



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**ΜΕΛΕΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ fMRI ΣΕ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μπάρδας Δημήτριος

Επιβλέπων: Γεώργιος Ματσόπουλος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**ΜΕΛΕΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ fMRI ΣΕ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μπάρδας Δημήτριος

Επιβλέπων: Γεώργιος Ματσόπουλος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 27^η Ιουλίου 2020

.....
Γ.Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Δ.Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Α.Παναγόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2020

.....
Μπάρδας Δημήτριος

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

Copyright © Μπάρδας Δημήτριος, 2020

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και αποτελεί μόνο το 2% του συνολικού σωματικού βάρους, ο ανθρώπινος εγκέφαλος εξυπηρετεί πολλές σημαντικές λειτουργίες. Βοηθά τον άνθρωπο να κατανοεί και να αλληλεπιδρά με το εξωτερικό του περιβάλλον. Λόγω της πολυτιμότητάς του για τη ζωή, αποτελεί το πιο καλά φυλασσόμενο όργανο του σώματος και προστατεύεται εντός του κρανίου. Η μελέτη και η κατανόησή του έχει αποδειχθεί μία απαιτητική και επίπονη διαδικασία για τον ερευνητή, καθώς δεν υπάρχει η άμεση εποπτεία. Πλήθος απεικονιστικών μεθόδων, επεμβατικών και μη, έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται στην πράξη και στην κλινική έρευνα. Η παρούσα διπλωματική εργασία δίνει έμφαση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και, κυρίως, στη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI).

Με την τοποθέτηση κατάλληλων ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής, καθίσταται δυνατή η καταγραφή των μετασυναπτικών δυναμικών και κατ'επέκταση της ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρωνικών κυττάρων του εγκεφάλου. Η αποθορυβοποίηση και προ-επεξεργασία αυτών των σημάτων καθώς και η μελέτη των εγκεφαλικών ρυθμών-κυμάτων, βοηθά τους ερευνητές στην κατανόηση της λειτουργίας του εγκεφάλου.

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) βασίζεται στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR). Τα σπινς των πυρήνων υδρογόνου του εγκεφάλου ευθυγραμμίζονται, αρχικά, με ένα ισχυρό σταθερό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και στη συνέχεια συντονίζονται με την επιβολή μεταβαλλόμενων μαγνητικών πεδίων, προκειμένου να μετρηθεί η ακριβής τους θέση στο χώρο. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έχει μόνο ανατομικό χαρακτήρα. Η μελέτη της λειτουργίας του εγκεφάλου, πραγματοποιείται μέσω της εφαρμογής ακολουθίας λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Το σήμα που λαμβάνεται με αυτήν την τεχνική οφείλεται στη μεταβολή της αιματικής ροής των νευρώνων του εγκεφάλου, οι οποίοι συμμετέχουν στις εγκεφαλικές διεργασίες κατά τη διάρκεια της λήψης. Η αποθορυβοποίηση των σημάτων στο στάδιο της προ-επεξεργασίας και η μετέπειτα στατιστική τους ανάλυση, οδηγεί στην ανάδειξη περιοχών του εγκεφάλου που έχουν ενεργοποιηθεί με κάποια πειραματική διαδικασία καθώς και στη μελέτη της συσχέτισης των διάφορων περιοχών του εγκεφάλου μεταξύ τους.

Στο πλαίσιο αυτής της διπλωματικής εργασίας, συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού επιληπτικών ασθενών, με στόχο την εξαγωγή των δικτύων του εγκεφάλου μέσω της ICA αποσύνθεσης καθώς και την απομάκρυνση των θορυβωδών συνιστωσών από το σήμα. Η ταξινόμηση των ICA συνιστωσών σε σήμα και θόρυβο πραγματοποιήθηκε μέσω χειροκίνητης διαδικασίας. Ακόμη, συνίσταται η δημιουργία προτύπων για την παροχή μιας κοινής αναφοράς, με στόχο μια πιο αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη χειροκίνητη ταξινόμηση των ICA συνιστωσών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

ανθρώπινος εγκέφαλος, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, προεπεξεργασία δεδομένων, ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών, στατιστική ανάλυση, γενικό γραμμικό μοντέλο, επιληψία

ABSTRACT

Despite being only 2% of total body weight, the human brain serves many important functions. It helps human being on understanding and interacting with its external environment. Due to its value for life, it is the best guarded organ of the body and it is protected inside the skull. Studying and understanding the human brain has proven to be a demanding and laborious process for the researcher, as there is no direct supervision. Numerous imaging methods, invasive and non-invasive, have been developed and used not only in research but in clinical practice as well. The present diploma thesis focuses on electroencephalography (EEG) and, mainly, on functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Placing appropriate electrodes on the scalp, allows postsynaptic potentials' recording and therefore recording of the brain neuronal cells electrical activity. De-noising and pre-processing of these signals, as well as studying the brain rhythms-waves, helps researchers understand the brain function.

Magnetic resonance imaging (MRI) is based on nuclear magnetic resonance (NMR). The hydrogen nuclei of the brain are initially aligned with a strong and stable magnetic field and then oriented with the use of weaker rapid changing magnetic fields, in order for their exact spatial position to be decoded. The study of brain function is carried out through the application of a functional magnetic resonance imaging sequence. The receiving signal in such sequences is caused by changes in the blood flow of brain neurons, which are fired during scan. De-noising of these signals at the pre-processing step and their subsequent statistical analysis, leads to the mark of brain areas that are active during the realization of a specific task, as well as the correlation of brain areas with each other, extracting the brain networks.

In the framework of the present thesis, functional magnetic resonance imaging data from epileptic patients were collected and analyzed, with the aim of decoding them using ICA decomposition. Common and known brain networks were labeled and separated from the noisy components as part of data denoising procedure. The constitution of international and well-established standards is recommended, in order to provide a common reference for a more reliable and reproducible manual ICA component classification.

KEY WORDS

human brain, electroencephalography, magnetic resonance imaging, functional magnetic resonance imaging, data pre-processing, independent component analysis, statistical analysis, general linear model, epilepsy

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα ιδιαίτερος να ευχαριστήσω το υποψήφιο διδάκτορα κ.Γκιάτη Κωστάκη, ο οποίος με βοήθησε από την αρχή έως το πέρας της διπλωματικής μου εργασίας και αφιέρωσε πολύτιμο χρόνο στην καθοδήγησή μου. Χωρίς τη βοήθειά του, η εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήταν πολύ δύσκολη.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ.Ματσόπουλο Γεώργιο, με τον οποίο εύχομαι να έχουμε μία άρτια και επωφελή συνεργασία και στο μέλλον.

Την εργασία αυτήν την αφιερώνω στους γονείς μου και στην αδερφή μου, οι οποίοι με στηρίζουν όλα αυτά τα χρόνια έμμεσα και άμεσα στις επιλογές μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ABSTRACT.....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	16
1.1 Ανθρώπινος εγκέφαλος και ανατομία.....	16
1.2 Απεικόνιση του εγκεφάλου και τεχνικές διάγνωσης.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ (EEG).....	25
2.1 Ιστορική αναδρομή.....	25
2.2 Κυτταρικές πηγές του EEG – Συνάψεις.....	25
Δομή νευρώνων.....	25
Δυναμικό ηρεμίας.....	26
Δυναμικό ενέργειας και μετασυναπτικό δυναμικό.....	26
2.3 Λήψη του EEG.....	29
Είδη ηλεκτροδίων.....	29
Πρότυπα τοποθέτησης ηλεκτροδίων.....	29
Πρότυπο 10-20.....	30
Πρότυπο 10-10.....	31
Πρότυπο 10-5.....	32
Υλισμικό (Hardware) του EEG.....	32
2.4 Εγκεφαλικοί ρυθμοί.....	32
2.5 Προκλητά δυναμικά.....	33
Συνιστώσες των προκλητών δυναμικών.....	34
2.6 Τεχνικά σφάλματα EEG.....	35
2.6.1 Ενδογενή τεχνικά σφάλματα.....	35
Οπτικά.....	35
Μυϊκά.....	35
Καρδιακά.....	36
2.6.2 Εξωγενή τεχνικά σφάλματα.....	36
Εξοπλισμού.....	36
Δικτύου.....	36
2.7 Προ-επεξεργασία EEG.....	36
Μέθοδος Παρεμβολής.....	37
Μετασχηματισμός Wavelet.....	37
Μέθοδοι Συνιστωσών.....	37
Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών.....	37
Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών.....	38
Ανάλυση Κανονικής Συσχέτισης.....	38

	Μέθοδοι Φιλτραρίσματος.....	38
	Προσαρμοστικό Φιλτράρισμα.....	38
	Φίλτρο Weiner.....	39
2.8	Επεξεργασία EEG.....	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (MRI).....42

3.1	Εξοπλισμός.....	42
	Μαγνήτες.....	42
	Πηνία Κλίσης.....	43
	Πηνίο ραδιοσυχνοτήτων (RF).....	43
	Πηνία εξομάλυνσης.....	44
3.2	Λήψη MR σημάτων.....	44
	Πρωτόνια και μαγνητικό σήμα.....	44
	Μετάπτωση.....	45
	Διαμήκης μαγνήτιση.....	46
	RF παλμοί και εγκάρσια μαγνήτιση.....	46
	Χρόνος αποκατάστασης T1.....	47
	Χρόνος αποκατάστασης T2 και T2*.....	49
	Ελεύθερη επαγωγική απόσβεση (FID).....	50
	Spin Echo (SE).....	50
	Gradient Echo (GRE).....	52
	Διαφορές μεταξύ SE και GRE.....	52
3.3	Κατασκευή εικόνας.....	53
	Εντοπισμός και κωδικοποίηση του MR σήματος.....	53
	Επιλογή επιθυμητής τομής.....	53
	Κωδικοποίηση φάσης.....	53
	Κωδικοποίηση συχνότητας.....	53
	K-Space.....	54
	Χρόνος λήψης εικόνας.....	56
	Turbo Spin Echo (TSE).....	56
	Echo-Planar Imaging (EPI).....	57
3.4	Σταθμισμένες εικόνες (Weighted Images).....	58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (fMRI).....61

4.1	Αντίθεση BOLD.....	61
4.2	Πειραματικός σχεδιασμός.....	64
	Σχεδιασμός σε μπλοκ.....	64
	Σχεδιασμός σε γεγονότα.....	64
	Μικτός σχεδιασμός.....	65
	Σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας.....	66
4.3	Συστήματα συντεταγμένων και χώροι εικόνας.....	66
4.4	Προ-επεξεργασία fMRI.....	68
	Θόρυβος από το σαρωτή.....	68
	Διόρθωση χρόνου τομών.....	69
	Διόρθωση κίνησης.....	69
	Χωρική εξομάλυνση.....	70

	Χρονικό φιλτράρισμα.....	70
	Εξαγωγή εγκεφάλου.....	71
	Άλλες πηγές θορύβου.....	71
4.5	Χωρικοί μετασχηματισμοί.....	72
4.6	EEG – fMRI.....	73
	Πειραματικός σχεδιασμός EEG – fMRI.....	74
4.7	Τεχνικά σφάλματα EEG – fMRI.....	74
4.7.1	Τεχνικά σφάλματα EEG.....	74
	Μαγνητικά σφάλματα.....	74
	Καρδιακά σφάλματα.....	75
4.7.2	Τεχνικά σφάλματα fMRI.....	75
	Θόρυβος λόγω αλληλεπίδρασης με το B_0	75
	Θόρυβος λόγω αλληλεπίδρασης με το B_1	76
	Επίδραση στο SNR.....	77
4.8	Προ-επεξεργασία EEG – fMRI.....	77
4.8.1	Προ-επεξεργασία EEG.....	77
	4.8.1.1 Απομάκρυνση μαγνητικών σφαλμάτων....	77
	Αφαίρεση σφαλματικού προτύπου.....	77
	Φιλτράρισμα στο χώρο της συχνότητας.....	78
	4.8.1.2 Απομάκρυνση καρδιακών σφαλμάτων....	78
	Αφαίρεση κυματομορφής.....	78
	Αφαίρεση χωρικών προτύπων.....	79
4.8.2	Προ-επεξεργασία fMRI.....	79
4.9	Διαχείριση fMRI δεδομένων.....	80

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ fMRI.....82

5.1	Γενικό Γραμμικό Μοντέλο.....	82
5.2	Γενικό Γραμμικό Μοντέλο στην fMRI.....	84
5.3	Μοντελοποίηση σφάλματος και εκτίμηση των παραμέτρων...85	
5.4	Έλεγχος υποθέσεων.....	86
5.5	Κατωφλιοποίηση.....	88
	FWER.....	88
	FDR.....	90
5.6	Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών.....	90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....94

6.1	Ασθενείς.....	94
6.2	Ομαδοποίηση δεδομένων.....	94
6.3	Προ-επεξεργασία δεδομένων.....	94
6.4	Επεξεργασία δεδομένων.....	95
6.5	Παρουσίαση αποτελεσμάτων.....	96
6.6	Συμπεράσματα.....	99

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....101

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....106

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

Εικόνα 1.1	Οι τέσσερις αλληλοσυνδεόμενες κοιλίες του εγκεφάλου.....	17
Εικόνα 1.2	Ο κυρίως εγκέφαλος (cerebrum), η παρεγκεφαλίδα (cerebellum) και τα μέρη του εγκεφαλικού στελέχους (midbrain, pons, medulla oblongata).....	17
Εικόνα 1.3	Η φαιά ουσία (grey matter), η λευκή ουσία (white matter), η έλικα (gyrus) και ο αύλακας (sulcus).....	18
Εικόνα 1.4	Οι τέσσερις λοβοί και η παρεγκεφαλίδα.....	19
Εικόνα 1.5	Ασθενής εν ώρα λήψης μαγνητοεγκεφαλογραφήματος.....	21
Εικόνα 1.6	Σύγχρονος μαγνήτης για τη λήψη εικόνων μαγνητικής τομογραφίας.....	21
Εικόνα 1.7	Διακρανιακή μαγνητική διέγερση.....	22
Εικόνα 2.1	Νευρικό κύτταρο. Όλα τα νευρικά κύτταρα αποτελούνται από τον πυρήνα (Cell nucleus), το κυτταρικό σώμα (Cell body), τους δενδρίτες (Dendrites), τον άξονα (Axon), τη μυελίνη (Myelin sheath) και τις νευρικές απολήξεις (Axon terminals).....	25
Εικόνα 2.2	Το δυναμικό ενέργειας.....	27
Εικόνα 2.3	Η δημιουργία ενός δυναμικού ενέργειας (Action Potential) μέσω ταυτόχρονων διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών (Simultaneous EPSP's).....	28
Εικόνα 2.4	Το πρότυπο 10-20 με τις θέσεις των ηλεκτροδίων και τα χαρακτηριστικά σημεία στο κρανίο (Nasion-Inion).....	30
Εικόνα 2.5	Το πρότυπο 10-10.....	31
Εικόνα 2.6	Χρονική εξέλιξη προκλητών δυναμικών.....	34
Εικόνα 3.1	Τα κύρια μαγνητικά πηνία (Main magnet coils), τα πηνία κλίσης (Gradient coils), το ενσωματωμένο RF πηνίο (Integral RF coil) και το RF πηνίο κεφαλής (RF head coil).....	42
Εικόνα 3.2	Το πηνίο G_z παράγει μία μεταβολή της z-συνιστώσας του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του z-άξονα, ενώ το πηνίο G_y παράγει μία μεταβολή της z-συνιστώσας του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του y-άξονα.....	43
Εικόνα 3.3	Η περιστροφή του πρωτονίου και η δημιουργία τοπικού μαγνητικού πεδίου.....	44
Εικόνα 3.4	Το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 και η μεταπτωτική κίνηση (Precession) των πρωτονίων γύρω από αυτό.....	45
Εικόνα 3.5	A) Η παράλληλη και αντιπαράλληλη μετάπτωση των πρωτονίων γύρω από το B_0 , B) Η συνολική μαγνήτιση.....	46
Εικόνα 3.6	A) Η διαμήκης μαγνήτιση, B) Η δημιουργία εγκάρσιας μαγνήτισης με την εφαρμογή RF παλμού 90° , C) Η εμφάνιση της διαμήκους και εγκάρσιας χαλάρωσης μετά την απενεργοποίηση του RF παλμού, D) Η αποκάτασταση της διαμήκους συνιστώσας και η απώλεια της εγκάρσιας συνιστώσας.....	47
Εικόνα 3.7	Η καμπύλη της T1 αποκατάστασης στο νερό (water) και στο λίπος (fat) και οι T1 σταθερές τους (T1 relaxation times)....	48
Εικόνα 3.8	Η καμπύλη της T2 αποκατάστασης στο νερό (water) και στο λίπος (fat) και οι T2 σταθερές τους (T2 relaxation times)....	49
Εικόνα 3.9	Το FID σήμα και το φάσμα του.....	50

