_j]$$

είναι πίνακας παραμέτρων όπου β_j είναι ένα διάνυσμα-στήλη με παραμέτρους για τα voxel j . Ακόμη, e είναι ένας πίνακας με κανονικά κατανομημένους όρους σφαλμάτων. Μπορεί να σημειωθεί πως η εξίσωση (3.2) δε διαθέτει κάποιο σταθερό όρο. Ο σταθερός όρος μπορεί να απομακρυνθεί με δύο τρόπους:

- (i) με μέση-διόρθωση του πίνακα δεδομένων ή
- (ii) προσθέτοντας μία στήλη με άσους στον G .

Κάνουμε την υπόθεση ότι τα δεδομένα X δέχονται τη διόρθωση (i). Εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων του β (οριζόμενες ως b) ικανοποιούν τις κανονικές εξισώσεις [43]:

$$G^T G \mathbf{b} = G^T \mathbf{X}$$

αν ο G είναι πλήρους βαθμού τότε ο $G^T G$ είναι αναστρέψιμος και οι υπολογισμοί ελαχίστων τετραγώνων δίνονται αποκλειστικά από την:

$$\mathbf{b} = (G^T G)^{-1} G^T \mathbf{X}$$

όπου $E\{\mathbf{b}_j\} = \beta_j$

$$\text{και } \text{Var}\{\mathbf{b}_j\} = \sigma_j^2 (G^T G)^{-1} \quad (3.3)$$

Αν τα σφάλματα είναι κανονικά κατανεμημένα τότε οι υπολογισμοί ελαχίστων τετραγώνων αποτελούν επίσης υπολογισμούς μέγιστης πιθανότητας και χαρακτηρίζονται και αυτοί από κανονική κατανομή (βλέπε Scheffe 1959 [43]). Η $\text{Var}\{\mathbf{b}_j\}$ είναι ο πίνακας μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας για τους υπολογισμούς των παραμέτρων που αντιστοιχούν στο j -οστό voxel.

Αυτές οι απλές εξισώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εφαρμογή μιας μεγάλης ποικιλίας στατιστικών αναλύσεων. Το θέμα είναι επομένως όχι τόσο τα μαθηματικά αλλά η διατύπωση ενός πίνακα-σχεδιασμού G (design matrix) κατάλληλου για το πρότυπο μελέτης και τα συμπεράσματα τα οποία επιδιώκονται. Εδώ περιγράφεται μια γενική προσέγγιση που ταιριάζει σε μελέτες δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης.

Ο πίνακας-σχεδιασμού (design matrix) μπορεί να περιλαμβάνει τόσο συμμεταβλητές (μεταβλητές ελέγχου) όσο και μεταβλητές-ενδείκτες που αντανακλούν τον πειραματικό σχεδιασμό. Κάθε στήλη του G έχει μια σχετιζόμενη με αυτήν άγνωστη παράμετρο στα διανύσματα \mathbf{b}_j . Κάποιες από αυτές τις παραμέτρους έχουν ενδιαφέρον (π.χ. αυτές που αντανακλούν την επίδραση μιας συγκεκριμένης αισθητικοκινητικής ή νοητικής συνθήκης ή ο συντελεστής παλινδρόμησης της rCBF -μεταβλητής απόκρισης- πάνω στο χρόνο αντίδρασης). Οι εναπομένουσες παράμετροι δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον και ανάγονται σε μη προβλέψιμες αποκρίσεις (που σχετίζονται συχνά με τα διαφορετικά χαρακτηριστικά κάθε εξεταζόμενου). Οι παράμετροι αυτές μπορεί να συγχύσουν και να εμποδίσουν τον υπολογισμό των αποκρίσεων που συγκεντρώνουν ενδιαφέρον (όπως π.χ. όταν καθολικές αλλαγές έχουν επίδραση σε τοπικές ενεργοποιήσεις στον εγκέφαλο). Οι διακρίσεις σε κατηγορίες που κάναμε παραπάνω (μεταβλητή-

ενδείκτης vs συµµεταβλητή και ενδιαφέρουσες παράµετροι vs µη-ενδιαφέρουσες παράµετροι) µπορούν να διαµερίσουν τον G (και τον β) δύο φορές (συνολικά σε τέσσερα κοµµάτια):

$$G = [G_1 \mid G_C \mid H_1 \mid H_C]$$

και αντίστοιχα: $\beta = [\beta_1^T \mid \beta_C^T \mid \gamma_1^T \mid \gamma_C^T]^T$

µε εκτίµηση: $b = [b_1^T \mid b_C^T \mid g_1^T \mid g_C^T]^T$

Εδώ οι επιδράσεις που παρουσιάζουν ενδιαφέρον σηµαίνονται από τους διαµερισµούς του G ενώ οι επιδράσεις χωρίς ενδιαφέρον σηµαίνονται από τους διαµερισµούς H . Η υπόστιξη l ή c αφορά στην φύση της απόκρισης. Υπάρχει µια θεµελιώδης διάκριση µεταξύ των αποκρίσεων που έχουν ενδιαφέρον και εκείνων που δεν έχουν, που παρουσιάζεται παρακάτω. Η διάκριση που ήδη αναφέραµε (µεταβλητή-ενδείκτης vs συµµεταβλητή και ενδιαφέρουσες παράµετροι vs µη-ενδιαφέρουσες παράµετροι) δεν είναι σηµαντική µαθηµατικά αλλά βοηθάει στην κατανόηση και περιγραφή της φύσης του πίνακα-σχεδιασµού (design matrix). Επίσης βοηθάει στην κατανόηση των κινήσεων µας όταν διαβάζουµε κώδικα και επεξεργαζόµαστε προγράµµατα. Κάθε διαµερισµός του πίνακα-σχεδιασµού (design matrix) έχει µια σειρά για κάθε τοµή και µία στήλη για κάθε απόκριση που µοντελοποιείται από τον εν λόγω διαµερισµό. Χρησιµοποιώντας αυτούς τους διαµερισµούς η εξίσωση (3.2) µπορεί να επεκταθεί:

$$X = G_1\beta_1 + G_C\beta_C + H_1\gamma_1 + H_C\gamma_C + e \quad (3.4)$$

όπου ο G_1 αναπαριστά έναν πίνακα µε µηδενικά ή µονάδες ανάλογα µε το επίπεδο ή την παρουσία κάποιων ενδιαφεροσών συνθηκών ή επιδράσεων χειρισµού (π.χ. η παρουσία της συνιστώσας συγκεκριµένων νοητικών λειτουργιών). Οι στήλες του G_C περιέχουν τις συµµεταβλητές-ενδιαφέροντος, οι οποίες µπορεί να εξηγούν την παρατηρούµενη µεταβλητότητα στον X (π.χ. δόση αποµορφίνης). Ο H_1 αντιστοιχεί σε έναν πίνακα µε µεταβλητές-ενδείκτες που σηµαίνουν επιδράσεις χωρίς ενδιαφέρον (όπως π.χ. η ατοµικότητα της µελέτης κάθε εξεταζόµενου). Οι στήλες του H_C περιέχουν συµµεταβλητές χωρίς ενδιαφέρον ή «µεταβλητές θορύβου» όπως η συνολική δραστηριότητα ή µη προβλέψιµες χρονικές αποκρίσεις. Οι β_1 είναι αποκρίσεις που οφείλονται στον χειρισµό σηµείων ενδιαφέροντος (π.χ. ενεργοποίηση λόγω

ομιλίας). Οι β_C αποτελούν συντελεστές παλινδρόμησης με ενδιαφέρον. Οι γ_1 είναι αποκρίσεις που δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον και οι γ_C είναι οι συντελεστές παλινδρόμησης για τις θορυβικές μεταβλητές ή τις συμμεταβλητές διαστρέβλωσης των αποτελεσμάτων (confounding covariates). Για να κάνουμε την παραπάνω γενική περιγραφή πιο σαφή θεωρούμε το μοντέλο για ένα t-test. Για αυτή την περίπτωση:

$$G = [G_1]$$

όπου τα στοιχεία του διάνυσματος στήλης G_1 είναι μηδενικά για όλες τις μετρήσεις αιμοδυναμικής απόκρισης (rCBF) σε μια ομάδα και άσσοι στην άλλη ομάδα. Μια απλή παλινδρόμηση του χρόνου αντίδρασης στην αιμοδυναμική απόκριση θα μπορούσε να υλοποιηθεί με την εξής έκφραση:

$$G = [G_C],$$

όπου G_C είναι ένα διάνυσμα στήλης το οποίο περιέχει τα δεδομένα του χρόνου αντίδρασης. Η εφαρμογή ANCOVA (Analysis of Covariance- Ανάλυση Συμμεταβλητότητας) στην λογική του λογισμικού SPM αντιστοιχεί στο $G = [G_1 | H_1 | H_C]$ όπου ο G_1 ορίζει την συνθήκη ενεργοποίησης, ο H_1 δικαιολογεί τις ενδεχόμενες διαφορετικές αποκρίσεις ανά εξεταζόμενο και ο H_C είναι ένα διάνυσμα στήλης με καθολικές CBF συμμεταβλητές διαστρέβλωσης των αποτελεσμάτων. Το συμπέρασμα που εξάγεται εδώ είναι ότι σχεδόν κάθε συμβατική στατιστική σχεδίαση είναι μια ειδική περίπτωση της εξίσωσης (3.4) ή με άλλα λόγια: Οι περισσότερες γραμμικές παραμετρικές αναλύσεις μπορούν να υλοποιηθούν με την εξίσωση (3.4).

3.4.2 Προσαρμογή για τις μη ενδιαφέρουσες επιδράσεις (διαστρέβλωσης των αποτελεσμάτων)

Προτιμάται συχνά να καταγράφονται φυσιολογικές αλλαγές στο σήμα ενός συγκεκριμένου voxel, ώστε να δηλώνεται με σαφήνεια το μέγεθος της φυσιολογικής απόκρισης. Η απόκριση αυτή επιδεικνύεται καλύτερα με δήλωση των δεδομένων (π.χ. rCBF) μετά την προσαρμογή που πραγματοποιείται για τις επιδράσεις διαστρέβλωσης (confounding effects) που

επιφέρουν οι θορυβικές μεταβλητές (π.χ. καθολική δραστηριότητα του εγκεφάλου) καθώς και άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις (π.χ. block effects). Μετά την εκτίμηση του β τα προσαρμοσμένα δεδομένα X^* προκύπτουν αγνοώντας τις επιδράσεις μη-ενδιαφέροντος (effects of no interest) :

$$X^* = X - [H_1 | H_C] \cdot [g_1^T | g_C^T]^T \quad (3.5)$$

Ο $[H_1 | H_C]$ αναπαριστά τα μη ενδιαφέροντα ή ανεπιθύμητα μέρη διαστρέβλωσης του πίνακα σχεδιασμού και προκύπτει στοιβάζοντας πλάι-πλάι το τμήμα των μεταβλητών-ενδεικτών και το τμήμα των συμμεταβλητών που δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Ο $[g_1^T | g_C^T]^T$ αναπαριστά τους ομόλογους παραμετρικούς υπολογισμούς. Οι g_1 και g_C είναι γραμμικοί εκτιμητές του γ_1 και του γ_C , δηλαδή των συνιστωσών του β που δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Οι μέσες προσαρμοσμένες αποκρίσεις υπό συνθήκες προκύπτουν από τα στοιχεία του b_1 και οι συντελεστές παλινδρόμησης από τον b_C .

3.4.3 Στατιστικά συμπεράσματα – Συνολικές αποκρίσεις σε κάθε voxel

Εδώ γίνεται μια απόπειρα γενικής προσέγγισης των στατιστικών συμπερασμάτων για τις αποκρίσεις ενδιαφέροντος (συνθήκες και συμμεταβλητές ενδιαφέροντος). Επίσης αποσαφηνίζεται η σχέση μεταξύ στατιστικής παραμετρικής χαρτογράφησης (π.χ. μαζικός μονομεταβλητός έλεγχος) και πολυμεταβλητής ανάλυσης.

Ελέγχουμε τη μηδενική υπόθεση ότι περιλαμβάνοντας τις αποκρίσεις ενδιαφέροντος δεν μειώνουμε σημαντικά την διακύμανση των σφαλμάτων. Αυτός ο έλεγχος είναι ισοδύναμος με τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης ότι οι b_1 και b_C είναι μηδενικοί. Με τον παραπάνω έλεγχο εξακριβώνουμε τη σημαντικότητα των συνολικών αποκρίσεων. Εφόσον αυτός ο έλεγχος δεν αφορά σε κάποια συγκεκριμένη συνθήκη (ή συμμεταβλητή), δηλώνεται με τον όρο «τεστ πολλαπλής χρήσεως/εφαρμογής» (omnibus test). Σημειώνουμε πως σε αντίθεση με τη χρήση του όρου 'omnibus' αναφορικά με τεστ τα οποία σχετίζονται με όλη την εικόνα (π.χ. η gamma-2 του Fox et al 1988 [44]), εδώ ο όρος 'omnibus' χρησιμοποιείται με την έννοια της μονομεταβλητής για ένα συγκεκριμένο voxel. Αυτή η χρήση του 'omnibus' προτιμάται διότι ο εντοπισμός μιας σημαντικής τοπικής απόκρισης αποτελεί μια ισχυρή επιβεβαίωση ότι υπάρχει ενεργοποίηση κάπου στην εικόνα.

Η μηδενική υπόθεση ότι οι αποκρίσεις που ενσωματώνονται στους G_1 και G_C δεν είναι ιδιαίτερης σημασίας μπορεί να επαληθευθεί με τον παρακάτω τρόπο. Το άθροισμα των τετραγώνων και των γινομένων του σφάλματος $R(\Omega)$ μπορεί να προκύψει από τη διαφορά μεταξύ των πραγματικών και εκτιμώμενων τιμών του X (Ω είναι η εναλλακτική υπόθεση για την μηδενική υπόθεση και περιλαμβάνει τις αποκρίσεις ενδιαφέροντος):

$$R(\Omega) = (X - G.b)^T (X - G.b) \quad (3.6)$$

Το ερωτ-άθροισμα $R(\Omega_0)$ των τετραγώνων και γινομένων υπό τη μηδενική υπόθεση (π.χ. μετά την αγνόηση των αποκρίσεων ενδιαφέροντος - G_1 και G_C -) δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$R(\Omega_0) = (X - [H_1 | H_C] \cdot [g_1^T | g_C^T]^T)^T \cdot (X - [H_1 | H_C] \cdot [g_1^T | g_C^T]^T) \quad (3.7)$$

Προφανώς αν οι H_1 και H_C δεν υπάρχουν, το άθροισμα των τετραγώνων και των γινομένων της μεταβλητής απόκρισης ($X^T X$) απλά μειώνεται. Σε αυτό το σημείο μπορούμε να προχωρήσουμε επιλέγοντας μεταξύ δύο κατευθύνσεων:

(i) Η πρώτη κατεύθυνση είναι να ελέγξουμε την πολλαπλή/ολόπλευρη (omnibus) σημαντικότητα όλων των αποκρίσεων ενδιαφέροντος πάνω σε όλα τα voxel. Αυτό θα αντιστοιχούσε σε μια πολυμεταβλητή ανάλυση μεταβλητότητας και συμμεταβλητότητας (MANOVA ή MANCOVA). Αν και πολλές καθιερωμένες μελέτες χειρίζονται τις MANOVA και MANCOVA χωριστά, δεν υπάρχει διάκριση στα πλαίσια της παρούσας ανάλυσης.

(ii) Η δεύτερη προσέγγιση είναι να ελέγξουμε την πολλαπλή (omnibus) σημαντικότητα των αποκρίσεων ενδιαφέροντος υπό μονομεταβλητή έννοια για κάθε voxel (ANOVA ή ANCOVA για κάθε voxel).

Για τη δεύτερη προσέγγιση εφαρμόζεται στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση και διατηρείται η τοπικότητα του ελέγχου πολλαπλής χρήσεως με κόστος το ενδεχόμενο να μην έχουμε τη δυνατότητα να επεκτείνουμε την εφαρμογή του ελέγχου αυτού σε όλο τον εγκέφαλο (όπως για παράδειγμα μπορεί να συμβεί σε έναν πολυμεταβλητό έλεγχο πολλαπλής χρήσεως). Η

πολυμεταβλητή σημαντικότητα πολλαπλής εφαρμογής (omnibus) μπορεί να ελεγχθεί με μια μόνο στατιστική μέθοδο, για παράδειγμα:

$$\Lambda = | R(\Omega) | / | R(\Omega_0) | \quad (3.8)$$

όπου Λ είναι στατιστική του Wilk (γνωστή και ως Wilk's Lambda).

Μια ειδική περίπτωση του αυτού του τεστ είναι το τεστ Hotelling T^2 (βλ. Chatfield and Collins 1980 [45]). Πάντως εδώ υπάρχει ένα προβληματικό σημείο. Συγκεκριμένα, οι $R(\Omega)$ και $R(\Omega_0)$ είναι και οι δύο ξεχωριστοί και ιδιότυποι. Αυτό σημαίνει ότι ο Λ δεν ορίζεται. Ουσιαστικά το παραπάνω είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι έχουμε περισσότερα voxels από ότι τομές. Αυτός επίσης είναι ένας λόγος που η στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση υιοθετεί μια μαζική μονομεταβλητή προσέγγιση. Συγκεκριμένα, εφαρμόζεται μαζική μονομεταβλητή ανάλυση εν παραλλήλω σε κάθε voxel. Για κάθε voxel j η εξίσωση (3.8), μετά από κατάλληλους μετασχηματισμούς, μειώνεται στον μονομεταβλητό λόγο των διασπορών (βλ. Chatfield and Collins 1980 για λεπτομέρειες [45]):

$$F_j = (r/[r_0 - r]) \cdot [R_j(\Omega_0) - R_j(\Omega)] / R_j(\Omega) \quad (3.9)$$

όπου $R_j(\Omega)$ αντιστοιχεί στο j -οστό στοιχείο στην κύρια διαγώνιο του $R(\Omega)$ και ομοίως ισχύει για τον $R_j(\Omega_0)$. Ο F_j κατανέμεται σύμφωνα με την κατανομή F με βαθμούς ελευθερίας $r_0 - r$ και r . Γενικά:

$$r = I - \text{rank}(G)$$

και $r_0 = I - \text{rank}([H_1 | H_C])$ όπου I είναι ο ολικός αριθμός των τομών.

Αν τα δεδομένα έχουν διορθωθεί κατά τη μέση τιμή ενώ ο H_1 δεν έχει διορθωθεί, τότε είναι αναγκαίο να αποσυρθεί ένας παραπάνω βαθμός ελευθερίας από το r_0 . Ο F_j μπορεί να παρουσιαστεί σαν μια εικόνα για τη δημιουργία μιας SPM{F} (δηλ. Στατιστικής Παραμετρικής Χαρτογράφησης), η οποία θα ελέγχει άμεσα τη συνολική σημαντικότητα/συμβολή όλων των

ενεργοποιήσεων που έχουν αναδειχθεί ως ενδιαφέρουσες. Στην πράξη οι SPM{F} σπάνια εφαρμόζονται ως άμεσοι έλεγχοι υποθέσεων αλλά αυτή η μορφή ελέγχου «πολλαπλής χρήσεως» (omnibus) είναι πολύ χρήσιμη για την εκλογή υποομάδων voxels, τα οποία χρησιμοποιούνται για περαιτέρω ανάλυση (π.χ. όπως η ανάλυση κυρίων συνιστωσών, Principal Component Analysis ή η αποδόμηση μοναδικών τιμών, βλ. Friston et al 1993 [46]).

3.4.4 Στατιστικά Συμπεράσματα – Συγκεκριμένες ενεργοποιήσεις σε κάθε voxel

Στην ακριβώς προηγούμενη ενότητα ο λόγος F της διασποράς χρησιμοποιήθηκε για να εξαχθούν μερικά συμπεράσματα για τις ενεργοποιήσεις υπό όλες τις συνθήκες και για όλες τις συμμεταβλητές ενδιαφέροντος. Σε αυτή την ενότητα εξετάζεται η σημαντικότητα των συγκεκριμένων ενεργοποιήσεων. Αυτό πραγματοποιείται με t-στατιστική χρησιμοποιώντας γραμμικές συνθέσεις ή αντιθέσεις των παραμετρικών υπολογισμών $b_j = [b_{1j}, b_{2j}, \dots]^T$. Για παράδειγμα αν θέλουμε να ελέγξουμε την ύπαρξη ενεργοποίησης μεταξύ δύο συνθηκών, τότε θα χρησιμοποιήσουμε την αντίθεση:

$$c = [-1 \ 1 \ 0 \ 0 \ \dots]$$

Η σημασία μιας συγκεκριμένης γραμμικής σύνθεσης ενεργοποιήσεων στο voxel j ελέγχεται με:

$$t_j = c \cdot b_j / \varepsilon_j \quad (3.10)$$

όπου το τυπικό λάθος για το voxel $j = \sigma^2 j$ υπολογίζεται με το ε_j^2 (κατά την εξίσωση (3.3)):

$$\varepsilon_j^2 = (R_j(\Omega) / r) c \cdot (G^T G)^{-1} \cdot c^T \quad (3.11)$$

Ο t_j έχει την κατανομή t του Student με βαθμούς ελευθερίας r. Όταν παρουσιάζεται σαν εικόνα, ο t_j συνιστά μια στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση SPM{t} και αναπαριστά μια χωρικά εκτεταμένη στατιστική διαδικασία, η οποία αντανακλά άμεσα τη σημαντικότητα των ενεργοποιήσεων που «υπαγορεύει» η αντίθεση c. Η μέθοδος της t-στατιστικής επιλέγεται στην παρούσα εργασία για τον εντοπισμό ενεργοποιήσεων σε επίπεδο voxel, σε επίπεδο cluster και σε επίπεδο ομάδας-set (τμημάτων του χώρου). Στις επόμενες ενότητες (3.4.5-3.4.7) καλύπτεται το

θεωρητικό υπόβαθρο των προσεγγίσεων που εφαρμόζουμε στην ανάλυση των δεδομένων του πειράματός μας ώστε να εντοπιστούν: συγκεκριμένες ενεργοποιήσεις σε ολόκληρη τη ΣΠΧ, η πιθανότητα εύρεσης voxels με σήμα πάνω από ένα συγκεκριμένο κατώφλι και η πιθανότητα εύρεσης περιοχών με μέγεθος πάνω από ένα συγκεκριμένο κατώφλι.

3.4.5 Στατιστικά συμπεράσματα - Συγκεκριμένες ενεργοποιήσεις σε ολόκληρη τη ΣΠΧ (Στατιστική Παραμετρική Χαρτογράφηση- SPM)

Σε αυτή την ενότητα προσεγγίζουμε το πρόβλημα της ερμηνείας της ΣΠΧ (Στατιστικής Παραμετρικής Χαρτογράφησης- 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 της 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:

- (i) Ένα κρίσιμο ύψος (σήματος), το οποίο πρέπει να φτάσει η περιοχή για να θεωρηθεί σημαντική ή
- (ii) Ένα κρίσιμο μέγεθος (έκταση), άνωθεν κάποιου κατωφλίου, το οποίο πρέπει να υπερβεί μια περιοχή για να θεωρηθεί σημαντική.

Ένας άλλος τρόπος για να δούμε αυτές τις προσεγγίσεις είναι να θεωρήσουμε ότι ένας τοπικός εντοπισμός της ΣΠΧ – SPM (π.χ. μια συνδεδεμένη ή παρακείμενη υποομάδα voxels άνωθεν κάποιου κατωφλίου) μπορεί να χαρακτηριστεί a) από την μέγιστη τιμή του (Z) ή b) από το μέγεθός του (θεωρώντας n τον αριθμό των voxels που συνιστούν την περιοχή). Και οι δύο αυτοί απλοί χαρακτηρισμοί έχουν μια σχετική πιθανότητα να ισχύουν τυχαία σε όλο τον χώρο της 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, η 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 (Worsley et al 1993 [47],[48], Worsley 1994 [49]). Εντούτοις, δεν ισχύει ακόμη το ίδιο για την n_{max} , δηλαδή το μέγεθος της μεγαλύτερης περιοχής.

3.4.6 Η τιμή p (p-value) με βάση το Z, τη μεγαλύτερη τιμή σήματος στην περιοχή

Η πιθανότητα να πάρουμε τουλάχιστον ένα voxel με μια τιμή Z με ενδεικτικό ύψος u ή περισσότερο, σε μια δοσμένη ΣΠΧ ($SPM\{Z\}$) όγκου S [$P_S(Z>u)$] είναι ίδια με την πιθανότητα η μεγαλύτερη τιμή Z να είναι μεγαλύτερη από u [$P(Z_{max} > u)$]. Επίσης είναι ίδια με την πιθανότητα να βρεθεί τουλάχιστον μια περιοχή άνωθεν του u. Η κεντρική ιδέα εδώ βασίζεται στο γεγονός ότι η πιθανότητα να πάρουμε τουλάχιστον μια περιοχή άνωθεν του u και ο αναμενόμενος αριθμός περιοχών τείνουν να εξισωθούν (σε υψηλές τιμές του u).

$$[P_S(Z>u)] = P(Z_{max} > u) = P(m \geq 1) \leq E\{m\} \quad (3.12)$$

όπου m είναι ο αριθμός των περιοχών.

Το πρόβλημα επομένως περιορίστηκε στην εύρεση του αναμενόμενου αριθμού των εστιών στο u. Παρουσιάστηκε μια ανάλυση από τον Friston et al, 1991 [50], η οποία έδειξε πώς αυτό το ζητούμενο μπορούσε να ικανοποιηθεί χρησιμοποιώντας την θεωρία των Γκαουσιανών πεδίων. Η ανάλυση υπολόγιζε εστίες ενεργοποίησης με ελλειψοειδείς περιοχές (άνωθεν του κατωφλίου). Κατά συνέπεια το χαρακτηριστικό του Euler (ο αριθμός των βόλων μείον τον αριθμό των οπών) προτάθηκε ως μια προσέγγιση του αριθμού των εστιών. Το χαρακτηριστικό του Euler εγκαινιάστηκε ως μέθοδος σε μια σημαντική δημοσίευση του Worsley et al 1992 [42] η

οποία καθιέρωσε έναν επίσημο σύνδεσμο μεταξύ της θεωρίας που παρουσιάστηκε στον Friston et al 1991 [50] και της θεωρίας προγενέστερων μελετών σχετικά με τον αναμενόμενο αριθμό μεγίστων (βλ. Adler 1981 [51]). Οι εκφράσεις προέκυψαν με βάση ελλειψοειδείς περιοχές (Friston et al 1991 [50]) και αυτές που βασίστηκαν σε μέγιστα, έδειξαν να έχουν ασυμπτωτικά την ίδια μορφή ενώ διέφεραν κατά ένα παράγοντα $\pi/4$ σε απείρως υψηλά κατώφλια (Worsley et al 1992 [42]). Το σημαντικό σημείο στο οποίο μπορούμε να σταθούμε εδώ, είναι το γεγονός πως είτε χρησιμοποιούμε τον αριθμό των εστιών, είτε το χαρακτηριστικό του Euler, είτε τον αριθμό των μεγίστων, προκύπτουν πάντα πολύ συνεπή και συμβατά μεταξύ τους αποτελέσματα. Σε υψηλά κατώφλια τόσο ο αριθμός των περιοχών, όσο και ο αριθμός των μεγίστων καθώς και το χαρακτηριστικό του Euler τείνουν στην ίδια τιμή. Το χαρακτηριστικό του Euler επιδέχεται περισσότερο τη στατιστική ανάλυση από ότι οι παλιότερες διατυπώσεις. Έχει οδηγήσει σε προεκτάσεις στο $SPM\{t\}$ και $SPM\{F\}$ (Worsley et al 1993a [47], Worsley 1994 [48]). Για απλότητα εδώ θα δουλέψουμε με τον αριθμό των μεγίστων (Hasofer 1978 [52]):

$$P(Z_{\max} > u) \leq E\{m\} \approx S(2\pi)^{-(D+1)/2} W^{-D} u^{D-1} e^{-u^2/2} \quad (3.13)$$

Το W είναι ένα μέτρο εξομάλυνσης και σχετίζεται με το ολικό πλάτος στο μισό του μεγίστου της ανάλυσης της ΣΠΧ (SPM). Χρησιμοποιείται η συντομογραφία FWHM. Ο W είναι αντίστροφα σχετιζόμενος με τον αριθμό των «στοιχείων ανάλυσης» ή αλλιώς Resels (R) (από το 'resolution elements') τα οποία αντιστοιχούν στο συνολικό όγκο (S) της δισδιάστατης ΣΠΧ (SPM). Έχουμε:

$$R = S/FWHM^D$$

Στην πράξη ο W μπορεί να προσδιοριστεί κατευθείαν από το FWHM αν είναι γνωστό όταν $W = FWHM/\sqrt{(4\log_e 2)}$ ή μπορεί να υπολογιστεί post hoc χρησιμοποιώντας την μετρούμενη διασπορά των πρώτων μερικών παραγώγων του $SPM\{Z\}$:

$$W = \prod_{i=1}^D \text{Var} \{ \partial SPM\{Z\} / \partial x_i \}^{-1/(2D)} \quad (3.14)$$

βλ. Friston et al 1991 [50] και Worsley et al 1992 [42] για περισσότερες λεπτομέρειες.