- Εικόνα 3.10** A) Η αρχική διαμήκης μαγνήτιση, B) Η εμφάνιση της εγκάρσιας μαγνήτισης λόγω του RF παλμού 90° , C) Ο αποσυγχρονισμός των πρωτονίων με την απενεργοποίηση του RF παλμού, D) Η εφαρμογή του παλμού 180° και η αναστροφή των πρωτονίων, E) Τα πρωτόνια τείνουν συντονιστούν, F) Ο συντονισμός των πρωτονίων και η δημιουργία σήματος ηχούς.....51
- Εικόνα 3.11** Η εμφάνιση του FID σήματος με την εφαρμογή του παλμού 90° (Pulse 1) και του Spin Echo μετά την εφαρμογή του παλμού 180° (Pulse 2).....51
- Εικόνα 3.12** Η εμφάνιση του FID σήματος και η εξασθένησή του λόγω της $T2^*$ αποκατάστασης ($T2^*$ decay), η εφαρμογή των δύο παλμών κλίσης (Dephasing Gradient και Rephasing Gradient) και η εμφάνιση του GRE σήματος.....52
- Εικόνα 3.13** A) Η επιλογή της επιθυμητής τομής μέσω της χρήσης πεδίου κλίσης (G_s), B) Η κωδικοποίηση φάσης με τη χρήση του πεδίου G_F κατά μήκος του y -άξονα, C) Η κωδικοποίηση συχνότητας με τη χρήση του πεδίου G_F κατά μήκος του x -άξονα.....54
- Εικόνα 3.14** Ένα σημείο στο κέντρο του k -space χαρακτηρίζεται από χαμηλή χωρική συχνότητα και συμβάλλει στην αντίθεση της εικόνας (άνω σχήμα), ενώ ένα σημείο στα άκρα του k -space χαρακτηρίζεται από υψηλή χωρική συχνότητα και συμβάλλει στη λεπτομέρεια της εικόνας.....55
- Εικόνα 3.15** Η συμβατική SE με έναν παλμό 180° μετά τον παλμό 90° (άνω σχήμα) και η Turbo SE με την εφαρμογή πολλαπλών παλμών 180° μετά τον παλμό 90° (κάτω σχήμα). Ο χρόνος επανάληψης (TR) είναι ο χρόνος μεταξύ δύο παλμών 90°56
- Εικόνα 3.16** α) Η $T1$ χαλάρωση, β) Η συνένωση των κορυφών των σημάτων ηχούς οδηγεί στη δημιουργία της $T2$ -καμπύλης, γ) Η $T2^*$ -καμπύλη.....57
- Εικόνα 3.17** Ο παλμός 90° , το πεδίο επιλογής τομής (z -Gradient), το πεδίο κωδικοποίησης συχνότητας (x -Gradient), το πεδίο κωδικοποίησης φάσης (y -Gradient) και το παραγόμενο σήμα (Signal).....58
- Εικόνα 3.18** $T1$ -σταθμισμένη εικόνα (Αριστερά), $T2$ -σταθμισμένη εικόνα (Μέση), Εικόνα πυκνότητας πρωτονίων (Δεξιά).....59
- Εικόνα 4.1** Η χρονική εξέλιξη της συνάρτησης αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF), με την πυροδότηση του ερεθίσματος (stimulus), την αρχική «βύθιση» του σήματος (initial dip), τη μέγιστη τιμή του (peak) και την πτώση του κάτω από την τιμή ισορροπίας προτού επιστρέψει σε αυτή (post stimulus undershoot).....62
- Εικόνα 4.2** Η εφαρμογή επαναλαμβανόμενων ερεθισμάτων (repeated stimuli) οδηγεί στην αρχική βύθιση (initail dip) του σήματος, τη μέγιστη τιμή του (initial undershoot), την παραμονή του σε μία περιοχή κοντά στη μέγιστη τιμή (plateau) και την πτώση του κάτω από την τιμή ισορροπίας (post stimulus undershoot) προτού επιστρέψει σε αυτήν. Παρατηρείται ότι η αιμοδυναμική απόκριση του επόμενου ερεθίσματος προστίθεται στην ήδη υπάρχουσα αιμοδυναμική απόκριση.....63
- Εικόνα 4.3** Σχεδιασμός μπλοκ με ένα μπλοκ ερεθίσματος (Task)

	ακολουθούμενο από ένα μπλοκ ηρεμίας (Rest).....	64
Εικόνα 4.4	A) Σχεδιασμός "AB μπλοκ" με ένα μπλοκ ερεθίσματος A (Stimulus A) ακολουθούμενο από ένα μπλοκ ερεθίσματος B (stimulus B), B) Σχεδιασμός σε γεγονότα, όπου η αλληλουχία κάθε ερεθίσματος είναι τυχαία.....	65
Εικόνα 4.5	Το εγκάρσιο (Axial), το στεφανιαίο (Coronal) και το οβελιαίο (Sagittal) επίπεδο.....	67
Εικόνα 4.6	Ο εγκέφαλος στα τρία επίπεδα. Ο x-άξονας είναι ο οριζόντιος άξονας του axial και του coronal επιπέδου, ο γ-άξονας είναι ο οριζόντιος άξονας του sagittal επιπέδου και ο κάθετος άξονας του axial επιπέδου και ο z-άξονας είναι ο κάθετος άξονας του coronal και του sagittal επιπέδου.....	67
Εικόνα 4.7	A) Το φαινόμενο Signal Dropout (αριστερά), B) Το φαινόμενο της αναδίπλωσης (Ghosting) (μεσαία) και Γ) Υψίσυχνες αιχμές (Spikes) (δεξιά).....	68
Εικόνα 4.8	Η ευθυγράμμιση (Registration) από το λειτουργικό χώρο (EPI), στο δομικό χώρο (structural space) και στο χώρο αναφοράς (standard space).....	72
Εικόνα 4.9	Τα EEG γεγονότα συμβολίζονται με τις κάθετες κόκκινες γραμμές, ενώ η περίοδος λήψης της fMRI συμβολίζεται με τα γκρι τεράγωνα και ορθογώνια. A) fMRI πυροδότησης αιχμής (Triggered Acquisition), B) Κατά διαστήματα περιοδικό fMRI (Sparse Sampling), Γ) Συνεχής Σάρωση (Continuous Sampling).....	73
Εικόνα 5.1	Η BOLD χρονοσειρά (BOLD Timeseries), οι παλινδρομητές ενδιαφέροντος (Regressors of Interest), οι παλινδρομητές μη-ενδιαφέροντος (Nuisance Regressors), η άγνωστη παράμετρος β και ο όρος σφάλματος (Error Term).....	83
Εικόνα 5.2	Το BOLD σήμα (BOLD signal) και η μήτρα πρόβλεψης (Design Matrix) που προκύπτουν από τη συνέλιξη των συναρτήσεων ερεθίσματος (Stimulus Functions, event-related design) και της αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF).....	84
Εικόνα 5.3	Two-tailed με $p=0.05$ (αριστερά), αρνητική one-tailed με $p=0.05$ (μεσαία), θετική one-tailed με $p=0.05$ (δεξιά).....	87
Εικόνα 5.4	Ο στατιστικός παραμετρικός χάρτης που προκύπτει μετά τον υπολογισμό των p -τιμών όλων των voxels και οι δείκτες φωτεινότητας (δεξιά).....	88
Εικόνα 5.5	Ο αλγόριθμος Benjamini-Hochberg σχηματικά. Οι πράσινες βούλες συμβολίζουν τα ενεργά voxels, στα οποία η H_0 απορρίπτεται.....	90
Εικόνα 5.6	Η αποσύνθεση των fMRI δεδομένων (fMRI data) από το χώρο-χρόνο (Space-Time) σε 3Δ χωρικούς χάρτες (Χώρος-Συνιστώσες, Space-Components) και 1Δ χρονοσειρές (Συνιστώσες-Χρόνος, Components-Time).....	91
Εικόνα 6.1	Διάγραμμα ροής της προ-επεξεργασίας και επεξεργασίας των Δεδομένων.....	96
Εικόνα 6.2	Άνω έσω περιοχές οπτικού φλοιού (Medial visual cortical areas).....	97
Εικόνα 6.3	Πλάγια περιοχή οπτικού φλοιού (Lateral visual cortical area).....	97

Εικόνα 6.4	Σωματο-αισθητικό Δίκτυο (Sensory-Motor Network).....	97
Εικόνα 6.5	Ακουστικό Δίκτυο (Auditory Network).....	98
Εικόνα 6.6	Δίκτυο Κατάστασης Ηρεμίας (Default Mode Network, DMN)..	98
Εικόνα 6.7	Μετωποβρεγματικό Δίκτυο (Fronto-Parietal Network).....	98
Εικόνα 7.1	Δίκτυα του εγκεφάλου. α) Άνω έσω περιοχές οπτικού φλοιού, b) Πλάγιες περιοχές οπτικού φλοιού (c) Ακουστικό δίκτυο, d) Αισθητο-κινητικό δίκτυο, e) Οπτικο-χωρικό δίκτυο, f) Εκτελεστικό δίκτυο.....	102
Εικόνα 7.2	Το Δίκτυο Κατάστασης Ηρεμίας.....	102
Εικόνα 7.3	Έλικες του εγκεφάλου.....	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ανθρώπινος εγκέφαλος και ανατομία

Ο εγκέφαλος εξυπηρετεί πολλές σημαντικές λειτουργίες. Βοηθά τον άνθρωπο να κατανοεί και να αλληλεπιδρά με το εξωτερικό του περιβάλλον. Ελέγχει τη σκέψη, τη μνήμη, το λόγο, την κίνηση των άκρων και τη λειτουργία των οργάνων. Καθορίζει την απόκριση του ανθρώπου σε στρεσογόνες καταστάσεις, ρυθμίζοντας τον καρδιακό και αναπνευστικό ρυθμό και λαμβάνει συνεχώς πληροφορίες μέσω των πέντε αισθήσεων [1].

Το βάρος του εγκεφάλου αλλάζει συνεχώς από τη γέννηση έως την ενηλικίωση. Κατά τη γέννηση, το μέσο βάρος είναι περίπου 0.5 κιλά, ενώ το μέσο βάρος για μία ενήλικη γυναίκα και έναν ενήλικο άνδρα είναι 1.2 κιλά και 1.4 κιλά αντίστοιχα [1]. Αν και αποτελεί μόνο το 2% του συνολικού σωματικού βάρους, λαμβάνει το 15% της καρδιακής παροχής (cardiac output), το 20% του οξυγόνου και το 25% της γλυκόζης που παρέχεται στο σώμα, ενώ καταναλώνει το 20% της συνολικής ενέργειας του ανθρώπινου σώματος [2].

Αποτελείται από δύο είδη κυττάρων: τους νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα ή γάγγλια. Οι νευρώνες είναι υπεύθυνοι για τη μετάδοση και λήψη των νευρικών παλμών ή σημάτων. Τα γάγγλια είναι μη-νευρωνικά κύτταρα τα οποία προσφέρουν υποστήριξη και θρεπτικά στοιχεία στον εγκέφαλο, διατηρούν την ομοιόσταση, διαμορφώνουν τη μυελίνη και διευκολύνουν τη μετάδοση των σημάτων στο νευρικό σύστημα [3]. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ενώ θεωρούνταν πως τα γάγγλια υπερτερούσαν αριθμητικά των νευρώνων κατά 10:1, μία πρόσφατη έρευνα παρέχει αποδείξεις για αναλογία μικρότερη του 1:1 [4].

Εξαιτίας της πολυτιμότητάς του για τη ζωή, ο εγκέφαλος αποτελεί το πιο καλά φυλασσόμενο όργανο και προστατεύεται εντός του κρανίου. Μεταξύ του κρανίου και του εγκεφάλου βρίσκονται τα μηνίγγια, τα οποία αποτελούνται από τρία στρώματα ιστού που τον καλύπτουν και τον προστατεύουν. Τα στρώματα αυτά, με τη φορά από το κρανίο προς τον εγκέφαλο, είναι: η σκληρή μεμβράνη (Dura Mater), η αραχνοειδής μεμβράνη (Arachnoid Mater) και η χοριοειδής μεμβράνη (Pia Mater) [5].

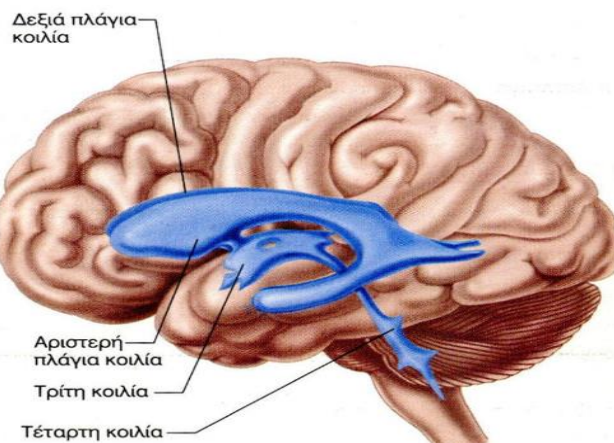
Σκληρή Μεμβράνη: Στη σκληρή μεμβράνη βρίσκεται το αγγειακό σύστημα του κρανίου (φλέβες-αρτηρίες).

Αραχνοειδής Μεμβράνη: Η αραχνοειδής μεμβράνη αποτελείται από λεπτό και ελαστικό ιστό, και μέσα σε αυτήν κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (cerebrospinal fluid).

Χοριοειδής Μεμβράνη: Η χοριοειδής μεμβράνη είναι πολύ λεπτή και σφιχτά προσκολλημένη στον εγκέφαλο, ενώ από αυτήν διέρχονται πολλά αιμοφόρα αγγεία υπεύθυνα για την αιμάτωσή του.

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι μία υδαρής ουσία, η οποία παράγεται στις τέσσερις κοιλίες του εγκεφάλου και παρέχει μηχανική και ανοσολογική προστασία σε αυτόν [Εικόνα 1.1]. Κυκλοφορεί στις κοιλότητες και στον υπαραχνοειδή χώρο και συνεχώς απορροφάται και αναπληρώνεται. Πιο συγκεκριμένα, κάθε χρονική στιγμή κυκλοφορούν 125-150 χιλιοστόλιτρα

(mL) εγκεφαλονωτιαίου υγρού, ενώ καθημερινά παράγονται περίπου 500 χιλιοστόλιτρα [6],[7].

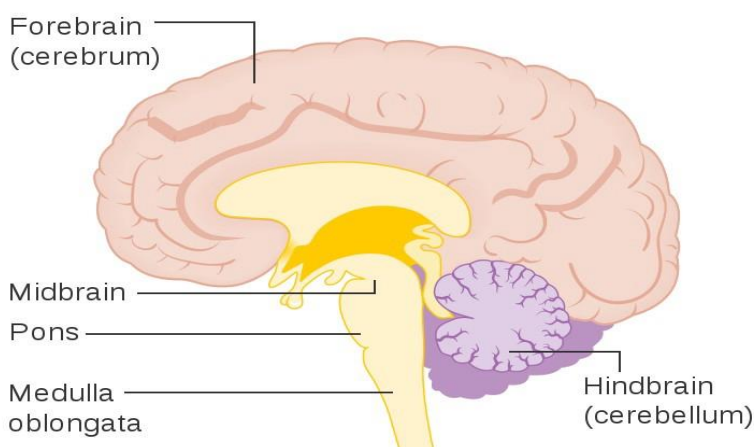


Εικόνα 1.1 Οι τέσσερις αλληλοσυνδεόμενες κοιλίες του εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος, από ανατομικής άποψης, χωρίζεται σε τρία μέρη: την παρεγκεφαλίδα (Cerebellum), το εγκεφαλικό στέλεχος (Brainstem) και τον κυρίως εγκέφαλο (Cerebrum) [Εικόνα 1.2].

Παρεγκεφαλίδα: Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται στο πίσω μέρος του εγκεφάλου και κάτω από τον κυρίως εγκέφαλο. Βοηθά στη διατήρηση της στάσης του σώματος και την ισορροπία, μέσω του συντονισμού του τόνου των μυών του σώματος και της θέσης των άκρων. Παίζει σημαντικό ρόλο στις γρήγορες και επαναλαμβανόμενες κινήσεις του ατόμου. Βλάβη ή ανωμαλία στη δεξιά ή αριστερή πλευρά της παρεγκεφαλίδας, έχει ως αποτέλεσμα δυσλειτουργία στο συντονισμό της ίδιας πλευράς του σώματος [8].

Εγκεφαλικό στέλεχος: Το εγκεφαλικό στέλεχος αποτελείται από το μέσο εγκέφαλο (Midbrain), τη γέφυρα (Pons) και τον προμήκη εγκέφαλο (Medulla Oblongata), συνδέοντας την παρεγκεφαλίδα και τον κυρίως εγκέφαλο με την σπονδυλική στήλη. Ρυθμίζει πολλές αυτόματες λειτουργίες του σώματος όπως η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός, η θερμοκρασία του σώματος, το βιολογικό ρολόι, η κατάποση και ο βήχας [9].

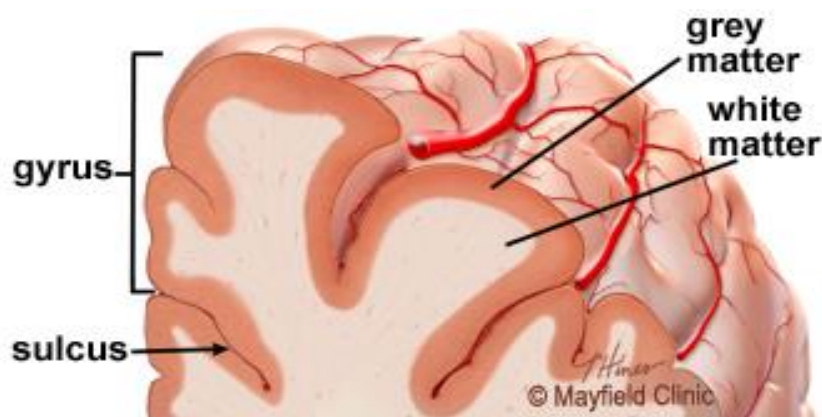


Εικόνα 1.2 Ο κυρίως εγκέφαλος (cerebrum), η παρεγκεφαλίδα (cerebellum) και τα μέρη του εγκεφαλικού στελέχους (midbrain, pons, medulla oblongata)

Κυρίως Εγκέφαλος: Ο κυρίως εγκέφαλος είναι το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου και χωρίζεται σε δεξί και αριστερό ημισφαίριο. Εκτελεί "ανώτερες" λειτουργίες όπως είναι η ερμηνεία της αφής, της όρασης και της ακοής, καθώς επίσης και του λόγου, της λογικής, της μάθησης και των συναισθημάτων [10].

Τα δύο ημισφαίρια συνδέονται μεταξύ τους με μία δέσμη νευρικών ινών, το μεσολόβιο (Corpus Callosum), η οποία μεταδίδει σήματα από τη μία πλευρά στην άλλη [7]. Ρυθμίζουν, κυρίως, διαφορετικές λειτουργίες, ενώ υπάρχουν και λειτουργίες που ρυθμίζονται ταυτόχρονα και από τα δύο ημισφαίρια. Επίσης, στο μεγαλύτερο ποσοστό των ανθρώπων, το αριστερό ημισφαίριο ελέγχει το λόγο και την αντίληψη.

Η επιφάνεια του κυρίως εγκεφάλου ονομάζεται φλοιός (Cortex). Ο φλοιός αποτελείται από 16 δισεκατομμύρια νευρώνες (ο κυρίως εγκέφαλος αποτελείται από 70 δισεκατομμύρια, σύνολο 86 δισεκατομμύρια νευρώνες), οι οποίοι είναι διατεταγμένοι σε στρώματα [1]. Τα σώματα των νευρικών κυττάρων αποτελούν τη φαιά ουσία (Grey Matter). Κάτω από τη φαιά ουσία, βρίσκονται οι άξονες των νευρώνων οι οποίοι συνδέουν τις περιοχές του εγκεφάλου σχηματίζοντας τη λευκή ουσία (White Matter). Η αναδιπλωμένη επιφάνεια του φλοιού συντελλεί στην αύξηση του όγκου του εγκεφάλου μέσα στο κρανίο. Κάθε αναδίπλωση ονομάζεται έλικα (Gyrus), ενώ οι σχισμές ανάμεσα στις έλικες ονομάζονται αύλακες (Sulcus) [7] [Εικόνα 1.3].



Εικόνα 1.3 Η φαιά ουσία (*grey matter*), η λευκή ουσία (*white matter*), η έλικα (*gyrus*) και ο αύλακας (*sulcus*)

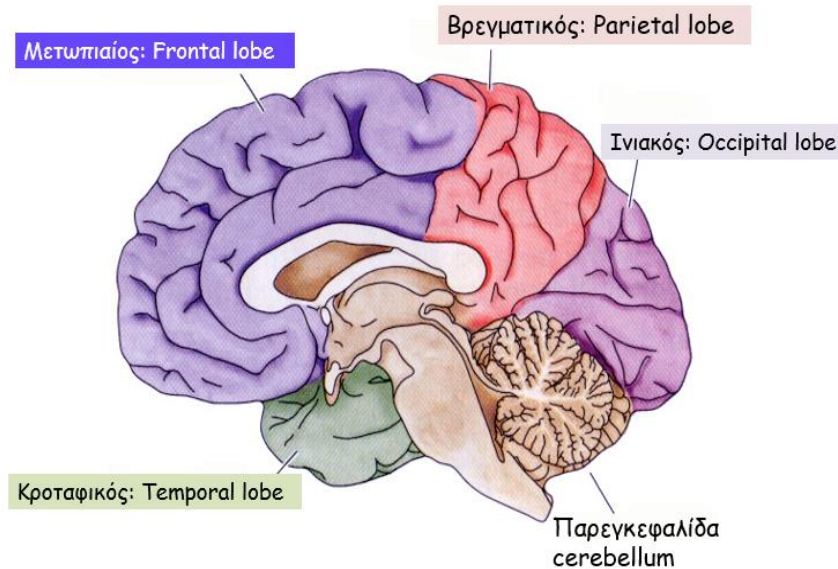
Η διάταξη των αυλάκων και των ελίκων χωρίζει τον εγκέφαλο σε τέσσερις λοβούς: το μετωπιαίο λοβό (Frontal Lobe), το βρεγματικό λοβό (Parietal Lobe), τον ινιακό λοβό (Occipital Lobe) και τον κροταφικό λοβό (Temporal Lobe) [Εικόνα 1.4].

Ο μετωπιαίος λοβός σχετίζεται με την επίλυση προβλημάτων, την κριτική ικανότητα, την κίνηση, τα συναισθήματα και την ομιλία [11].

Ο βρεγματικός λοβός σχετίζεται με την πίεση, το άγχος και με την αντίληψη των πέντε αισθήσεων καθώς εκεί βρίσκεται ο σωματοαισθητικός φλοιός [11].

Στον ινιακό λοβό βρίσκεται ο πρωτεύων οπτικός φλοιός, συνεπώς σχετίζεται με την ερμηνεία των οπτικών ερεθισμάτων [11].

Τέλος, ο κροταφικός λοβός σχετίζεται κυρίως με την ακοή και τη μνήμη, καθώς εκεί βρίσκεται ο πρωτεύων ακουστικός φλοιός, ενώ επίσης επιτελεί και τη λειτουργία της ομιλίας [11].



Εικόνα 1.4 Οι τέσσερις λοβοί και η παρεγκεφαλίδα

1.2 Απεικόνιση του εγκεφάλου και τεχνικές διάγνωσης

Η ανάγκη να κατανοήσουμε τον ανθρώπινο νου έχει υπάρξει αντικείμενο μελέτης πολλών φιλοσόφων στο πέρασμα των αιώνων. Ερωτήματα σχετικά με τον τρόπο λειτουργίας του εγκεφάλου και όχι μόνο, έχουν απασχολήσει και συνεχίζουν να απασχολούν την επιστημονική κοινότητα.

Η πρώτη προσπάθεια απεικόνισης του ανθρώπινου εγκεφάλου έγινε από τον Ιταλό νευροεπιστήμονα Angelo Mosso το 19ο αιώνα (1880). Ο Mosso κατάφερε να μετρήσει μη-επεμβατικά την κατανομή του αίματος στον εγκέφαλο, κατά τη διάρκεια συναισθηματικής και πνευματικής δραστηριότητας του ασθενούς. Αποκάλεσε την τεχνική αυτή «Human Circulation Balance» και οι παρατηρήσεις του κατέληξαν στο γεγονός ότι η πνευματική δραστηριότητα του εγκεφάλου οδηγεί σε αύξηση της ροής του αίματος σε αυτόν [12].

Δυστυχώς η έρευνα του Mosso έμεινε άγνωστη για πάνω από έναν αιώνα, δίνοντας το έδαφος στις τεχνικές ακτινοβολίας να προσπαθήσουν να απεικονίσουν τον εγκέφαλο. Ωστόσο, καθώς ο εγκέφαλος αποτελείται κυρίως από μαλακό ιστό, οι συμβατές ακτίνες-χ δεν μπορούσαν να τον αναπαραστήσουν ικανοποιητικά.

Το 1891, ο Γερμανός γιατρός Heinrich Quincke εισήγαγε την τεχνική της οσφυονωτιαίας παρακέντησης (Lumbar Puncture) ως μέσο διάγνωσης παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Με τη μέθοδο αυτή, μία σήριγγα εισέρχεται στην σπονδυλική στήλη του ασθενούς και συλλέγει εγκεφαλονωτιαίο υγρό προς εξέταση. Η τεχνική αυτή υπήρξε αρκετά αποτελεσματική στη διάγνωση της μηνιγγίτιδας και της υποαραχνοειδούς αιμορραγίας, ωστόσο προκαλούσε μεταβολές στην ενδοκρανιακή πίεση του ασθενούς. Σήμερα, χρησιμοποιείται κυρίως για χορήγηση αναισθητικού φαρμάκου μέσω του εγκεφαλονωτιαίου υγρού [13].

Το 1918 ο Αμερικανός νευροεπιστήμονας Walter Dandy εισήγαγε την τεχνική πνευμοεγκεφαλογραφίας (Pneumoencephalography). Ο Dandy αφαιρούσε μέρος εγκεφαλονωτιαίου υγρού από μία ή περισσότερες κοιλότητες του εγκεφάλου και το αντικαθιστούσε με αέρα, με τη χρήση τοπικής αναισθησίας και δημιουργίας οπών στο κρανίο. Αν και δεν ήταν ιδιαίτερα επίπονη διαδικασία, υπήρχαν σημαντικά ρίσκα για τον ασθενή, όπως αιμορραγία, μολύνσεις και επικίνδυνες αλλαγές στην ενδοκρανιακή πίεση. Παρ'όλα αυτά, η τεχνική αυτή έδινε μία αρκετά έγκυρη διάγνωση και βελτίωσε τα ποσοστά επιτυχίας και ακρίβειας των χειρουργικών επεμβάσεων [14].

Το 1927, ο Egas Moniz, καθηγητής νευρολογίας στη Λισαβόνα, παρουσίασε την τεχνική της εγκεφαλικής αγγειογραφίας (Cerebral Angiography). Η τεχνική αυτή, παρήχε εικόνες των αγγείων εντός και γύρω του εγκεφάλου με μεγάλη ακρίβεια, οδηγώντας στη διάγνωση παθολογικών ανωμαλιών, όπως το ανεύρυσμα και οι αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες. Το ρίσκο αυτής της τεχνικής ήταν οι επιβλαβείς επιδράσεις της ουσίας που χορηγούντο ενδοφλεβίως για απεικόνιση των αγγείων. Σήμερα, η ουσία αυτή έχει αντικατασταθεί με άλλες ασφαλέστερες για τον άνθρωπο ουσίες, όπως είναι το γαδολίνιο, και η μέθοδος χρησιμοποιείται ακόμη στη διάγνωση αγγειακών ανωμαλιών και κάποιων μορφών εγκεφαλικού όγκου, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις έχει αντικατασταθεί από την αγγειογραφία μέσω αξονικού ή μαγνητικού τομογράφου [15].

Το 1924, την εποχή που η πνευμοεγκεφαλογραφία και η οσφυονωτιαία παρακέντηση ήταν οι μόνες τεχνικές διάγνωσης και εντοπισμού εγκεφαλικών όγκων, ο Γερμανός ψυχίατρος Hans Berger ανακάλυψε το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (Electroencephalography, EEG) και προσέφερε ένα νέο διαγνωστικό εργαλείο. Ο Berger εφάρμοσε το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για πρώτη φορά σε ένα 17χρονο παιδί, μετρώντας την ηλεκτρική δραστηριότητα του εκτεθειμένου εγκεφάλου του με τη χρήση ηλεκτροδίων, κατά τη διάρκεια της επέμβασής του. Στο άρθρο του χρησιμοποίησε τους όρους «άλφα» και «βήτα» κύματα, τα οποία ωστόσο θεώρησε θόρυβο (artifacts). Η μελέτη αυτών των κυμάτων έγινε αργότερα από μία ομάδα Αμερικανών επιστημόνων (Davis, Gibbs, Lenox και Jasper). Η ανακάλυψη του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος έφερε την επανάσταση στον τομέα της νευροχειρουργικής και αποτελεί μέχρι και σήμερα το κύριο εργαλείο διάγνωσης εγκεφαλικών παθήσεων, ιδιαίτέρως σε παθήσεις όπως η επιληψία [16].

Το 1968, ο φυσικός David Cohen του Πανεπιστημίου του Ιλινόις, χαρτογράφησε την εγκεφαλική δραστηριότητα μετρώντας το μαγνητικό πεδίο (της τάξης των 10fT) που δημιουργείται από το ρεύμα ιόντων στον εγκέφαλο, με τη χρήση μαγνητομέτρων και εισήγαγε, έτσι, την τεχνική του μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (Magnetoencephalography, MEG) [Εικόνα 1.5]. Μετά την ανακάλυψη των SQUIDS (Superconducting Quantum Unit Interference System Devices) από το Zimmerman (1969) και τη χρήση τους στο MEG ως μαγνητόμετρα, το μετρούμενο σήμα ήταν πολύ καθαρό και ευκρινές, καθιστώντας το μαγνητοεγκεφαλογράφημα μία αποτελεσματική μέθοδο απεικόνισης του εγκεφάλου [17].

Στις δεκαετίες του 1960 και 1970, με την επαναστατική έλευση της αξονικής τομογραφίας (Computed Tomography, CT) αρχικά από τον Oldendorf και στη συνέχεια από τους Hounsfield και Cormack, η απεικόνιση



Εικόνα 1.5 Ασθενής εν ώρα λήψης μαγνητοεγκεφαλογραφήματος

του εγκεφάλου έγινε πιο εύκολη, πιο ασφαλής και καθόλου επίπονη διαδικασία. Οι ανατομικά λεπτομερείς εικόνες της αξονικής τομογραφίας βελτίωσαν τις δυνατότητες διάγνωσης και έρευνας [18], με αποτέλεσμα οι Hounsfield και Cormack να τιμηθούν με βραβείο Νόμπελ το 1979. Ακόμη, στις αρχές του 1960, οι Lassen, Ingvar και Skinhøj χρησιμοποίησαν εισπνοή ραδιενεργού χερον και δημιούργησαν τους πρώτους χάρτες αιματικής ροής του εγκεφάλου, κατά τη διάρκεια ομιλίας και κίνησης των ασθενών. Η τεχνική αυτή αποτέλεσε τις βάσεις για τη δημιουργία των SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography, 1963) και PET (Positron Emission Tomography, 1973), που χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα για την απεικόνιση του εγκεφάλου.