3.4.7 Η τιμή p (p -value) με βάση το n , το μέγεθος της περιοχής

Η πιθανότητα να πάρουμε μια ή περισσότερες περιοχές με ενδεικτικό μέγεθος k ή περισσότερο σε μια δοσμένη ΣΠΧ ($SPM\{Z\}$) με κατώφλι το u ($SPM_u\{Z\}$) και με όγκο S , [$P_S(n>k)$], είναι ίδια με την πιθανότητα η μεγαλύτερη περιοχή να αποτελείται από k ή περισσότερα voxels [$P(n_{max}>k)$]. Οι εκφράσεις για αυτή την πιθανότητα βασίζονται σε έναν αριθμό ήδη γνωστών προσεγγίσεων κατανομής και στην εικασία ότι το $n^{2/D}$ έχει εκθετική κατανομή (με όριο τα υψηλά κατώφλια) (Nosko 1969, 1970 [53],[54]; Adler 1981 [51]). Υποθέτοντας ότι αυτή η μορφή για $P(n = x)$ είναι ασυμπτωτικά σωστή προσδιορίζουμε (σύμφωνα με Friston et al 1994 [40]) τις παραμέτρους της κατανομής με αναφορά τα γνωστά της σημεία. Αποδεικνύεται ότι:

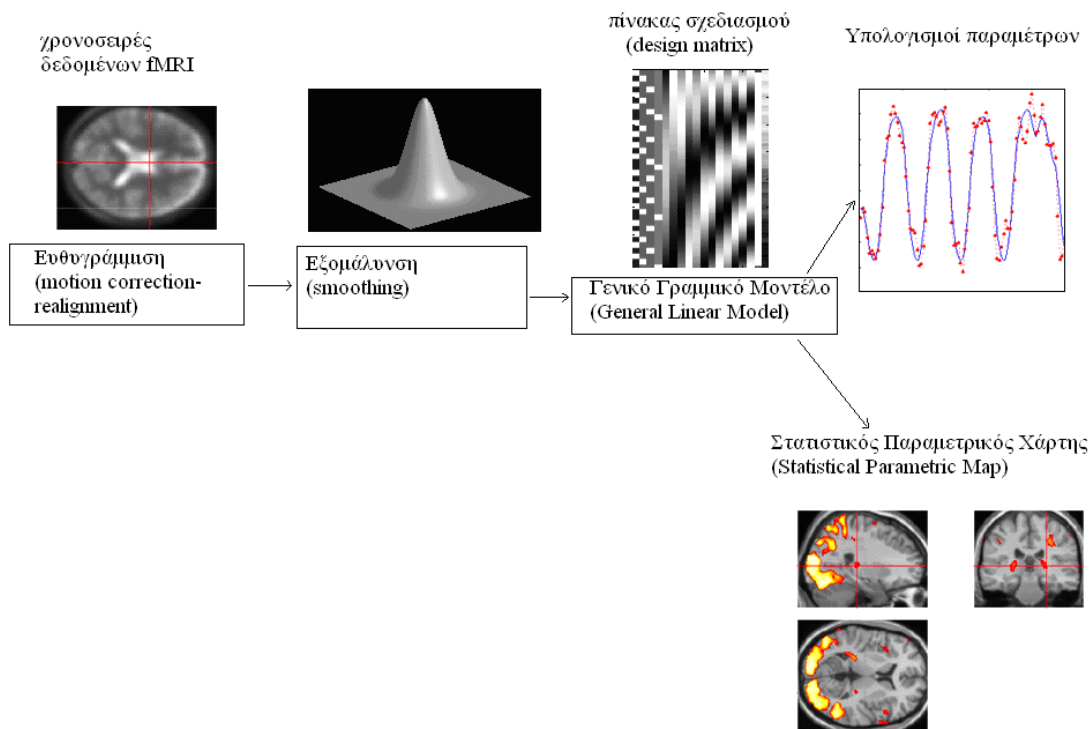
$$P_S(n>k) = P(n_{max} \geq k) = 1 - \exp(-E\{m\} \cdot e^{-\beta k^{2/D}}) \quad (3.15)$$

$$\text{όπου } \beta = [\Gamma(D/2 + 1) \cdot E\{m\} / S \cdot \Phi(-u)]^{2/D} \quad (3.16)$$

Η $\Phi(-u)$ είναι η συνάρτηση σφάλματος (ολοκλήρωμα της μονάδας Γκαουσιανής κατανομής) που υπολογίζεται στο κατώφλι που επιλέχθηκε ($-u$). Η εξίσωση (14) δίνει μια εκτίμηση της πιθανότητας εύρεσης τουλάχιστον μιας περιοχής με k ή περισσότερα voxels σε μια ΣΠΧ : $SPM_u\{Z\}$. Σημειώνουμε ότι το u (το κατώφλι) μπορεί να επιλεγεί. Το ιδανικό κατώφλι πρέπει να μεγιστοποιεί την ευαισθησία. Έχει παρουσιαστεί σε παλιότερη δημοσίευση (Friston et al 1994 [40]) μια προσεγγιστική έκφραση για την ευαισθησία σε ένα τυχαίο σήμα. Συγκεκριμένα καταδείχθηκε το πώς η ευαισθησία ή η ισχύς εξαρτάται από μια αλληλεπίδραση μεταξύ του σχήματος του σήματος και του κατωφλίου που χρησιμοποιείται. Τα αποτελέσματα της εν λόγω δημοσίευσης έδειξαν ότι τα χαμηλά κατώφλια είναι πιο ισχυρά/αποτελεσματικά για την ανάδειξη των εστιών ενεργοποίησης που είναι μεγαλύτερες από το FWHM της απεικονιστικής τεχνικής. Δεδομένου ότι όλα τα σήματα -που δεν υπόκεινται σε μερικές ενεργοποιήσεις του συνολικού χώρου- εμφανίζονται σε δομές που ικανοποιούν αυτόν τον περιορισμό, μπορούμε να αναμένουμε ότι τα χαμηλά κατώφλια θα είναι γενικά πιο ισχυρά/αποτελεσματικά για την επεξεργασία μας. Από την άλλη πλευρά, αν το FWHM είναι μεγαλύτερο από μερικές έστω εστιακές ενεργοποιήσεις, τότε η ανάδειξη σημαντικών ενεργοποιήσεων με βάση μεγαλύτερο ύψος κατωφλίων είναι πιο αποτελεσματική.

3.5 Σύνοψη επεξεργασίας δεδομένων πειράματος *Finger-Thumb-Tapping: Εφαρμογή*

Με βάση το παραπάνω θεωρητικό υπόβαθρο εφαρμόζεται η παρακάτω διαγραμματικά παρουσιασμένη επεξεργασία στα δεδομένα του πειράματος finger-thumb tapping:



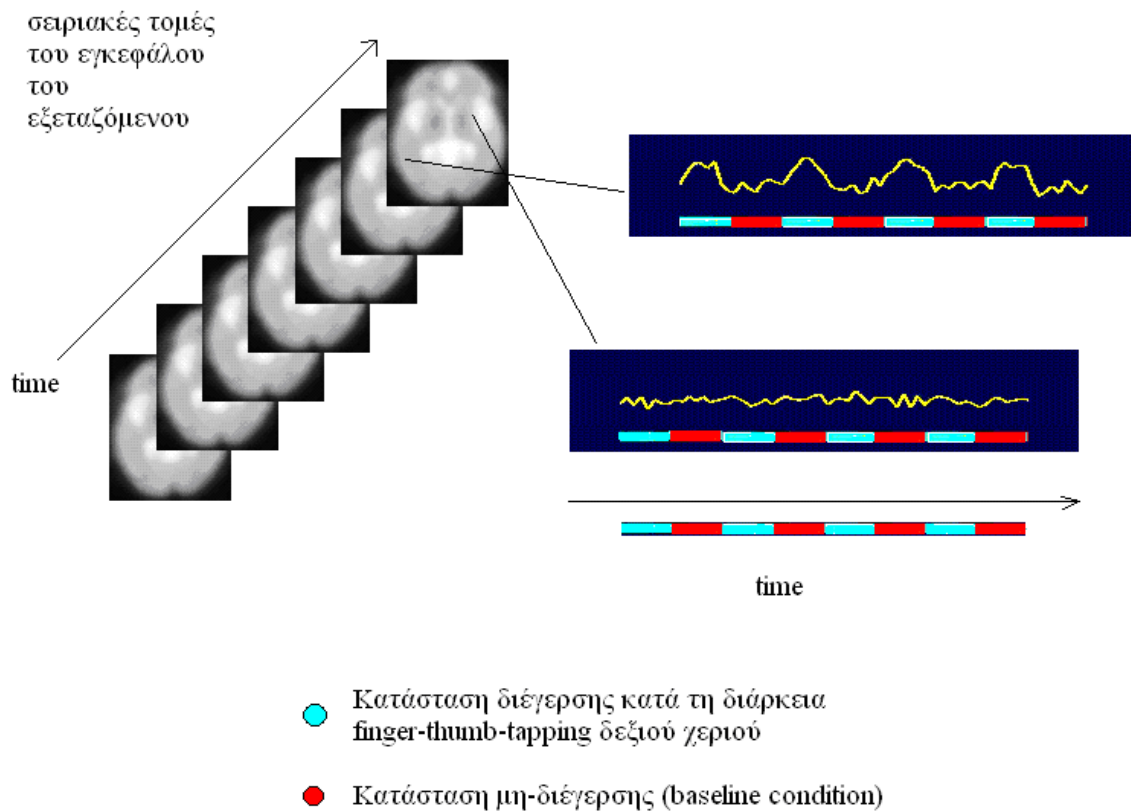
Εικόνα 3.2: Βήματα επεξεργασίας δεδομένων πειράματος fMRI.

Συνολικά, το τμήμα της στατιστικής επεξεργασίας [31], του οποίου η θεωρία και φιλοσοφία αναπτύχθηκε εκτενώς στις προηγούμενες ενότητες, βασίζεται στις παρακάτω γενικές αρχές:

- (i) Χρησιμοποιείται ένα μοντέλο (Γενικό Γραμμικό Μοντέλο) το οποίο συνοψίζει τα δεδομένα σε μερικές παραμέτρους, συναφείς με το πείραμά μας.
- (ii) Το εν λόγω μοντέλο αποτελείται από μια ομάδα υποθέσεων σχετικά με το πώς η BOLD-δραστηριότητα μπορεί να αλλάξει σε συνάρτηση με τις ορισμένες φάσεις του πειράματος [55],[56].

(iii) Χρησιμοποιούνται στατιστικές μέθοδοι αντιθέσεων [57], 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).

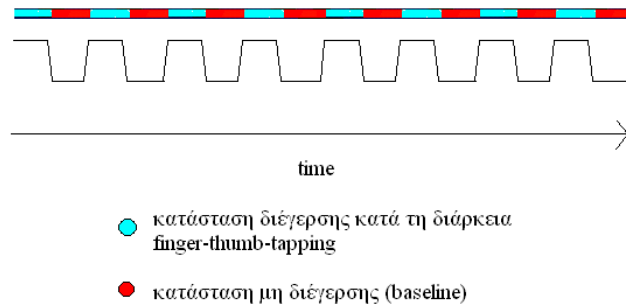
(iv) Οι μέθοδοι αυτές μπορεί να είναι t- ή F-contrasts, ανάλογα με τη φύση των ερωτήσεων χαρακτηρισμού. Στην προκειμένη περίπτωση η βασική ερώτηση προς απάντηση είναι αν μπορούν να εντοπιστούν voxel, τα οποία παρουσιάζουν ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια των φάσεων χτυπήματος δακτύλων-αντίχειρα του εξεταζόμενου. Η ερώτηση αυτή μπορεί να απαντηθεί με την εφαρμογή μιας απλής t- αντίθεσης (t-contrast) και αυτή είναι η επιλογή που κάνουμε στην παρούσα εργασία στα πλαίσια της στατιστικής επεξεργασίας [58].



Εικόνα 3.3: Τα δεδομένα: Ομάδες χρονικών σειρών σήματος BOLD με αντιστοίχιση σε περιοχές που παρουσιάζουν διέγερση ή μη-διέγερση.

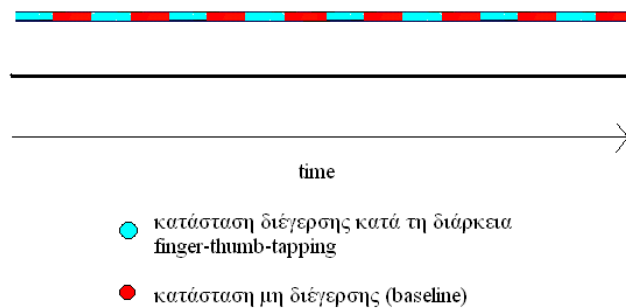
Στα πλαίσια της περιγραφής του μοντέλου γίνονται οι εξής υποθέσεις για τις χρονικές σειρές τομών:

A) Ένα voxel που σχετίζεται με το χτύπημα δαχτύλων-αντίχειρα μπορεί να δίνει μια χρονική σειρά, η οποία παρουσιάζει την παρακάτω εμφάνιση:



Εικόνα 3.4: Χρονοσειρά voxel που σχετίζεται με ενεργοποίηση.

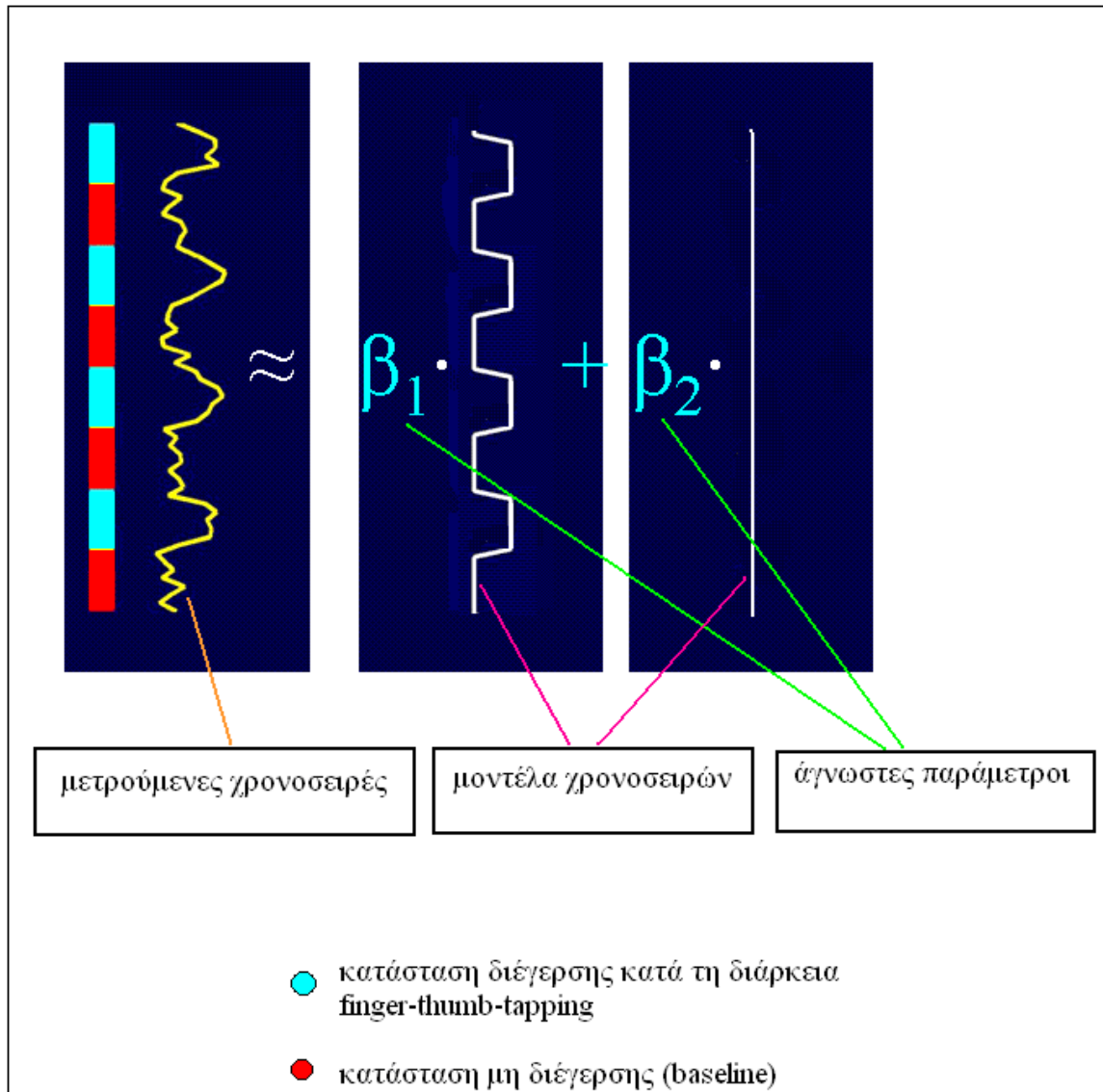
B) Ένα voxel που δεν σχετίζεται με το χτύπημα δαχτύλων-αντίχειρα μπορεί να δίνει μια χρονική σειρά η οποία παρουσιάζει την παρακάτω εμφάνιση:



Εικόνα 3.5: Χρονοσειρά voxel που δεν σχετίζεται με ενεργοποίηση.

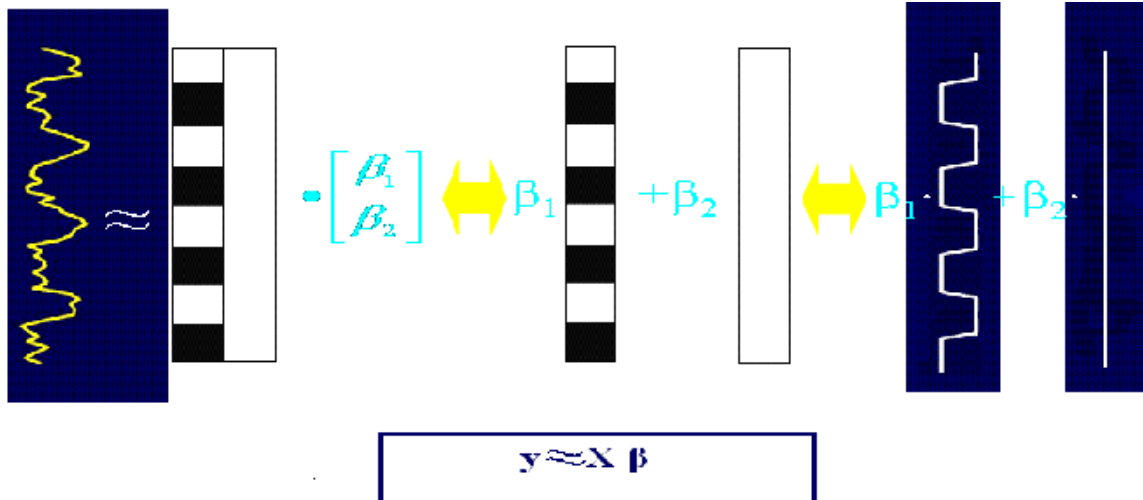
Για ένα δεδομένο voxel (συγκεκριμένα, για τη χρονοσειρά σήματος στην οποία αυτό αντιστοιχεί) γίνεται απόπειρα μοντελοποίησής του αντιμετωπίζοντάς το σαν γραμμικό συνδυασμό των υποθετικών χρονοσειρών του όπως αυτές παρουσιάστηκαν προηγουμένως. Συγκεκριμένα, ο X (πίνακας συλλεχθέντων δεδομένων) εξισώνεται με το γινόμενο του πίνακα

σχεδιασμού G και του πίνακα παραμέτρων $\beta = [\beta_1 | \beta_2 | , \dots , | \beta_j]$. Σύμφωνα λοιπόν, με την απλοποιημένη μοντελοποίηση μέσω υπέρθεσης των χρονοσειρών της Εικόνας 3.4 και της Εικόνας 3.5 προκύπτει η παρακάτω παραστατική μορφή εφαρμογής του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου:



Εικόνα 3.6: Διαμόρφωση μοντέλου με γραμμικό συνδυασμό χρονοσειρών.

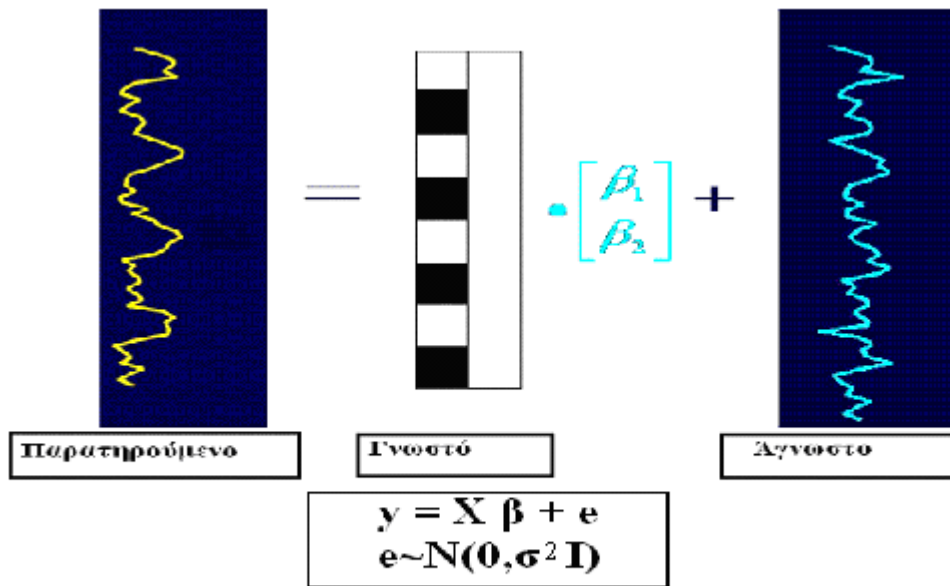
Συνήθως στην παράσταση των αντιθέσεων των χρονοσειρών συναντάμε το μοντέλο στην παρακάτω μορφή:



- κατάσταση διέγερσης κατά τη διάρκεια finger-thumb-tapping
- κατάσταση μη-διέγερσης (baseline)

Εικόνα 3.7: Διαμόρφωση μοντέλου με γραμμικό συνδυασμό χρονοσειρών.

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.



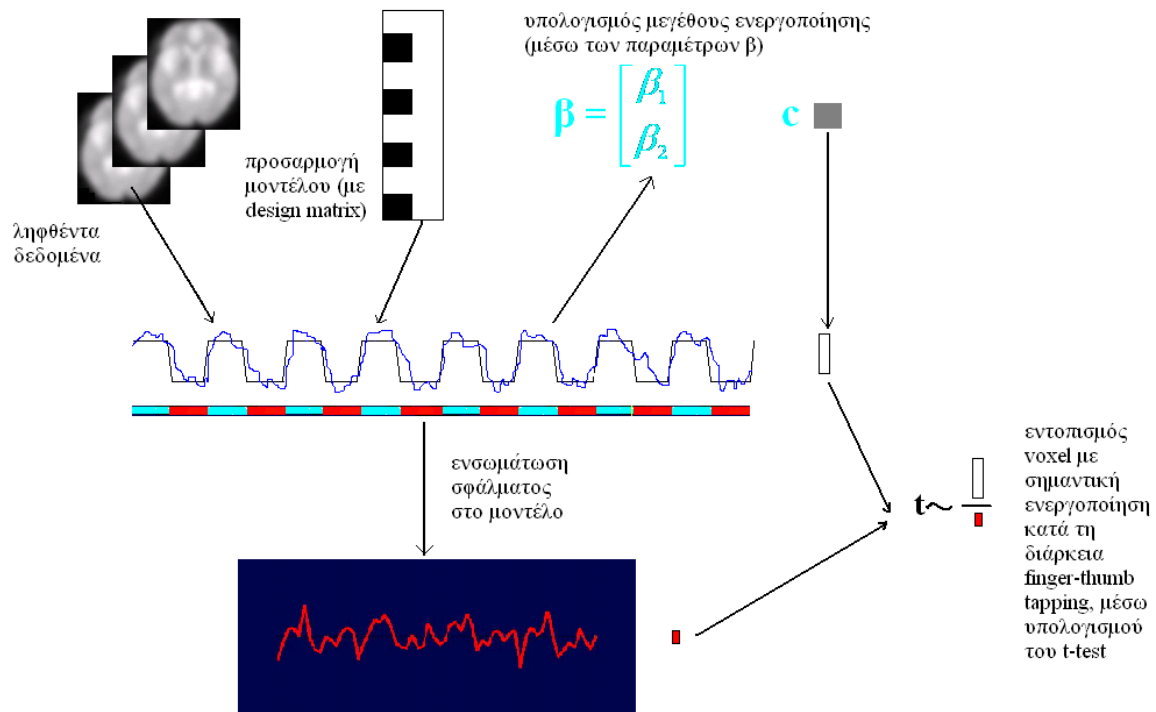
- κατάσταση διέγερσης κατά τη διάρκεια finger-thumb-tapping
- κατάσταση μη-διέγερσης (baseline)

Εικόνα 3.8: Διαμόρφωση μοντέλου με γραμμικό συνδυασμό χρονοσειρών και σφάλματος $e \sim N(0, \sigma^2 I)$.

Η ενσωμάτωση της συνιστώσας του σφάλματος στο παραπάνω μοντέλο είναι αναγκαία για τον εντοπισμό συγκεκριμένων voxel που παρουσιάζουν ενεργοποίηση. Συγκεκριμένα αναζητούμε **a) μακροχρόνιες** σειρές με **b) εκτεταμένη** διέγερση και **c) μικρό** σφάλμα. Οι σειρές αυτές εντοπίζονται με τη βοήθεια των αντιθέσεων t (t -contrasts), οι οποίες υπολογίζονται μέσω των εξισώσεων (3.10), (3.11), (3.6).

Ουσιαστικά στην εξίσωση (3.10), $t_j = c \cdot b_j / \varepsilon_j$: ο αριθμητής αντανακλά το μέγεθος ενεργοποίησης (αντίθεση υπολογισμένων παραμέτρων β_j) και ο παρανομαστής την αβεβαιότητα του μεγέθους ενεργοποίησης (υπολογισμένη τυπική απόκλιση). Ο t_j έχει την κατανομή t του Student με βαθμούς ελευθερίας r . Όταν παρουσιάζεται ως εικόνα, ο t_j συνιστά μια στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση $SPM\{t\}$ και αναπαριστά μια χωρικά εκτεταμένη στατιστική διαδικασία, η οποία αντανακλά άμεσα τη σημαντικότητα των ενεργοποιήσεων που «παγορεύει» η αντίθεση c . Η τελευταία λαμβάνεται $c = [-1 \ 1 \ 0 \ 0 \ \dots]$ για τον έλεγχο της ύπαρξης ενεργοποίησης μεταξύ δύο συνθηκών: finger-thumb tapping και ηρεμίας. Η μέθοδος της t -στατιστικής επιλέγεται στην παρούσα εργασία για τον εντοπισμό ενεργοποιήσεων σε επίπεδο voxel, σε επίπεδο cluster και σε επίπεδο ομάδας-set (τμημάτων του χώρου). Στην εξίσωση (3.11) ο $R_j(\Omega)$ αντιστοιχεί στο j -οστό στοιχείο στην κύρια διαγώνιο του $R(\Omega)$. Στην (3.6) ο $R(\Omega)$ αποτελεί άθροισμα των τετραγώνων και των γινομένων του σφάλματος και μπορεί να προκύψει από τη διαφορά μεταξύ των πραγματικών και εκτιμώμενων τιμών του X . Ουσιαστικά $(R_j(\Omega)/r) = \sigma^2$ όπου σ αντανακλά το σφάλμα.

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 voxel που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη ενεργοποίηση κατά την περίοδο χτυπήματος δαχτύλων-αντίχειρα του εξεταζόμενου. 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. 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 3.9: Υπολογισμός t-αντιθέσεων στο ΓΓΜ.

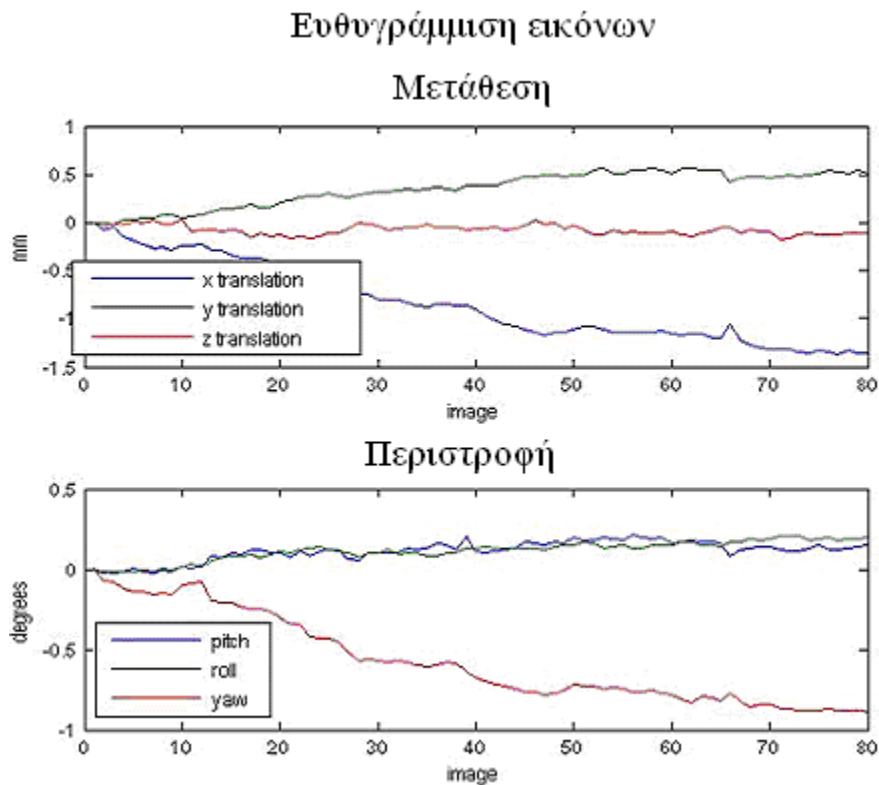
Σε αυτό το σημείο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της επεξεργασίας δεδομένων του πειράματος finger-thumb tapping σε μορφή πινάκων ή εικόνων υπέρθεσης ανατομικής και λειτουργικής πληροφορίας στον εγκέφαλο. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα η διαδικασία χτυπήματος δαχτύλων δεξιού χεριού ανέδειξε ενεργοποίηση κυρίως στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου ενώ το αντίστροφο παρατηρήθηκε στη διαδικασία χτυπήματος δαχτύλων αριστερού χεριού (αναδείχθηκε ενεργοποίηση κυρίως στο δεξί ημισφαίριο). Η λειτουργική αυτή πληροφορία προέκυψε και στους δύο εξεταζόμενους (αριστερόχειρα και δεξιόχειρα) με μερικές διαφοροποιήσεις, οι οποίες στο τέλος της ενότητας (3.7 Συμπεράσματα) σχολιάζονται και συγκρίνονται με αντίστοιχες καταγεγραμμένες διαφοροποιήσεις σε σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται κάποιες διαφορές όχι τόσο στην τοποθεσία όσο στην έκταση της εντοπιζόμενης διέγερσης μεταξύ αριστερόχειρα και δεξιόχειρα εθελοντή μάρτυρα.