Το 1971, ο Paul C. Lauterbur, Αμερικανός χημικός, βασιζόμενος στην έρευνα του Herman Carr (1952) επάνω στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (Nuclear Magnetic Resonance, NMR), ανέπτυξε ένα μηχανισμό δημιουργίας των πρώτων εικόνων μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging, MRI) [Εικόνα 1.6] με τη χρήση των λεγόμενων «πεδίων

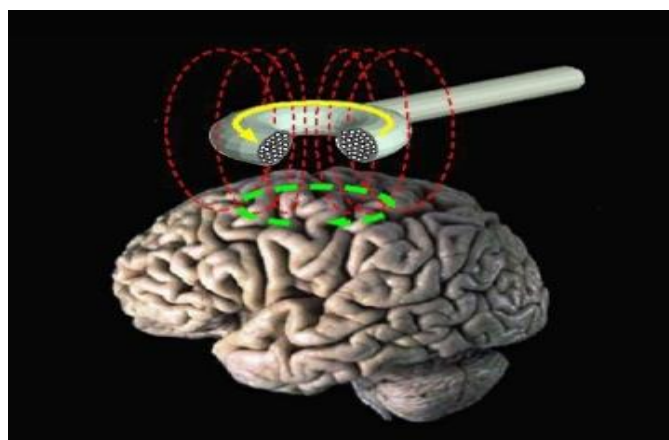


Εικόνα 1.6 Σύγχρονος μαγνήτης για τη λήψη εικόνων μαγνητικής τομογραφίας

κλίσης» και το 1973, δημοσίευσε το θεωρητικό υπόβαθρο για αυτήν την τεχνική. Λίγο νωρίτερα, το 1972, ο Raymond Damadian, ένας Αρμένιος-Αμερικανός γιατρός και καθηγητής στη Νέα Υόρκη, δημιούργησε μία υποθετική συσκευή ανίχνευσης καρκινικού όγκου βασιζόμενος στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Το 1976, οι Damadian, Larry Minkoff και Michael Goldsmith παρουσίασαν μία εικόνα όγκου στο θώρακα ενός ποντικού με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας και το 1977, πραγματοποίησαν την πρώτη σάρωση στο ανθρώπινο σώμα. Στα τέλη του 1970, ο Peter Mansfield, φυσικός και καθηγητής στο Πανεπιστήμιο του Nottingham, ανέπτυξε την τεχνική echo-planar imaging (EPI) και μείωσε δραματικά το χρόνο σάρωσης, από ώρες σε μερικά δευτερόλεπτα καθιστώντας την τεχνική εφικτή για την κλινική πράξη. Το 2003, οι Lauterbur και Mansfield τιμήθηκαν με το βραβείο Νόμπελ για τη συνεισφορά τους στην ανάπτυξη της μαγνητικής τομογραφίας [19].

Το 1979 ο Richard Lax εισήγαγε την έννοια του k-space και το 1983 οι Ljunggren και Twieg την ανέπτυξαν περαιτέρω. Το 1986, ο Denis Le Bihan ανέπτυξε τη μέθοδο Diffusion-Weighted Imaging (DWI) και το 1988 ο Arno Villringer παρουσίασε τη μέθοδο Perfusion-Weighted Imaging (PWI). Το 1990, ο Seiji Ogawa, Ιάπωνας ερευνητής, ανακάλυψε τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (functional MRI, fMRI) και έφερε μία μεγάλη επανάσταση στην απεικόνιση του εγκεφάλου [19]. Το 1993, πραγματοποιήθηκε η πρώτη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και έκτοτε η fMRI κυριαρχεί στον τομέα της απεικόνισης του εγκεφάλου μέχρι και σήμερα, λόγω της μη-έκθεσης σε ακτινοβολία, της μη-επεμβατικότητας, και της σχετικά ευρείας διαθεσιμότητάς της στην κλινική πρακτική.

Τέλος, μία πρόσφατη καινοτομία στην απεικόνιση του εγκεφάλου είναι η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS), όπου ένα πηνίο τοποθετείται κοντά στο κεφάλι του ασθενούς και παράγει μαγνητικούς παλμούς, ώστε να διεγείρει τα εγκεφαλικά κύτταρα προκειμένου αυτά να εκτελέσουν μία συγκεκριμένη ενέργεια [Εικόνα 1.7]. Χρησιμοποιώντας τη διακρανιακή μαγνητική διέγερση σε συνδυασμό με την MRI, παράγονται χάρτες του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια εκτέλεσης συγκεκριμένων ενεργειών από τον ασθενή. Οι ενέργειες αυτές επιβάλλονται ουσιαστικά μέσω του πηνίου, το οποίο στέλνει μηνύματα απευθείας στον εγκέφαλο [20].



Εικόνα 1.7 Διακρανιακή μαγνητική διέγερση

Σήμερα, έχει εισαχθεί η έννοια της πολυτροπικής νευροαπεικόνισης (Multimodal Neuroimaging), δηλαδή ο συνδυασμός των υπάρχοντων τεχνικών απεικόνισης του εγκεφάλου με συνεργατικό τρόπο, ώστε να διευκολυνθεί και να διευρυνθεί η ερμηνεία των δεδομένων. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν, ο συνδυασμός MEG-fMRI, ο συνδυασμός aMEG-MRI (Anatomically constrained MEG through MRI) και ο συνδυασμός EEG-fMRI, με τον οποίο θα ασχοληθούμε σε αυτήν τη διπλωματική εργασία. Το EEG-fMRI συνδυάζει την υψηλή χρονική διακριτική ικανότητα του EEG και την υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα της fMRI, οδηγώντας στην εξαγωγή καλύτερων αποτελεσμάτων, ενώ χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη σε ασθενείς με επιληψία κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου, για την εύρεση της επιληπτικής περιοχής με βέλτιστη ακρίβεια.

Μέθοδοι νευροαπεικόνισης συνεχίζουν να αναπτύσσονται και να δοκιμάζονται μέχρι και σήμερα με ταχείς ρυθμούς, παρέχοντας στους επιστήμονες, συνεχώς, καινούρια και εξελιγμένα μέσα μελέτης του εγκεφάλου και διάγνωσης των ασθενειών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ (EEG)

2.1 Ιστορική αναδρομή

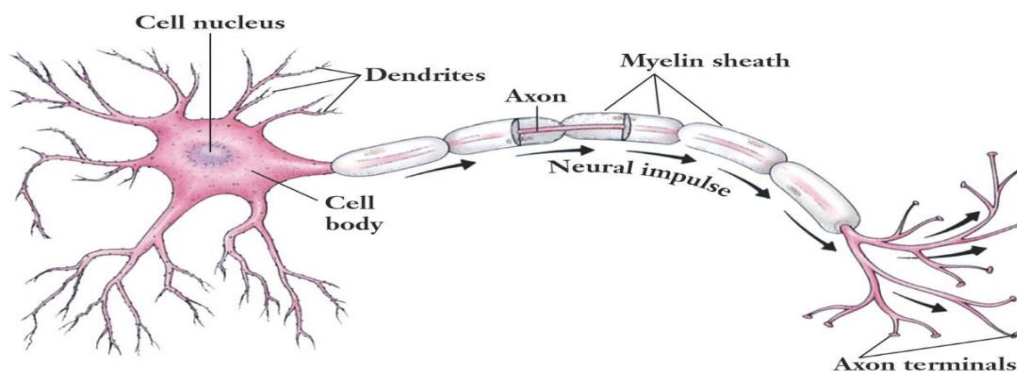
Η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου, ανακαλύφθηκε το 1875 από τον Άγγλο φυσικό Richard Caton, ο οποίος την κατέγραψε σε ανοιχτούς εγκεφάλους πιθήκων και κουνελιών. Σχεδόν 50 χρόνια αργότερα, το 1924, ο Γερμανός ψυχίατρος Hans Berger πραγματοποίησε το πρώτο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στο ανθρώπινο κρανίο, χρησιμοποιώντας έναν απλό εξοπλισμό ραδιοηλεκτρονικής για να ενισχύσει το παραγόμενο σήμα. Το EEG έγινε αποδεκτό ως μέθοδος ανάλυσης της εγκεφαλικής λειτουργίας, περίπου 10 χρόνια αργότερα, όταν ομάδα Αμερικανών επιστημόνων έδειξε ότι ο «άλφα ρυθμός» προέρχεται πιθανότατα από τον ινιακό λοβό του ανθρώπου και δεν αποτελεί θόρυβο, όπως είχε θεωρήσει αρχικά ο Berger. Ωστόσο, η πηγή του «άλφα ρυθμού» παρέμεινε απροσδιόριστη έως τα τέλη του 1970, όταν οι Lopes Da Silva και Storm van Leeuwen, έδειξαν σε σκύλους, ότι ο «άλφα ρυθμός» προέρχεται από τα στρώματα IV, V του πρωτεύοντος οπτικού φλοιού [21].

Το EEG αποτελεί την καταγραφή του αθροίσματος της ηλεκτρικής δραστηριότητας, κατά κύριο λόγο, των νευρώνων και δευτερευόντως των γαγγλιακών κυττάρων. Οι νευρώνες είναι κύτταρα με χαρακτηριστικές ηλεκτρικές ιδιότητες και η δραστηριότητά τους παράγει ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία. Τα πεδία αυτά, μπορούν να συλληχθούν από ηλεκτρόδια τοποθετημένα σε κοντινή απόσταση από την πηγή τους (Local EEG, ή Local Field Potential, LFPs), στην εγκεφαλική επιφάνεια (Electrocorticogram, ECoG) και σε μακρινή απόσταση από την πηγή τους, δηλαδή το τριχωτό της κεφαλής (Electroencephalogram, EEG) [22].

2.2 Κυτταρικές πηγές του EEG – Συνάψεις

Δομή νευρώνων

Όλοι οι νευρώνες, ανεξαρτήτως σχήματος και μεγέθους, αποτελούνται από το κυτταρικό σώμα (Cell body) στο οποίο περιέχεται ο



Εικόνα 2.1 Νευρικό κύτταρο. Όλα τα νευρικά κύτταρα αποτελούνται από τον πυρήνα (Cell nucleus), το κυτταρικό σώμα (Cell body), τους δένδριτες (Dendrites), τον άξονα (Axon), τη μυελίνη (Myelin sheath) και τις νευρικές απολήξεις (Axon terminals)

πυρήνας (Cell nucleus), τους δενδρίτες (Dendrites), τον άξονα (Axon) και τις νευρικές απολήξεις (Axon terminals) [Εικόνα 2.1]. Οι δενδρίτες των νευρώνων αποτελούν τις “κεραίες” τους, λαμβάνοντας τα ηλεκτροχημικά σήματα από τα γειτονικά νευρικά κύτταρα. Μόλις τα σήματα αυτά φτάσουν ένα ηλεκτρικό κατώφλι, τότε ο νευρώνας πυροδοτεί και τα σήματα της πυροδότησης αυτής διαδίδονται κατά μήκος όλου του νευράξονα. Ο νευράξονας περιβάλλεται από τη μυελίνη, μία λιποειδή ουσία που λειτουργεί ως μόνωση από το εξωτερικό περιβάλλον, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την ταχύτητα μετάδοσης των σημάτων μέσω των μικρών εγκοπών (Incisures) που έχει. Οι νευρικές απολήξεις των νευρικών κυττάρων καταλήγουν στους δενδρίτες άλλων νευρώνων όπου και μεταφέρουν τα μεταδιδόμενα σήματα συνεχίζοντας τον κύκλο της μετάδοσης [23].

Η περιοχή λειτουργικής σύνδεσης των νευρικών απολήξεων ενός νευρώνα με τους δενδρίτες άλλων νευρικών κυττάρων ονομάζεται νευρική σύναψη. Η μεταφορά της νευρικής ώσης, ή κοινώς του σήματος, μέσω των συνάψεων, πραγματοποιείται με τη μεταφορά του ηλεκτρικού σήματος διαμέσου του νευράξονα στις νευρικές απολήξεις. Εκεί, παράγονται χημικές ενώσεις, οι νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι με τη σειρά τους εισέρχονται στους δενδρίτες του συναπτόμενου νευρικού κυττάρου ανεβάζοντας το ηλεκτρικό φορτίο αυτού και ως εκ τούτου το μεταδιδόμενο σήμα θεωρείται ως ηλεκτροχημικό [23]. Σε μία σύναψη, το κύτταρο-πομπός χαρακτηρίζεται ως προσυναπτικό κύτταρο, ενώ το κύτταρο-δέκτης ως μετασυναπτικό και η απόσταση μεταξύ τους μπορεί να είναι από κάποια νανόμετρα (γειτονικά κύτταρα) έως μερικά μέτρα (νευρικά κινητικά κύτταρα) [24].

Δυναμικό ηρεμίας

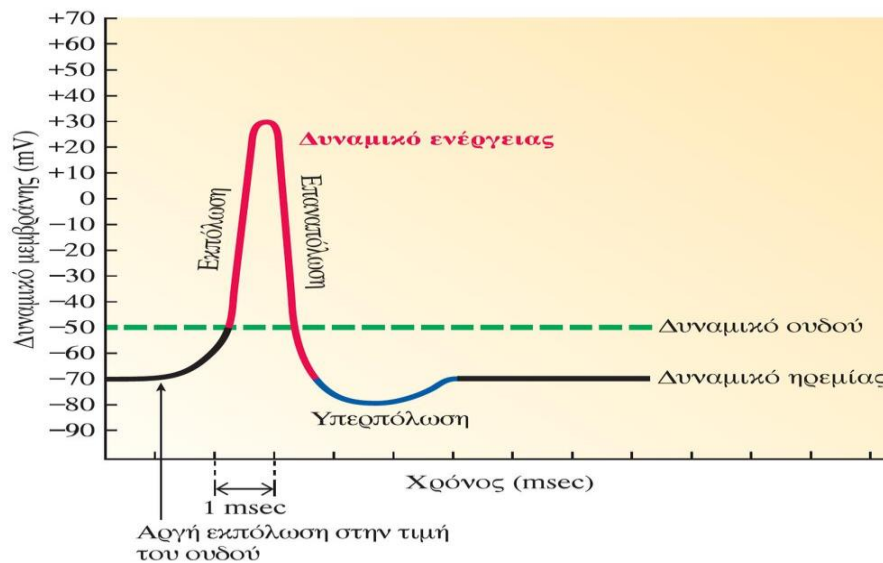
Το δυναμικό ηρεμίας των νευρώνων είναι αρνητικό (περίπου -70mV στους ανθρώπους), καθώς υπάρχουν περισσότερα αρνητικά φορτία εντός του κυττάρου από ότι εκτός αυτού. Επίσης, κατά την ηρεμία, τα ιόντα νατρίου (Na^+) στο εσωτερικό του κυττάρου είναι λιγότερα σε σχέση με τον εξωκυτταρικό χώρο, ενώ το αντίθετο ισχύει για τα ιόντα καλίου (K^+) [22].

Κατά τη φάση της ηρεμίας, η συγκέντρωση των ιόντων εντός του κυττάρου δεν είναι στατική. Ιόντα εισέρχονται και εξέρχονται συνεχώς, καθώς προσπαθούν να ισορροπήσουν τις συγκεντρώσεις τους σε σχέση με τον εξωκυτταρικό χώρο. Πιο συγκεκριμένα, ιόντα καλίου εξέρχονται του κυττάρου, ενώ με πιο αργό ρυθμό ιόντα νατρίου εισέρχονται σε αυτό. Μέσω αυτής της διαδικασίας, ωστόσο, το δυναμικό του κυττάρου τείνει να μεταβληθεί από την τιμή ηρεμίας του. Προκειμένου να αποφευχθεί αυτό, υπάρχει η αντλία καλίου-νατρίου (Na^+/K^+ -ATPase, Sodium-Potassium Pump) η οποία εξάγει 3 ιόντα Na^+ για κάθε 2 ιόντα K^+ που εισάγει και το δυναμικό διατηρείται στην τιμή ισορροπίας του [25],[26].

Δυναμικό ενέργειας και μετασυναπτικό δυναμικό

Οι νευρώνες παράγουν χρονομεταβλητά ρεύματα όταν ενεργοποιούνται. Τα ρεύματα αυτά είναι ιοντικά και παράγονται στο επίπεδο των κυτταρικών μεμβρανών, αποτελούν δηλαδή διαμεμβρανικά ρεύματα. Υπάρχουν δύο μορφές νευρωνικής δραστηριότητας: το δυναμικό ενέργειας (Action Potential) και το μετασυναπτικό δυναμικό (Postsynaptic Potential).