Ενδεικτικά, παρακάτω ακολουθούμε την πορεία προ-επεξεργασίας και ανάλυσης των εικόνων του αριστερόχειρα εθελοντή μάρτυρα κατά τη διάρκεια εναλλαγής συνθηκών-διέγερσης (χτύπημα δαχτύλων δεξιού χεριού) και συνθηκών-ελέγχου (baseline condition).

3.5.1 Χωρική προ-επεξεργασία (Spatial pre-processing)

3.5.1.1 Ευθυγράμμιση (Realignment)

Στο κομμάτι αυτό της επεξεργασίας ευθυγραμμίζεται η χρονοσειρά των 80 εικόνων (καθεμιάς πειραματικής φάσης-δεξιού ή αριστερού χτυπήματος των δαχτύλων) με χρήση μιας προσέγγισης ελαχίστων τετραγώνων και ένα συμπαγή χωρικό μετασχηματισμό 6 παραμέτρων (rigid body). Επιλέγεται μια αντιπροσωπευτική εικόνα (η πρώτη σε καθεμιά 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 (σε format analyze 7.5) παραλλάσσονται με τέτοιο τρόπο ώστε να αντανακλούν τους νέους σχετικούς προσανατολισμούς των δεδομένων. Οι λεπτομέρειες του μετασχηματισμού παρουσιάζονται στο παρακάτω σχήμα ως διαγράμματα μετάθεσης και περιστροφής:



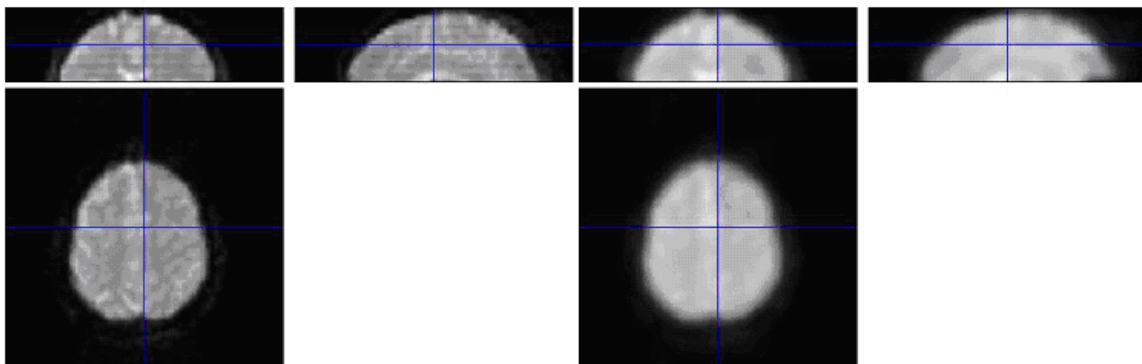
Εικόνα 3.10: Διαγράμματα μετάθεσης και περιστροφής: Λεπτομέρειες μετασχηματισμού ευθυγράμμισης.

3.5.1.2 Εξομάλυνση (Smoothing)

Οι 80 ευθυγραμμισμένες εικόνες εξομαλύνονται με χρήση τρισδιάστατης συνέλιξης με κατάλληλη συνάρτηση εξομάλυνσης. Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 3.3.2, χρησιμοποιείται η

τρειςδιάστατη συνάρτηση Gauss $h(x_1, x_2, x_3) = \prod_{i=1}^3 \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_i} e^{-\frac{x_i^2}{2\sigma_i^2}}$, για τις τιμές των παραμέτρων,

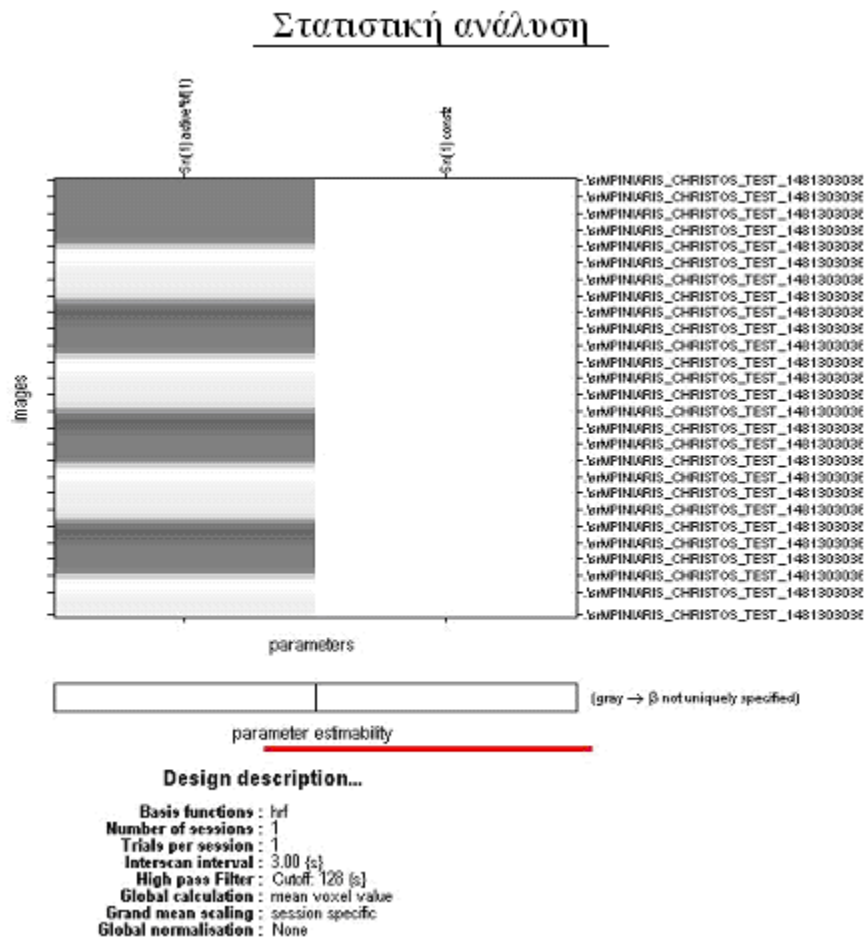
σ_i , της οποίας, χρησιμοποιείται το λεγόμενο πλήρες πλάτος στο μισό του μεγίστου (Full Width at Half Maximum - FWHM) το οποίο ισούται με $2,3548\sigma_i$. Στην παρούσα εργασία επιλέγεται εμπειρικά η ίδια τιμή για το FWHM (8 mm) και για τις τρεις κατευθύνσεις εξομάλυνσης x, y, z. Παρουσιάζονται ορθογωνικές όψεις της 4^{ης} εικόνας πριν την ευθυγράμμιση-εξομάλυνση και μετά από τα δύο αυτά βήματα προ-επεξεργασίας. Στις δύο τριάδες όψεων που παρατίθενται: α) 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), β) η κάτω αριστερά είναι αξονική με το εμπρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου στο πάνω μέρος της και το αριστερό τμήμα του στα αριστερά (σαν να την κοιτάμε από πάνω) και τέλος γ) η πάνω δεξιά είναι οβελιαία με το εμπρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου στα αριστερά και την κορυφή του στο πάνω μέρος της (σαν να την κοιτάμε από τα αριστερά). Σημειώνεται εδώ πως η σάρωση του εγκεφάλου στο πείραμα αφορά στο πάνω μέρος του εγκεφάλου (ξεκινώντας πάνω από το αυτί και φτάνοντας στην κορυφή) όπου αναμένουμε να εντοπίσουμε ενεργοποίηση κατά την κίνηση των δαχτύλων.



Εικόνα 3.11: Δεδομένα στην αρχική τους μορφή και μετά τις διαδικασίες ευθυγράμμισης/εξομάλυνσης.

3.5.1.3 Προσδιορισμός του μοντέλου

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-) και τέλος c) εξακρίβωση των αποτελεσμάτων με χρήση διανυσμάτων αντίθεσης που οδηγεί στη δημιουργία Στατιστικών Παραμετρικών Χαρτών (Statistical Parametric Maps-SPMs).



Εικόνα 3.12: Στατιστική ανάλυση : Πίνακας Σχεδιασμού (Design Matrix).

Ο πίνακας σχεδιασμού (design matrix) ορίζει τον πειραματικό σχεδιασμό και τη φύση του ελέγχου της υπόθεσης που πραγματοποιείται. Όπως παρατηρούμε στην Εικόνα 3.13 διαθέτει μια γραμμή για κάθε σάρωση και μια στήλη για κάθε μετρούμενη τιμή σήματος κατά τη διάρκεια των περιόδων διέγερσης ή συνθηκών ελέγχου (baseline conditions). Οι περίοδοι διέγερσης (χτυπήματος δαχτύλων) αντιστοιχούν σε λευκά διαστήματα, ενώ οι περίοδοι συνθήκης ελέγχου αντιστοιχούν σε γκριζα διαστήματα.

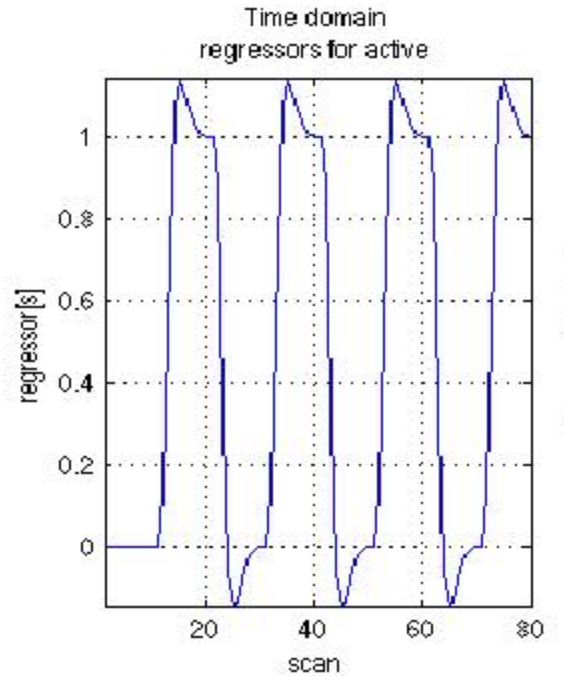
Οι αποκρίσεις του σήματος που μετριοούνται στο πείραμά μας εξαρτώνται από τις εποχές (περιόδους) που περιλαμβάνει ο πειραματικός σχεδιασμός. Μαθηματικά μοντελοποιούνται μέσω της συνέλιξης μιας σειράς δέλτα-συναρτήσεων ή βηματικών συναρτήσεων (οι οποίες υποδεικνύουν την έναρξη των περιόδων διέγερσης) με μια σειρά συναρτήσεων βάσης (basis functions). Αυτές οι συναρτήσεις βάσης μοντελοποιούν την αιμοδυναμική συνέλιξη που εφαρμόζεται από τον εγκέφαλο στις εισόδους (διεγέρσεις) [59]. Αυτή η συνέλιξη μπορεί να είναι πρώτης τάξης ή μια γενικευμένη συνέλιξη που μοντελοποιείται σε επίπεδο δεύτερης τάξης (με τη βοήθεια σειρών Volterra) [60]. 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 [61], 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).

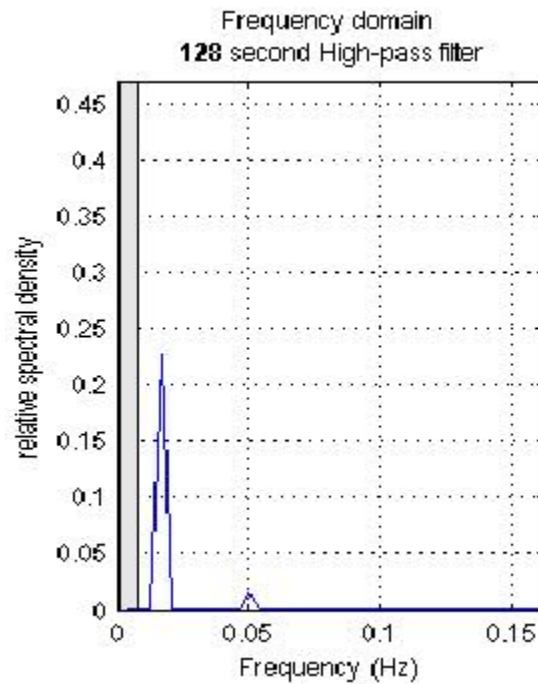
Στην απόπειρα ορισμού του μοντέλου μας επιλέχθηκε ως συνάρτηση βάσης η Κανονική Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης (canonical HRF) [62],[63]. Η επιλογή αυτή είναι χρήσιμη εφόσον θέλουμε να διαχωρίσουμε και να μελετήσουμε ανεξάρτητα τις περιόδους ενεργοποίησης και απουσίας ενεργοποίησης (baseline condition). Αυτό πραγματοποιείται με τη χρήση μιας t-αντίθεσης (t-contrast) με εισόδους +1 (ή και -1) για τις αντίστοιχες κανονικές ανεξάρτητες μεταβλητές.

Ακολουθούν: α) ένα διάγραμμα με τις χρονικές σειρές της ανεξάρτητης μεταβλητής (δηλαδή της μεταβλητής που αντιστοιχεί σε ενεργοποίηση-σήμα BOLD), β) ένα διάγραμμα της ανεξάρτητης μεταβλητής στο πεδίο της συχνότητας και γ) ένα διάγραμμα της συνάρτησης βάσης

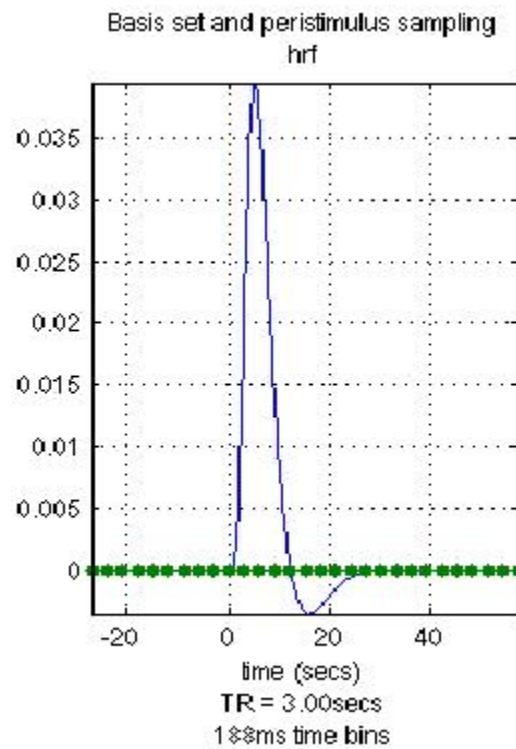
που χρησιμοποιείται για την παράσταση της θεωρούμενης νευρωνικής δραστηριότητας σε επίπεδο αιμοδυναμικής δραστηριότητας.



Εικόνα 3.13: Διαγραμματική παράσταση απόκρισης σήματος BOLD στις συνθήκες διέγερσης ανά περιόδους 10 τομών.



Εικόνα 3.14: Διάγραμμα ανεξάρτητης μεταβλητής στο πεδίο της συχνότητας.



Εικόνα 3.15: Διάγραμμα συνάρτησης βάσης (παράσταση αιμοδυναμικής δραστηριότητας).

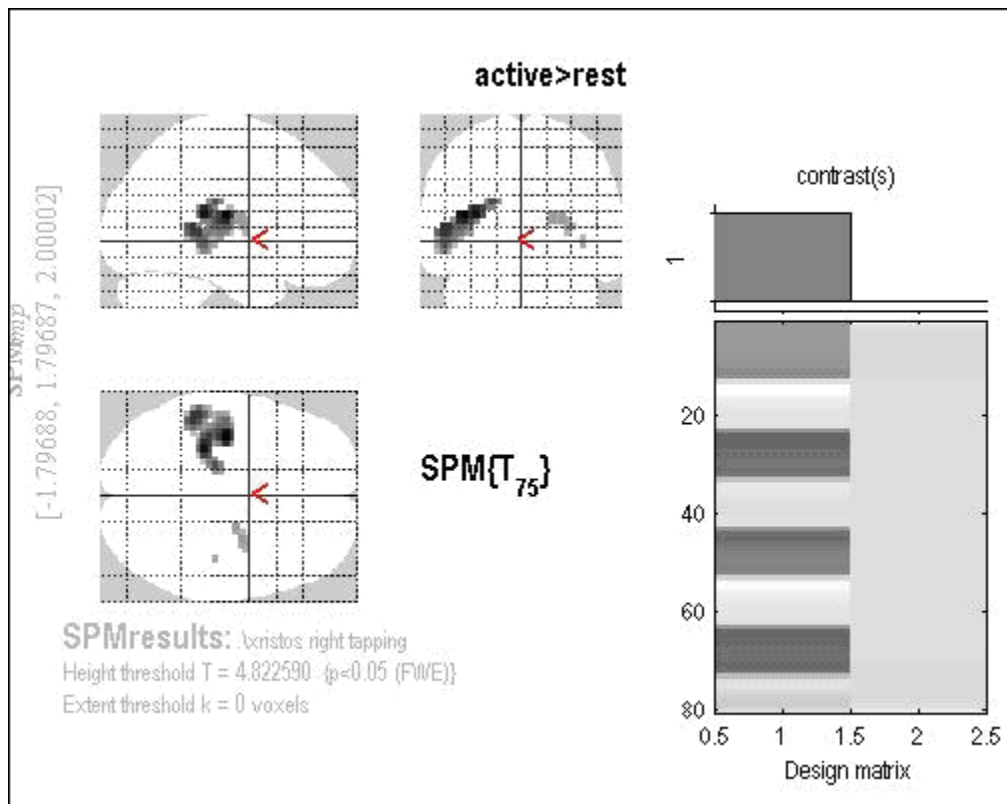
Όπως φαίνεται στο διάγραμμα του πεδίου συχνοτήτων (Εικόνα 3.15), το περιεχόμενο της ανεξάρτητης μεταβλητής βρίσκεται άνωθεν της περιοχής των συχνοτήτων που απομακρύνονται από το υπερπαστό φίλτρο (high pass filter HPF). Αυτή η περιοχή σημαίνεται με γκρι σκίαση.

3.6 Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης

3.6.1 Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες (SPM)

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 τιμή '1' και όνομα 'active>rest'. Από την επιλογή μας προκύπτει ο Στατιστικός Παραμετρικός Χάρτης που ακολουθεί. Παρατηρούμε ότι εντοπίζεται διέγερση σε αναμενόμενη περιοχή του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα παρουσιάζεται ενεργοποίηση του αριστερού ημισφαιρίου στην περιοχή του βασικού κινητικού φλοιού (primary motor cortex).

Στην τριάδα όψεων που παρουσιάζεται παρακάτω (Εικόνα 3.16): α) 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), β) 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 γ) 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). Η ενεργοποίηση εμφανίζεται σε βάθος χώρου, έτσι και η σκιά που διακρίνεται στην πάνω αριστερά όψη αντιστοιχεί σε διέγερση στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου.



Εικόνα 3.16: Στατιστικός Παραμετρικός Χάρτης με πίνακα σχεδιασμού που δείχνει διέγερση του βασικού κινητικού φλοιού (στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου).

Για τον πιο σαφή προσδιορισμό της περιοχής του εγκεφάλου που παρουσιάζει ενεργοποίηση χρειαζόμαστε μια συγκέντρωση των τοπικών μεγίστων των τιμών του σήματος που βρίσκονται πάνω από ένα προκαθορισμένο επίπεδο. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται αυτή η συγκέντρωση σε επίπεδο voxel, cluster και set. Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται τα σημεία με τιμές σήματος άνωθεν ενός προκαθορισμένου ορίου καθώς και απομονωμένα μέγιστα (>8mm

μακριά το ένα από το άλλο) μέσα σε μια περιοχή, με λεπτομέρειες κατοφλίων και χώρου εξερεύνησης κάτωθι τους. Οι στήλες στον πίνακα περιέχουν από τα δεξιά στα αριστερά:

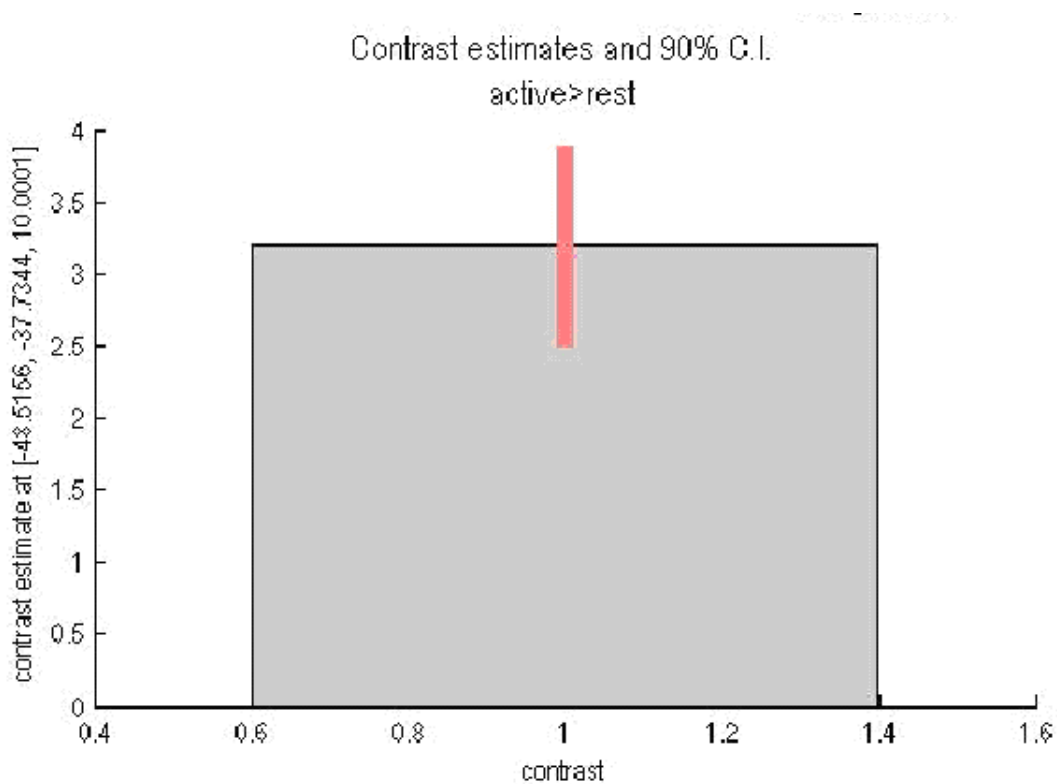
- x, y, z (mm): συντεταγμένες στον χώρο (καθορισμένο από τις προδιαγραφές) [64],[65] για κάθε μέγιστη ένδειξη σήματος
- επίπεδο voxel: η πιθανότητα (p) εύρεσης (υπό την μηδενική συνθήκη) ενός voxel με το προκείμενο ή μεγαλύτερο ύψος (T- ή Z-statistic), διορθωμένης ή αδιόρθωτης τιμής FWE ή FDR για κάθε χώρο. Η τιμή FWE (False Wise Error) δηλώνει τις λανθασμένες θετικές τιμές που μπορεί να βρεθούν στον Στατιστικό Παραμετρικό Χάρτη. Η τιμή FDR (False Discovery Rate) δηλώνει την πιθανότητα λανθασμένης ανακάλυψης ενεργοποίησης
- επίπεδο cluster: η πιθανότητα (p) εύρεσης ενός τμήματος χώρου με το προκείμενο ή μεγαλύτερο πλήθος voxels, διορθωμένων ή αδιόρθωτων για κάθε χώρο
- επίπεδο ομάδας-set: η πιθανότητα (p) εύρεσης του προκείμενου (c) ή μεγαλύτερου πλήθους τμημάτων χώρου στην περιοχή αναζήτησης

Στατιστικός Πίνακας: Πιθανοτικές τιμές p , προσαρμοσμένες στις περιοχές αναζήτησης ενεργοποίησης												
Επίπεδο-set		Επίπεδο-cluster					Επίπεδο-voxel			mm	mm	mm
p	c	$p_{corrected}$	k_Z	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	(Z_E)	$p_{uncorrected}$			
0.000	3	0.000	16.2	0.000	0.000	0.000	8.82	7.28	0.000	-38	-16	18
					0.000	0.000	8.34	6.99	0.000	-31	-31	18
					0.000	0.000	7.51	6.53	0.000	-49	-38	10
		0.000	14	0.000	0.003	0.000	5.53	5.05	0.000	27	-5	14
						0.004	0.000	5.49	5.02	0.000	20	-9
		0.004	2	0.035	0.009	0.000	5.25	4.83	0.000	41	-23	-2
Ο πίνακας δείχνει τρία τοπικά μέγιστα περισσότερο από 8.0mm μακριά το ένα από το άλλο												
Κατώφλι ύψους: $T=4,82, p=0.000 (0.050) \{p<0.05 (FEW)\}$												
Κατώφλι προέκτασης: $k=0 \text{ voxels}, p=1.000 (0.050)$												
Αναμενόμενο πλήθος voxels ανά cluster: $\langle k \rangle = 0.432$												
Αναμενόμενο πλήθος clusters: $\langle c \rangle = 0.11$												
Αναμενόμενος ρυθμός λανθασμένου εντοπισμού, ≤ 0.00												
Βαθμοί ελευθερίας = [1.0, 75.0]												
FWHM=8,8 8,8 9,3 mm mm mm; 2.4 2.5 2.3 {voxels};												
Χώρος: 712554; 18793 voxels; 819,3 resels												
Voxel size: 3,6 3,6 4,0 mm mm mm; (resel=13,98 voxels)												

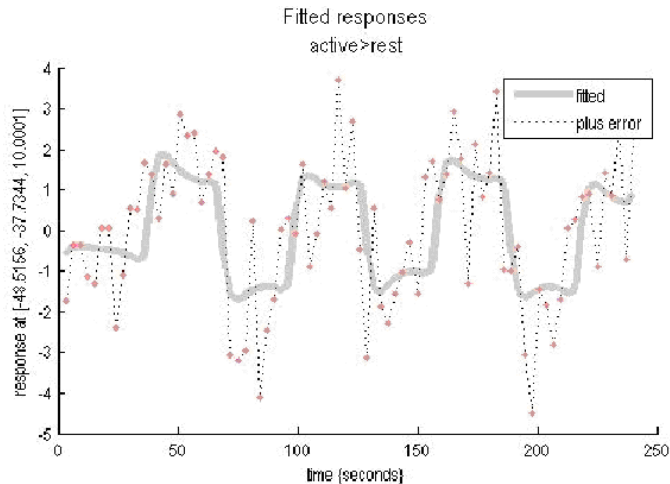
Πίνακας 3.2: Πίνακας τοπικών μεγίστων σήματος στις περιοχές ενεργοποίησης του εγκεφάλου για την συνθήκη 'active>rest'.

3.6.2 Διάγραμμα αποκρίσεως επιλεγμένου voxel

Επιλέγεται ένα voxel το οποίο βρίσκεται κοντά στην ομάδα των τοπικών μεγίστων που παρουσιάστηκαν στον προηγούμενο πίνακα. Ενδεικτικά το voxel αυτό ορίζεται από τις συντεταγμένες $[-48.5, -37.7, 10]$. Μιας και ανήκει στην περιοχή που παρουσιάζει ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια των περιόδων χτυπήματος δαχτύλων μελετούμε την απόκρισή του ως χρονική συνάρτηση. Στο παρακάτω διάγραμμα (Εικόνα 3.18) παρουσιάζεται το μέγεθος της διέγερσης και 90% το διάστημα αξιοπιστίας (C.I.- Confidence Interval). Ακολουθεί ένα δεύτερο διάγραμμα (Εικόνα 3.19) με τις προσαρμοσμένες αποκρίσεις του voxel συναρτήσει του χρόνου. Στο τελευταίο έγινε προσθήκη των σφαλμάτων. Παρατηρούμε ότι το δεύτερο διάγραμμα (Εικόνα 3.19) προδίδει συμβατότητα μεταξύ των προσαρμοσμένων αποκρίσεων και του μοντέλου αιμοδυναμικής απόκρισης που παρουσιάστηκε σε διαγραμματική μορφή παραπάνω (3.5.1.3).



Εικόνα 3.17: Μέγεθος ενεργοποίησης για το voxel που ορίζεται από τις συντεταγμένες $[-48.5, -37.7, 10]$.

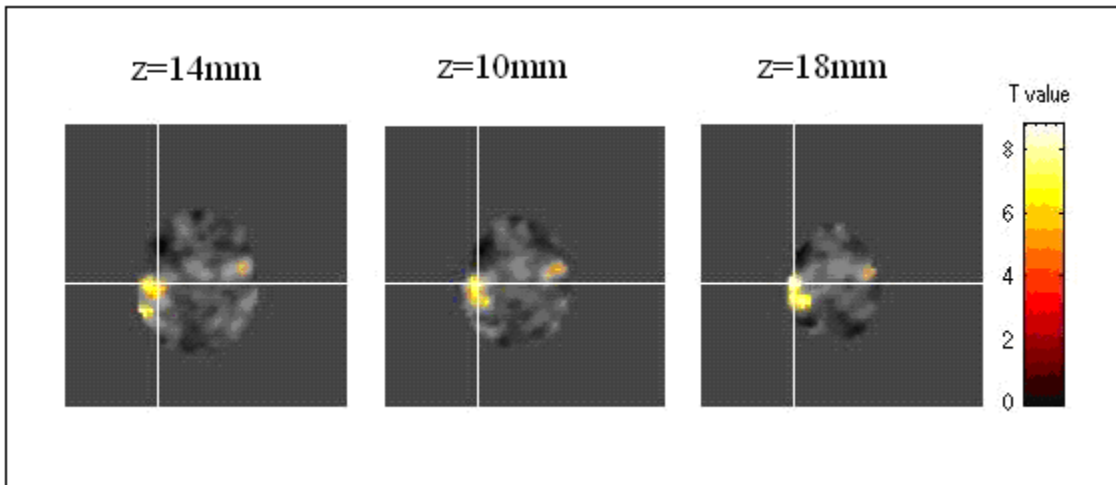


Εικόνα 3.18: Προσαρμοσμένη απόκριση με ενσωματωμένα σφάλματα για το voxel που αντιστοιχεί στις συντεταγμένες [-48.5, -37.7, 10].