Το δυναμικό ενέργειας αποτελείται από μία γρήγορη και απότομη αύξηση στο εσωκυτταρικό δυναμικό (από -70mV σε $+30\text{mV}$), γνωστή ως εκπόλωση (Depolarization), τη γρήγορη προσπάθεια αποκατάστασης (σε μόλις 1 με 2 ms) του δυναμικού ηρεμίας στο εσωτερικό του κυττάρου,



Εικόνα 2.2 Το δυναμικό ενέργειας

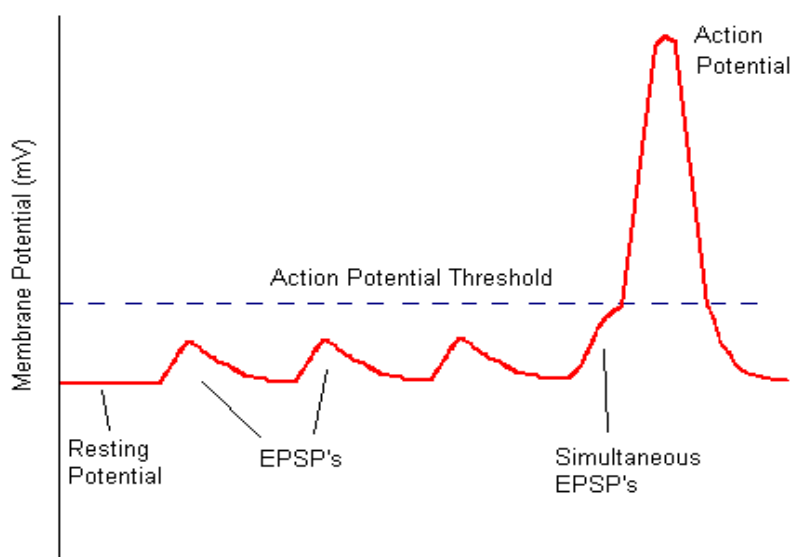
γνωστή ως αποπόλωση (Repolarization) και την πτώση του δυναμικού σε πιο αρνητικές τιμές από την τιμή ηρεμίας (-80mV), γνωστή ως υπερπόλωση (Hyperpolarization), προτού αυτό επιστρέψει στην τιμή ισορροπίας του [22] [Εικόνα 2.2]. Η εκπόλωση, η επαναπόλωση και η υπερπόλωση του κυττάρου δημιουργούνται χάρη στην αλλαγή της διαπερατότητας της μεμβράνης, κυρίως, στα ιόντα Na^+ και K^+ . Όταν η εκπόλωση της μεμβράνης φτάσει σε μία τιμή κατωφλίου ή ουδού (περίπου -55mV), τότε ο νευρώνας θα πυροδοτήσει ένα δυναμικό ενέργειας, το μέγεθος και η μορφή του οποίου είναι ίδια για όλους τους νευρώνες. Σε αντίθετη περίπτωση, δεν θα υπάρξει καμία πυροδότηση. Πρόκειται, δηλαδή, για μία διαδικασία «όλα ή τίποτα», μέσω της οποίας, τα σήματα διαδίδονται κατά μήκος των νευραξόνων χωρίς απώλεια πλάτους και σε πολύ μεγάλες αποστάσεις.

Το μετασυναπτικό δυναμικό είναι αποτέλεσμα της συναπτικής ενεργοποίησης και των συστημάτων νευροδιαβίβασης, καθώς παράγεται όταν οι νευροδιαβιβαστές συνδέονται με τους υποδοχείς στη μεμβράνη του μετασυναπτικού κυττάρου, καθιστώντας τα ιοντικά κανάλια ανοικτά ή κλειστά. Το μετασυναπτικό δυναμικό παρουσιάζει βραδύτερες αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης και διακρίνεται σε δύο είδη: το διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (Excitatory Postsynaptic Potential, EPSP) και το ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (Inhibitory Postsynaptic Potential, IPSP), τα οποία εξαρτώνται από το είδος του νευροδιαβιβαστή, τον αντίστοιχο υποδοχέα και τις αλληλεπιδράσεις τους με συγκεκριμένα κανάλια ιόντων [27].

Το διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (EPSP) είναι η αλλαγή του δυναμικού στη μεμβράνη του μετασυναπτικού κυττάρου, η οποία επέρχεται μετά την εισροή θετικά φορτισμένων ιόντων σε αυτό (κυρίως Na^+). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία εκπόλωση του μετασυναπτικού κυττάρου, αυξάνοντας την πιθανότητα δημιουργίας ενός δυναμικού ενέργειας [Εικόνα

2.3]. Αντιθέτως, το ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (IPSP) προκύπτει είτε από την εισροή αρνητικά φορτισμένων ιόντων στο μετασυναπτικό κύτταρο (π.χ. Cl^-) είτε από την εκροή θετικά φορτισμένων ιόντων (π.χ. K^+) έξω από αυτό [22]. Το IPSP έχει ως αποτέλεσμα την υπερπόλωση του κυττάρου και συνεπώς μειώνει την πιθανότητα δημιουργίας ενός δυναμικού ενέργειας. Και οι δύο τύποι μετασυναπτικού δυναμικού αθροίζονται, ώστε τελικά έχουν ένα συνολικό διεγερτικό ή ανασταλτικό αποτέλεσμα.

Όσον αφορά το κομμάτι της απεικόνισης, το EEG μπορεί να καταγράψει μόνο τα μετασυναπτικά δυναμικά. Τα ηλεκτρόδια τα οποία τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής δεν μπορούν να ανιχνεύσουν τα δυναμικά ενέργειας, καθώς είναι πολύ γρήγορα και σύντομα. Τα μετασυναπτικά δυναμικά, από την άλλη πλευρά, διαρκούν περίπου 200ms και αντιπροσωπεύουν την αλλαγή του ηλεκτρικού φορτίου στον



Εικόνα 2.3 Η δημιουργία ενός δυναμικού ενέργειας (Action Potential) μέσω ταυτόχρονων διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών (Simultaneous EPSP's)

εξωκυτταρικό χώρο. Το εξωκυτταρικό ηλεκτρικό φορτίο, θετικό ή αρνητικό, είναι αυτό που καταγράφεται από τα ηλεκτρόδια [22].

Πιο συγκεκριμένα, τα πυραμιδικά κύτταρα, στα οποία οφείλεται κυρίως το σήμα του EEG, είναι ένας τύπος πολυπολικών νευρώνων, διαθέτουν δηλαδή έναν άξονα και πολλούς δενδρίτες για την ανταλλαγή μηνυμάτων με άλλους νευρώνες και συναντώνται σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο κυρίως εγκέφαλος, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή. Τα πυραμιδικά κύτταρα μοιάζουν με δίπολα, καθώς κάθε ένας από τους δενδρίτες τους συμπεριφέρεται σαν δίπολο (το ένα άκρο θετικό και το άλλο αρνητικό) [28]. Το πρόσημο του φορτίου στον εξωκυτταρικό χώρο εκτός του δενδρίτη εξαρτάται από δύο παράγοντες: πρώτον, από το εάν το ερέθισμα που έχει έρθει στη σύναψη από τον άξονα ενός άλλου κυττάρου είναι διεγερτικό ή ανασταλτικό και, δεύτερον, από το εάν η σύναψη είναι κοντά ή μακριά από το κυτταρικό σώμα [22].

Για παράδειγμα, εάν ένα διεγερτικό ερέθισμα έρθει στο απώτερο άκρο του δενδρίτη (κοντά στην επιφάνεια του φλοιού), η αλλαγή στη διαπερατότητα της μεμβράνης θα επιτρέψει στα ιόντα Na^+ να εισχωρήσουν στο κύτταρο, αφήνοντας το χώρο έξω από το απώτερο άκρο του δενδρίτη

αρνητικά φορτισμένο (και αφού τα πυραμιδικά κύτταρα λειτουργούν ως δίπολα, ο εξωκυτταρικός χώρος του κοντινού-στο κυτταρικό σώμα-άκρου του δένδριτη θα είναι θετικός). Εάν η ίδια διαδικασία πραγματοποιηθεί την ίδια χρονική στιγμή για ένα μεγάλο αριθμό πυραμιδικών κυττάρων στην ίδια «μακροστήλη» κυττάρων που βρίσκονται κάτω από το ηλεκτρόδιο, τότε το ηλεκτρόδιο του EEG στο τριχωτό της κεφαλής θα ανιχνεύσει ένα αρνητικό εξωκυτταρικό δυναμικό. Το EEG, συνεπώς, απεικονίζει το αλγεβρικό άθροισμα των διεγερτικών και ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών και το εξωκυτταρικό ηλεκτρικό φορτίο στο ύψος του τριχωτού της κεφαλής, χωρίς απαραίτητα να απεικονίζει την ίδια την πυροδότηση των νευρώνων [22].

2.3 Λήψη του EEG

Είδη ηλεκτροδίων

Το σήμα του EEG λαμβάνεται με την τοποθέτηση του ειδικού σκούφου (Cap) στο τριχωτό της κεφαλής, ο οποίος εξασφαλίζει την ακριβή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων. Τα είδη των ηλεκτροδίων που χρησιμοποιούνται στο EEG είναι: τα **υγρά** (Wet) και τα **ξηρά** (Dry) ηλεκτρόδια [29],[30].

- **Υγρά ηλεκτρόδια:** Τα υγρά ηλεκτρόδια κατασκευάζονται κυρίως από άργυρο ή χλωριούχο άργυρο (Cl / AgCl) και η εφαρμογή τους απαιτεί τη χρήση ηλεκτρολυτικού υγρού (Electrolytic Gel) ως αγωγό μεταξύ του δέρματος και των ηλεκτροδίων.

- **Ξηρά ηλεκτρόδια:** Τα ξηρά ηλεκτρόδια αποτελούνται από ένα κομμάτι μετάλλου, συνήθως ανοξείδωτο, το οποίο λειτουργεί ως αγωγός μεταξύ του δέρματος και των ηλεκτροδίων. Τα ξηρά ηλεκτρόδια, λόγω της απουσίας ηλεκτρολυτικού υγρού, είναι πιο επιρρεπή στο θόρυβο σε σχέση με τα υγρά, έχουν όμως το πλεονέκτημα της πιο εύκολης και άμεσης εφαρμογής τους.

Τα υγρά και τα ξηρά ηλεκτρόδια μπορούν να χωριστούν σε δύο ακόμη κατηγορίες: τα **ενεργητικά** (Active) και τα **παθητικά** (Passive).

- **Ενεργητικά:** Τα ενεργητικά ηλεκτρόδια διαθέτουν μία προ-ενισχυτική βαθμίδα, με αποτέλεσμα την ενίσχυση του σήματος, προτού προστεθεί σε αυτό επιπλέον θόρυβος από το σύστημα λήψης, επεξεργασίας και της περαιτέρω ενίσχυσης του σήματος.

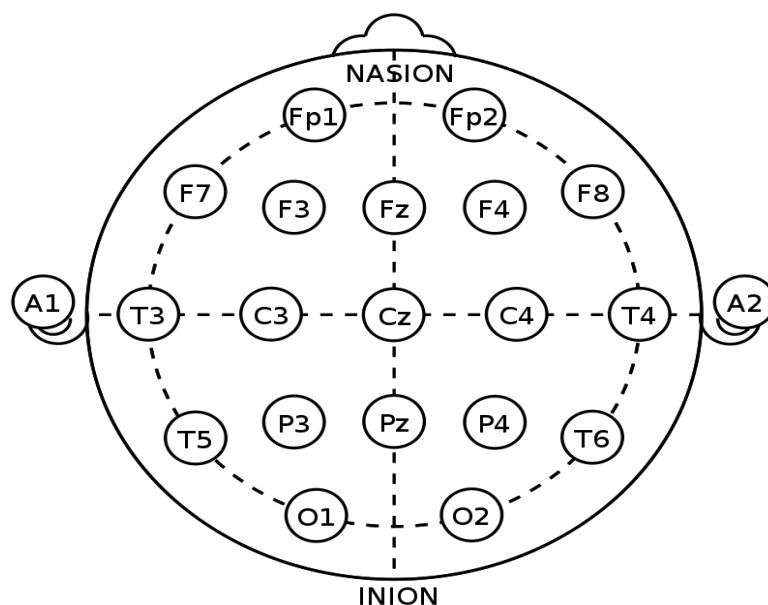
- **Παθητικά:** Τα παθητικά ηλεκτρόδια δεν διαθέτουν προ-ενίσχυση. Είναι πιο ελαφριά και φθηνά από τα ενεργητικά, ωστόσο δεν προτιμούνται σε συνθήκες κίνησης του ασθενούς και ύπαρξης ηλεκτρομαγνητικού θορύβου στο χώρο της εξέτασης, διότι είναι πιο επιρρεπή στο θόρυβο [29],[30].

Πρότυπα τοποθέτησης ηλεκτροδίων

Ήδη από το πρώτο διεθνές συνέδριο EEG, που πραγματοποιήθηκε το 1947 στο Λονδίνο, αναγνωρίστηκε ως επιτακτική η ανάγκη για τη δημιουργία ενός προτύπου τοποθέτησης των ηλεκτροδίων. Ο Herbert Jasper, Καναδός ψυχολόγος και νευρολόγος, εισήγαγε το 1958, το διεθνές πρότυπο 10-20 το οποίο χρησιμοποιείται έως και σήμερα. Ωστόσο, η ανάπτυξη των

πολυκάναλων συστημάτων EEG και των μεθόδων μελέτης προκλητών δυναμικών, απαιτούσε την τυποποίηση μεγαλύτερου αριθμού καναλιών. Έτσι, το 1985, οι Chatrian et al, πρότειναν μία επέκταση του προτύπου 10-20, η οποία περιλάμβανε αύξηση του αριθμού των ηλεκτροδίων από 21 σε 74. Το εκτεταμένο αυτό πρότυπο, ονομάστηκε σύστημα 10-10 και καθιερώθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '90 [31]. Σήμερα, υπάρχουν συστήματα λήψης EEG με 128 ή και 256 κανάλια, για τα οποία, έχει δημιουργηθεί πρότυπο που ονομάζεται 10-5.

Πρότυπο 10-20



Εικόνα 2.4 Το πρότυπο 10-20 με τις θέσεις των ηλεκτροδίων και τα χαρακτηριστικά σημεία στο κρανίο (Nasion-Ινιον)

Το πρότυπο τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-20 φαίνεται στην [Εικόνα 2.4]. Τα ονόματα των ηλεκτροδίων αποτελούνται από γράμματα και αριθμούς. Τα γράμματα Fp (Frontal Pole, Μετωπιαίος Πόλος), F (Frontal, Μετωπιαίος), T (Temporal, Κροταφικός), P (Parietal, Βρεγματικός), O (Occipital, Ινιακός) και C (Central, Κεντρικός) υποδηλώνουν το λοβό από τον οποίο λαμβάνει το σήμα κάθε ηλεκτρόδιο. Κεντρικός λοβός δεν υπάρχει, ωστόσο, η ορολογία «C» χρησιμοποιείται διότι τα ηλεκτρόδια αυτά λαμβάνουν σήμα από το μετωπιαίο, τον κροταφικό, το βρεγματικό και τον ινιακό λοβό μαζί. Επίσης, το γράμμα "Z", αναφέρεται στα ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στο μέσο οβελιαίο επίπεδο (Midline Sagittal Plane). Το ηλεκτρόδιο αναφοράς συνήθως τοποθετείται στο μέσο οβελιαίο επίπεδο (FCz), αλλά υπάρχουν και άλλοι που το τοποθετούν κάτω από το αυτί για να αποφύγουν ισοπέδωση των σημάτων προερχόμενα από τη μέση γραμμή [32].

Οι περιττοί αριθμοί βρίσκονται στο αριστερό ημισφαίριο, ενώ οι ζυγοί στο δεξί και το γράμμα «A» αναφέρεται στο οστό που υπάρχει στο έσω μέρος του αυτιού και χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των αποστάσεων στα πρότυπα συστήματα. Τέλος, τα χαρακτηριστικά σημεία του κρανίου για τη μέτρηση των αποστάσεων 10-20 είναι: α) το σημείο μεταξύ του μετωπιαίου οστού και των ρινικών οστών, ακριβώς πάνω από τη γέφυρα της μύτης, που

ονομάζεται Nasion και β) η κορυφή της προεξοχής του ινιακού οστού, που ονομάζεται Inion [32],[33].

Η πρώτη κατηγορία αποστάσεων του προτύπου 10-20 αφορά το οβελιαίο (Saggital) επίπεδο και είναι: Fpz (10% από το Nasion), Fz (20% από το Fpz), Cz (20% από το Fz), Pz (20% από το Cz) και Oz (20% από το Cz και 10% από το Inion), εάν ορίσουμε την απόσταση μεταξύ Nasion και Inion να είναι το 100%. Τα Fpz και Oz δεν φαίνονται στην [Εικόνα 2.4], καθώς δε χρησιμοποιούνται στο τυποποιημένο σύστημα 10-20.

Η δεύτερη κατηγορία αποστάσεων αφορά το στεφανιαίο (Coronal) επίπεδο και είναι: T3 (10% από A1), C3 (20% από T3), Cz (20% από C3), C4 (20% από Cz) και T4 (20% από C4 και 10% από A2), αν ορίσουμε την απόσταση μεταξύ A1 και A2 να είναι το 100%.

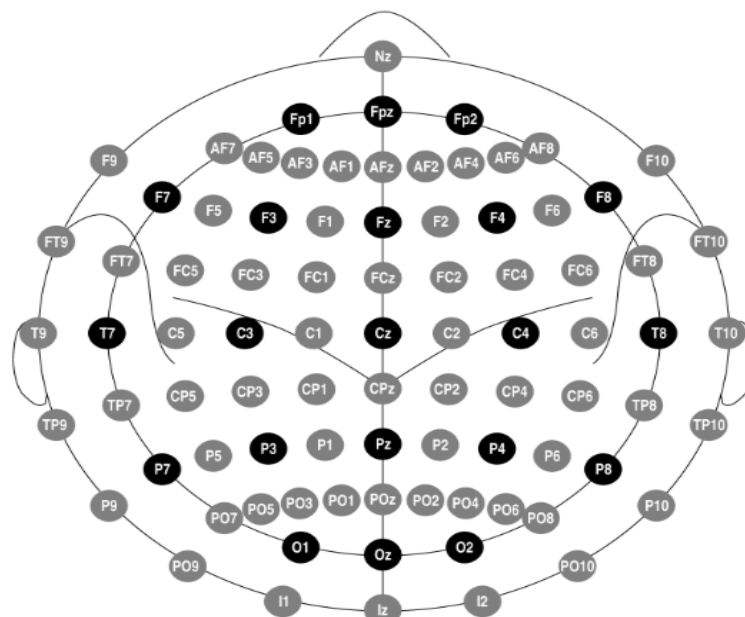
Η τρίτη κατηγορία αποστάσεων αφορά το αξονικό (Axial) επίπεδο και είναι: Fp1 (10% από Fpz), F7 (20% από Fp1), T3 (20% από F7), T5 (20% από T3) και O1 (20% από T5 και 10% από Oz). Αντίστοιχα και για τη δεξιά πλευρά.

Τέλος, οι αποστάσεις των ηλεκτροδίων F3, F4, P3 και P4 μπορεί να διαφέρουν. Για παράδειγμα, αν ορίσουμε τη διαδρομή (Fp1-F3-C3-P3-O1) να είναι το 100%, τότε το F3 (25% από Fp1 και 25% από C3), αν ορίσουμε τη διαδρομή (F7-F3-Fz-F4-F8) να είναι το 100%, τότε το F3 (25% από F7 και 25% από Fz), ενώ εάν μετρήσουμε διαγώνια από το Nasion στο Inion μέσω των σημείων C3 και C4, το F3 (20% από το C3). Κάθε μία από αυτές τις μεθόδους μέτρησης, έχει ως αποτέλεσμα διαφορετικές ονομαστικές θέσεις των ηλεκτροδίων F3, F4, P3 και P4 [32],[33].

Είναι φανερό πως η ονομασία του προτύπου 10-20, προέρχεται από τις χαρακτηριστικές αποστάσεις των ηλεκτροδίων.

Πρότυπο 10-10

Το πρότυπο τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-10 φαίνεται στην [Εικόνα 2.5]. Οι κανόνες ονομασίας των ηλεκτροδίων έχουν διατηρηθεί, ενώ ο αριθμός των ηλεκτροδίων έχει αυξηθεί.



Εικόνα 2.5 Το πρότυπο 10-10

Η πρώτη κατηγορία αποστάσεων αφορά το οβελιαίο (Sagittal) επίπεδο και αναφέρεται στη διαδρομή (Fpz, AFz, Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, POz και Oz), όπου κάθε ηλεκτρόδιο απέχει από τα γειτονικά του το 10% της συνολικής διαδρομής.

Η δεύτερη κατηγορία αφορά το στεφανιαίο (Coronal) επίπεδο και αναφέρεται στη διαδρομή (T9, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T8 και T10), όπου κάθε ηλεκτρόδιο απέχει από τα γειτονικά του το 10% της συνολικής διαδρομής.

Η τρίτη κατηγορία αφορά τη διαδρομή (Fp1, AF7, F7, FT7, T7, TP7, P7, PO7, O1 και Oz), όπου κάθε ηλεκτρόδιο απέχει επίσης από τα γειτονικά του το 10% της συνολικής διαδρομής. Αντίστοιχα, το ίδιο ισχύει και για τη διαδρομή (Fp2, AF8, F8, FT8, T8, TP8, P8, PO8, O2 και Oz).

Η τέταρτη κατηγορία αποστάσεων είναι: στις διαδρομές (F7-F8), (FT7-FT8), (TP7-TP8) και (P7-P8) κάθε ηλεκτρόδιο απέχει από τα γειτονικά του το 1/8 της διαδρομής.

Τέλος, για τις διαδρομές (AF7-AF8) και (PO7-PO8), κάθε ηλεκτρόδιο απέχει από τα γειτονικά του το 1/8 της διαδρομής [31].

Πρότυπο 10-5

Ένα ακόμη πρότυπο, που αποτελεί προέκταση του προτύπου 10-10, είναι το πρότυπο 10-5 ή 5%, το οποίο χρησιμοποιείται για ακόμη μεγαλύτερο αριθμό ηλεκτροδίων [32].

Είναι φανερό, πως ανάλογα με την εφαρμογή και το μέρος του εγκεφάλου στο οποίο θέλουμε να δώσουμε έμφαση και να μελετήσουμε, οι θέσεις των ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής μπορούν να παρεκκλίνουν από το εκάστοτε πρότυπο και τα πρότυπα να συνδυάζονται, ώστε τα ηλεκτρόδια να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις της κάθε εξέτασης.

Υλισμικό (Hardware) του EEG

Κάθε ηλεκτρόδιο συνδέεται σε ένα διαφορικό ενισχυτή, ο οποίος ενισχύει το σήμα 1.000-100.000 φορές (60-100 dB κέρδος). Στη συνέχεια, το ενισχυμένο σήμα διέρχεται από ένα anti-aliasing φίλτρο, ώστε να περιοριστεί το εύρος ζώνης του και να ικανοποιείται το κριτήριο Nyquist. Τέλος, το σήμα ψηφιοποιείται μέσω ενός μετατροπέα αναλογικό-σε-ψηφιακό (A/D Converter) με δειγματοληψία 256-512 Hz για κλινικές εφαρμογές, ενώ πρόσφατες μελέτες ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων απαιτούν ρυθμό δειγματοληψίας μεγαλύτερο των 2kHz [34].

2.4 Εγκεφαλικοί ρυθμοί

Οι νευρικές ταλαντώσεις που καταγράφονται από το EEG αποτελούν μία επαλληλία συχνοτήτων βάσης (Base Frequencies), οι οποίες υποδηλώνουν συγκεκριμένες γνωστικές και συναισθηματικές καταστάσεις. Η μελέτη του φασματικού περιεχομένου, του πλάτους και της κατανομής των κυματομορφών στον εγκεφαλικό φλοιό, έχει οδηγήσει στη διάκριση των συχνοτήτων βάσης στους εγκεφαλικούς ρυθμούς. Οι ρυθμοί αυτοί είναι οι: Δέλτα (1-4Hz), Θήτα (4-8Hz), Άλφα (8-12Hz), Βήτα (12-25Hz) και Γάμμα (>25Hz) [35].

Δέλτα (1-4Hz): Αποτελούν τα πιο αργά και τα πιο μεγάλα σε πλάτος κύματα του εγκεφάλου. Εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια του βαθύ non-REM

ύπνου (στάδιο 3) και σχετίζονται με την ικανότητά μας να αφομοιώνουμε και να ξεχνάμε. Οι δέλτα συχνότητες είναι πιο ισχυρές στο δεξί ημισφαίριο και η πηγή τους εντοπίζεται, κυρίως, στο θάλαμο. Δραστηριότητες που απαιτούν μεγάλη προσπάθεια συγκέντρωσης μειώνουν το ρυθμό δέλτα και γι' αυτό θεωρείται μη φυσιολογικός ρυθμός σε καταστάσεις εγρήγορσης, ενώ επίσης σχετίζεται με την επιληψία [36].

Θήτα (4-8Hz): Ο ρυθμός θήτα σχετίζεται με την εστιασμένη προσοχή, τη λήψη και την επεξεργασία πληροφοριών, τη μάθηση και την ανάκληση αναμνήσεων. Συνδέεται με εγκεφαλικές διεργασίες, όπως ο πνευματικός φόρτος εργασίας και γίνεται πιο εμφανής σε καταστάσεις αυτοσυγκέντρωσης. Ο ρυθμός θήτα καταγράφεται από μεγάλο μέρος του εγκεφαλικού φλοιού, όπως οι μεσαίες προμετωπιαίες περιοχές (Medial Prefrontal Areas), οι κεντρικοί, οι βρεγματικοί και οι κροταφικοί λοβοί (Central, Parietal and Temporal Cortices), υποδηλώνοντας ότι δημιουργείται από ένα ευρύ εγκεφαλικό δίκτυο [35],[37],[38].

Άλφα (8-12Hz): Τα άλφα κύματα ανακαλύφθηκαν από τον Hans Berger το 1924 και έχουν αρκετές λειτουργικές συσχετίσεις με τις αισθήσεις, την κίνηση και τη μνήμη. Αυξημένα επίπεδα του άλφα ρυθμού παρατηρούνται κατά τη διάρκεια πνευματικής και σωματικής χαλάρωσης με τα μάτια κλειστά, ενώ, αντιθέτως, κατά τη διάρκεια πνευματικής και σωματικής δραστηριότητας με τα μάτια ανοικτά, παρουσιάζονται μειωμένα επίπεδα του άλφα ρυθμού. Επίσης, μειώνεται με την εστίαση της προσοχής σε κάποια εργασία. Παρουσιάζει το μέγιστο του πλάτους γύρω από την περιοχή των 10 Hz και προέρχεται, κυρίως, από τον ινιακό λοβό [35],[39],[40].

Βήτα (12-25Hz): Ο βήτα ρυθμός σχετίζεται με την εγρήγορση, το άγχος και την εκτέλεση κινήσεων των άκρων και του σώματος. Παρατηρείται και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου και δημιουργείται τόσο στις οπίσθιες όσο και στις μετωπιαίες περιοχές. Αύξηση των κυμάτων βήτα προκαλείται, επίσης, όταν παρατηρούμε τις σωματικές κινήσεις των άλλων ανθρώπων. Ο εγκέφαλός μας μιμείται τις κινήσεις των άλλων ατόμων, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει ένα περίπλοκο «νευρωνικό σύστημα καθρέπτισμού» (Mirror Neuron System), το οποίο συντονίζεται από τις συχνότητες βήτα [35],[41].

Γάμμα (>25Hz): Τα γάμμα κύματα έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της μουσικής ακρόασης και σκέψης, καθώς και σε περιπτώσεις ακουστικών παραισθήσεων που προκαλούνται λόγω σχιζοφρένειας [42]. Ωστόσο, αποτελούν τις «μαύρες τρύπες» της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, διότι είναι ακόμη ασαφείς οι περιοχές από τις οποίες προέρχονται. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι αντανάκλουν πνευματικές διεργασίες, αντίστοιχα με το ρυθμό θήτα [35], ενώ άλλοι, πιστεύουν ότι συνδέονται και με την κίνηση των ματιών [43]. Εξαιτίας των ιδιοτήτων φιλτραρίσματος του κρανίου και του δέρματος, τα γάμμα κύματα μπορούν να καταγραφούν μόνο με ηλεκτροφλοιογράφημα (ECoG) ή μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG).

2.5 Προκλητά δυναμικά

Τα προκλητά δυναμικά (Event-Related Potentials, ERPs) αποτελούν κομμάτι της καταγραφής EEG και προκαλούνται ως απόκριση σε ερεθίσματα, όπως η προβολή εικόνων ή λέξεων στην οθόνη ενός υπολογιστή. Τα ERPs αντικατοπτρίζουν τη διαμόρφωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, η οποία προκαλείται από ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, σε μία

συγκεκριμένη χρονική στιγμή και λαμβάνονται με το «χρονικό-κλείδωμα» (Time-locking) των ερεθισμάτων, ώστε να γνωρίζουμε σε ποιο ακριβές χρονικό σημείο παρουσιάστηκαν τα ερεθίσματα αυτά [22].

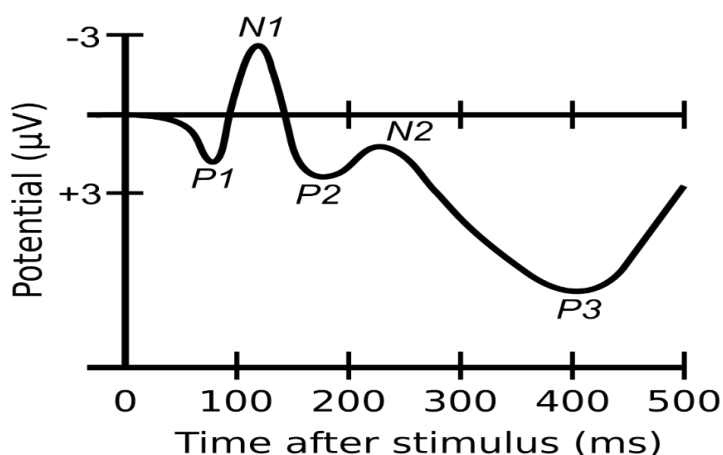
Τα ERPs, τα οποία προκαλούνται από ένα μεμονωμένο ερέθισμα, δεν είναι εφικτό να παρατηρηθούν στο EEG, λόγω του μικρού τους πλάτους και της επικάλυψής τους από την αυθόρμητη ηλεκτρική δραστηριότητα. Προκειμένου αυτό να αντιμετωπιστεί, χρησιμοποιείται μία τεχνική εξαγωγής μέσου όρου (Averager). Η περιοδική επανάληψη του ερεθίσματος, όπου κάθε περίοδος ονομάζεται εποχή (epoch) και η αντίστοιχη εμφάνιση του προκλητού δυναμικού, στην ίδια χρονική απόσταση από το ερέθισμα, δίνει τη δυνατότητα να αθροιστούν τα ERPs και με αυτόν τον τρόπο να διαχωριστούν από την αυθόρμητη ηλεκτρική δραστηριότητα. Τα ERPs, επομένως, αντικατοπτρίζουν τη νευρωνική δραστηριότητα που προκαλείται από την επαναλαμβανόμενη παρουσίαση ενός ερεθίσματος

Ανάλογα με τη μέθοδο, το ερέθισμα επαναλαμβάνεται περίπου 120-250 φορές (οπτικό), 1000-2000 φορές (ακουστικό) και 128-256 φορές (ηλεκτρικό)[35].

Συνιστώσες των προκλητών δυναμικών

Τα ERPs αποτελούν κύματα με θετικές και αρνητικές κορυφές [Εικόνα 2.6]. Οι κορυφές αυτές ονομάζονται συνιστώσες των προκλητών δυναμικών και παίρνουν το όνομά τους από την πολικότητά τους (P για θετικό, N για αρνητικό) και από τη χρονική στιγμή, μετά την έναρξη του ερεθίσματος, στην οποία εμφανίζονται (π.χ. το P100 είναι η θετική κορυφή που εμφανίζεται 100ms μετά την πυροδότηση του ερεθίσματος). Τα αρνητικά κύματα σχετίζονται με την ενεργοποίηση, ενώ τα θετικά με την αναστολή. Μερικές από τις πιο γνωστές συνιστώσες των ERPs είναι: η P300 και η N400 [44].

P300: Η P300 εμφανίζεται στο EEG ως θετική κορυφή με καθυστέρηση, μεταξύ διέγερσης και απόκρισης, περίπου 250-500ms και λαμβάνεται πιο έντονα από τα ηλεκτρόδια που καλύπτουν το βρεγματικό λοβό. Η παρουσία, το μέγεθος και η τοπογραφία αυτού του σήματος χρησιμοποιούνται στο πεδίο της γνωστικής λειτουργίας και, κυρίως, στις διαδικασίες λήψης αποφάσεων



Εικόνα 2.6 Χρονική εξέλιξη προκλητών δυναμικών

[45]. Από τα μέσα της δεκαετίας του '80, το P300 χρησιμοποιείται στα πειράματα ανίχνευσης ψεύδους [46].

N400: Η N400 εμφανίζεται ως αρνητική κορυφή περίπου στα 400ms από τη διέγερση του ερεθίσματος, επεκτείνεται συνήθως από τα 250-500ms και λαμβάνεται έντονα από ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο κέντρο του εγκεφάλου και στο βρεγματικό λοβό. Το N400 αποτελεί μέρος της φυσιολογικής εγκεφαλικής απόκρισης σε ερεθίσματα, όπως λέξεις, εικόνες, πρόσωπα, ήχοι και μυρωδιές [44].

2.6 Τεχνικά σφάλματα EEG

Τα τεχνικά σφάλματα (Artifacts) είναι ανεπιθύμητα σήματα, τα οποία προέρχονται, κυρίως, από περιβαλλοντικό, φυσιολογικό και πειραματικό θόρυβο και υποβαθμίζουν την ποιότητα των δεδομένων του EEG. Ο περιβαλλοντικός και ο πειραματικός θόρυβος, προέρχονται από εξωτερικούς παράγοντες και γι'αυτό κατατάσσονται στα εξωγενή τεχνικά σφάλματα (Extrinsic Artifacts), ενώ ο φυσιολογικός θόρυβος (βλεφάρισμα των ματιών, καρδιακός πλαμός) προέρχεται από το ίδιο το σώμα του ασθενούς και κατηγοριοποιείται ως ενδογενές τεχνικό σφάλμα (Intrinsic Artifact) [47].