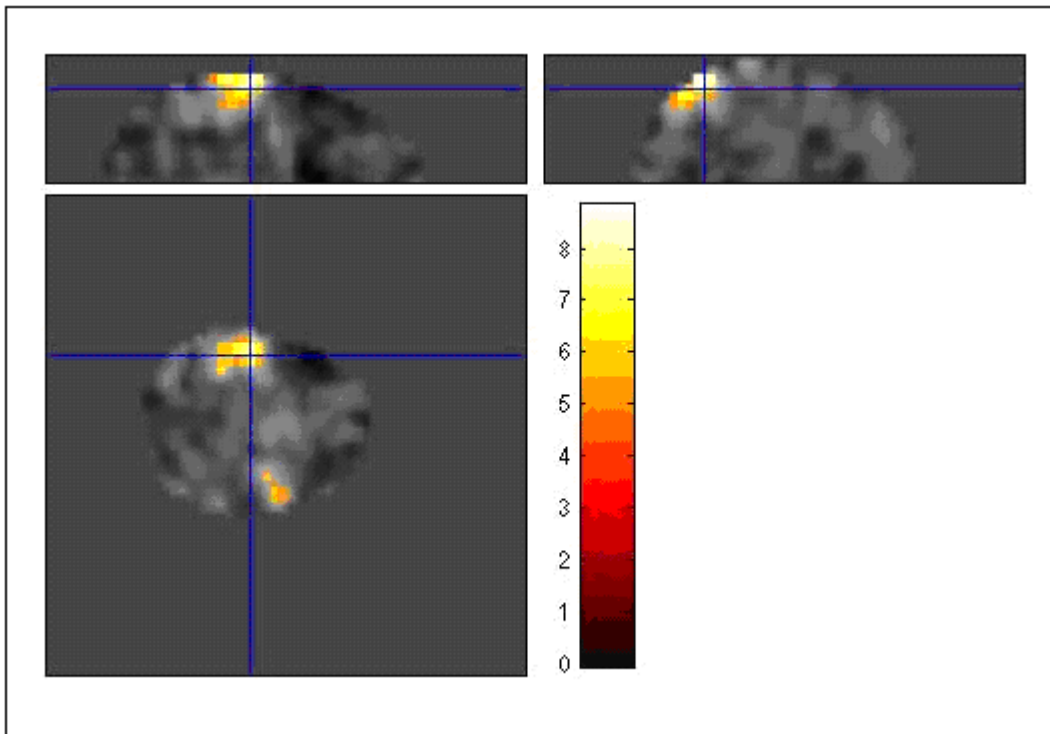
3.6.3 Υπέρθεση λειτουργικής- σε ανατομική πληροφορία

Μέσω της στατιστικής μεθόδου αντιθέσεων t που εφαρμόστηκε παραπάνω προσδιορίστηκε η λειτουργική πληροφορία στο πείραμά μας. Επιλέγονται τρεις τρόποι υπέρθεσης της λειτουργικής αυτής πληροφορίας (ενεργοποίησης) σε ανατομικές εικόνες του εγκεφάλου. Και οι τρεις επαληθεύουν τα συμπεράσματα εντοπισμού της διέγερσης του εγκεφάλου στα οποία καταλήξαμε προηγουμένως για το πείραμά μας (ενεργοποίηση βασικού κινητικού φλοιού, πλαγίωση).

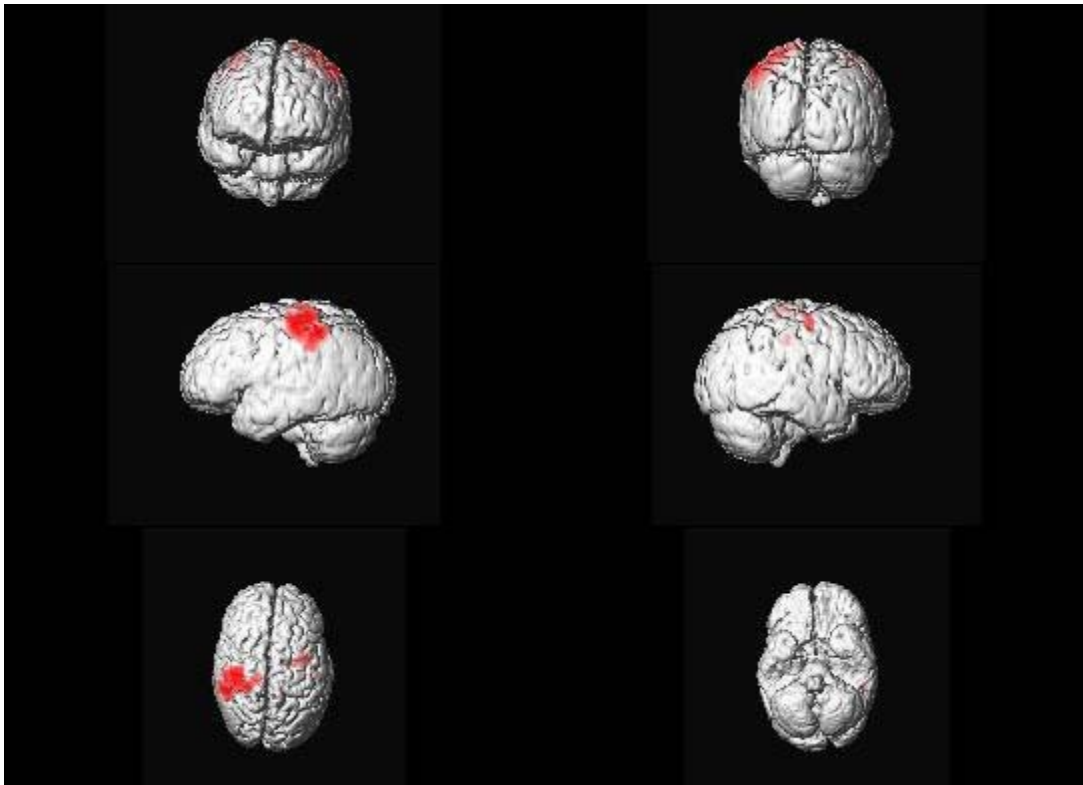
- (i) Σε τομές: Υπέρθεση σε τρεις -ανά 4 mm- παρακείμενες τομές.
- (ii) Σε τμήματα: Υπέρθεση σε τρεις διατεμνόμενες (οβελιαία, στεφανιαία, αξονική) τομές
- (iii) Σε τρισδιάστατη εικόνα του εγκεφάλου: Για την κατασκευή των τρισδιάστατων αυτών εικόνων χρησιμοποιούνται τα εξομαλυμένα (smoothed) δεδομένα της προεπεξεργασίας. Συγκεκριμένα η σειρά των 80 ευθυγραμμισμένων και εξομαλυμένων εικόνων δέχεται επιπλέον επεξεργασία (coregistration, segmentation) με βάση μια ανατομική εικόνα (structural image). Από την επεξεργασία αυτή προκύπτουν εικόνες φαιάς ουσίας και λευκής ουσίας (gray- and white matter images), οι οποίες χρησιμοποιούνται ως βάση για το λεγόμενο rendering που δίνει τελικά μια τρισδιάστατη ενιαία εικόνα, παραστατική της εξωτερικής επιφάνειας του εγκεφάλου.



Εικόνα 3.19: Υπέρθεση λειτουργικής πληροφορίας σε τομές fMRI.



Εικόνα 3.20: Υπέρθεση λειτουργικής πληροφορίας σε οβελιαία (πάνω αριστερά), στεφανιαία (πάνω δεξιά) και αξονική τομή fMRI (κάτω αριστερά).



Εικόνα 3.21: Υπέρθυση λειτουργικής πληροφορίας σε τρισδιάστατη άποψη της επιφάνειας του εγκεφάλου κατασκευασμένη από εικόνες φαιάς ουσίας και λευκής ουσίας (rendering).

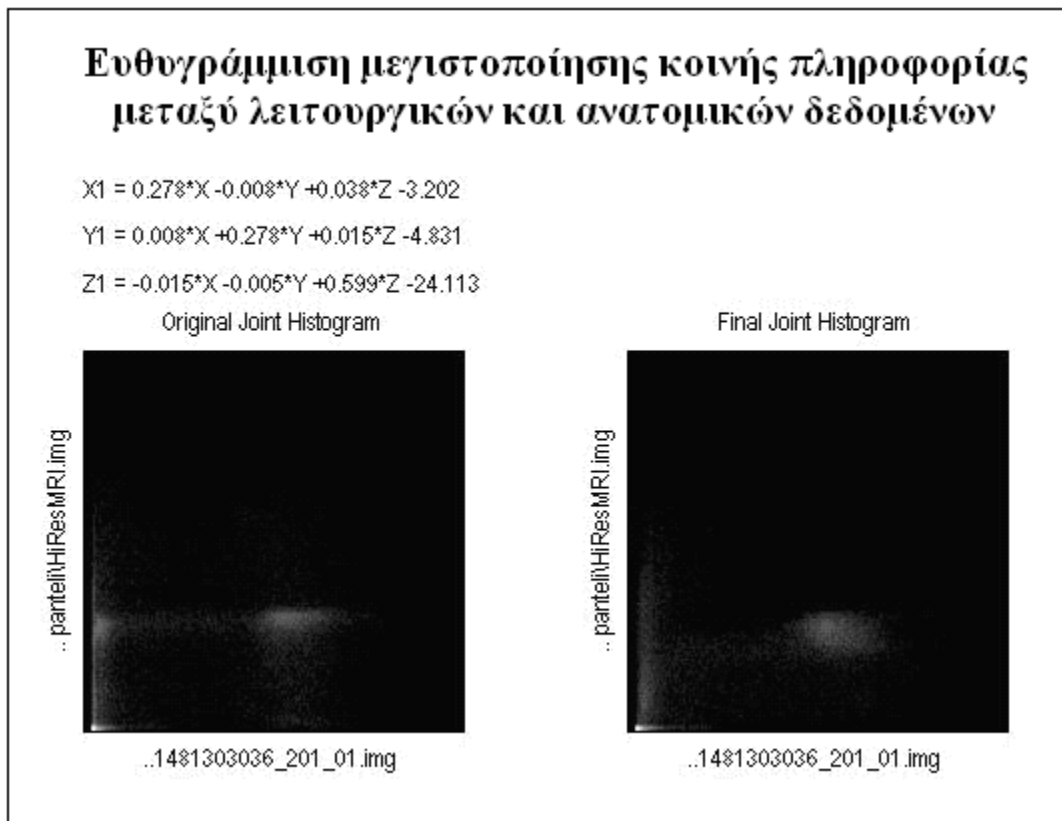
3.7.4 Coregistration-Segmentation

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο εντοπισμός της ενεργοποίησης ως προβολή σε τρισδιάστατη άποψη της επιφάνειας του εγκεφάλου πραγματοποιείται με βάση δύο επιπλέον βήματα προεπεξεργασίας των δεδομένων. Τα δύο αυτά βήματα δίνουν τη δυνατότητα α) ευθυγράμμισης των τομών λειτουργικής πληροφορίας με βάση εικόνα ανατομικής πληροφορίας και β) εξαγωγής εικόνων φαιάς ουσίας και λευκής ουσίας, με βάση τις οποίες ανακατασκευάζονται τα δεδομένα για να δώσουν μια τρισδιάστατη απεικόνιση της εξωτερικής επιφάνειας του εγκεφάλου.

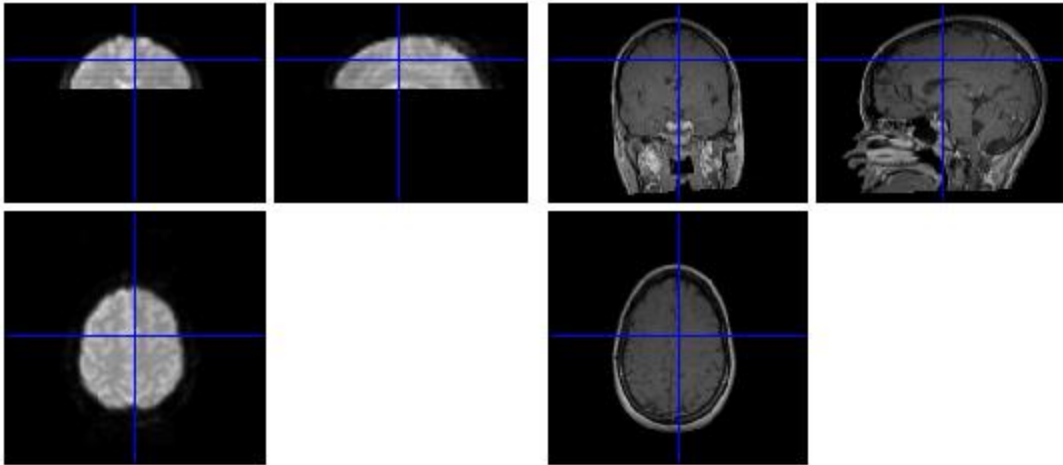
Πιο ειδικά, το πρώτο βήμα είναι ένα είδος ευθυγράμμισης ανάλογο της ευθυγράμμισης που πραγματοποιείται σε πρώτη φάση στα δεδομένα (realignment) με αναφορά μια επιλεγμένη εικόνα λειτουργικής πληροφορίας. Εδώ όμως η ευθυγράμμιση (coregistration) πραγματοποιείται με αναφορά μια ανατομική εικόνα εγκεφάλου (structural image) που έχει ληφθεί με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού MRI και χρησιμοποιηθεί επανειλημμένα σε μελέτες επεξεργασίας εικόνας. Χρησιμοποιείται ένα συμπαγές μοντέλο (rigid-body). Συγκεκριμένα εφαρμόζεται ένας

συμπαγής μετασηματισμός σε τρεις διαστάσεις με παραμέτρους τρεις μεταθέσεις και τρεις περιστροφές γύρω από τους άξονες κίνησης του κεφαλιού. Η μέθοδος βασίζεται σε μελέτη του Collington (1995) και των συνεργατών του [66] και μεγιστοποιεί την κοινή πληροφορία μεταξύ λειτουργικών και ανατομικών δεδομένων. Η αρχική μέθοδος παρεμβολής που περιγράφεται σε αυτή τη μελέτη μεταλλάχθηκε για να δώσει μια πιο ομαλή συνάρτηση κόστους. Αυτό επιτεύχθηκε με μια ελαφρά εξομάλυνση των δεδομένων κάτι που οδήγησε επιπλέον σε γρηγορότερη σύγκλιση και μικρότερη πιθανότητα τοπικών μεγίστων.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ευθυγράμμισης με αναφορά την ανατομική εικόνα. Συγκεκριμένα εκτός από μια ενδεικτική τριάδα ευθυγραμμισμένων τομών (1^η εικόνα από τις 80), παρατίθενται ο αντίστοιχος πίνακας μετασηματισμού ομοιότητας (voxel προς voxel) και τα ιστογράμματα για τα αρχικά και τελικά στοιχεία διεύθυνσης της εικόνας:



Εικόνα 3.22: Μετασηματισμός ευθυγράμμισης και ιστογράμματα 1^{ης} εικόνας για τα αρχικά και τελικά στοιχεία διεύθυνσής της.

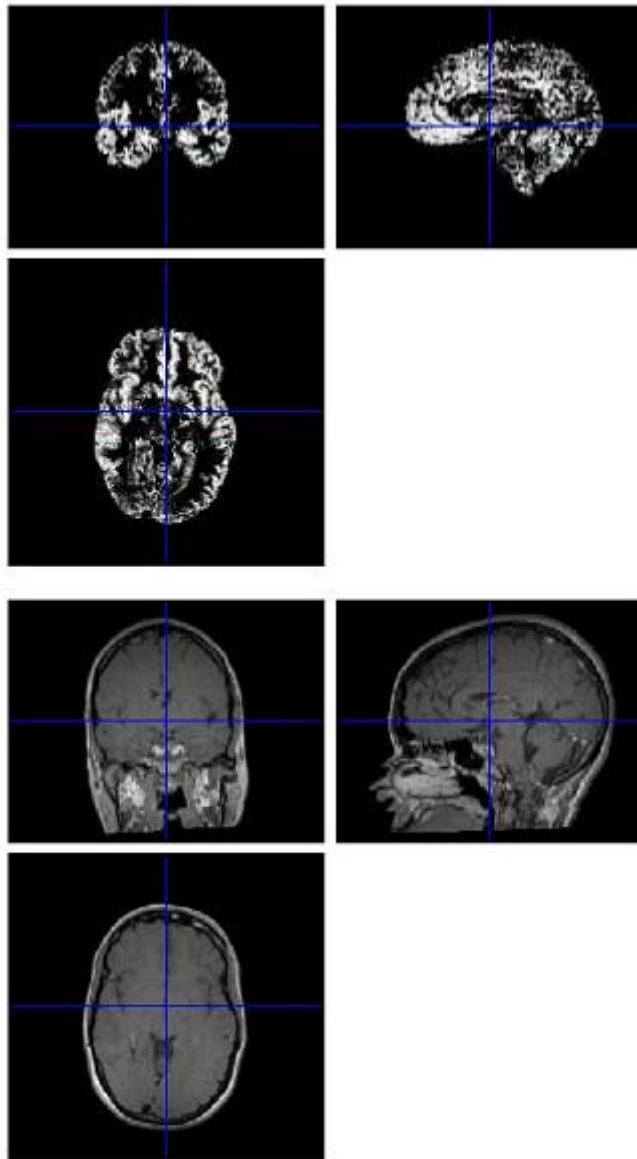


Εικόνα 3.23: Ενδεικτική τριάδα τομών ύστερα από την ευθυγράμμιση (αριστερά) που πραγματοποιήθηκε με αναφορά την ανατομική εικόνα (δεξιά).

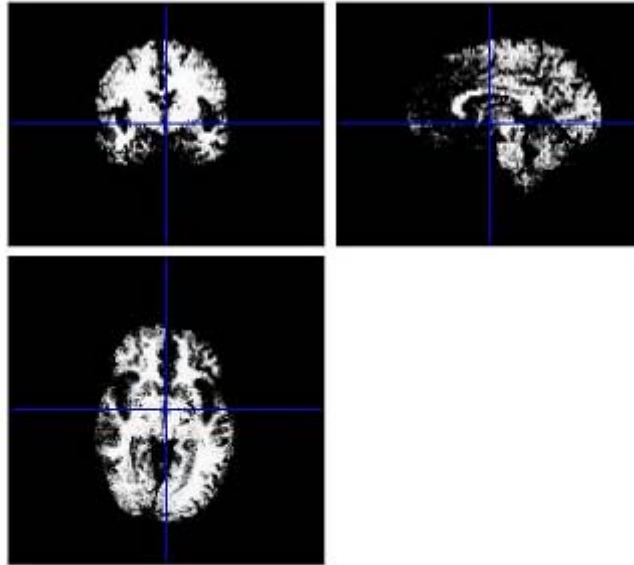
Η τμηματοποίηση, το δεύτερο δηλαδή βήμα αφορά στην εξαγωγή εικόνων φαιάς ουσίας και λευκής ουσίας από τις λειτουργικές εικόνες fMRI του πειράματός μας. Οι νέες αυτές εικόνες είναι επιπλέον κανονικοποιημένες δηλαδή προσαρμοσμένες σε ένα συγκεκριμένο πλαίσιο αναφοράς (template). Το εν λόγω πλαίσιο προσφέρει για δεύτερη φορά η ανατομική εικόνα MRI που χρησιμοποιήθηκε και στο στάδιο της ευθυγράμμισης (coregistration). Συνολικά το κομμάτι segmentation στην επεξεργασία εικόνας παρέχει ένα μοντέλο ταυτόχρονης τμηματοποίησης και χωρικής κανονικοποίησης. Ειδικά η χωρική κανονικοποίηση είναι μια ιδέα που ξεκίνησε παλιότερα, όταν πολλοί ερευνητές άρχισαν να εφαρμόζουν στις μελέτες τους τη λεγόμενη Voxel-Based Morphometry (VBM). Η τεχνική αυτή πραγματοποιεί ογκομετρικές συγκρίσεις μεταξύ δεδομένων από διάφορους πληθυσμούς εξεταζόμενων. Προϋποθέτει χωρική κανονικοποίηση των εικόνων, τμηματοποίησή τους σε διάφορες τάξεις ιστών και εξομάλυνση. Η χωρική κανονικοποίηση περιλαμβάνει την αντιστοίχιση της φαιάς ουσίας και λευκής ουσίας των εικόνων σε μια πρότυπη μορφή φαιάς και λευκής ουσίας. Το ιστορικό κίνητρο πίσω από αυτή την προσέγγιση ήταν η προσπάθεια μείωσης του αρνητικού ρόλου που παίζει κατά την ευθυγράμμιση η κρανιακή (non-brain) ανομοιομορφία δομής από εξεταζόμενο σε εξεταζόμενο. Τα προβλήματα που προκύπτουν από αυτή την ανομοιομορφία γίνονται ιδιαίτερα αισθητά όταν πραγματοποιούνται μελέτες με δεδομένα από πολλούς εξεταζόμενους. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα δεδομένα πρέπει να προσαρμόζονται σε ένα πλαίσιο αναφοράς που συνήθως παρέχουν οι διεθνείς προδιαγραφές.

Στην περίπτωση του δικού μας πειράματος δεν τίθεται θέμα πολλών εξεταζόμενων. Εντούτοις πραγματοποιείται κανονικοποίηση στα δεδομένα ώστε να υπάρχει συμφωνία με τα

διεθνή πλαίσια επεξεργασίας και να διευκολυνθούν τυχόν μελλοντικές μελέτες των αποτελεσμάτων της εργασίας ή συγκρίσεις των κανονικοποιημένων δεδομένων της με άλλα αντίστοιχα. Επίσης εφαρμόζεται τμηματοποίηση, η οποία οδηγεί στην εξαγωγή εικόνων φαιάς και λευκής ουσίας (gray and white matter images) που χρησιμεύουν στην τρισδιάστατη απεικόνιση της επιφάνειας του εγκεφάλου.



Εικόνα 3.24: Αποτελέσματα τμηματοποίησης: Εικόνα φαιάς ουσίας (πάνω τριάδα) και ανατομική εικόνα με βάση την οποία πραγματοποιήθηκε η κανονικοποίηση (κάτω τριάδα).



Εικόνα 3.25: Αποτελέσματα τμηματοποίησης: Εικόνα λευκής ουσίας.

3.8 Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της επεξεργασίας που εφαρμόστηκε στα δεδομένα του πειράματος της παρούσας μελέτης, το χτύπημα των δαχτύλων προκάλεσε διέγερση του βασικού κινητικού φλοιού του εγκεφάλου και στους δύο εξεταζόμενους. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε η χιαστή αντιπροσώπευση της κίνησης των άκρων στα ημισφαίρια των δύο εγκεφάλων. Η διαδικασία χτυπήματος των δαχτύλων της δεξιάς παλάμης ενεργοποίησε κυρίως περιοχή του αριστερού ημισφαιρίου, ενώ της αριστερής παλάμης κυρίως περιοχή του δεξιού ημισφαιρίου. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως πλαγίωση και έχει επαληθευτεί σε πληθώρα παρεμφερών πειραμάτων που περιλαμβάνουν κίνηση των άκρων των ατόμων που εξετάστηκαν [67],[68].

Στην παρούσα εργασία το δείγμα εξεταζόμενων περιλαμβάνει δύο μόνο άτομα, κάτι το οποίο καθιστά επίφοβη την εξαγωγή συμπερασμάτων πάνω στην ακριβή οριοθέτηση των περιοχών στο δεξί και αριστερό ημισφαίριο που ενεργοποιούνται κάτω υπό συνθήκες finger-thumb tapping. Οδηγούμαστε επομένως σε ένα γενικό συμπέρασμα ως προς τον εντοπισμό διέγερσης που βασίζεται στη συγκέντρωση κάποιων τοπικών μεγίστων σήματος voxel. Τα εν λόγω τοπικά μέγιστα φάνηκαν να συμπίπτουν μεταξύ των δύο ατόμων που εξετάστηκαν, επομένως μπορεί να θεωρηθεί πως χαρακτηρίζουν το χωρικό πλαίσιο εγκεφαλικής διέγερσης κατά την πειραματική διαδικασία finger-thumb tapping.

Μεταξύ των δύο εξεταζόμενων παρατηρήθηκαν μικρές διαφοροποιήσεις στον εντοπισμό της εγκεφαλικής ενεργοποίησης για αντίστοιχες πειραματικές φάσεις. Ειδικά στον αριστερόχειρα εξεταζόμενο παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια χτυπήματος των δαχτύλων της αριστερής παλάμης εκτεταμένη διέγερση σε voxels τόσο του δεξιού όσο και του αριστερού ημισφαιρίου, ενώ στο δεξιόχειρα εξεταζόμενο δεν παρατηρήθηκε κάτι αντίστοιχο υπό τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Συγκεκριμένα, στο δεξιόχειρα εξεταζόμενο παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια χτυπήματος των δαχτύλων της αριστερής παλάμης μια πιο διακριτή ενεργοποίηση του δεξιού ημισφαιρίου, και το αντίστροφο κατά το χτύπημα των δαχτύλων της δεξιάς παλάμης. Ο εντοπισμός αισθητής ενεργοποίησης στο αριστερό ημισφαίριο του αριστερόχειρα εξεταζόμενο κατά το χτύπημα των δαχτύλων της αριστερής παλάμης επιδέχεται αρκετές ερμηνείες, καμία από τις οποίες δεν μπορεί να επαληθευθεί με συγκριτικό τρόπο εφόσον το δείγμα αποτελείται από δύο μόνο άτομα, όπως υπογραμμίστηκε και προηγουμένως. Πάντως η παρατήρηση αυτή επαληθεύεται και από μελέτες σχετικές με την παρούσα, βασισμένες σε πολυάριθμα δείγματα εξεταζόμενων-συμμετεχόντων [67],[68].

Στην παρούσα μελέτη καταγράφεται επιπλέον η παρατήρηση πως ο αριστερόχειρας εξεταζόμενος παρουσιάζει σε όλες τις πειραματικές φάσεις διέγερσης μέσω finger-thumb tapping, εντονότερο και περισσότερο εκτεταμένο σήμα απόκρισης BOLD από ό,τι ο δεξιόχειρας εξεταζόμενος. Η τελευταία αυτή παρατήρηση ενδέχεται να είναι απλά συμπτωματική ή να μπορεί να ενταχθεί σε ένα γενικότερο φαινόμενο αυξημένης και εκτεταμένης διέγερσης περιοχών του βασικού κινητικού φλοιού στους αριστερόχειρες εξεταζόμενους συγκριτικά με τους δεξιόχειρες εξεταζόμενους. Η υπόθεση αυτή, ομοίως με τις προηγούμενες θα πρέπει να επαληθευθεί μέσω μελέτης με πολυάριθμο δείγμα εξεταζόμενων.

Σημειώνεται σε αυτό το σημείο πως οποιαδήποτε επαληθευτική μελέτη με πολυάριθμο δείγμα υγιών εξεταζόμενων θα πρέπει να περιλαμβάνει στα πλαίσια της επεξεργασίας δεδομένων τα βήματα της ευθυγράμμισης και εξομάλυνσης. Συγκεκριμένα, ενδείκνυται η χρήση μεθόδων κανονικοποίησης των εικόνων που συλλέχθηκαν. Η χωρική κανονικοποίηση περιλαμβάνει όπως αναφέρθηκε, την αντιστοίχιση της φαιάς και λευκής ουσίας των εικόνων σε μια πρότυπη μορφή φαιάς και λευκής ουσίας [69],[70] με σκοπό τη μείωση των αρνητικών επιπτώσεων της κρανιακής (non-brain) ανομοιομορφίας δομής από εξεταζόμενο σε εξεταζόμενο στην ευθυγράμμιση.

Σε επίπεδο στατιστικής επεξεργασίας συμπεραίνουμε πως η χρήση του γενικού γραμμικού μοντέλου και της αιμοδυναμικής συνάρτησης απόκρισης διαμόρφωσαν μια ικανοποιητική βάση πάνω στην οποία εφαρμόστηκαν οι κατάλληλες στατιστικές μέθοδοι αντιθέσεων για τον εντοπισμό εγκεφαλικής ενεργοποίησης. Σε κάποια μελέτη με διαφορετικά

χαρακτηριστικά πειραματικού σχεδιασμού και ερεθισμάτων θα χρειαζόταν τόσο σε επίπεδο μοντελοποίησης όσο και σε επίπεδο στατιστικής ανάλυσης η ενσωμάτωση των πιθανών μη-γραμμικοτήτων που παρατηρούνται στο σήμα απόκρισης BOLD. Σε μια τέτοια περίπτωση θα μπορούσαν να προστεθούν στα εργαλεία επεξεργασίας της παρούσας εργασίας οι σειρές Volterra. Για παράδειγμα, η αιμοδυναμική συνέλιξη που μοντελοποιεί τις αποκρίσεις του σήματος BOLD θα μπορούσε να οριστεί σε επίπεδο δεύτερης τάξης με τη βοήθεια σειρών Volterra [60]. Πρέπει να σημειωθεί επίσης, πως για τις ανάγκες του πειράματός μας η αιμοδυναμική συνέλιξη ορίστηκε σε επίπεδο πρώτης τάξης εφόσον δε χρειάστηκε να μοντελοποιήσει μη-γραμμικότητες στο σήμα απόκρισης.