2.6.1 Ενδογενή τεχνικά σφάλματα

Οπτικά

Τα οπτικά σφάλματα παράγουν σημαντικό θόρυβο στα δεδομένα του EEG. Η πηγή των οπτικών σφαλμάτων είναι η κίνηση των ματιών (Eye Movement) και το βλεφάρισμά (Blink) τους.

Τα σφάλματα που σχετίζονται με την κίνηση των ματιών παράγονται από αλλαγές στον προσανατολισμό του αμφιβληστροειδούς και του κερατοειδούς. Η κάθετη κίνηση των ματιών (πάνω-κάτω) οδηγεί στην εισαγωγή θορύβου ημιτονικής μορφής, ενώ η οριζόντια κίνηση των ματιών (αριστερά-δεξιά) εισάγει θόρυβο «τετραγωνικής μορφής» (Box-Shaped) στα δεδομένα.

Αντίστοιχα, το βλεφάρισμα των ματιών δημιουργεί σφάλματα παρόμοιας μορφής με αυτών της κίνησης των ματιών, τα οποία δημιουργούνται από την αλλαγή της οφθαλμικής αγωγιμότητας λόγω της επαφής του κερατοειδούς με το βλέφαρο.

Και τα δύο είδη σφαλμάτων διαδίδονται από τα μάτια στο τριχωτό της κεφαλής και καταγράφονται από τα ηλεκτρόδια, υποβαθμίζοντας την ποιότητα του EEG [35],[47].

Μυϊκά

Η μυϊκή δραστηριότητα παράγει ηλεκτρικά ρεύματα, τα οποία λαμβάνονται από τα ηλεκτρόδια. Όσο πιο μικρή είναι η απόσταση των μυών από τα ηλεκτρόδια, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η επίδρασή τους στην εισαγωγή τεχνικών σφαλμάτων στα δεδομένα. Η δραστηριότητα των μυών του προσώπου (μέτωπο, μάγουλο, στόμα), των μυών του αυχένα και της γνάθου έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη λήψη του EEG. Η φασματική κατανομή των μυϊκών σφαλμάτων είναι 0-200 Hz [35],[47].

Καρδιακά

Η τοποθέτηση ηλεκτροδίων πάνω ή κοντά σε κάποιο αιμοφόρο αγγείο έχει ως αποτέλεσμα την εισαγωγή καρδιακών σφαλμάτων, λόγω της διαστολής και συστολής της καρδιάς. Τα καρδιακά σφάλματα παρουσιάζουν μία περιοδικότητα, όμοια με αυτή της καρδιάς και η φασματική τους κατανομή είναι στα 1.2 Hz [47]. Για την αποφυγή και τη διόρθωσή τους τοποθετείται ένα επιπλέον ηλεκτρόδιο στο στήθος στο ύψος της καρδιάς, για τη μέτρηση του καρδιακού παλμού.

2.6.2 Εξωγενή τεχνικά σφάλματα

Εξοπλισμού

Τα σφάλματα λόγω του εξοπλισμού προέρχονται από την κακή τοποθέτηση ενός ή περισσότερων ηλεκτροδίων ή την κίνηση των καλωδίων. Η κίνηση ενός ηλεκτροδίου λόγω του χάσιμου επαφής από το σκούφο (Cap) ή η μη σωστή τοποθέτηση του σκούφου στο τριχωτό της κεφαλής μπορούν, επίσης, να προκαλέσουν σημαντικά σφάλματα ορατά σε περισσότερα από ένα κανάλια [35],[47].

Δικτύου

Οι γραμμές του δικτύου (50 Hz για την Ευρώπη, 60 Hz για την Αμερική) παράγουν ηλεκτρομαγνητικές παρεμβολές, οι οποίες εκπέμπονται στο περιβάλλον και καταγράφονται από τα ηλεκτρόδια, εισάγοντας θόρυβο. Ιδιαίτερα, όταν οι αντιστάσεις (Impedances) των ηλεκτροδίων είναι χαμηλές, το ηλεκτρόδιο αναφοράς είναι πιο επιρρεπές στον περιβαλλοντικό θόρυβο, με αποτέλεσμα το σφάλμα να μεταδίδεται σε όλα τα ηλεκτρόδια και η επίδρασή του να είναι ισχυρότερη. Δεδομένου ότι οι γνωστικές συχνότητες του εγκεφάλου βρίσκονται κάτω από τα 50-60 Hz, το κατάλληλο φιλτράρισμα απομακρύνει επιτυχώς τη συγκεκριμένη μοφή θορύβου [35], [47].

2.7 Προ-επεξεργασία EEG

Η ύπαρξη τεχνικών σφαλμάτων στο EEG εξασθενεί το χρήσιμο σήμα του εγκεφάλου και οδηγεί στην παρερμηνεία της εγκεφαλικής δραστηριότητας και στη λανθασμένη διάγνωση των εγκεφαλικών διαταραχών. Επομένως, η ανάλυση του EEG σήματος, με στόχο την απομάκρυνση των τεχνικών σφαλμάτων και την ενίσχυση του χρήσιμου εγκεφαλικού σήματος είναι απαραίτητη.

Υπάρχουν αρκετές τεχνικές, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί για το διαχωρισμό και την απομάκρυνση των σφαλμάτων, όπως είναι το φίλτρο αποκοπής (Notch Filter) και τα γραμμικά φίλτρα (Linear Filters). Το φίλτρο αποκοπής είναι ένα φίλτρο απομάκρυνσης συγκεκριμένων συχνοτήτων, όπως τα 50 ή 60 Hz, ώστε να εξλειφθεί το σφάλμα που εισάγεται στο σήμα [48]. Ωστόσο, τα γραμμικά φίλτρα, όπως τα βαθυπερατά (LPF) και υψιπερατά (HPF), λόγω των γραμμικών μεθόδων τους, δεν διαχωρίζουν ικανοποιητικά τα σφάλματα από το σήμα και δεν προτιμούνται. Οι μέθοδοι, οι οποίες χρησιμοποιούνται σήμερα, για την αποθρομβοποίηση (Pre-

processing) του EEG διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες: α) Μέθοδος Παρεμβολής (Regression-Based), β) Μετασχηματισμός Wavelet (Wavelet Transform), γ) Μέθοδοι Συνιστωσών (Component-Based) και δ) Μέθοδοι Φιλτραρίσματος (Filtering) [47],[49].

Μέθοδος Παρεμβολής

Η μέθοδος παρεμβολής αποτελεί την παραδοσιακή μέθοδο αποθορυβοποίησης και αποσκοπεί στην εξαγωγή σφάλματος από το χρήσιμο σήμα. Εφαρμόζεται υπό την υπόθεση ότι κάθε κανάλι είναι το άθροισμα καθαρού EEG σήματος και ενός ποσοστού θορύβου. Η μέθοδος παρεμβολής αρχικά καθορίζει τη σχέση πλάτους μεταξύ του καναλιού αναφοράς και των υπολοίπων καναλιών και, στη συνέχεια, αφαιρεί τα εκτιμώμενα σφάλματα από το EEG. Απαιτεί, επομένως, την ύπαρξη εξωγενών καναλιών αναφοράς (π.χ. ECG) για την απομάκρυνση του θορύβου. Προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα στην εξάλειψη των οπτικών και μουσικών σφαλμάτων και χαρακτηρίζεται από χαμηλά-απαιτούμενη υπολογιστική ισχύ.

Ωστόσο, η ανάγκη για την ύπαρξη ενός ή περισσοτέρων εξωγενών καναλιών αναφοράς, περιορίζει την αποτελεσματικότητά της, με αποτέλεσμα σήμερα να χρησιμοποιείται, κυρίως, για την αξιολόγηση της απόδοσης νέων τεχνικών αποθορυβοποίησης [47].

Μετασχηματισμός Wavelet

Ο μετασχηματισμός Wavelet μετασχηματίζει το σήμα από το πεδίο του χρόνου (Time Domain) στο πεδίο χρόνου-συχνότητας (Time-Frequency Domain) και προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με το μετασχηματισμό Fourier, λόγω της μη-στατικής ανάλυσης του σήματος και της καλύτερης αντιστάθμισης (trade-off) χώρου-συχνότητας. Μετά την αποσύνθεση των EEG δεδομένων με τη χρήση του μετασχηματισμού Wavelet, εφαρμόζεται μία τιμή κατωφλίου για να απομακρυνθεί ο θόρυβος και να παραμείνει το χρήσιμο σήμα. Αν και αποτελεί αρκετά ευέλικτη μέθοδο, συχνά δεν διακρίνει τα σφάλματα τα οποία έχουν ίδια φασματική κατανομή με το σήμα και γι'αυτό το λόγο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθόδους συνιστωσών (Component-Based) [47].

Μέθοδοι Συνιστωσών

Οι μέθοδοι τυφλού διαχωρισμού του σήματος σε συνιστώσες (Blind Signal Separation, BSS) περιλαμβάνουν αλγορίθμους μάθησης και δεν απαιτούν επιπλέον κανάλια αναφοράς και τη γνώση εκ των προτέρων πληροφοριών. Διακρίνονται σε τρεις μεθόδους.

Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών

Η ανάλυση κύριων συνιστωσών (Principal Component Analysis, PCA) αποτελεί την πιο απλή BSS μέθοδο και βασίζεται στην ανάλυση των ιδιοτιμών του πίνακα συνδιακύμανσης (Covariance Matrix). Χρησιμοποιεί ορθογώνιο μετασχηματισμό και μετατρέπει τις συσχετισμένες μεταβλητές (Correlated Variables) σε μη-συσχετισμένες (Principal Components), από τις οποίες στη συνέχεια αναγνωρίζονται και απομακρύνονται οι συνιστώσες του θορύβου.

Είναι πιο αποδοτική μέθοδος από τη μέθοδο παρεμβολής, ωστόσο η απαίτηση ο θόρυβος να είναι μη-συσχετισμένος με τα EEG δεδομένα είναι πολλές φορές αδύνατη. Ως αποτέλεσμα, αποτυγχάνει στο διαχωρισμό των σφαλμάτων και του σήματος όταν τα πλάτη τους είναι παρόμοια [47].

Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών

Η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis, ICA) υποθέτει ότι οι πηγές των σημάτων είναι μία γραμμική μίξη εγκεφαλικών πηγών και θορύβου και αποσυνθέτει το παρατηρούμενο σήμα σε ανεξάρτητες συνιστώσες (ICs). Μόλις οι ανεξάρτητες συνιστώσες εξαχθούν από το αρχικό σήμα, το καθαρό σήμα ανακατασκευάζεται απορρίπτοντας τις συνιστώσες που αντιστοιχούν στο θόρυβο. Ως επέκταση της PCA, η ICA έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική και ευέλικτη στο διαχωρισμό του θορύβου από το σήμα, ενώ, βασίζεται στις παρακάτω υποθέσεις:

- 1) Οι πηγές των σημάτων είναι στατιστικά ανεξάρτητες μεταξύ τους.
- 2) Η διάσταση του παρατηρούμενου σήματος πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με τη διάσταση του σήματος της πηγής.

3) Οι πηγές είναι μη-Γκαουσιανές, ή μόνο μία πηγή είναι Γκαουσιανή.

Γενικά, όλα τα τεχνικά σφάλματα, όπως η κίνηση και το βλεφάρισμα των ματιών και η καρδιακή δραστηριότητα παράγονται από ανεξάρτητες πηγές, καθιστώντας την πρώτη παραδοχή λογική. Ωστόσο, συνήθως δεν γνωρίζουμε εάν οι πηγές είναι Γκαουσιανές ή μη και επίσης, δεδομένου ότι το EEG είναι το αποτέλεσμα της κοινής δραστηριότητας πολλαπλών νευρώνων, ο διαχωρισμός των πηγών του σήματος όταν το πλήθος τους είναι μεγαλύτερο από τον αριθμό των αισθητήρων που χρησιμοποιούνται, αποτελεί πρόκληση [47],[49].

Ανάλυση Κανονικής Συσχέτισης

Η ανάλυση κανονικής συσχέτισης (Canonical Correlation Analysis, CCA) διαχωρίζει τις συνιστώσες από τις ασυσχέτιστες, και όχι από τις στατιστικά ανεξάρτητες πηγές και χρησιμοποιεί στατιστική δεύτερης τάξης, μειώνοντας τον υπολογιστικό χρόνο σε σχέση με την ICA. Βρίσκει τη γραμμική σχέση μεταξύ δύο πολυδιάστατων τυχαίων μεταβλητών, μεγιστοποιώντας τις κατά-ζεύγη συσχετίσεις των δύο συνόλων. Είναι πιο αποτελεσματική από την ICA στην απομάκρυνση των μυϊκών σφαλμάτων και η περαιτέρω βελτιστοποίησή της, με στόχο την αποθορυβοποίηση του EEG αποτελεί αντικείμενο έρευνας [47].

Μέθοδοι Φιλτραρίσματος

Πολυάριθμες μέθοδοι φιλτραρίσματος έχουν χρησιμοποιηθεί για την αποθορυβοποίηση του EEG, όπως είναι το Προσαρμοστικό Φιλτράρισμα (Adaptive Filtering) και το φίλτρο Wiener.

Προσαρμοστικό Φιλτράρισμα

Το προσαρμοστικό φιλτράρισμα προσπαθεί να ποσοτικοποιήσει την επιρροή του θορύβου στο σήμα, προσαρμόζοντας επαναληπτικά τα βάρη, με

στόχο την ελαχιστοποίηση του σφάλματος ανάμεσα στο πραγματικό και το εκτιμώμενο EEG, σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης. Ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης που χρησιμοποιείται είναι η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων (Least Mean Squares, LMS) και η αναδρομική μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων (Recursive Least Mean Squares, RLMS), η οποία συγκλίνει πιο γρήγορα αλλά έχει υψηλότερες υπολογιστικές απαιτήσεις. Ένα από τα μειονεκτήματά του είναι η απαίτηση για επιπλέον αισθητήρες με σκοπό την παροχή εισόδων αναφοράς [47].

Φίλτρο Wiener

Πρόκειται για μία τεχνική γραμμικού φιλτραρίσματος, η οποία αναπτύσσει ένα γραμμικό χρονικά αμετάβλητο φίλτρο, με στόχο την ελαχιστοποίηση του μέσου τετραγωνικού σφάλματος μεταξύ των πραγματικών EEG δεδομένων και του εκτιμώμενου σήματος. Η εύρεση του γραμμικού φίλτρου πραγματοποιείται μέσω της εκτίμησης των πυκνοτήτων φασματικής ισχύος (Power Spectrum Density) του μετρούμενου σήματος και του θορύβου. Αν και εξαλείφει τον περιορισμό των επιπλέον εισόδων αναφοράς, η βάρυτονόμησή (Calibration) του αυξάνει την πολυπλοκότητα της εφαρμογής του [47].

2.8 Επεξεργασία EEG

Μετά την απομάκρυνση των τεχνικών σφαλμάτων, τα σημαντικά χαρακτηριστικά του EEG εξάγονται, χρησιμοποιώντας τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών (Feature Selection Techniques). Οι τεχνικές εξαγωγής και επιλογής χαρακτηριστικών είναι σημαντικές για τον προσδιορισμό ορισμένων ιδιοτήτων, οι οποίες χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για την ταξινόμηση (Classification) των EEG σημάτων. Οι προσεγγίσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται στην εξαγωγή των χαρακτηριστικών, διακρίνονται σε: α) Ανάλυση στο πεδίο του χρόνου (Time-Domain Analysis), β) Ανάλυση στο πεδίο της συχνότητας (Frequency-Domain Analysis) και γ) Ανάλυση στο πεδίο χώρου-χρόνου (Time-Frequency Domain Analysis).

Τεχνικές όπως: Ελάχιστο (Minimum), Μέγιστο (Maximum), Μέσος όρος (Mean), Τυπική απόκλιση (Standard Deviation) και Ενέργεια (Energy) χρησιμοποιούνται στην ανάλυση στο πεδίο του χρόνου. Τα μειονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι η υψηλή ευαισθησία των επιλεγμένων χαρακτηριστικών και η απαίτηση για μεγαλύτερες αποθηκευτικές δυνατότητες.

Για την ανάλυση στο πεδίο της συχνότητας, τα EEG σήματα αρχικά μετασχηματίζονται μέσω του γρήγορου μετασχηματισμού Fourier (FFT). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η χρήση μόνο συχνοτικής πληροφορίας δεν είναι αρκετή για να παρέχει χαρακτηριστικά του σήματος προς ταξινόμηση, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται η ανάλυση στο πεδίο χώρου-συχνότητας, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το διακριτό μετασχηματισμό wavelet (Discrete Wavelet Transform, DWT).