Συνολικά, σε αυτή την ενότητα της παρούσας εργασίας ασχοληθήκαμε με το σχεδιασμό ενός πειράματος BOLD fMRI και την επεξεργασία των αντίστοιχων δεδομένων. Επιδιώχθηκε η προσαρμογή των βημάτων προ-επεξεργασίας και στατιστικής ανάλυσης στα χαρακτηριστικά του εν λόγω πειράματος και στον εντοπισμό/έκταση των αναμενόμενων εγκεφαλικών περιοχών ενεργοποίησης. Συμπερασματικά, το περιεχόμενο της ενότητας αυτής εντάσσεται στο ευρύτερο πλαίσιο της έρευνας που στοχεύει στη χαρτογράφηση του ανθρώπινου εγκεφάλου με προοπτικές εφαρμογής τόσο στην κλινική, επεμβατική ιατρική, όσο και στη μελέτη των ανθρώπινων σωματοαισθητικών λειτουργιών. Οι προτεινόμενες ερμηνείες των αποτελεσμάτων της επιδέχονται επαλήθευση και περαιτέρω μελέτη μέσα από πειραματικές διαδικασίες με πολυάριθμα δείγματα εξεταζόμενων. Ακόμη, μπορούν να συγκριθούν με ή και να συμπληρώσουν αποτελέσματα πειραμάτων συνδυαστικών διεγέρσεων που πέρα από ενεργοποίηση των κέντρων ελέγχου της κίνησης, προκαλούν την ενεργοποίηση κι άλλων σωματοαισθητικών κέντρων. Τέτοιες απόπειρες οδηγούν μάλιστα στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη συνεκτικότητα των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου [71].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΟΝΤΕΛΑ ΒΙΟΦΥΣΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΣΤΗΡΙΞΗΣ ΜΕΘΟΔΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Σε αυτή την ενότητα πραγματοποιείται μια απόπειρα να δοθεί ερμηνεία για το υπόβαθρο εντοπισμού εγκεφαλικής ενεργοποίησης με την απεικονιστική μέθοδο Μικροκυματικής Ραδιομετρίας (MiRaIS). Μέρος αυτής της απόπειρας συσχετίζει την Απεικόνιση Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας με την Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI). Οι δύο αυτές απεικονιστικές μέθοδοι βασίζονται στη μέτρηση διαφορετικών παραμέτρων. Όπως εξετάστηκε σε προηγούμενες ενότητες, η απεικόνιση λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού βασίζεται στον εντοπισμό αιμοδυναμικών μεταβολών. Στην περίπτωση του ΠΜΡΤ, η προσέγγιση του είδους και της αιτίας προέλευσης της εγκεφαλικής δραστηριότητας που εντοπίζεται, από την πλευρά της φυσιολογίας και του ηλεκτρομαγνητισμού, επιβάλλει μια αναφορά στις βασικές αρχές λειτουργίας του απεικονιστικού συστήματος. Υπενθυμίζεται ότι η μετρούμενη τάση εξόδου του ραδιομέτρου είναι ανάλογη του γινομένου της αγωγιμότητας του υπό μέτρηση ιστού σ (S/m) επί τη θερμοκρασία του T (K) στη συχνότητα λειτουργίας του δέκτη, υπολογισμένο πάνω στον εστιακό όγκο, όπως αυτός καθορίζεται από την ελλειψοειδή κοιλότητα ανάκλασης του σαρωτή [2]. Με βάση την παραπάνω περιγραφή εξάγεται η σχέση:

$$V = C \cdot \sigma \cdot T \quad (4.1)$$

όπου C είναι μια σταθερά αναλογίας, που ενσωματώνει την χωρική επιλεκτικότητα του ραδιομετρικού δέκτη μέσα στον εγκέφαλο. Το γινόμενο αγωγιμότητας-θερμοκρασίας στην παραπάνω σχέση υπολογίζεται με ολοκλήρωση πάνω στον όγκο της εστίας που «βλέπει» το ραδιόμετρο. Ο όγκος αυτός καθορίζεται από τις ιδιότητες της ελλειψοειδούς κοιλότητας.

Σε σχετική μελέτη έχει αποδειχθεί πως οι εντυπωσιακές μεταβολές στην τάση εξόδου, που παρατηρούνται κατά την εκπόνηση συγκεκριμένων πειραμάτων διέγερσης του ανθρωπίνου εγκεφάλου, δεν μπορούν να οφείλονται αποκλειστικά σε θερμοκρασιακές μεταβολές των ιστών [2]. Συγκεκριμένα, ο ισχυρισμός αυτός οδηγεί σε άτοπο. Έχει εξαχθεί επομένως το συμπέρασμα πως μια από τις πιθανότερες αιτίες του έντονου αυτού φαινομένου, είναι η μεταβολή της αγωγιμότητας των ιστών. Μεταβολή της αγωγιμότητας μπορεί να συμβαίνει είτε στις συναπτικές επαφές με την απελευθέρωση των ουσιών των νευροδιαβιβαστών είτε στους άξονες των νευρώνων κατά τη διάδοση των δυναμικών ενέργειας, σύμφωνα με τη θεωρία Hodgkin-Huxley. Με τη χρήση μοντέλων ημιαγωγών και ηλεκτρικών αναλόγων γίνεται η ανάλυση των παραπάνω ενδεχομένων με βάση τη σχετική μελέτη (Καρανάσιου 2003, 2004 [2],[72]) πάνω στην προέλευση των μεταβολών αγωγιμότητας που παρατηρούνται σε πειράματα μικροκυματικής ραδιομετρίας. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η σχέση που δίνει την τάση εξόδου του ραδιομέτρου στον ΠΜΡΤ είναι η ακόλουθη:

$$I \cong \frac{\omega_0^2 \mu_0^2 k}{\pi} \Delta\omega \iiint_V \Gamma_A(\underline{r}) T(\underline{r}) \sigma(\underline{r}) d\underline{r} \quad (4.2)$$

Παρατηρώντας την παραπάνω σχέση συμπεραίνουμε ότι αν στην περίπτωση της θερμοδυναμικής ισορροπίας, η οποία ισχύει πάντα υπό κανονικές συνθήκες εντός του ανθρωπίνου σώματος, εμφανιστεί κάποια αργή χρονικά διακύμανση της αγωγιμότητας, μακροσκοπικά εκεί που ο παράγοντας πεδίου έχει σημαντική τιμή (όπως συμβαίνει στο σημείο της εστίας του ΠΜΡΤ), το ραδιόμετρο θα την ανιχνεύσει. Επομένως, αναπαριστώντας τη μεταβολή της αγωγιμότητας ως

$$\sigma(\underline{r}) \rightarrow \sigma(\underline{r}) + \delta\sigma(\underline{r}, t) \quad (4.3)$$

τότε η μεταβολή στην έξοδο του ραδιομέτρου δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$\Delta I = c \Delta \omega \iiint_{\substack{\text{Excitable} \\ \text{Tissue Volume}}} \Gamma_A(\underline{r}) \delta\sigma(\underline{r}, t) \delta T(\underline{r}, t) d\underline{r} \quad (4.4)$$

Όπου c σταθερά (βλ. σχέση (4.2)). Προκειμένου να προσδιοριστεί η προέλευση της μεταβολής της αγωγιμότητας $\delta\sigma(\underline{r}, t)$, εξετάζονται τρεις περιπτώσεις:

A) Η κινητικότητα των ιόντων (Na^+ , K^+ και Cl^-) κατά μήκος των νευρικών αξόνων με βάση τη θεωρία Hodgkin Huxley (HH) και την εξίσωση διάχυσης που υπακούουν οι συγκεντρώσεις των ιόντων αυτών. Σύμφωνα με την απόδειξη που παρατίθεται παρακάτω (Καρανάσιου 2003 [2]), οι όποιες μετρούμενες διαφορές στην αγωγιμότητα από τον ΠΜΡΤ δεν οφείλονται στα ενεργειακά δυναμικά κατά τη διάδοσή τους κατά μήκος των νευρώνων.

B) Η αύξηση της αιμάτωσης των ιστών του εγκεφάλου που έχει ενεργοποιηθεί και προκαλεί την αύξηση της παροχής γλυκόζης και οξυγόνου προκειμένου να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες του. Η περίπτωση αυτή συνδέεται με τη μελέτη του βιοφυσικού υποβάθρου της Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Συγκεκριμένα, οι μετρήσεις BOLD του fMRI αποτελούν έμμεση ένδειξη των μεταβολών αιματικής ροής και όγκου στα ενδοκρανιακά αγγεία. Οι παράμετροι αυτές συσχετίζονται, μέσω ενός αιμοδυναμικού μοντέλου, με μια πτυχή της μεταβολής αγωγιμότητας που ενδεχομένως εντοπίζεται από το MiRaIS.

Γ) Η μετακίνηση των ιόντων από τους προσυναπτικούς σε μετασυναπτικούς νευρώνες, δηλαδή η κατακόρυφη διάχυση των ιόντων μέσα στους δενδρίτες, με συνέπεια τη χωρική αλλαγή της κατανομής τους.

Σημειώνεται πως τα προκλητά δυναμικά (event related potentials) οφείλονται πρωτίστως στο μηχανισμό (iii) διότι η κατακόρυφη κίνηση των ιόντων δημιουργεί σημαντικές εντάσεις επιφανειακών ηλεκτρικών δυναμικών στην επιφάνεια του δέρματος του ανθρώπινου κεφαλιού. Αντίθετα, τα δυναμικά ενέργειας (action potentials) δεν μπορούν να μετρηθούν στην επιφάνεια του κεφαλιού (όπως γίνεται εμφανές στην απόδειξη παρακάτω). Στα πλαίσια μελέτης του ενδεχομένου (iii), διατυπώνεται μια αρχική θεωρία διάχυσης των ιόντων μεταξύ νευρώνων.

Αναφορικά με το ενδεχόμενο (ii) σημειώνεται πως ο εγκέφαλος διαθέτει ένα εξαιρετικά πολύπλοκο σύστημα ελέγχου της αιματικής τροφοδοσίας. Συνήθως προτείνονται δύο υποθέσεις στην επιστήμη του εγκεφάλου για να εξηγηθούν οι μηχανισμοί ελέγχου της αιματικής ροής στις ενδοκρανιακές περιοχές που παρουσιάζουν διέγερση. Οι δύο αυτές θεωρίες αναφέρονται στις υποθέσεις της Μεταβολικής δράσης και της Νευρογενούς δράσης (Καρανάσιου 2003 [2]). Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, η διέγερση των νευρώνων προκαλεί την απελευθέρωση/έκλυση μεταβολικών προϊόντων όπως π.χ. CO_2 , K^+ και αδενosίνη, που στη συνέχεια προκαλούν διάταση των αρτηριών με αποτέλεσμα την αύξηση της ροής του αίματος. Η θεωρία της Νευρογενούς δράσης, προτείνει την άποψη ότι τα μικρά αγγεία στον φλοιό του εγκεφάλου ελέγχονται από νευρώνες, οι οποίοι ελευθερώνουν αγγειοδιασταλτικούς νευροδιαβιβαστές, όταν διεγερθούν από άλλους γειτονικούς νευρώνες.

Ανεξάρτητα πάντως από το λόγο που αυξάνεται η αιματική ροή, σήμερα είναι αποδεδειγμένο από μετρήσεις των απεικονιστικών τεχνικών Λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (fMRI) καθώς και Τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) πως η ενεργοποίηση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου συνεπάγεται την αύξηση του τοπικού μεταβολισμού και της αιμάτωσης.

Ακολουθως γίνεται μελέτη των τριών σεναρίων που προτάθηκαν προηγουμένως ως πιθανό υπόβαθρο των μεταβολών αγωγιμότητας που εντοπίζονται με τον ΠΜΡΤ κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ενεργοποίησης στις ίδιες περιοχές που εντοπίζεται αυξημένο σήμα BOLD υπό αντίστοιχες πειραματικές συνθήκες με μέθοδο λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού. Η μελέτη αποτελεί ανασκόπηση και επέκταση των προσεγγίσεων σχετικής εργασίας (Καρανάσιου 2003, 2004 [2],[72]).

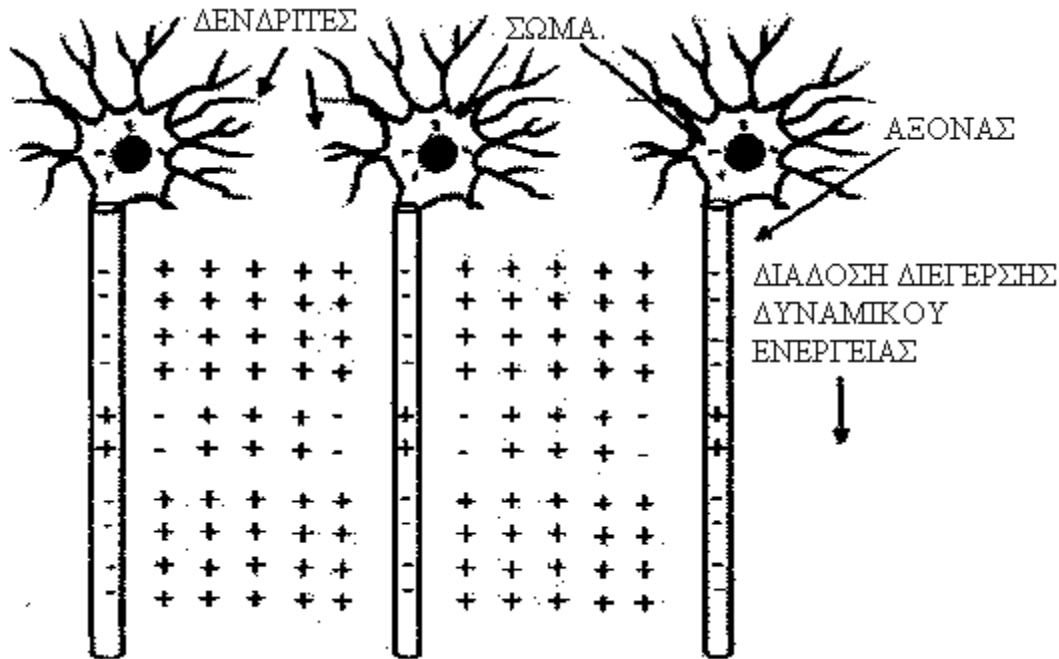
4.1 Ανάλυση της αύξησης της αγωγιμότητας λόγω της κινητικότητας των ιόντων κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων

Η θεώρηση αυτής της υποενότητας βασίζεται στην ανάλυση της διδακτορικής διατριβής της Ε. Καρανάσιου, 2003 [2]. Η εν λόγω ανάλυση βασίζεται στις εξισώσεις συνέχειας των φορτίων των ιόντων, κυρίως των Na^+ , K^+ και Cl^- , που εισέρχονται και εξέρχονται από τη μεμβράνη του άξονα των νευρικών κυττάρων κατά τη διάδοση των δυναμικών ενέργειας (Action

Potentials). Η διάδοση των δυναμικών ενέργειας στους νευρώνες, ερευνήθηκε και αναλύθηκε από τους Alan Hodgkin και Andrew Huxley στις αρχές της δεκαετίας του 1950 [73], στη μελέτη τους που ήταν βασισμένη σε πειραματική εργασία, χρησιμοποιώντας το μεγάλο νευρωνικό άξονα ενός καλαμαριού και στην εφαρμογή μιας θεωρίας μη γραμμικών εξισώσεων για να εξηγηθεί η διάδοση των ηλεκτρικών παλμών/σημάτων στα νευρικά κύτταρα. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 50 ετών, έχει αναλυθεί σε λεπτομέρεια η φυσιολογική δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων και έχουν αποκαλυφθεί πολλά μαθηματικά μοντέλα, που προσφέρουν σε βάθος κατανόηση τόσο της λειτουργίας των νευρώνων όσο και της συσχέτισής τους με άλλα φαινόμενα κατά την επεξεργασία πληροφοριών [74],[75] (βλ. αναφορές Καρανάσιου 2003 [2]).

Σε γενικές γραμμές, η κυριότερη διαφορά των νευρώνων σε σχέση με άλλα κύτταρα είναι ότι διεγείρονται. Βέβαια, εκτός από τα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος κι άλλα κύτταρα όπως για παράδειγμα, αυτά των μυών του σώματος και της καρδιάς, παρουσιάζουν διεγερσιμότητα [76]. Όταν ένα νευρικό κύτταρο, όπως ο νευρώνας του καλαμαριού που μελετήθηκε, αποπολωθεί κατά τη χημική του διέγερση λόγω σύναψης, από την τάση ηρεμίας (-70 mV) στα -10~ -15 mV, λαμβάνει χώρα μια περιορισμένη στο κύτταρο διεργασία, κατά την οποία το δυναμικό δια μέσου της μεμβράνης ελαττώνεται, έτσι ώστε το μέσο εντός της μεμβράνης γίνεται θετικότερο σε σχέση με το περιβάλλον εκτός του κυττάρου. Το παλμικής μορφής αυτό σήμα ονομάζεται δυναμικό ενέργειας. Η άνοδος και η πτώση του ενεργού παλμού σχετίζεται με τη ροή των ιόντων Na^+ και K^+ , καθώς επίσης και Cl^- και κάποιων άλλων ιόντων που παίζουν λιγότερο σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο. Ο παλμός έχει χρονική διάρκεια της τάξης των 1-5 ms.

Υπό συνθήκες ηρεμίας η συγκέντρωση των ιόντων Na^+ εκτός του κυττάρου είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερη από την ενδοκυτταρική συγκέντρωση των ιόντων αυτών. Η αντίστροφη αναλογία ισχύει για τη συγκέντρωση των ιόντων K^+ , δηλαδή η ενδοκυτταρική τους συγκέντρωση είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερη από αυτή που υπάρχει εκτός του κυττάρου [74]-[76]. Όταν η μεμβράνη αποπολώνεται κατά την άνοδο του παλμού, σημειώνεται αρχικά μια έντονη ροή ιόντων Na^+ εντός της μεμβράνης του άξονα ενώ αμέσως μετά ακολουθεί έντονη έξοδος ιόντων K^+ , διαμέσου της μεμβράνης προς το εξωκυτταρικό μέσο. Η αντίστροφη ακολουθία ροής ιόντων λαμβάνει χώρα κατά την αποκατάσταση του δυναμικού ηρεμίας στην κυτταρική μεμβράνη του νευρώνα. Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται η διαδικασία διάδοσης των δυναμικών ενέργειας κατά μήκος του άξονα των νευρώνων, με χρήση μιας απλουστευμένης απεικόνισης των νευρώνων.



Εικόνα 4.1: Απλουστευμένη απεικόνιση της αλλαγής της χωρικής κατανομής φορτίων των ενεργοποιημένων νευρώνων, στην περίπτωση θετικών (+) ιόντων και ενώ υπάρχει πλειοψηφία των ίδιων ιόντων (π.χ. Na^+) εκτός της μεμβράνης, κατά τη διάρκεια του κύκλου διάδοσης των δυναμικών ενέργειας.

Σε αυτό το σημείο υπογραμμίζεται η θεώρηση του μέσου χρόνου του κύκλου εκδήλωσης του δυναμικού ενέργειας ως ενός εξαιρετικά αργού φαινομένου σε σύγκριση με την περίοδο του μικροκυματικού ανιχνευόμενου σήματος. Συνεπώς, από την πλευρά της ραδιομετρικής μέτρησης σε ό,τι αφορά τη διακύμανση της αγωγιμότητας θα μπορούσε να θεωρηθεί αυτή μια ημι-στατική μεταβολή.

Εφαρμόζονται τώρα οι εξισώσεις διάχυσης κάθε τύπου ιόντων με σκοπό τον υπολογισμό της μεταβολής της αγωγιμότητας στο ενδο- και εξω-κυτταρικό περιβάλλον. Με βάση τις εξισώσεις συνέχειας των φορτίων που ισχύουν για τους ημιαγωγούς, απουσία εξωτερικά επιβαλλόμενου πεδίου, θα πρέπει για κάθε πληθυσμό ιόντων να ικανοποιούνται οι εξής εξισώσεις (Καρανάσιου 2003 [77]):

$$\frac{\partial \Delta n_p}{\partial t} = -\frac{\Delta n_p}{\tau_p} - \nabla J_p \frac{1}{e} \quad (4.5)$$

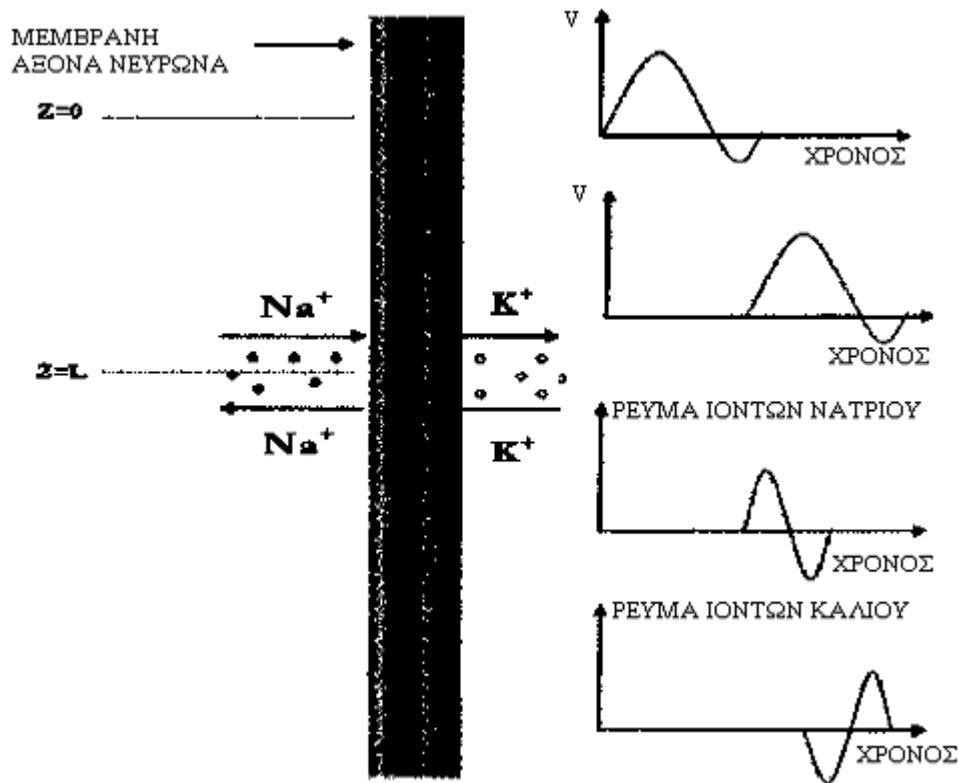
όπου, Δn_p είναι η περίσσεια της συγκέντρωσης των ιόντων σε ένα τυχαίο σημείο r και σε μια τυχούσα χρονική στιγμή t και τ_p είναι ο χρόνος ζωής των ιόντων.

Η πυκνότητα ρεύματος της διάχυσης \underline{J}_p υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\underline{J}_p = -eD_p \nabla \Delta n_p \quad (4.6)$$

όπου D_p είναι ο συντελεστής διάχυσης και $e = 1.6 \times 10^{-19} \text{Cb}$ είναι το στοιχειώδες φορτίο. Ο δείκτης p αναφέρεται στον τύπο του φορτίου, δηλαδή $p = \text{Na}^+, \text{K}^-$. Οι παράμετροι τ_p, D_p των εξισώσεων (4.5) και (4.6), εξαρτώνται από το φορτίο των ιόντων.

Ακολουθώς θεωρείται το απλοποιημένο μοντέλο νευρώνα που απεικονίζεται στην Εικόνα 4.2. Πρόκειται για ένα κυλινδρικό νευρώνα κυκλικής διατομής, απείρου μήκους.



Εικόνα 4.2: Κύκλος αποπόλωσης της μεμβράνης ενός νευρικού κυττάρου. Το V συμβολίζει την τάση της μεμβράνης.

Μελετούμε τώρα πιο ειδικά την σχέση (4.5). Η προκειμένη εξίσωση θα πρέπει να ικανοποιείται ανεξάρτητα εκτός ($\rho > a$) και εντός ($\rho < a$) του άξονα. Για απλούστευση της

ανάλυσης, οι παράμετροι τ και D_p , θεωρούνται όμοιες και στα δύο προαναφερθέντα περιβάλλοντα (μέσα). Επίσης, πάνω στην επιφάνεια του άξονα ($\rho=\alpha$), η οριακή συνθήκη που αφορά στην πυκνότητα ρεύματος \underline{J}_p , θα πρέπει να εφαρμοστεί λαμβάνοντας υπόψη την πυκνότητα ρεύματος που διαπερνά τη μεμβράνη του άξονα του νευρώνα, όπως αυτή ορίζεται από την θεωρία Hodgkin-Huxley [73]. Σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση, απαιτείται να λυθεί η ακόλουθη εξίσωση διάχυσης:

$$\frac{\partial \Delta n_p}{\partial t} = -\frac{\Delta n_p}{\tau_p} + D_p \nabla^2 \Delta n_p \quad (4.7)$$

για $\rho > \alpha$ και $\rho < \alpha$ αντιστοίχως και να ικανοποιηθεί παράλληλα η εξής οριακή συνθήκη:

$$\underline{J}_p(z, t) = \begin{cases} +\frac{I_{HH}^p(z, t)}{2\pi\alpha} \hat{\rho}, \rho = \alpha^- \\ +\frac{I_{HH}^p(z, t)}{2\pi\alpha} \hat{\rho}, \rho = \alpha^+ \end{cases} \quad (4.8)$$

όπου $\hat{\rho}$ είναι το μοναδιαίο κανονικό διάνυσμα στην επιφάνεια του κυλινδρικού άξονα στο $\rho=\alpha$, $I_{HH}^p(z, t)$ είναι το ρεύμα των ιόντων που διαπερνά τη μεμβράνη στην κάθετη θέση z και τη χρονική στιγμή t , σύμφωνα με την θεωρία Hodgkin-Huxley (HH) [73]. Λόγω του συμμετρικού μοντέλου του άξονα έχει θεωρηθεί ότι ισχύει αζιμουθιακή συμμετρία. Το πρόσημο $+$ της εξίσωσης (4.8) συμβολίζει την ομοκατευθυντική ροή των ιόντων στο σύνορο της μεμβράνης την ίδια χρονική στιγμή εξέλιξης της αποπόλωσης της μεμβράνης.

Για την επίλυση της (4.7) στις περιοχές ($\rho > \alpha$) και ($\rho < \alpha$), ικανοποιώντας παράλληλα την (4.8), γίνεται χρήση του μετασχηματισμού Fourier ως προς τις μεταβλητές z και t , όπως ακολουθεί. Ο δισδιάστατος μετασχηματισμός Fourier ορίζεται ως:

$$\Delta \hat{n}_p(\rho, K, \Omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-j\Omega t} \int_{-\infty}^{+\infty} dz e^{-jKz} \Delta n(\rho, z, t) \quad (4.9a)$$

όπου K, Ω είναι φασματικές μεταβλητές. Ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier, κατά τα γνωστά, είναι:

$$\Delta n_p(\rho, z, t) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_{-\infty}^{+\infty} d\Omega e^{j\Omega t} \int_{-\infty}^{+\infty} dK e^{jKz} \Delta \hat{n}(\rho, K, \Omega) \quad (4.9\beta)$$

Αντικαθιστώντας την (4.7) στην (4.9β), προκύπτει:

$$\frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial \Delta \hat{n}(\rho, K, \Omega)}{\partial \rho} \right) - \left(K^2 + \frac{1}{\tau_p D_p} + j \frac{\Omega}{D_p} \right) \Delta \hat{n}_p(\rho, K, \Omega) = 0 \quad (4.10)$$

Επιλύοντας την (4.10) ικανοποιώντας παράλληλα τις οριακές συνθήκες για $\rho \rightarrow +\infty$ και $\rho = 0$, προκύπτουν οι λύσεις:

$$\Delta \hat{n}_p(\rho, K, \Omega) = A(K, \Omega) I_0(q\rho), \quad \rho < \alpha \quad (4.11)$$

$$\Delta \hat{n}_p(\rho, K, \Omega) = B(K, \Omega) K_0(q\rho), \quad \rho > \alpha \quad (4.12)$$

όπου $A(K, \Omega)$, $B(K, \Omega)$ είναι οι παράμετροι προς υπολογισμό, $I_0(q\rho)$ και $K_0(q\rho)$ είναι οι τροποποιημένες συναρτήσεις Bessel και Hankel μηδενικής τάξης, αντιστοίχως. Η μεταβλητή q που εμφανίζεται στις (4.11) και (4.12), ορίζεται ως εξής:

$$q = \sqrt{K^2 + \frac{1}{\tau_p D_p} + j \frac{\Omega}{D_p}} \quad (4.13)$$

Εκφράζοντας την (4.8) συναρτήσει της περισσειας της πυκνότητας των ιόντων και εφαρμόζοντας το μετασχηματισμό ως προς z και t μεταβλητές, προκύπτει με πράξεις ότι:

$$-eD_p \frac{\partial \Delta \hat{n}(\rho, K, \Omega)}{\partial \rho} = \begin{cases} + \frac{\hat{I}_{HH}^p(K, \Omega)}{2\pi\alpha}, & \rho = \alpha^- \\ + \frac{\hat{I}_{HH}^p(K, \Omega)}{2\pi\alpha}, & \rho = \alpha^+ \end{cases} \quad (4.14)$$

όπου

$$\hat{I}_{HH}^p(K, \Omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-j\Omega t} \int_{-\infty}^{+\infty} dz e^{-jKz} I_{HH}^p(z, t) \quad (4.15)$$

Αντικαθιστώντας τις (4.11) και (4.12) στην (4.14) προκύπτει:

$$A(K, \Omega) = \frac{\hat{I}_{HH}^p(K, \Omega)}{qI_0'(qa)D_p} \frac{1}{2\pi a} \quad (4.16)$$

$$B(K, \Omega) = \frac{\hat{I}_{HH}^p(K, \Omega)}{qK_0'(qa)D_p} \frac{1}{2\pi a} \quad (4.17)$$

Δεδομένης λοιπόν, της γνωστής συνάρτησης του ρεύματος $I_{HH}^p(z, t)$ από τη θεωρία Hodgkin-Huxley, η περίσσεια της πυκνότητας φορτίου είναι τελικά:

$$\Delta n_p(\rho, z, t) = \frac{1}{e(2\pi)^3 a} \int_{-\infty}^{+\infty} d\Omega e^{j\Omega t} \int_{-\infty}^{+\infty} dK e^{jKz} \frac{K_0(q\rho) \hat{I}_{HH}^p(K, \Omega)}{qK_0'(qa)D_p}, \quad \rho > a \quad (4.18)$$

$$\Delta n_p(\rho, z, t) = \frac{1}{e(2\pi)^3 a} \int_{-\infty}^{+\infty} d\Omega e^{j\Omega t} \int_{-\infty}^{+\infty} dK e^{jKz} \frac{I_0(q\rho) \hat{I}_{HH}^p(K, \Omega)}{qI_0'(qa)D_p}, \quad \rho < a \quad (4.19)$$

Μετά τον υπολογισμό της περίσσειας του φορτίου των ιόντων, υπολογίζεται η αντίστοιχη διακύμανση της αγωγιμότητας $\delta\sigma$ του ιστού που εμπεριέχει τους νευρώνες.

Ισχύει η θεμελιώδης εξίσωση:

$$\delta\sigma_p = e\Delta n_p(\rho, z, t)\mu_p \quad (4.20)$$

όπου μ_p είναι η κινητικότητα των ιοντικών φορτίων, που σχετίζονται με το συντελεστή διάχυσης D_p σύμφωνα με την εξίσωση του Einstein, ως εξής:

$$\mu_p = \frac{e}{kT} D_p \quad (4.21)$$

Έχοντας λοιπόν ορίσει τη διακύμανση της αγωγιμότητας σε ένα τυχαίο σημείο στην περιοχή γύρω από ένα νευρικό κύτταρο, εξετάζεται η πιθανότητα μέτρησης αυτής της διακύμανσης από ένα μικροκυματικό ραδιόμετρο. Όπως προαναφέρθηκε, ισχύουν οι (4.3) και (4.4), όπου,

$$\delta\sigma(\underline{r}, t) = \sum_{\substack{\text{τύπος} \\ \text{ιόντων}}} \delta\sigma_p(\underline{r}, t) \quad (4.22)$$

Για να υπολογιστεί το ολοκλήρωμα της (4.4), θεωρούμε ένα σύνολο από N το πλήθος νευρώνες και η συνάρτηση $\Gamma_A(\underline{r})$ είναι δυνατό να προσεγγιστεί από τον εκθετικό νόμο διείσδυσης επίπεδου κύματος κατά μήκος του z άξονα (γεγονός που δικαιολογείται και από τα αποτελέσματα που ακολουθούν):

$$\Gamma_A(\underline{r}) = \Gamma_A(0)e^{-az} \quad (4.23)$$

όπου a είναι μια σταθερά απόσβεσης. Ο ιστός που διεγείρεται θεωρείται πεπερασμένου μήκους κατά μήκος της κατεύθυνσης- z του άξονα του νευρώνα. Έτσι θεωρείται ότι ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους του συνόλου των νευρώνων, κάθε νευρώνας είναι συμμετρικός και οι αλλαγές στην αγωγιμότητα περιορίζονται κοντά στην επιφάνεια του άξονά του.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, αντικαθιστούμε στην (4.4), τις (4.16), (4.17), (4.20), (4.23) και προκύπτει η (4.24):

$$\delta I = \frac{\omega_0^2 \mu_0 T k \Delta \omega}{\pi e (2\pi)^3 a D_p} \Gamma_A(0) N \sum_p \mu_p \int_0^{2\pi} d\phi \int_{-1/2}^{1/2} dz e^{-az} \int_{-\infty}^{+\infty} d\Omega e^{j\Omega t} \int_{-\infty}^{+\infty} dK e^{jKz} \hat{I}_{HH}^p(K, \Omega) \left[\int_0^a \rho d\rho \frac{I_0(q\rho)}{qI_0'(qa)} + \int_a^{+\infty} \rho d\rho \frac{K_0(q\rho)}{qK_0'(qa)} \right]$$

Από την παραπάνω σχέση προκύπτει ότι το ολοκλήρωμα είναι μηδενικό. Έτσι καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως οι μετρούμενες διαφορές στην αγωγιμότητα δεν οφείλονται στα ενεργειακά δυναμικά κατά τη διάδοσή τους κατά μήκος του άξονα των νευρώνων.

Στην προηγηθείσα ανάλυση (βλ. διδακτορική διατριβή Καρανάσιου 2003 [2]), εξετάσαμε την κινητικότητα των ιόντων (Na^+ , K^+ και Cl^-) κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων με βάση την θεωρία Hodgkin Huxley (HH) και την εξίσωση διάχυσης, στις οποίες υπακούουν οι συγκεντρώσεις των ιόντων αυτών. Όπως έγινε εμφανές, οι μετρούμενες αυξήσεις ραδιομετρικών εκπομπών, κατά την ενεργοποίηση συγκεκριμένης περιοχής του εγκεφάλου δεν μπορούν να αποδοθούν στα δυναμικά ενέργειας (action potentials). Συνεπώς, στις επόμενες παραγράφους, εξετάζονται και άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την αύξηση της αγωγιμότητας που μετράται μέσω του συστήματος MiRaIS.

4.2 Ανάλυση της αύξησης αγωγιμότητας λόγω αιμάτωσης

Το ενδεχόμενο μεταβολής της αγωγιμότητας στις περιοχές του εγκεφάλου που παρουσιάζουν ενεργοποίηση μελετάται με τη βοήθεια ενός γνωστού αιμοδυναμικού μοντέλου που χρησιμοποιείται για να συσχετιστεί το μετρούμενο σήμα BOLD στο fMRI με τις μεταβολές του αγγειακού όγκου και της αιματικής οξυγόνωσης στον εγκέφαλο. Συγκεκριμένα, οι μεταβολές στον όγκο των ενδοκρανιακών αγγείων είναι άμεσου ενδιαφέροντος κατά τη μελέτη της διακύμανσης της αγωγιμότητας, αφού η μέση αγωγιμότητα του αίματος είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των ιστών στις μικροκυματικές συχνότητες. Ειδικότερα, ο λόγος της αγωγιμότητας αίματος $\sigma_{\text{αιμα}}$ προς τη μέση αγωγιμότητα φαιάς ουσίας και λευκής ουσίας $\frac{\sigma_{\text{φαια ουσία}}}{\sigma_{\text{λευκή ουσία}}}$ εκτιμάται ότι είναι της τάξης του 1.6, στη συχνότητα 3.5 GHz. Συγκεκριμένα, η αγωγιμότητα του αίματος στον εγκέφαλο για συχνότητα 3.5 GHz υπολογίζεται 3.57 S/m, η αγωγιμότητα της φαιάς ουσίας 2.64 S/m και της λευκής ουσίας 1.81 S/m. Αναφέρεται διευκρινιστικά πως η $\frac{\sigma_{\text{φαια ουσία}}}{\sigma_{\text{λευκή ουσία}}}$ υπολογίζεται ως μέσος όρος των αγωγιμοτήτων φαιάς και λευκής ουσίας, εφόσον τα δύο αυτά συστατικά στοιχεία του εγκεφάλου παρουσιάζουν αναλογία όγκου 1:1 σε έναν υγιή μεσήλικα [78]. Το ποσοστό του όγκου των αγγείων στον εγκέφαλο είναι n_a και το αντίστοιχο ποσοστό όγκου της φαιάς ουσίας/λευκής ουσίας n_ϕ . Ο ενδοκρανιακός όγκος στον άνθρωπο έχει τη μέση τιμή των 1700 ml [78],[79],[80]. Από την ποσότητα αυτή αγνοούμε τα 150 ml που αντιστοιχούν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οποίο δεν αφορά στις τυχόν μελετούμενες περιοχές ενεργοποίησης. Υπολείπονται έτσι 1400 ml που αντιστοιχούν σε φαιά ουσία/λευκή ουσία και 150 ml που αντιστοιχούν στον όγκο του αίματος. Με βάση τα παραπάνω, στη μελετούμενη περιοχή του εγκεφάλου, η συνολική μέση αγωγιμότητα θα εκφράζεται ως εξής:

$$\sigma_{\Sigma} = \sigma_{\text{αιμα}} n_{\alpha} + \sigma_{\substack{\text{φαια ουσια} / \\ \text{λευκη ουσια}}} n_{\phi} = \sigma_{\text{αιμα}} n_{\alpha} + \sigma_{\substack{\text{φαια ουσια} / \\ \text{λευκη ουσια}}} (1 - n_{\alpha}) \quad (4.25)$$

Έτσι η συνολική αύξηση της αγωγιμότητας, υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\delta\sigma = \left(\sigma_{\text{αιμα}} - \sigma_{\substack{\text{φαια ουσια} / \\ \text{λευκη ουσια}}} \right) \delta n_{\alpha} \approx \sigma_{\text{αιμα}} \delta n_{\alpha} \quad (4.26)$$

Επομένως, η μετρούμενη αύξηση της τάσης εξόδου του ραδιομέτρου που συσχετίζεται με την αύξηση της αγωγιμότητας θα είναι:

$$\Delta V / V = \delta\sigma_{\Sigma} / \sigma_{\Sigma} = \sigma_{\text{αιμα}} \delta n_{\alpha} / \sigma_{\Sigma} \quad (4.27)$$

Στη σχέση (4.27) η μεταβολή της αγγείωσης δn_{α} μπορεί να εκφραστεί μέσα από ένα αιμοδυναμικό μοντέλο όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Συγκεκριμένα, το μοντέλο που επιλέγεται για τη σύνδεση της αιμοδυναμικής με τη μεταβολή της αγωγιμότητας είναι το γνωστό μοντέλο Balloon που εξετάζει τη σχέση του σήματος BOLD με την μεταβολή του αγγειακού όγκου και το μεταβολικό ρυθμό του οξυγόνου στην περιοχή ενεργοποίησης [23],[60].

Στις επόμενες δύο ενότητες παρουσιάζεται η μοντελοποίηση πάνω στην οποία βασίζεται η σύνδεση που θα πραγματοποιηθεί με τη μεταβολή της αγωγιμότητας και στη συνέχεια με το σήμα που εντοπίζεται στο MiRaIS.

4.2.1 Το σήμα BOLD

Το μοντέλο Balloon περιγράφει αλλαγές σε φυσιολογικές μεταβλητές κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ενεργοποίησης [23]. Για να συνδεθεί με τις πειραματικές μετρήσεις της απεικόνισης με λειτουργικό μαγνητικό συντονισμό (fMRI) πρέπει να γίνει χρήση μιας ποσοτικής μοντελοποίησης των μεταβολών του σήματος BOLD σαν συνάρτηση α) του αιματικού όγκου και β) της αιματικής επιδεκτικότητας (μέσω της περιεκτικότητας σε dHb). Αυτή η σχέση διερευνήθηκε εκτενώς τα τελευταία χρόνια με χρήση πειραματικών δεδομένων [81], αριθμητικών προσομοιώσεων Monte Carlo [81]-[83] και αναλυτικών υπολογισμών [84]. Αν και το σήμα

αποτελεί μια μη-γραμμική συνάρτηση της επιδεκτικότητας και του αιματικού όγκου εξαιτίας του φαινομένου της διάχυσης, μπορούμε να κάνουμε κάποιες παραδοχές στην περίπτωση των σημάτων που προέρχονται από μετατριχοειδικά αγγεία. Συγκεκριμένα, δεχόμαστε ότι οι μεταβολές του σήματος προέρχονται κυρίως από μικρά μετατριχοειδικά φλεβίδια και αμελούμε τη συμβολή των τριχοειδών αγγείων. Στην περίπτωση αυτή ο ρόλος της διάχυσης είναι αμελητέος λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους των αγγείων που λαμβάνουμε υπόψη μας. Συνεπώς, οι μεταβολές του εξωαγγειακού σήματος εξαρτώνται σημαντικά μόνο από τη διακύμανση της συνολικής ποσότητας της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στον ιστό που μελετάμε. Επιπροσθέτως, ο Boxerman και οι συνεργάτες του [85] εξέτασαν τον ρόλο των ενδοαγγειακών μεταβολών του σήματος σε πειράματα BOLD fMRI και συμπέραναν πως στα 1.5 T αυτές οι μεταβολές συμβάλουν αισθητά στο μέγεθος της μεταβολής του σήματος (περισσότερο από 50%). Για αυτό τον λόγο, συμπεριλαμβάνονται στο ακόλουθο μοντέλο τόσο το εξωαγγειακό όσο και το ενδοαγγειακό σήμα.

Αρχικά επομένως, θεωρούμε πως το συνολικό σήμα BOLD αποτελεί υπέρθεση του εξωαγγειακού (S_e) και του ενδοαγγειακού (S_i) σήματος:

$$S = (1-V)S_e + VS_i \quad (4.28)$$

όπου V είναι το ποσοστό του αιματικού όγκου. Έτσι για μικρές μεταβολές του σήματος ΔS :

$$\Delta S = (1-V_0)\Delta S_e - \Delta V S_e + V_0\Delta S_i + \Delta V S_i \quad (4.29)$$

όπου V_0 είναι το ποσοστό του αιματικού όγκου σε ηρεμία. Το σήμα σύμφωνα με τις παραπάνω σχέσεις μεταβάλλεται ανάλογα με τη μεταβολή των ενδογενών σημάτων κατά τη διακύμανση του αιματικού όγκου και της ποσότητας αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Σημειώνεται πως για τη θεωρητική προσέγγιση που αναπτύσσεται εδώ, οι κεφαλαίοι χαρακτήρες αφορούν σε μια συγκεκριμένη τιμή μιας παραμέτρου, ενώ οι μικροί χαρακτήρες αντιστοιχούν στις τιμές των παραμέτρων κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης προς τις τιμές των παραμέτρων κατά τη διάρκεια ηρεμίας (κανονικοποιημένες εκφράσεις). Η συνολική κανονικοποιημένη περιεκτικότητα σε αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη εκφράζεται ως $q = \frac{Q}{Q_0}$ ενώ ο κανονικοποιημένος αιματικός

όγκος ως $v = \frac{V}{V_0}$.

Για την έκφραση της μεταβολής της εξωαγγειακής συνιστώσας του σήματος χρησιμοποιούμε τα αποτελέσματα του Ogawa [83], σύμφωνα με τα οποία για μικρά τριχοειδικά αγγεία ο εγκάρσιος ρυθμός χαλάρωσης (R_2^*) είναι ανάλογος του γινομένου της συγκέντρωσης της dHb στο αίμα επί τον αιματικό όγκο. Έτσι η ΔS_e εξαρτάται μόνο από τη συνολική ποσότητα αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης q .

Για την ενδοαγγειακή συνιστώσα του σήματος (και για το λόγο S_i/S_e) χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα του Boxerman [85], σύμφωνα με τα οποία η ΔS_i μπορεί να υπολογιστεί προσεγγιστικά ως μια γραμμική συνάρτηση της συγκέντρωσης της dHb στο αίμα για ποσοστά εξαγωγής O_2 μεταξύ 20% και 50% (το πλαίσιο που παρουσιάζει ενδιαφέρον στον εγκέφαλο). Συνδυάζοντας τα παραπάνω αποτελέσματα με την εξίσωση (5.29) καταλήγουμε στην εξής μορφή για το σήμα BOLD (βλ. Παράρτημα για λεπτομέρειες):

$$\Delta S / S = V_0 [k_1(1-q) + k_2(1-q/\nu) + k_3(1-\nu)] \quad (4.30)$$

Ο πρώτος όρος περιγράφει το εξωαγγειακό σήμα, ο δεύτερος όρος περιγράφει το ενδοαγγειακό σήμα και ο τρίτος όρος περιγράφει την επίδραση της μεταβολής της ισορροπίας του αθροίσματος (4.28). Οι παράμετροι k_1 , k_2 και k_3 είναι αδιάστατες και μπορούν να εκτιμηθούν με πειραματικό τρόπο. Στην εξίσωση (4.30) q είναι η συνολική κανονικοποιημένη ποσότητα αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης dHb (π.χ. $q = 1$ σε κατάσταση ηρεμίας), ν είναι ο κανονικοποιημένος αιματικός όγκος των αγγείων ($\nu = 1$ σε κατάσταση ηρεμίας) και V_0 είναι το ποσοστό του αιματικού όγκου σε κατάσταση ηρεμίας (1-4%).

4.2.2 Το Μοντέλο Balloon

Για τη μοντελοποίηση του σήματος BOLD υπογραμμίζεται πάλι η παραδοχή πως οι μεταβολές του αιματικού όγκου παρατηρούνται κυρίως στο φλεβικό κομμάτι. Η συμβολή των τριχοειδών αγγείων στη μεταβολή του αιματικού όγκου αμελείται. Τα αγγεία που λαμβάνουμε υπόψη μας για τη μελέτη του σήματος σε μια μικρή περιοχή των ιστών μοντελοποιούνται σαν ένα ενιαίο διαστελλόμενο αγγειακό τμήμα (ένα μπαλόνι) [23]. Ο ρυθμός εισροής (ml/s) αιματικού όγκου στο τμήμα αυτό, $F_{in}(t)$, είναι μια θεωρούμενη συνάρτηση χρόνου, η οποία κατευθύνει το σύστημα. Η εκροή αιματικού όγκου από το αγγειακό τμήμα, $F_{out}(t)$, θεωρείται

πως εξαρτάται κυρίως από την πίεση που ασκείται στα αγγεία. Για παράδειγμα, η εκροή μπορεί

να εκφραστεί σαν $F_{out}(t) = \frac{(P - P_{mixed})}{R}$, όπου P είναι η πίεση εντός του αγγειακού τμήματος,

P_{mixed} είναι η μικτή πίεση πάνω στο αγγειακό τμήμα από τους ιστούς και R είναι η αντίσταση των αγγείων μετά το μπαλόνι. Μια φυσική αναπαράσταση της ενεργοποίησης σε αυτό το μοντέλο ορίζει πως καθώς η αρτηριακή αντίσταση αρχίζει να μειώνεται, προκαλώντας μια αύξηση στην $F_{in}(t)$, το θεωρούμενο αγγειακό τμήμα (μπαλόνι) διαστέλλεται και η πίεση αυξάνεται μέχρι η $F_{out}(t)$ να εξισωθεί με την $F_{in}(t)$. Η έκταση της διαστολής που λαμβάνει χώρα εξαρτάται από τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του αγγειακού τμήματος όπως αυτές αντανακλώνται στην καμπύλη πίεσης/όγκου. Εντούτοις, αντί να εισάγουμε τις πιέσεις P και P_{mixed} σαν επιπλέον παραμέτρους στις εξισώσεις του μοντέλου, θεωρούμε απλά πως η $F_{out}(t)$ αποτελεί συνάρτηση του αγγειακού όγκου, V . Ο ρυθμός μεταβολής του όγκου του μπαλονιού είναι η διαφορά μεταξύ $F_{in}(t)$ και $F_{out}(t)$. Μπορούμε τότε να εκφράσουμε τη συνολική ποσότητα αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης $Q(t)$ στο τμήμα του ιστού που μελετούμε. Αμελούμε το τμήμα των τριχοειδών αγγείων και θεωρούμε πως όλη η αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη βρίσκεται στο φλεβικό τμήμα. Ο ρυθμός εισόδου της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στο φλεβικό τμήμα είναι $F_{in}(t)EC_a$, όπου E είναι το ποσοστό εξαγωγής O_2 από το αίμα καθώς αυτό διαρρέει τα αγγεία και C_a είναι η αρτηριακή συγκέντρωση O_2 (που εντοπίζεται στην οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη). Ο ρυθμός εξόδου της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης από το μπαλόνι είναι $F_{out}(t) \times [\text{μέση αγγειακή συγκέντρωση της dHb}, Q(t)/V(t)]$. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι εξισώσεις που εκφράζουν τη μεταβολή των μεγεθών $Q(t)$ και $V(t)$ δίνονται ακολούθως:

$$\frac{dQ}{dt} = F_{in}(t)EC_a - F_{out}(v) \frac{Q(t)}{V(t)} \quad (4.31\alpha)$$

$$\frac{dV}{dt} = F_{in}(t) - F_{out}(v) \quad (4.31\beta)$$

Μπορούμε να κανονικοποιήσουμε τις μεταβλητές των παραπάνω εξισώσεων χρησιμοποιώντας τις τιμές τους σε κατάσταση ηρεμίας ($t = 0$). Έτσι, όπως και στην ενότητα

(4.2.1) οι εξισώσεις εκφράζονται τελικά μέσω αδιάστατων μεταβλητών $q(t) = \frac{Q(t)}{Q_0}$,

$$v(t) = \frac{V(t)}{V_0}, f_{in}(t) = \frac{F_{in}(t)}{F_0} \text{ και } f_{out}(v) = \frac{F_{out}(v)}{F_0} :$$

$$\frac{dq}{dt} = \frac{1}{\tau_0} \left[f_{in}(t) \frac{E(t)}{E_0} - f_{out}(v) \frac{q(t)}{v(t)} \right] \quad (4.32\alpha)$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{1}{\tau_0} [f_{in}(t) - f_{out}(v)] \quad (4.32\beta)$$

όπου Q_0 είναι η περιεκτικότητα σε αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη σε κατάσταση ηρεμίας, V_0 είναι ο αιματικός όγκος σε κατάσταση ηρεμίας, F_0 είναι η αιματική ροή σε κατάσταση ηρεμίας, $\tau_0 = V_0 / F_0$ είναι ο μέσος χρόνος μετάδοσης διαμέσου του αγγειακού τμήματος σε κατάσταση ηρεμίας, E_0 είναι το ποσοστό εξαγωγής O_2 στο θεωρούμενο μπαλόνι και $q(0) = v(0) = f_{in}(0) = f_{out}(v(0)) = 1$. Απομένουν να καθοριστούν δύο συναρτήσεις: η $E(t)$ και η $f_{out}(v)$. Γενικά, μια μη-γραμμική έκφραση για την $E(f)$ είναι μια λογική προσέγγιση σε ένα ευρύ πλαίσιο συνθηκών μεταβολισμού σε αιμοδυναμικό επίπεδο:

$$E(f) = 1 - (1 - E_0)^{1/f} \quad (4.33)$$

Στην εξίσωση (4.32α) η $E(t)$ αντικαθίσταται τότε από την $E(f)$ της εξίσωσης (4.33). Με αυτό τον τρόπο μπορούν να προκύψουν από το μοντέλο μεταβλητά χρονικά μοτίβα απόκρισης για διαφορετικές μορφές $f_{out}(v)$, κάτι το οποίο ισοδυναμεί με διαφορετικές καμπύλες πίεσης/όγκου για το θεωρούμενο αγγειακό τμήμα (μπαλόνι).

Κατασκευάζοντας την $f_{out}(v)$, χρειάζεται να κάνουμε διάκριση μεταξύ της σχέσης σταθερής κατάστασης αιματικής ροής-όγκου και της μεταβατικής μορφής της $f_{out}(v)$, η οποία καθορίζει τη μετάβαση από μια σταθερή κατάσταση σε μια άλλη. Σε παλιότερες μελέτες ο Stubbs [86] διαπίστωσε πως ο αιματικός όγκος σε σταθερή κατάσταση μπορεί να περιγραφεί εμπειρικά από μια εκθετική σχέση, $v = f^a$, όπου το a υπολογίστηκε γύρω στην τιμή 0.4 με πειραματικό

τρόπο. Η απλούστερη υπόθεση θα ήταν πως η $f_{out}(v)$ ακολουθεί πιστά αυτήν την εκθετική σχέση. Εντούτοις, πειραματικές μετρήσεις από τον Mandeville και τους συνεργάτες του [87],[88] έδειξαν πως η εκθετική σχέση του Crubb [86] ισχύει μεν για τη σταθερή κατάσταση αλλά δεν ισχύει σε περιόδους μετάβασης. Για να εκφραστεί επομένως η $f_{out}(v)$ πιο ολοκληρωμένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν δύο συνιστώσες, μια γραμμική και μια εκθετική. Η $f_{out}(v)$ προκύπτει από το άθροισμα των δύο αυτών συνιστωσών. Πρακτικά, τα ακραία σημεία της καμπύλης $f_{out}(v)$ προσδιορίζονται με εκθετικό τρόπο, ενώ η μορφή της μεταξύ των ακραίων αυτών σημείων είναι μεταβλητή (μπορεί όπως είπαμε να εκφραστεί γραμμικά ή με κάποιον άλλο τρόπο ανάλογα με τις συνθήκες της πειραματικής εφαρμογής).

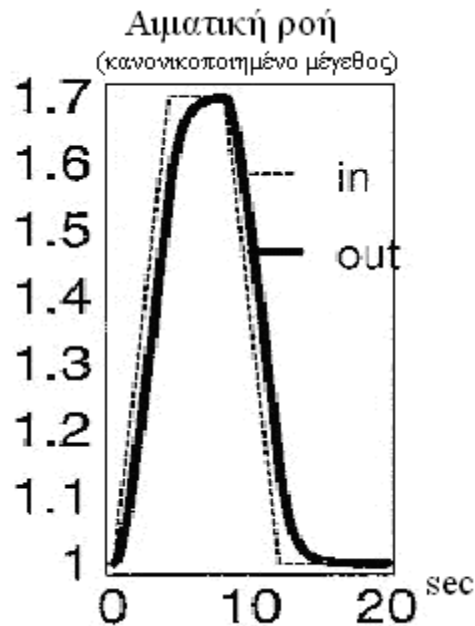
4.2.3 Ενσωμάτωση μοντέλου Balloon στη μελέτη του σήματος μικροκυματικής ραδιομετρίας

Αφού στο μοντέλο Balloon το μέγεθος V εκφράζει ποσοστό αιματικού όγκου και το v την αντίστοιχη κανονικοποιημένη τιμή, μπορούμε να ενσωματώσουμε τις εκφράσεις του στη μελέτη του σήματος μικροκυματικής ραδιομετρίας. Συγκεκριμένα, υπενθυμίζουμε το ενδεχόμενο αναγωγής της μεταβολής του εν λόγω σήματος στη διακύμανση της αγωγιμότητας λόγω αιμοδυναμικών μεταβολών. Το ενδεχόμενο αυτό εξαρτάται άμεσα από τη μεταβολή του αιματικού όγκου στην περιοχή του εγκεφάλου που παρουσιάζει ενεργοποίηση. Θεωρώντας τη χρονική μεταβολή της σχέσης (4.27) το μέγεθος dn_α / dt που εκφράζει τη χρονική μεταβολή του ποσοστού του αιματικού όγκου μπορεί να αντικατασταθεί από την ισοδύναμη έκφραση χρονικής μεταβολής του κανονικοποιημένου μεγέθους v (4.32β). Έτσι:

$$\begin{aligned} \frac{d(\Delta V/V)}{dt} &= \frac{\sigma_{αιμα}}{\sigma_\Sigma \tau_0} [f_{in}(t) - f_{out}(v)] \\ &= \frac{\sigma_{αιμα}}{\left[\sigma_{αιμα} n_\alpha + \sigma_{\substack{\text{φαιια ουσια} \\ \text{λευκη ουσια}} (1 - n_\alpha) \right] \tau_0} [f_{in}(t) - f_{out}(v)] \end{aligned} \quad (4.34)$$

Θέλοντας να πραγματοποιήσουμε μια ενδεικτική αριθμητική εκτίμηση της χρονικής μεταβολής του σήματος όπως αυτή εκφράζεται από τη σχέση (4.34), ανατρέχουμε σε καταγεγραμμένες μελέτες αιματικής εισροής και εκροής στα πλαίσια του μοντέλου Balloon [23].

Μια αντιπροσωπευτική αναπαράσταση της ταυτόχρονης μεταβολής των δύο κανονικοποιημένων μεγεθών κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ενεργοποίησης φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα, όπου η αιματική εισροή παρουσιάζει τραπεζοειδή μορφή με διάρκεια ανόδου 4-6 sec και η εξέλιξη της αιματικής εκροής έπεται ελαφρώς της εξέλιξης της αιματικής εισροής.



Εικόνα 4.3: Γραφική παράσταση της μεταβολής της αιματικής εισροής (διακεκομμένη καμπύλη) και εκροής (μη-διακεκομμένη καμπύλη) στα πλαίσια μελέτης του αιμοδυναμικού μοντέλου Balloon.

Με βάση τη δοθείσα αντιπροσωπευτική αναπαράσταση μπορούν να ληφθούν τρεις ενδεικτικές χρονικές στιγμές και να υπολογιστούν τρεις ενδεικτικές αριθμητικές εκτιμήσεις του ρυθμού της μεταβολής του σήματος. Για τη χρονική στιγμή 4 sec το κανονικοποιημένο μέγεθος της αιματικής εισροής αντιστοιχεί στην αδιάστατη τιμή 1.69, και το αντίστοιχο της αιματικής εκροής στην τιμή 1.6. Η ρυθμός μεταβολής του σήματος σύμφωνα με την έκφραση (4.34) για τις τιμές αυτές προκύπτει 0.0679. Για τη χρονική στιγμή 9 sec το κανονικοποιημένο μέγεθος της αιματικής εισροής αντιστοιχεί στην αδιάστατη τιμή 1.59, και το αντίστοιχο της αιματικής εκροής στην τιμή 1.65. Η ρυθμός μεταβολής του σήματος σύμφωνα με την έκφραση (4.34) για τις τιμές αυτές προκύπτει -0.045. Τέλος, για τη χρονική στιγμή 12 sec έχουμε για αιματική εισροή και εκροή τις αδιάστατες τιμές 1.02 και 1.15 αντίστοιχα, επομένως ο ρυθμός μεταβολής του σήματος προκύπτει -0.098. Για συγκεκριμένες χρονικές περιόδους ανόδου (π.χ. 1-4 sec) ή καθόδου (π.χ. 10-12 sec) της αιματικής εισροής και εκροής, οι οποίες διαρκούν παραπάνω από 1 sec, παρουσιάζεται σχεδόν σταθερή αναλογία μεταξύ των δύο κανονικοποιημένων μεγεθών.

Επομένως από τις τρεις υπολογισθείσες τιμές για το ρυθμό μεταβολής του σήματος, κυρίως η πρώτη και η τρίτη, (για $t=4$ sec ή $t=12$ sec αντίστοιχα) μαρτυρούν ένα σημαντικό περιθώριο αλλαγής του τελευταίου.

Η μεταβολή προσήμου στις αριθμητικές εκτιμήσεις (4.34) αφορούν στην αναλογία αιματικής εισροής και εκροής. Από 0-6 sec περίπου η αιματική εισροή είναι μεγαλύτερη από την αιματική εκροή, επομένως η σχέση (4.34) δίνει θετικό ρυθμό μεταβολής σήματος. Αντίστοιχα, από 6-15 sec περίπου η αιματική εκροή είναι μεγαλύτερη από την αιματική εισροή, επομένως η σχέση (4.34) δίνει αρνητικό ρυθμό μεταβολής σήματος.

Παρατηρούμε πως η σχέση (4.34) είναι κατ'εξοχήν μη γραμμική, κάτι που συμβαδίζει άμεσα με το αιμοδυναμικό υπόβαθρο στην προκείμενη ανάλυση της μεταβολής του σήματος στο MiRaIS. Συνολικά, στην αιμοδυναμική θεώρηση αυτής της ενότητας διαπιστώνουμε πως το μετρούμενο σήμα στη Μικροκυματική Ραδιομετρία [2] σχετίζεται με τη μεταβολή του αιματικού όγκου και επακολούθως με την αιματική εισροή και εκροή στην περιοχή ενεργοποίησης του εγκεφάλου. Εξαρτάται δηλαδή από μεγέθη τα οποία καθορίζουν το μοντέλο Balloon που αναπτύχθηκε με σκοπό την αιμοδυναμική περιγραφή του σήματος BOLD στην απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI). Βλέπουμε επομένως, μέσα από τη θεωρητική μελέτη αυτής της ενότητας, πως κοινές παράμετροι καθορίζουν σε ένα βαθμό τη μεταβολή του σήματος που μετρούν οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι (fMRI και MiRaIS).

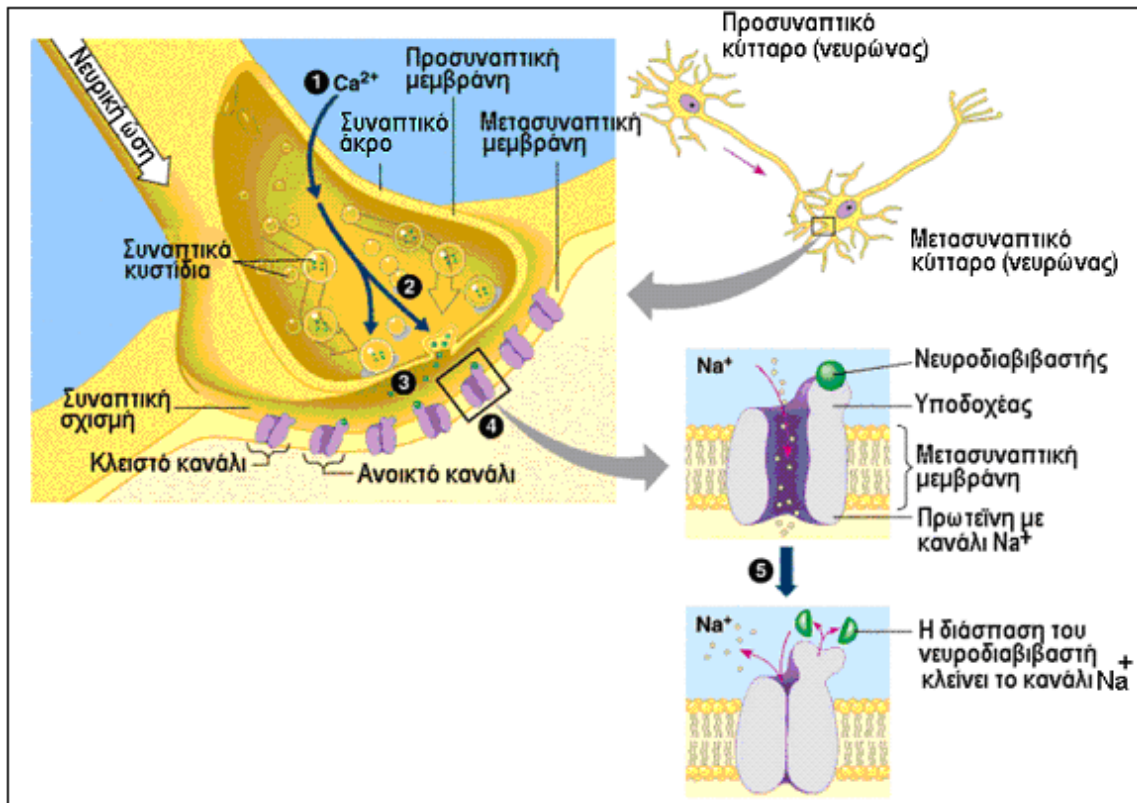
Θα πρέπει μάλιστα σε αυτό το σημείο, προς ενίσχυση της αιμοδυναμικής θεώρησης, να τονιστεί η ακόλουθη διαπίστωση: Οι χρόνοι εξέλιξης του φαινομένου της εγκεφαλικής ενεργοποίησης όπως αυτό εκφράζεται μέσω του μοντέλου Balloon, εφαρμοσμένου στη ραδιομετρική απεικόνιση, είναι σε συμφωνία με τα χρονικά διαστήματα μεταβολής του ραδιομετρικού σήματος σε πειράματα με εθελοντές στο MiRaIS (βλ. διδακτορική διατριβή Ε. Καρανάσιου 2003 [2]).

4.3 Ανάλυση της αύξησης της αγωγιμότητας λόγω διάχυσης των ιόντων μέσω των συναπτικών επαφών

Όπως διαπιστώθηκε στην ενότητα 4.1 η μετακίνηση των ιόντων κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων δε συμβάλει στη μεταβολή της αγωγιμότητας που εντοπίζεται από το ραδιόμετρο. Σε αυτή την ενότητα μελετάται η μετακίνηση των ιόντων από τους προσυναπτικούς σε μετασυναπτικούς νευρώνες, δηλαδή η κατακόρυφη διάχυση των ιόντων μέσα στους δενδρίτες με συνέπεια τη χωρική αλλαγή της κατανομής τους. Βάση της μελέτης αποτελεί η διδακτορική

διατριβή της Ε. Καρανάσιου, 2003 [2]. Στόχος της μελέτης αυτής είναι η εξακρίβωση του βαθμού που επηρεάζεται η εντοπιζόμενη μεταβολή της αγωγιμότητας από αυτό το επίπεδο μετακίνησης των ιόντων. Για να εξετάσουμε την αύξηση της αγωγιμότητας λόγω διάχυσης των ιόντων, όχι πια διαμέσου του άξονα αλλά μέσω των συναπτικών επαφών, αναπτύσσουμε ένα απλοποιημένο μοντέλο της κινητικότητας των ιόντων θεωρώντας κίνηση των τελευταίων στο κάθετο επίπεδο.

Συγκεκριμένα θεωρούμε αρχικά τη γεωμετρία και φυσιολογία της επαφής δύο νευρώνων. Η σύναψη αποτελεί το σημείο ένωσης μεταξύ δύο νευρώνων ή μεταξύ ενός νευρώνα και ενός μυϊκού κυττάρου ή ενός αδένου. Στις ενώσεις αυτές λαμβάνει χώρα ηλεκτροχημική επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων. Η σύναψη αποτελείται από τρία στοιχεία: την προσυναπτική μεμβράνη, που αποτελείται από το τελικό τμήμα του άξονα, τη μετασυναπτική μεμβράνη, που αποτελείται από ένα τμήμα δενδρίτη ή του σώματος του νευρικού κυττάρου και από το διάστημα (συναπτικό χάσμα) μεταξύ των δύο μεμβρανών.



Εικόνα 4.4: Σχηματική αναπαράσταση συναπτικής επαφής.

Όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 4.4, η επικοινωνία των νευρώνων επιτυγχάνεται με χημικό τρόπο και συγκεκριμένα με την ταχύτατη έκκριση μορίων

νευροδιαβιβαστών. Το προσυναπτικό νευρωνικό κύτταρο (αυτό που απελευθερώνει το νευροδιαβιβαστή) μπορεί να επάγει στο μετασυναπτικό κύτταρο (το οποίο προσλαμβάνει το νευροδιαβιβαστή) μια ηλεκτρική διέγερση, η οποία διαβιβάζεται στο αξονικό λοφίδιο ώστε να δημιουργηθεί ένα δυναμικό ενέργειας (action potential). Ακολούθως, το τελευταίο διαβιβάζεται ως ηλεκτρική διέγερση κατά μήκος του νευροάξονα του μετασυναπτικού κυττάρου. Κατά την άφιξη του δυναμικού στην απόληξη του νευράξονα, προκαλείται απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή στο επόμενο συναπτικό κενό κ.ο.κ.. Οι νευροδιαβιβαστές γενικά μπορούν να προκαλέσουν είτε διέγερση είτε αναστολή διέγερσης του κυττάρου-στόχου. Δυναμικό ενέργειας παράγεται στο κύτταρο-στόχο αν τα μόρια του νευροδιαβιβαστή που δρουν στους μετασυναπτικούς υποδοχείς το οδηγήσουν να φτάσει τον ουδό πυροδότησής του (βλ. αναφορές Καρανάσιου 2003, [2]).

Πιο ειδικά, οι νευροδιαβιβαστές που εκλύονται από τους προσυναπτικούς νευρώνες δημιουργούν τη ροή ιόντων Na^+ μέσα στους δενδρίτες των μετασυναπτικών νευρώνων. Για να αναπτυχθεί ένα απλοποιημένο μοντέλο της κινητικότητας των ιόντων, θεωρείται κίνηση των ιόντων στο κάθετο επίπεδο και η εξίσωση που την περιγράφει είναι η ακόλουθη [77],[89]. Η ανάπτυξη των σχέσεων που ακολουθεί βασίζεται στη διδακτορική διατριβή της Ε. Καρανάσιου 2003 [2]:

$$\frac{\partial \Delta \rho_p(z,t)}{\partial t} = D_p \frac{\partial^2 \Delta \rho_p(z,t)}{\partial z^2} - \frac{\Delta \rho_p(z,t)}{\tau_p} \quad (4.35)$$

Η σχέση (4.35) βρίσκεται σε αντιστοιχία με τη θεωρία διάχυσης ημιαγωγών που τέθηκε σε εφαρμογή και κατά τη μελέτη της κινητικότητας των ιόντων κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων στην ενότητα 4.1. $\Delta \rho_p$ είναι η περίσσεια της πυκνότητας των ιόντων (ιόντα/ m^3) σε ένα τυχαίο σημείο z στο κάθετο επίπεδο και σε μια τυχαία χρονική στιγμή t , τ_p είναι ο χρόνος ζωής των ιόντων και D_p ο συντελεστής διάχυσης. Ο δείκτης p αναφέρεται στον τύπο του φορτίου, δηλαδή $p = \text{Na}^2, \text{K}^-$, κλπ. Οι παράμετροι τ_p , D_p της εξίσωσης (4.35) εξαρτώνται από το φορτίο των ιόντων.

Για τη μαθηματική αναπαράσταση της εκδήλωσης του φαινομένου της μετακίνησης των ιόντων από το συναπτικό κενό μέσω της κυτταρικής μεμβράνης στο μετασυναπτικό επίπεδο χρησιμοποιείται τριγωνικός παλμός. Θεωρούμε τρεις περιοχές εξέλιξης του φαινομένου, οι

οποίες καθορίζονται από τις οριακές συνθήκες που διακρίνονται στη σχέση (4.36). Συγκεκριμένα, $z=0$ θεωρείται η συναπτική επαφή στο επίπεδο της μετασυναπτικής μεμβράνης:

$$\Delta\rho(z,t)|_{z=0} = \rho_0 \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1 - \frac{|t - \frac{\tau}{2}|}{(\tau/2)}, & 0 < t < \tau \\ 0 & t > \tau \end{cases} \quad (4.36)$$

Στην (4.36) η σταθερά τ αναπαριστά το μέσο χρόνο μετακίνησης των ιόντων διαμέσου της μεμβράνης. Επιστρέφοντας τώρα στη σχέση (4.35) χρησιμοποιούμε το μετασχηματισμό Laplace ως προς t και καταλήγουμε:

$$s\Delta\hat{\rho}_p(z,s) - \Delta\hat{\rho}(z,0^+)_p = D_p \frac{\partial^2 \Delta\hat{\rho}(z,s)}{\partial z^2} - \frac{\Delta\hat{\rho}(z,s)}{\tau_p}$$

που απλοποιείται στην μορφή (4.37) λόγω μηδενικής τιμής του $\Delta\hat{\rho}(z,0^+)_p$:

$$D_p \frac{\partial^2 \Delta\hat{\rho}_p(z,s)}{\partial z^2} - \left(\frac{1}{\tau_p} + s \right) \Delta\hat{\rho}_p(z,s) = 0 \quad (4.37)$$

Για την παραπάνω σχέση θεωρείται λύση της μορφής $\Delta\hat{\rho}_p(z,s) = Ce^{az}$. Η σταθερά a υπολογίζεται από αντικατάσταση της μορφής αυτής στην (4.37):

$$D_p a^2 - \left(\frac{1}{\tau_p} + s \right) = 0 \Rightarrow a = \pm \sqrt{\frac{s + \tau^{-1}}{D_p}} \quad (4.38)$$

Θεωρώντας εκδήλωση του φαινομένου σε θετικό άξονα από προσυναπτικό σε μετασυναπτικό επίπεδο, επιλέγουμε για τη σταθερά a την θετική λύση. Εφαρμόζοντας την οριακή συνθήκη για $z=0$ από την (4.36) μπορούμε να υπολογίσουμε και τη σταθερά C . Τελικά η λύση διαμορφώνεται ως εξής:

$$\Delta\hat{\rho}_p(z,s) = \Delta\hat{\rho}_p(z=0,s)e^{\left(\frac{s+\tau^{-1}}{D_p}\right)^{1/2}z}, \quad z < 0 \quad (4.39)$$

Χρησιμοποιώντας την οριακή συνθήκη για την έκφραση $\Delta\hat{\rho}_p(z=0,s)$ από την (4.36) και εφαρμόζοντας το θεώρημα της συνέλιξης προκύπτει:

$$\Delta\rho_p(z,t) = \int_{\xi=0}^{t^*} d\xi \rho_0 \left(1 - \frac{\left| \xi - \frac{\tau}{2} \right|}{(\tau/2)} \right) L^{-1} \left\{ e^{-\left(\frac{s+\tau^{-1}}{D}\right)^{1/2}|z|} \right\} \quad (4.40)$$

όπου $t^* = \tau$ αφού όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, μελετούμε συγκεκριμένα το φαινόμενο της διάχυσης των ιόντων διαμέσου της μεμβράνης του μετασυναπτικού κυττάρου και το τ ορίζει τη σταθερά του μέσου χρόνου έλευσης των ιόντων σε αυτή ειδικά την περίπτωση. Σε βιολογικά μόρια αυτή η σταθερά κυμαίνεται σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα γύρω στα 10 ns.

Ο αντίστροφος Laplace στη σχέση (4.40) μπορεί να προσεγγιστεί με τον παρακάτω τρόπο θεωρώντας ότι τα ιόντα δε χάνονται, δηλαδή για $\tau_p \rightarrow +\infty$:

$$L^{-1} \left\{ e^{-\sqrt{\frac{s}{D}}|z|} \right\} = \frac{k}{2\sqrt{\pi t^3}} e^{-\frac{k^2}{4t}}, \quad \text{όπου } k = \frac{|z|}{\sqrt{D}} \quad (4.41)$$

Τελικά από τις (4.40), (4.41) προκύπτει η περίπτωση συγκέντρωσης ιόντων σε τυχαίο σημείο z και τυχαία χρονική στιγμή t :

$$\Delta\rho_p(z,t) = \rho_0 \int_{\xi=0}^{t^*} d\xi \left(1 - \frac{\left| \xi - \frac{\tau}{2} \right|}{(\tau/2)} \right) \cdot \frac{e^{-\frac{|z|^2}{4D\xi}}}{2\sqrt{\pi\xi^3}} \cdot \frac{|z|}{\sqrt{D}} \quad (4.42)$$

Έτσι, η ζητούμενη μεταβολή της αγωγιμότητας μπορεί να υπολογιστεί με αντικατάσταση της (4.42) στη σχέση (4.20):

$$\delta\sigma_p = e\mu_p\rho_0 \int_{\xi=0}^{\tau} d\xi \left(1 - \frac{\left| \xi - \frac{\tau}{2} \right|}{(\tau/2)} \right) \cdot \frac{e^{-\frac{|z|^2}{4D\xi}}}{2\sqrt{\pi\xi^3}} \cdot \frac{|z|}{\sqrt{D}} \quad (4.43)$$

όπου μ_p η κινητικότητα των ιοντικών φορτίων που συνδέεται με το συντελεστή διάχυσης μέσω της εξίσωσης Einstein (4.21). Έτσι η (4.43) αποκτά τη μορφή:

$$\delta\sigma_p = \frac{e^2}{2kT} \sqrt{D} \rho_0 |z| \int_{\xi=0}^{\tau} d\xi \left(1 - \frac{\left| \xi - \frac{\tau}{2} \right|}{(\tau/2)} \right) \cdot \frac{e^{-\frac{|z|^2}{4D\xi}}}{\sqrt{\pi\xi^3}} \quad (4.44)$$

όπου $e = 1.6 \times 10^{-19} Cb$ στοιχειώδες φορτίο, $\tau \approx 10ns$ η χρονική σταθερά διέλευσης των ιόντων διαμέσου της μετασυναπτικής μεμβράνης, $z \approx 8-10nm$ το μέσο πάχος της μετασυναπτικής μεμβράνης και D ο συντελεστής διάχυσης. Η μέση τιμή του συντελεστή διάχυσης των ιόντων διαμέσου μεμβρανικών καναλιών σε βιολογικά μόρια κυμαίνεται σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές γύρω στα $10^{-10} m^2 / sec$ [90]. Επίσης, $k=1.38 \cdot 10^{-23} J / K$ και η μέση θερμοκρασία του μετρούμενου ιστού θεωρείται $T=35^\circ C = (35+273) K=308 K$.

Με βάση τα παραπάνω, το ολοκλήρωμα (4.44) υπολογίζεται $\delta\sigma_p = \rho_0 \cdot 6.77 \cdot 10^{-33} [S / m]$. Η ποσότητα ρ_0 , η οποία αντιστοιχεί στην αρχική συγκέντρωση των ιόντων δεν επηρεάζει προφανώς το γεγονός πως η εκτιμηθείσα μεταβολή αγωγιμότητας λαμβάνει σημαντικά μικρή τιμή. Δεδομένης μάλιστα της μέσης τιμής της αγωγιμότητας της φαιάς ουσίας σε κατάσταση ηρεμίας (2.636 S/m), ο λόγος $\delta\sigma_p / \sigma_p$ υπολογίζεται της τάξης του 10^{-33} .

Διαπιστώνουμε πως η συμβολή της διάχυσης των ιόντων μέσω των συναπτικών επαφών στη μεταβολή του μετρούμενου σήματος στο μικροκυματικό ραδιόμετρο είναι εξαιρετικά μικρή. Προς ενίσχυση αυτού του συμπεράσματος, μπορούμε μάλιστα να συγκρίνουμε την τάξη μεγέθους του λόγου $\delta\sigma_p / \sigma_p$ που εκτιμήθηκε για το μηχανισμό της παρούσας ενότητας με πειραματικές τιμές που έχουν εντοπιστεί για το λόγο αυτό από τη διάταξη πρότυπης μικροκυματικής ραδιομετρίας σε κατάσταση εγκεφαλικής ενεργοποίησης. Εφόσον οι εν λόγω πειραματικές τιμές είναι της τάξης του 5% [2], επαληθεύουμε το εξαχθέν συμπέρασμα πως η

κατακόρυφη διάχυση των ιόντων μέσω των συναπτικών επαφών δε φαίνεται να συνδέεται ουσιαστικά με τις μεταβολές του μετρούμενου ραδιομετρικού σήματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

5.1 Πρότυπο μελέτης δεδομένων Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού – Χρησιμότητα – Μελλοντικές δυνατότητες εφαρμογών

Στην παρούσα εργασία αναπτύχθηκε ένα πρότυπο μελέτης μιας ολοκληρωμένης σειράς μετρήσεων Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Εκπονήθηκε ένα πείραμα χτυπήματος δαχτύλων (finger-thumb tapping) με συμμετέχοντες δύο υγιείς εθελοντές, ένα δεξιόχειρα και έναν αριστερόχειρα. Στα δεδομένα που συλλέχθηκαν πραγματοποιήθηκε χωρική προεπεξεργασία σε επίπεδο ευθυγράμμισης και εξομάλυνσης με σκοπό την ανάσχεση θορύβου και την αντιμετώπιση γεωμετρικών παραμορφώσεων στο σήμα οφειλόμενων σε ανεπιθύμητες μετακινήσεις του κρανίου. Κατόπιν εφαρμόστηκε ειδική ανάλυση για τον εντοπισμό των περιοχών διέγερσης του εγκεφάλου, η οποία βασίστηκε στην χρήση κατάλληλων γραμμικών μοντέλων παλινδρόμησης και στατιστικών ελέγχων. Συνολικά, οριοθετήθηκε ένα πλαίσιο γενικών αρχών χειρισμού δεδομένων Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού, οι

οποίες μπορούν να εφαρμοστούν με ελεγχόμενες διαφοροποιήσεις ή προσθήκες σε πειράματα Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Δεδομένης μάλιστα, της περιορισμένης μέχρι σήμερα εξοικείωσης των ελληνικών θεραπευτικών και διαγνωστικών κέντρων με την τεχνική εφαρμογής τέτοιων πειραμάτων καθώς και τις δυνατότητες εκμετάλλευσης των εξαγόμενων δεδομένων, μπορεί υπογραμμιστεί η χρησιμότητα ύπαρξης μιας γενικής βάσης επεξεργασίας και ανάλυσης τομών Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού.

Συγκεκριμένα, οι προοπτικές που προσφέρονται μέσα από την εξοικείωση με τις τακτικές και την φιλοσοφία ανάλυσης δεδομένων Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού σχετίζονται άμεσα με εφαρμογές στην κλινική, επεμβατική ιατρική. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η δυνατότητα συμβολής του fMRI στο νευροχειρουργικό σχεδιασμό, εφόσον η νευροχειρουργική βασίζεται στη χαρτογράφηση τόσο των ανατομικών χαρακτηριστικών της δομής του ανθρώπινου εγκεφάλου, όσο και των λειτουργικών του κέντρων. Η ανάγκη εντοπισμού των κέντρων ελέγχου συγκεκριμένων λειτουργιών εντείνεται μάλιστα σε περιπτώσεις παρουσίας εγκεφαλικών όγκων. Ένας εγκεφαλικός όγκος μπορεί συγκεκριμένα να μεταβάλλει την αναμενόμενη τοποθεσία ελέγχου μιας λειτουργίας του εγκεφάλου. Ενδέχεται ακόμη να βρίσκεται σε περιοχή ακαθόριστης λειτουργικής σημασίας. Στις παραπάνω περιπτώσεις κρίνεται εξαιρετικά ουσιαστική η χρήση fMRI και η εφαρμογή της κατάλληλης επεξεργασίας δεδομένων που θα οδηγήσει σε συμπεράσματα σχετικά με τη λειτουργική σημασία συγκεκριμένων περιοχών ενδιαφέροντος. Τα συμπεράσματα αυτά είναι άμεσα σχετιζόμενα με τις διαδικασίες χειρουργικού σχεδιασμού και λήψης κλινικών αποφάσεων.

Πέρα από την νευροχειρουργική, εξίσου σημαντική είναι η συμβολή του fMRI στην περιοχή Χειρισμού του Πόνου (Pain Treatment), όπου ένα μεγάλο εύρος ερευνητικών προσεγγίσεων με πειραματική βάση την Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση της εγκεφαλικής ενεργοποίησης υπό συνθήκες πόνου διαφόρων τύπων. Η εν λόγω διερεύνηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατεύθυνση τη χάραξη νέων επιλογών θεραπείας και αντιμετώπισης του πόνου. Τέλος, μια από τις πλέον ουσιαστικές δυνατότητες έρευνας με fMRI αφορούν στην κατανόηση της φυσιολογικής βάσης τόσο νευρολογικών διαταραχών όσο και ποικίλων γνωστικών και αντιληπτικών διεργασιών.

Προς τις παραπάνω κατευθύνσεις μπορούν να κινηθούν μελλοντικές πειραματικές μελέτες βασισμένες στην Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Σε επίπεδο μάλιστα επεξεργασίας δεδομένων μπορούν να προταθούν νέες στρατηγικές κυρίως στην περιοχή της στατιστικής ανάλυσης του μετρούμενου σήματος και της μοντελοποίησής του. Ήδη, σε περιπτώσεις ενσωμάτωσης μη-γραμμικοτήτων σε επίπεδο μοντελοποίησης χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές, όπως η χρήση σειρών Volterra [60]. Ακόμη, μπορεί να πραγματοποιηθεί

έρευνα πάνω στη συνεκτικότητα των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου. Η επεξεργασία των πειραματικών δεδομένων που στηρίζουν τέτοιες ερευνητικές απόπειρες μπορεί να καλυφθεί μέσα από προηγμένες μεθόδους μαθηματικής μοντελοποίησης (π.χ. Dynamic Causal Modeling [71]).

5.2 Μοντέλα μηχανισμών πυροδότησης μεταβολών σήματος σε μεθόδους λειτουργικής απεικόνισης εγκεφάλου – Συσχετισμός Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού με πρότυπη Απεικονιστική μέθοδο Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας

Στο Κεφάλαιο 4 της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε μια θεωρητική μελέτη πάνω σε πιθανούς βιοφυσικούς μηχανισμούς έκφρασης της ενεργοποίησης του εγκεφάλου. Είναι διαπιστωμένο πως η λειτουργία του εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από σύνθετες αιμοδυναμικές μεταβολές σε συνδυασμό με τη νευρωνική δραστηριότητα. Ο συσχετισμός των δύο αυτών επιπέδων έκφρασης της εγκεφαλικής ενεργοποίησης δεν έχει κατανοηθεί ακόμη πλήρως. Στη μελέτη της παρούσας εργασίας λαμβάνονται υπόψη οι αρχές λειτουργίας δύο απεικονιστικών μεθόδων οι οποίες εντοπίζουν εγκεφαλική ενεργοποίηση κάτω από ελεγχόμενες πειραματικές συνθήκες. Συγκεκριμένα, επιχειρείται η κατανόηση των παραμέτρων, των οποίων η έμμεση ή άμεση μέτρηση στηρίζει τον εντοπισμό εγκεφαλικής ενεργοποίησης που επιτυγχάνεται με τις δύο απεικονιστικές μεθόδους. Οι εν λόγω απεικονιστικές μέθοδοι είναι η γνωστή Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) και η πρότυπη Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρική Λειτουργική Απεικόνιση.

Για τις ανάγκες κατανόησης του βιοφυσικού υποβάθρου λειτουργίας του fMRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί η εκτενής παράθεση των επικρατούντων σύγχρονων θεωριών στο Κεφάλαιο 2 της παρούσας εργασίας. Υπογραμμίζεται πως η συγκεκριμένη απεικονιστική μέθοδος βασίζεται στον εντοπισμό αιμοδυναμικών μεταβολών κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ενεργοποίησης. Συγκεκριμένα, η μέθοδος προσφέρει, μέσω της μέτρησης του σήματος BOLD, πληροφορία σχετικά με την αυξομείωση της ποσότητας αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης (deHb) στα εγκεφαλικά αγγεία. Η πληροφορία αυτή είναι άμεση ένδειξη του αιμοδυναμικού μεταβολισμού που λαμβάνει χώρα στον εγκέφαλο των εξεταζόμενων μαρτύρων.

Από την άλλη, η πρότυπη μέθοδος απεικόνισης με Παθητική Μικροκυματική Ραδιομετρία εντοπίζει, όπως εξηγήθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια (Κεφ. 1, Κεφ. 4), μεταβολές

του γινομένου θερμοκρασίας T (K) και αγωγιμότητας σ (S/m) του υπό μέτρηση ιστού, όπως αυτό υπολογίζεται πάνω στον εστιακό όγκο της ελλειψοειδούς κοιλότητας της διάταξης. Οι μεταβολές αυτές δεν μπορούν να αναχθούν παρά μόνο σε μικρό βαθμό σε θερμοκρασιακές διακυμάνσεις των ιστών κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων ψυχοφυσιολογικών πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν στο παρελθόν [2]. Συνεπώς, βασικός παράγοντας που συμβάλει στις σημαντικές μεταβολές του εντοπιζόμενου ραδιομετρικού σήματος, σε πειράματα όπου δεν υπάρχει σημαντική αλλαγή στη θερμοκρασία των ιστών, θεωρείται η διακύμανση της αγωγιμότητας των υπό μέτρηση ιστών. Η προέλευση της διακύμανσης αυτής είναι πολύπλοκη και διαρκώς υπό έρευνα μέσω θεωρητικών και πειραματικών μελετών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον μάλιστα παρουσιάζει το ενδεχόμενο συσχετισμού της με τις τοπικές αιμοδυναμικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν την ενεργοποίηση του εγκεφάλου. Η επαλήθευση ενός τέτοιου συσχετισμού θα μπορούσε να συνδέσει τις αρχές λειτουργίας της πρότυπης απεικονιστικής μεθόδου Μικροκυματικής Ραδιομετρίας με τη μέθοδο Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού. Η μελέτη αυτού του ενδεχομένου ουσιαστικά, έδωσε κίνητρο στα πλαίσια της παρούσας εργασίας για τη μοντελοποίηση κάποιων βιοφυσικών μηχανισμών εγκεφαλικής λειτουργίας που ενδεχομένως συνδέονται με τις εντοπιζόμενες μεταβολές σήματος στην Μικροκυματική Ραδιομετρία. Η ανάπτυξη αυτή στηρίχθηκε στις βάσεις που τέθηκαν στη σχετική εργασία σχεδιασμού και μελέτης της διάταξης απεικόνισης Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας [2].

Στο Κεφάλαιο 4 παρουσιάστηκαν συνολικά τρεις προτεινόμενοι μηχανισμοί ενεργοποίησης των μεταβολών ραδιομετρικού σήματος. Δύο από τους μηχανισμούς αφορούσαν στην κινητικότητα των ιόντων σε νευρωνικό επίπεδο. Στον τρίτο μηχανισμό μελετήθηκε ο ρόλος κάποιων συγκεκριμένων αιμοδυναμικών μεταβολών κατά τη διάρκεια διέγερσης του εγκεφάλου.

Σε νευρωνικό επίπεδο, ο πρώτος μηχανισμός που προτάθηκε [2] διερεύνησε το φαινόμενο διάχυσης των ιόντων κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων με βάση τη θεωρία Hodgkin Huxley [73] και τη συμβολή του στις εντοπιζόμενες διακυμάνσεις της αγωγιμότητας. Εξάχθηκε το συμπέρασμα πως το φαινόμενο αυτό έχει μηδενική συμβολή στις ανιχνεύσιμες μεταβολές αγωγιμότητας και συνεπώς στις αντίστοιχες μεταβολές ραδιομετρικού σήματος. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η περίσσεια πυκνότητας ιοντικού φορτίου εντός του νευρωνικού κυττάρου και το αντίστοιχο μέγεθος εκτός του νευρωνικού κυττάρου αλληλοαναιρούνται.

Η περαιτέρω μελέτη της ιοντικής κινητικότητας σε νευρωνικό επίπεδο οδήγησε στη διερεύνηση του μηχανισμού κατακόρυφης διάχυσης των ιόντων μέσα στους δενδρίτες. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκε η μετακίνηση των ιόντων από το συναπτικό χάσμα, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, στο εσωτερικό του μετασυναπτικού νευρώνα. Για την περιγραφή του

φαινομένου, χρησιμοποιήθηκαν οι εξισώσεις συνέχειας των φορτίων που ισχύουν για τους ημιαγωγούς, απουσία εξωτερικά επιβαλλόμενου πεδίου. Εν τέλει, διαπιστώθηκε πως η συμβολή της κατακόρυφης διάχυσης των ιόντων μέσω των συναπτικών επαφών στη μεταβολή του μετρούμενου ραδιομετρικού σήματος είναι εξαιρετικά μικρή. Μέτρο σύγκρισης αποτέλεσαν οι πειραματικές τιμές του λόγου $\delta\sigma_p / \sigma_p$ που μετρήθηκαν από τη διάταξη πρότυπης μικροκυματικής ραδιομετρίας σε κατάσταση εγκεφαλικής ενεργοποίησης [2].

Με βάση τα παραπάνω, εξάγεται το συμπέρασμα πως η κινητικότητα των ιόντων σε νευρωνικό επίπεδο δεν παίζει πιθανώς τον καθοριστικότερο ρόλο στις μεταβολές της αγωγιμότητας που επηρεάζουν το ραδιομετρικό σήμα. Προτάθηκε ένας επιπλέον μηχανισμός που μελέτησε το βαθμό εξάρτησης των μεταβολών αγωγιμότητας από τον αιμοδυναμικό μεταβολισμό του εγκεφάλου. Η θεώρηση αυτή βασίζεται στο γεγονός πως η αγωγιμότητα του αίματος είναι μεγαλύτερη από την αγωγιμότητα των υπόλοιπων ιστών στον εγκέφαλο. Συνεπώς, όταν κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ενεργοποίησης αυξάνεται η αιματική ροή και ο αιματικός όγκος των αγγείων σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές, ταυτόχρονα μεταβάλλεται και η συνολική αγωγιμότητα στις διεγερμένες αυτές περιοχές. Αυτή η μεταβολή συμβάλει επομένως και στις διακυμάνσεις του μετρούμενου ραδιομετρικού σήματος, εφόσον αυτό εξαρτάται από το μέγεθος της αγωγιμότητας (βλ. Καρανάσιου 2003, [2]). Ο μηχανισμός που μελετήθηκε, βασίστηκε σε ένα γνωστό αιμοδυναμικό μοντέλο (μοντέλο Balloon) το οποίο συσχετίζει το σήμα BOLD της Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού με τις εγκεφαλικές μεταβολές αγγειακού όγκου (CBV) και μεταβολισμού οξυγόνου ($CMRO_2$ και ποσότητα deHb). Μέσω του συγκεκριμένου μοντέλου και της σχέσης των μεταβολών αγωγιμότητας με την τοπική αυξομείωση του αγγειακού όγκου (και συνεπώς της ποσότητας του αγγειακού αίματος) στον εγκέφαλο, συσχετίστηκαν οι μεταβολές του ραδιομετρικού σήματος με αιμοδυναμικά μεγέθη (αιματική εισροή/εκροή). Με χρήση καταγεγραμμένων, αντιπροσωπευτικών πειραματικών μετρήσεων αυτών των μεγεθών πραγματοποιήθηκε ένας προσεγγιστικός υπολογισμός του βαθμού συμβολής τους στην μεταβολή του ραδιομετρικού σήματος. Μέσα από τη μελέτη μεμονωμένων χρονικών τμημάτων της εξέλιξης της αιματικής εισροής και εκροής σε ένα εγκεφαλικό αγγείο, διαπιστώθηκε πως ο ρυθμός μεταβολής του σήματος λαμβάνει τιμές που συσσωρευτικά (για μερικά sec) μαρτυρούν ένα σημαντικό περιθώριο αλλαγής του τελευταίου.

Συνολικά, κατά τη διερεύνηση του αιμοδυναμικού μηχανισμού, διαπιστώθηκε πως το μετρούμενο σήμα στη Μικροκυματική Ραδιομετρία ανάγεται σε σημαντικό βαθμό στη μεταβολή του αιματικού όγκου και συνεπώς στην αιματική εισροή και εκροή των αγγείων στις περιοχές ενεργοποίησης του εγκεφάλου (αφού η σχέση αιματικού όγκου και αιματικής εισροής-εκροής

επιβάλλεται από το αιμοδυναμικό μοντέλο Balloon). Τα μεγέθη αυτά αποτελούν, όπως υπογραμμίστηκε ήδη, παραμέτρους που καθορίζουν τη μεταβολή του σήματος στην Απεικόνιση Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού.

Συμπερασματικά, οι δύο μελετούμενες απεικονιστικές μέθοδοι στην παρούσα εργασία είναι πιθανό να χαρακτηρίζονται από κάποιες κοινές συνιστώσες στις αρχές λειτουργίας τους, οι οποίες άμεσα ή έμμεσα σχετίζονται με τον αιμοδυναμικό μεταβολισμό του εγκεφάλου σε κατάσταση διέγερσης. Ένα τέτοιο συμπέρασμα χρήζει προφανώς περαιτέρω εκτενούς μελέτης, εφόσον οι υπολογισμοί και η μαθηματική μοντελοποίηση που εφαρμόστηκαν στις προηγούμενες ενότητες διαθέτουν ιδιαίτερα προσεγγιστικό χαρακτήρα. Ικανός αριθμός πειραμάτων που θα επιβεβαιώνουν μεταβολές του ραδιομετρικού σήματος κατά τη διάρκεια ψυχοφυσιολογικών πειραματικών συνθηκών θα ισχυροποιήσουν τις παραπάνω θεωρητικές προσεγγίσεις για τους μηχανισμούς της εγκεφαλικής δραστηριότητας όπως αυτή μελετάται με τον ΠΜΡΤ.

Με βάση τα παραπάνω, μπορεί να ολοκληρωθεί μια άμεσα σχετιζόμενη πειραματική επαλήθευση των θεωρητικών υπολογισμών, της οποίας το πρώτο στάδιο έχει ήδη πραγματοποιηθεί. Συγκεκριμένα, με βάση το πείραμα χτυπήματος δαχτύλων με fMRI, μπορεί να εκπονηθεί ένα δεύτερο πείραμα ταυτόσημων συνθηκών διέγερσης και ηρεμίας του εγκεφάλου των εθελοντών μαρτύρων με την πρότυπη διάταξη Παθητικής Μικροκυματικής Ραδιομετρίας. Τα αποτελέσματα ενός τέτοιου συμπληρωματικού πειράματος μπορούν να συγκριθούν με τα αποτελέσματα του αναλόγου του σε fMRI. Σε περίπτωση συμβατότητας, οι δύο αυτές πειραματικές μελέτες θα μπορούν να επιβεβαιώσουν τις θεωρητικές ενδείξεις της παρούσας εργασίας για βιοφυσικό συσχετισμό των μετρούμενων μεταβολών σήματος στις δύο διατάξεις. Μια τέτοια επαλήθευση συσχετισμού είναι ιδιαίτερος σημαντική για ποικίλους λόγους. Ένας από τους βασικότερους είναι η προοπτική ενίσχυσης του ρόλου της πρότυπης απεικονιστικής διάταξης Μικροκυματικής Ραδιομετρίας ως διάταξης εντοπισμού συγκεκριμένων εκφράσεων λειτουργίας του εγκεφάλου σε κατάσταση διέγερσης. Μέσα από τη μελλοντική αναβάθμιση της πρότυπης αυτής διάταξης διευρύνεται η δυνατότητα να μελετηθούν τα φαινόμενα πυροδότησης των ανιχνεύσιμων ραδιομετρικών της σημάτων σε μεγαλύτερο βάθος και στη συνέχεια να προσφερθούν συμπληρωματικές πληροφορίες στις μετρήσεις άλλων απεικονιστικών μεθόδων. Οι πληροφορίες αυτές ενδέχεται να αφορούν, σύμφωνα με τα παραπάνω συμπεράσματα, τις αιμοδυναμικές μεταβολές του ενεργοποιημένου εγκεφάλου.

Συνολικά, το κομμάτι της μοντελοποίησης στην παρούσα εργασία εντάσσεται στο γενικότερο πλαίσιο μελέτης της πολύπλευρης και πολυεπίπεδης εγκεφαλικής λειτουργίας. Η μελέτη αυτή χρήζει συνδυαστικών ερευνητικών προσεγγίσεων τόσο σε θεωρητικό (χημικό, φυσικομαθηματικό) όσο και σε πειραματικό επίπεδο. Ειδικά σε πειραματικό επίπεδο, ενδείκνυται

η χρήση ποικίλων διατάξεων για την αποκόμιση αλληλοσυμπληρούμενων πληροφοριών πάνω στις εκφάνσεις της εγκεφαλικής λειτουργίας. Μελλοντικά, μια τέτοια συνδυαστική μελέτη ίσως ρίξει φως τόσο στη σχέση νευρωνικής δραστηριότητας και αιμοδυναμικού μεταβολισμού όσο και στη συνεκτικότητα των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια ενεργοποίησής του.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Διατύπωση της έκφρασης σήματος Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού.

Μοντελοποιούμε το σήμα μαγνητικού συντονισμού σαν άθροισμα του εγγενούς εξωαγγειακού σήματος S_e και του ενδοαγγειακού σήματος S_i σύμφωνα με σχέση σταθμισμένη ως προς τον όγκο [23]:

$$S = (1-V)S_e + VS_i \quad (A1)$$

Σύμφωνα με μια γραμμική διακύμανση, έγκυρη για μικρές μεταβολές, οδηγούμαστε στην ακόλουθη έκφραση για τη μεταβολή του σήματος:

$$\Delta S = (1-V_0)\Delta S_e - \Delta V S_e + V_0\Delta S_i + \Delta V S_i \quad (A2)$$

Παραγοντοποιώντας τα μεγέθη V_0 και S_e σε αυτές τις εξισώσεις, η κλασματική μεταβολή του σήματος μπορεί να γραφτεί ως εξής:

$$\frac{\Delta S}{S} = \frac{V_0}{1-V_0 + \beta V_0} \left[\frac{1-V_0}{V_0} \frac{\Delta S_e}{S_e} + \frac{\Delta S_i}{S_e} + (1-\nu)(1-\beta) \right] \quad (A3)$$

όπου $\beta = S_i / S_e$ είναι ο εγγενής λόγος σήματος εν ηρεμία και ν είναι ο αιματικός όγκος κανονικοποιημένος ως προς την τιμή του όγκου εν ηρεμία. Ο Ogawa [83] βρήκε με αριθμητικές προσομοιώσεις πως για μεγαλύτερα αγγεία, ο ρυθμός εγκάρσιας χαλάρωσης gradient echo υπολογίζεται μέσω της σχέσης $R_2^* = 4.3fV$, όπου $f = \Delta X \omega_0 E$ είναι η διαφορά επιδεκτικότητας μεταξύ των ενδο- και εξωαγγειακών χώρων εκφρασμένη σαν συχνότητα. Ακόμη, $V = \nu V_0$ είναι το κλάσμα του αιματικού όγκου και E είναι το κλάσμα εξαγωγής οξυγόνου. Θεωρώντας τις συνολικές ποσότητες της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης q και του όγκου ν , κανονικοποιημένες ως προς τις τιμές τους εν ηρεμία, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως $E/E_0 = q/\nu$. Τότε ο ρυθμός εγκάρσιας χαλάρωσης gradient echo είναι $R_2^* = 4.3\Delta X \omega_0 E_0 V_0 q$. Η μεταβολή στο εξωαγγειακό σήμα είναι τότε:

$$\frac{\Delta S_0}{S_e} = -\Delta R_2^* TE = a V_0 (1 - q) \quad (\text{A4})$$

με $a = 4.3\Delta X \omega_0 E_0 TE$. Για 1.5 T και $\Delta X = 1 \text{ ppm}$, $\Delta X \omega_0 = 40.3 \text{ s}^{-1}$, με εξαγωγή οξυγόνου εν ηρεμία $E_0 = 0.4$ και $TE = 40 \text{ ms}$, ο παράγοντας a είναι περίπου $a = 2.8$.

Για τη μεταβολή του ενδοαγγειακού σήματος και τον λόγο του σήματος εν ηρεμία β , χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα του Boxerman [85]. Στις αριθμητικές προσομοιώσεις του τελευταίου για 1.5 T, $TE = 40 \text{ ms}$ και για ακτίνα αγγείου = 25 μm , υπολογίστηκε ο παράγοντας εξασθένησης A του ενδοαγγειακού συντελεστή σαν συνάρτηση του κλασματικού κορεσμού του οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης. Με βάση τα αποτελέσματα του Boxerman [85], ο παράγοντας εξασθένησης μπορεί να υπολογιστεί σαν $A = 0.4 + 2(0.4 - E)$ στο εύρος $0.15 < E < 0.55$. Θεωρώντας πως τόσο τα ενδοαγγειακά όσο και τα εξωαγγειακά σήματα είναι ίδια εν απουσία της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης, ο λόγος σήματος εν ηρεμία είναι $\beta = A$, έτσι ώστε για $E_0 = 0.4$ να ισχύει $\beta = 0.4$. Τότε η μεταβολή του ενδοαγγειακού σήματος είναι η ακόλουθη:

$$\frac{\Delta S_i}{S_0} = -\Delta A = -2\Delta E = 2 \left(1 - \frac{q}{\nu} \right) \quad (\text{A5})$$

Συνδυάζοντας τις εξισώσεις (A3), (A4), (A5) προκύπτει η εξίσωση:

$$\frac{\Delta S}{S} = V_0 \left[k_1(1-q) + k_2\left(1 - \frac{q}{v}\right) + k_3(1-v) \right] \quad (\text{A.6})$$

Αφού ο παράγοντας που πολλαπλασιάζει την εξίσωση (A.3) είναι περίπου V_0 για μικρά κλάσματα αιματικού όγκου εν ηρεμία, οι συντελεστές είναι $k_1 \cong a \cong 2.8$, $k_2 \cong 2$, $k_3 \cong 0.6$.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Scott A. Huettel, Allen W. Song, Gregory McCarthy, *Functional Magnetic Resonance Imaging*, 1st edition, Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts U.S.A., 2004.
- [2] Ειρήνη Καρανάσιου. “Ανάπτυξη Συστήματος μη Επεμβατικής Απεικόνισης του Ανθρώπινου Εγκεφάλου με Μικροκυματική Ραδιομετρία”. Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 2003.
- [3] H. C. Whalley, E. Simonotto, S. Flett, I. Marshall, K. P. Ebmeier, D. G. C. Owens, N. H. Goddard, E. C. Johnstone and S. M. Lawrie. “fMRI correlates of state and trait effects in subjects at genetically enhanced risk of schizophrenia”. *Brain*, Vol. 127, No. 3, 478-490, 2004.
- [4] F. W. Wehrli, D. Shaw, J. B. Kneeland, *Biomedical Magnetic Resonance Imaging: Principles, Methodology and Applications*, VCH Publishers, New York. 1988.
- [5] Kwong K. K., Belliveau J. W., Chesler D. A., Goldberg I. E., Weisskoff R. M., Poncelet B. P., Kennedy D. N., Hoppel B. E., Cohen M. S., Turner R., et al. (1992). “Dynamic magnetic resonance Imaging of human brain activity during primary sensory stimulation”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89(12): 5675-5679.
- [6] Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R., and Tank D. W. (1990b). “Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87(24): 9868-9872.
- [7] 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.
- [8] Belliveau J. W., Rosen B. R., Kantor H. L., Rzedzian R. R., Kennedy D. N., McKinstry R. C., Vevea J. M., Cohen M. S., Pykeyy I. L., Brady T. J.. (1990) “Functional imaging by susceptibility-contrast NMR”. *Magn Res Med* 14: 538–546.
- [9] Belliveau, J. W., Kennedy D. N. Jr., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskopf, R. M., Cohen, M. S., et al. (1991). “Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging”. *Science*, 254:716-719.
- [10] Rosen, B. R., Belliveau, J. W., Aronen, H. J., Kennedy, D., Buchbinder, B. R., Fischman, A., Gruber, M., Glas, J, Weisskopf, R. M., Cohen, M. S., et al., (1991). “Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience”. *Magnetic Resonance in Medicine*, 22(2):293-299.
- [11] Østergaard L., Weisskoff R. M., Chesler D. A., Gyldensted C. & Rosen B. R. (1996a) “High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages: part I, mathematical approach and statistical analysis”. *MRM* 36: 715–715.
- [12] Østergaard L., Sorensen A. G., Kwong K. K., Weisskoff R. M., Gyldensted C. & Rosen B. R. (1996b) “High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages: part II, experimental comparison and preliminary results”. *MRM* 36: 726–736.
- [13] Ogawa S., Lee T. M., Nayak A. S., Glynn P. (1990a) “Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields”. *Magn Reson Med* 14: 68–78.
- [14] Fox PT, Mintun MA, Reiman EM & Raichle ME. (1988) “Enhanced detection of focal brain responses using intersubject averaging and change-distribution analysis of subtracted PET images”. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: 642–653.
- [15] Prichard J. W., Rothman D. L., Novotny E. J., Petroff O. A. C., Kuwabara T., Avison M., Howseman A., Hanstock C. & Shulman R.G.. (1991) “Lactate rise detected by ^1H NMR in human visual cortex during physiological stimulation”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 88: 5829–5831.
- [16] Malonek D., Grinvald A. (1996). “Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: Implications for functional brain mapping”. *Science*, 272(5261): 551-554.

-
- [17] Magistretti, P. J. and Pellerin, L. (1999) "Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging". *Phil. Trans. R. Soc. London. B*, 354 : 1155-1163.
- [18] Shulman, R. G.; Hyder F., Rothman, D. L.. (2001) "Cerebral energetics and the glycogen shunt: Neurochemical basis of functional imaging". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 98(11): 6417-6422.
- [19] Shulman R. G., Hyder F., Rothman D. L. (2002) "Biophysical basis of brain activity: Implications for neuroimaging" *Q. Rev. Biophys.* 35:287-325.
- [20] Shulman, R. G., Rothman, D. L.. (1998) "Interpreting functional imaging studies in terms of neurotransmitter cycling". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 95(20): 11993-11998.
- [21] Mintun M. A., Vlassenko A. G., Shulman G. L., Snyder A. Z.. "Time-related increase of oxygen utilization in continuously activated human visual cortex". *Neuroimage*, 16(2): 531-537.
- [22] Buxton R. B., Frank L. R. (1997). "A Model for the Coupling Between Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism During Neural Stimulation". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (1997) 17, 64-72.
- [23] Buxton R. B., Wong E. C., Frank L. R.. (1998). "Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model". *Magn. Reson. Med.* 39, 855-864.
- [24] Gjedde A., Marrett S., Vafaei M. (2002). "Oxidative and Nonoxidative Metabolism of Excited Neurons and Astrocytes". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2002) 22, 1-14.
- [25] Menon R. S., Ogawa S., Hu X., Strupp J. P., Anderson P., Ugurbil K. (1995). "BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals". *Magn. Reson. Med.* 33(3):453-459.
- [26] Frahm J., Merboldt K. D., Hancike W., Kleinschmidt A., Boecker H.. (1994). "Brain or vein--oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation". *NMR Biomed.* 7(1-2):45-53.
- [27] Kwong K. K., Belliveau J. W., Chesler D. A., Goldberg I. E., Weisskoff R. M., Poncelet B. P., Kennedy D. N., Hoppel B. E., Cohen M. S., Turner R., et al. (1992). "Dynamic magnetic resonance Imaging of human brain activity during primary sensory stimulation". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89(12): 5675-5679.
- [28] Bandettini P. A., Wong E. C., Hinks R. S., Tikofsky R. S., Hyde J. S. (1992). "Time course EPI of human brain function during task activation". *Magn. Reson. Med.* 25:390-397.

-
- [29] Blamire A. M., Ogawa S., Ugurbil K., Rothman D., McCarthy G., Ellermann J. M., Hyder F., Rattner Z., Shulman R. G.. (1992). "Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 89(22):11069-11073.
- [30] Christianson, Muriel K., Leathem, Janet M., "Development and Standardization of the Computerized Finger Tapping Test: Comparison with other finger tapping instruments", *New Zealand Journal of Psychology*, July 2004.
- [31] Ashburner J., "Computational Neuroanatomy". PhD thesis, University College London, 2000.
- [32] The FIL methods group, SPM homepage (2006). [Online]. Available: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [33] Friston, K. J., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., and Turner, R. (1995a). "Characterizing dynamic brain responses with fMRI: A multivariate approach". *NeuroImage*, 2(2):166-172.
- [34] J. Ashburner and K. J. Friston. "Rigid body registration". 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.
- [35] J. Ashburner and K. J. Friston. "Spatial transformation of images". In R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, and J. C. Mazziotta, editors, *Human Brain Function*, pages 43-58. Academic Press USA, 1997.
- [36] Kiebel S. J. and Friston K. J.. "Anatomically informed basis functions in multisubject studies". *Human Brain Mapping*, 16(1): 36-46, 2002.
- [37] Kiebel S. J., Poline J. B., Friston K. J., Holmes A. P., and Worsley K. J.. "Robust Smoothness Estimation in Statistical Parametric Maps Using Standardized Residuals from the General Linear Model". *NeuroImage*, 10:756-766, 1999.
- [38] Friston K. J., Holmes A. P., Worsley K. J., Poline J. P., Frith C. D., Frackowiak R. S. J.. "Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach". *Human Brain Mapping* 2: 189-210, 1995.
- [39] Holmes A. P., "Statistical Issues in Functional Brain Mapping". PhD thesis, University of Glasgow, December 1994.
- [40] Friston K. J., Worsley K. J., Frackowiak R. S. J., Mazziotta J. C. & Evans, AC (1994). "Assessing the significance of focal activations using their spatial extent". *Human Brain Mapping* 1: 214-220.

-
- [41] Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., and Frackowiak, R. S. J. (1991). "Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change". *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 11:690-699.
- [42] Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S. and Neelin, P. (1992). "A three dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain". *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 12: 900-918.
- [43] Scheffe H. (1959), "The analysis of variance", Wiley, New York.
- [44] Fox P. T., Mintun M. A., Reiman E. M., and Raichle M. E., (1988) "Enhanced detection of focal brain responses using intersubject averaging and distribution analysis of subtracted PET images". *J Cereb. Blood Flow* 8:642-653.
- [45] Chatfield C. and Collins A. J., (1980) "Introduction to multivariate analysis". Chapman and Hall, London. p.189-210.
- [46] Friston K. J., Frith C. D., Liddle P. F. & Frackowiak R. S. J., (1993) "Functional connectivity: The principal component analysis of large (PET) data sets". *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 13:5-14.
- [47] 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.
- [48] Worsley K. J., Evans E. C., Marrett S. and Neelin P. (1993b) "Authors reply" (letter). *J Cereb. Blood Flow Metab.* 13:1041-1042.
- [49] 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.
- [50] Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F. and Frackowiak, R. S. J. (1991) "Comparing functional (PET) images: The assessment of significant change". *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 11:690-699.
- [51] Adler R. J. (1981) "The geometry of random fields". Wiley, New York.
- [52] Hasofer A. M. (1978) "Upcrossings of random fields". *Suppl. Adv Appl. Prob.* 10:14-21.
- [53] Nosko V. P. (1969) "Local structure of Gaussian random fields in the vicinity of high level shines". *Soviet Mathematics Doklady*, 10:1481-1484.
- [54] Nosko V. P. (1970) "On shines of Gaussian random fields". (in Russian) *Vestnik Moscov. Univ. Ser. I Mat. Meh.*, 1970:18-22.
- [55] 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.

-
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] Henson R. N. A., Rugg M. D., and Friston K. J., “The choice of basis functions in event-related fMRI”. *NeuroImage*, 13(6): 127, June 2001. Supplement 1.
- [60] Friston K. J., Mechelli A., Turner R., and Price C. J., “Nonlinear responses in fMRI: The balloon model, volterra kernels and other hemodynamics”. *NeuroImage*, 12: 466–477, 2000.
- [61] Henson R. N. A., “Analysis of fmri time series”. 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.
- [62] 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.
- [63] Marrelec G., Benali H., Ciuciu P., Pélérini-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.
- [64] Brett M., (2006). The MNI brain and the Talairach atlas [Online]. Available: <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>
- [65] Collins D. Louis. “3D Model-based segmentation of individual brain structures from magnetic resonance imaging data”. PhD thesis, McGill University, Montreal, October 1994.
- [66] A. Collignon, F. Maes, D. Delaere, D. Vandermeulen, P. Suetens, and G. Marchal. “Automated multi-modality image registration based on information theory”. In Y. Bizais, C. Barillot, and R. Di Paola, editors, *Proc. Information Processing in Medical Imaging*, pages 263–274, Dordrecht, The Netherlands, 1995. Kluwer Academic Publishers.
- [67] Andrew Li, F. Zerrin Yetkin, Robert Cox, and Victor M. Haughton. “Ipsilateral Hemisphere Activation during Motor and Sensory Tasks”. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:651–655, April 1996.

-
- [68] Kim S-G, Alshe J., Hendrich K., et al. "Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness". *Science* 1993; 261:615–617.
- [69] Ashburner J. and Friston K. J., "Spatial Normalization". In A.W. Toga, editor, *Brain Warping*, pages 27-44. Academic Press, 1999.
- [70] Ashburner J. and Friston K. J., "The role of registration and spatial normalization in detecting activations in functional imaging". *Clinical MRI/Developments in MR*, 7(1): 26–28, 1997.
- [71] Friston K. J., Harrison L., and Penny W. D., "Dynamic causal modelling". *NeuroImage*, 19(4): 1273–1302, 2003.
- [72] Irene S. Karanasiou, Nikolaos K. Uzunoglu and Charalabos C. Papageorgiou, "Towards Functional Noninvasive Imaging of Excitable Tissues Inside the Human Body Using Focused Microwave Radiometry". *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, Vol. 52, No. 8, August 2004.
- [73] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve". 1952, *J. Physiol*, 117, 500-544
- [74] T. D. Pollard, W. C. Earnshaw, *Cell Biology*, Elsevier Science (USA), 2002.
- [75] J. Darmwell, H. Ladish, D. Baltimore, *Molecular Cell Biology* (2nd edn), Scientific American Books, Inc, 1990.
- [76] A. C. Guyton, *Textbook of Medical Physiology* (8th edn), W. B. Saunders Company, 1991.
- [77] Shyh Wang, *Solid-State Electronics*, McGraw-Hill Book Company, 1966.
- [78] 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.
- [79] H. D. Patton, J. W. Sundstein, W. E. Crill, P. D. Swanson, *Introduction to Basic Neurology*, W. B. Saunders Company, 1976.
- [80] Rengachary, S.S. and Ellenbogen, R.G., editors, *Principles of Neurosurgery*, Edinburgh: Elsevier Mosby, 2005.
- [81] R. M. Weisskoff, C. S. Zuo, J. L. Boxerhao, B. R. Rosen, Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn. Reson. Med.* 31, 601-610 (1994).
- [82] C. R. Fisel, J. L. Ackerman, R. B. Buxton, L. Garrido, J. W. Belliveau, [A3] B. R. Rosen, T. J. Brady, "MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology". *Magn. Reson. Med.* 17, 336-347 (1991).

-
- [83] S. Ogawa, R. S. Menon, D. W. Tank, S.-G. Kim, H. Merkle, J. M. Ellerman, K. Ugurbil, "Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging: a comparison of signal characteristics with a biophysical model." *Biophys. J.* 64, 803-812 (1993).
- [84] D. A. Yablonsky, E. M. Haacke, "Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime". *Magn. Reson. Med.* 32, 749-763 (1994).
- [85] J. L. Boxerman, P. A. Bandettini, K. K. Kwong, J. R. Baker, T. I. Davis, B. R. Rosen, R. M. Weisskoff, "The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte Carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo". *Magn. Reson. Med.* 34, 4-10 (1995).
- [86] R. L. Grubb, M. E. Raichle, J. O. Eichling, M. M. Ter-Pogossian, "The effects of changes in PCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time". *Stroke* 5, 630-639 (1974).
- [87] J. B. Mandeville, J. Marota, J. R. Keltner, B. Kosovsky, J. Burke, S. Hymau, L. LaPointe, T. Reese, K. Kwong, B. Rosen, R. Weissleder, R. Weisskoff, "CBV functional imaging in rat brain using iron oxide agent at steady state concentration", in "Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting, New York, 1996," p. 292.
- [88] J. B. Mandeville, J. J. A. Marota, B. E. Kosofsky, J. R. Keltner, R. Weissleder, B. R. Rosen, R. M. Weisskoff, "Dynamic functional imaging of relative cerebral blood volume during rat forepaw stimulation". *Magn. Reson. Med.* 39, 615-624 (1998).
- [89] L. D. Landau, E. M. Lifshitz, *Electrodynamics of continuous media*, volume 8 of Course of Theoretical Physics, Chapter XIII, Pergamon Press, 1960.
- [90] Pete McGill and Mark F. Schumaker, "Boundary Conditions for- Single-Ion Diffusion", *Biophysical Journal* Volume 71 October 1996, 1723-1742.