Στο στάδιο της ταξινόμησης των χαρακτηριστικών, τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά από τα EEG σήματα χρησιμοποιούνται ως είσοδοι σε μοντέλα ταξινόμησης (Classifier Models). Το πλήθος των χαρακτηριστικών, η γραμμικότητα μεταξύ εισόδου και εξόδου και η κατανομή των δεδομένων

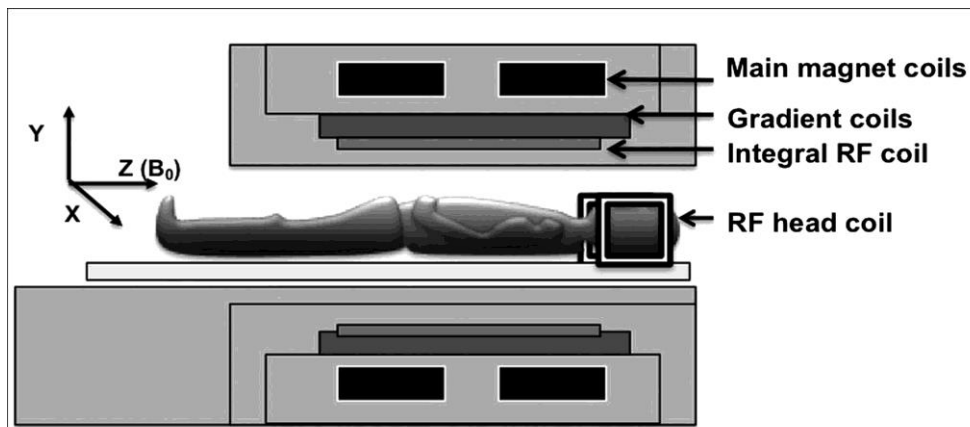
είναι μερικοί από τους παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν την ακρίβεια και την απόδοση της ταξινόμησης. Παραδείγματα ταξινομητών είναι: τα Νευρωνικά δίκτυα (Neuronal Networks), η Διακριτή γραμμική ανάλυση (Linear Discriminate Analysis, LDA), το Support Vector Machine και το Hidden Markov Modelling [46].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (MRI)

3.1 Εξοπλισμός

Το σύστημα της μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance, MR) περιλαμβάνει δύο κύριες μονάδες εξοπλισμού. Η πρώτη μονάδα είναι το κέντρο ελέγχου, στο οποίο βρίσκεται ο χειριστής και η υπολογιστική μονάδα. Οι ενισχυτές ισχύος και τα ηλεκτρονικά μέρη βρίσκονται σε διπλανό δωμάτιο και συνδέονται με τη δεύτερη μονάδα εξοπλισμού, η οποία βρίσκεται εντός του μηχανήματος στο οποίο είναι ξαπλωμένος ο ασθενής. Περιέχει τα μέρη του συστήματος τα οποία παράγουν και λαμβάνουν το MR σήμα και περιλαμβάνει ένα σύνολο κύριων μαγνητικών πηνίων, τρία πηνία κλίσης (Gradient Coils), πηνία εξομάλυνσης (Shim Coils) και ένα ενσωματωμένο πηνίο ραδιοσυχνοτήτων (RF Coil) [Εικόνα 3.1]. Λόγω της απαραίτητης χρήσης ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων, το δωμάτιο στο οποίο βρίσκεται η δεύτερη μονάδα εξοπλισμού πρέπει να απομονωθεί από πιθανές πηγές ηλεκτρομαγνητικού θορύβου και να συγκρατήσει τα δικά της RF κύματα εντός του χώρου. Αυτό επιτυγχάνεται περικλείοντας το μαγνήτη και τα αντίστοιχα πηνία του, εντός μίας ειδικής αίθουσας εξέτασης με επένδυση χαλκού, σχηματίζοντας μία ασπίδα Faraday (Faraday Shield) [50].



Εικόνα 3.1 Τα κύρια μαγνητικά πηνία (Main magnet coils), τα πηνία κλίσης (Gradient coils), το ενσωματωμένο RF πηνίο (Integral RF coil) και το RF πηνίο κεφαλής (RF head coil)

Μαγνήτες

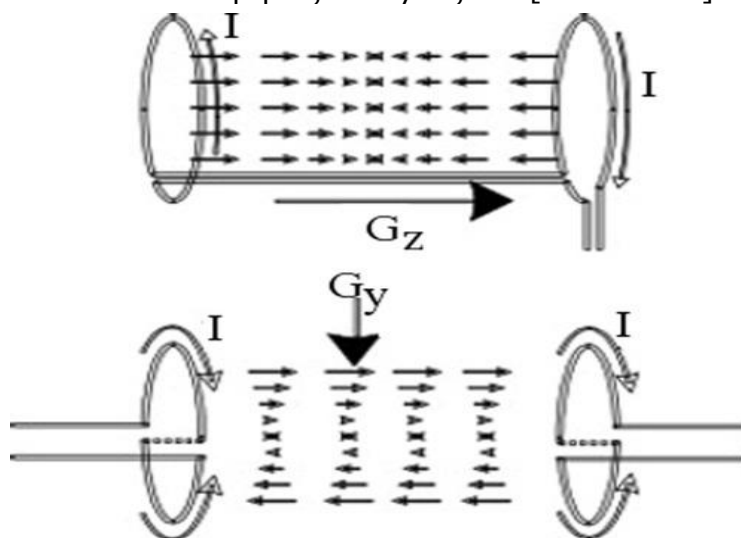
Σύμφωνα με τις εξισώσεις του Maxwell, όταν ηλεκτρικό ρεύμα διέρχεται από ένα καλώδιο, επάγεται μαγνητικό πεδίο γύρω από αυτό. Η αντίσταση στη ροή του ηλεκτρικού ρεύματος μπορεί να μειωθεί σε αμελητέα επίπεδα με τη ψύξη του μεταλλικού αγωγού, ο οποίος είναι συνήθως κράμα νιοβίου-τιτανίου (Niobium-Titanium). Με αυτόν τον τρόπο, η χαμηλότερη αντίσταση επιτρέπει τη ροή υψηλών ηλεκτρικών ρευμάτων, με αποτέλεσμα την παραγωγή μαγνητικών πεδίων υψηλής ισχύος και σταθερότητας. Αυτή η αρχή, αποτελεί τη βάση των υπεραγώγιμων μαγνητών (Superconducting Magnets), οι οποίοι χρησιμοποιούνται συνήθως στα κλινικά συστήματα MR. Τα κύρια μαγνητικά πηνία, κατασκευασμένα από υπεραγώγιμο κράμα

μετάλλου, ψύχονται (κοντά στο απόλυτο μηδέν, περίπου 4°K ή -269°C) με τη χρήση κρυογενικού υγρού ηλίου (Cryogenic Liquid Helium).

Τα κύρια μαγνητικά πηνία παράγουν ένα ισχυρό και σταθερό μαγνητικό πεδίο (B_0 , συνήθως στον άξονα z), στο οποίο εκτίθεται ο ασθενής. Η ισχύς του μαγνητικού πεδίου μετράται σε μονάδες Tesla (T), με το 1T να ισοδυναμεί περίπου με 20.000 φορές το μαγνητικό πεδίο της Γης. Σήμερα, τα περισσότερα κλινικά συστήματα MR είναι υπεραγωγίμα και λειτουργούν στα 1.5 ή στα 3T. Υψηλότερα μαγνητικά πεδία (π.χ. 9.4T) έχουν, επίσης, χρησιμοποιηθεί στην απεικόνιση, σε ερευνητικό, όμως, επίπεδο [50].

Πηνία Κλίσης

Το σύστημα MR χρησιμοποιεί ένα σύνολο συντεταγμένων για να καθορίσει τη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου. Τα πηνία κλίσης, τα οποία αντιπροσωπεύουν τις τρεις ορθογώνιες διευθύνσεις (x , y και z) βρίσκονται ομόκεντρα μεταξύ τους, εντός του κύριου μαγνήτη [Εικόνα 3.1]. Δεν ψύχονται και λειτουργούν σε θερμοκρασίες σχετικά κοντά στη θερμοκρασία δωματίου. Κάθε πηνίο κλίσης παράγει ένα μαγνητικό πεδίο στην ίδια διεύθυνση με το B_0 , αλλά με μία μεταβαλλόμενη-ως προς τις x, y και z διευθύνσεις-ισχύ, ανάλογα με το πηνίο κλίσης που χρησιμοποιείται. Για παράδειγμα, το πηνίο G_z μεταβάλλει το B_0 κατά μήκος του z -άξονα, ενώ το G_y μεταβάλλει το B_0 κατά μήκος του y -άξονα [Εικόνα 3.2]. Το μαγνητικό



Εικόνα 3.2 Το πηνίο G_z παράγει μία μεταβολή της z -συνιστώσας του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του z -άξονα, ενώ το πηνίο G_y παράγει μία μεταβολή της z -συνιστώσας του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του y -άξονα

πεδίο που παράγεται από τα πηνία κλίσης υπερτίθεται στο B_0 , ώστε η ισχύς του κυρίου μαγνητικού πεδίου να μεταβάλλεται κατά μήκος της διεύθυνσης του εφαρμοζόμενου πηνίου κλίσης [50],[51].

Πηνίο ραδιοσυχνότητας (RF)

Τα RF πηνία είναι ενσωματωμένα στα πηνία κλίσης, είναι ομόκεντρα μεταξύ τους και θεωρούνται η κεραία του MR συστήματος, αφού έχουν δύο βασικούς στόχους: την μετάδοση της RF ενέργειας στον ιστό ενδιαφέροντος και τη λήψη του επαγόμενου-από τον ιστό ενδιαφέροντος-RF σήματος.

Ορισμένα RF πηνία εκτελούν μόνο τη μετάδοση ή τη λήψη του RF σήματος, ενώ άλλα εκτελούν και τα δύο αμφότερα. Στη νευροαπεικόνιση, ένα ξεχωριστό RF πηνίο δέκτη εφαρμόζεται συνήθως γύρω από το κεφάλι του ασθενούς για να ανιχνεύσει τα εκπεμπόμενα MR σήματα και να μεγιστοποιήσει, με αυτόν τον τρόπο, το σήμα που λαμβάνεται από τον εγκέφαλο [Εικόνα 3.1].

Το RF πεδίο αναφέρεται επίσης και ως πεδίο B_1 . Όταν είναι ενεργοποιημένο, το πεδίο B_1 συνδυάζεται με το B_0 και παράγει MR σήματα, τα οποία εντοπίζονται χωρικά και κωδικοποιούνται από τα μαγνητικά πεδία κλίσης, δημιουργώντας μία μαγνητική τομογραφία. Το σήμα εξόδου που λαμβάνεται από το πηνίο λήψης ψηφιοποιείται και στη συνέχεια αποστέλλεται σε έναν επεξεργαστή ανακατασκευής, ο οποίος αποδίδει την εικόνα ύστερα από μαθηματική επεξεργασία [50],[52].

Πηνία εξομάλυνσης

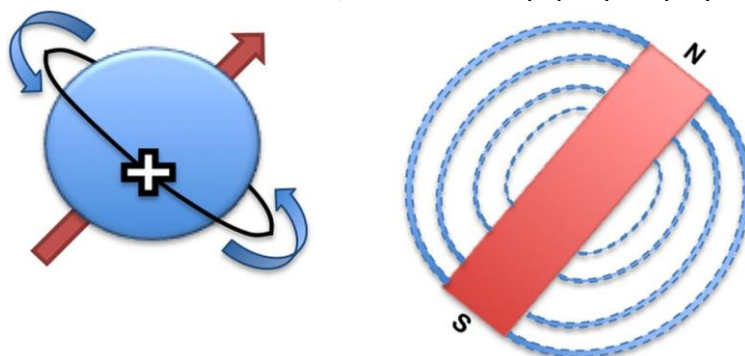
Ο εντοπισμός (Localization) του MR σήματος απαιτεί άρτια ομοιογένεια εντός του τοπικού μαγνητικού πεδίου. Ωστόσο, η τοποθέτηση ενός αντικειμένου (όπως ο ασθενής) μέσα στο κύριο πεδίο B_0 δημιουργεί ατέλειες στο μαγνητικό πεδίο (Susceptibility Effects) και μειώνει την ομοιογένεια. Η εξομάλυνση συνεισφέρει στην προσαρμογή του μαγνήτη, ώστε να βελτιωθεί η ομοιογένεια και διακρίνεται σε ενεργητική και παθητική.

Η παθητική εξομάλυνση επιτυγχάνεται κατά την εγκατάσταση του μαγνήτη, τοποθετώντας λεπτά φύλλα μετάλλου σε συγκεκριμένες θέσεις στην άκρη της οπής του μαγνήτη (κοντά στο σημείο όπου βρίσκονται τα RF πηνία και τα πηνία κλίσης). Η ενεργή εξομάλυνση παρέχει επιπρόσθετη διόρθωση πεδίου γύρω από τον ιστό ενδιαφέροντος μέσω της χρήσης πηνίων εξομάλυνσης, τα οποία ενεργοποιούνται από ηλεκτρικά ρεύματα ελεγχόμενα από την κεντρική υπολογιστική μονάδα, υπό την καθοδήγηση του χειριστή. Η ομοιογένεια του B_0 μετράται σε ppm (Parts Per Million) και αντιπροσωπεύει ένα κλάσμα του στατικού μαγνητικού πεδίου σε έναν καθορισμένο σφαιρικό όγκο [50].

3.2 Λήψη MR σημάτων

Πρωτόνια και μαγνητικό σήμα

Η κύρια πηγή των μαγνητικών σημάτων που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία των κλινικών εικόνων, είναι οι πυρήνες υδρογόνου οι οποίοι



Εικόνα 3.3 Η περιστροφή του πρωτονίου και η δημιουργία τοπικού μαγνητικού πεδίου

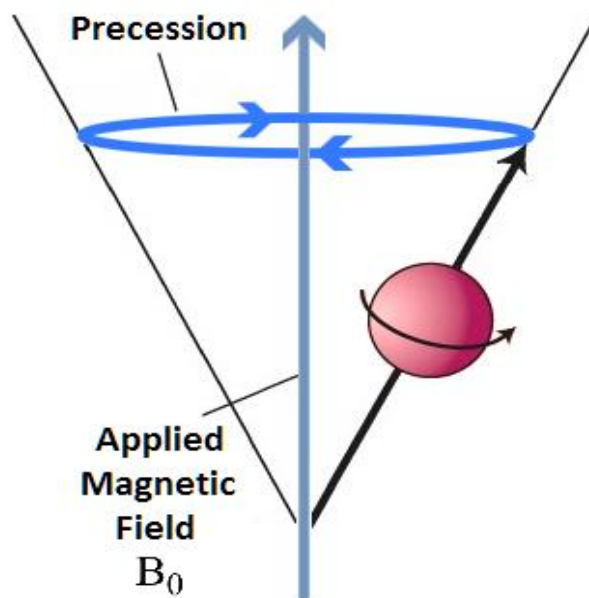
υπάρχουν στο σώμα μας. Οι πυρήνες υδρογόνου αποτελούνται από ένα θετικά φορτισμένο πρωτόνιο, το οποίο περιστρέφεται συνεχώς και ένα αρνητικά φορτισμένο ηλεκτρόνιο, το οποίο περιστρέφεται γύρω από τον πυρήνα. Τα πρωτόνια συμπεριφέρονται σαν μικροί μαγνήτες, αφού η περιστροφή του πρωτονίου έχει ως αποτέλεσμα την περιστροφή του θετικού φορτίου (Spin) μαζί με αυτό και τη δημιουργία τοπικού μαγνητικού πεδίου [Εικόνα 3.3].

Το μαγνητικό πεδίο κάθε πρωτονίου ονομάζεται μαγνητική ροπή (Magnetic Moment, m). Οι μαγνητικές ροπές των πρωτονίων προσανατολίζονται συνήθως σε τυχαίες διευθύνσεις, ωστόσο, με την εφαρμογή ενός ισχυρού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου (B_0), ευθυγραμμίζονται παράλληλα ή αντιπαράλληλα με αυτό. Δεδομένου ότι η παράλληλη ευθυγράμμιση των μαγνητικών ροπών με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο αποτελεί την κατάσταση ελάχιστης ενέργειας, τα περισσότερα πρωτόνια ευθυγραμμίζονται παράλληλα με το μαγνητικό πεδίο [50],[53],[54].

Αξίζει να σημειωθεί πως ένα μικρό ποσοστό των πυρήνων ευθυγραμμίζονται με το μαγνητικό πεδίο. Για παράδειγμα, σε πεδίο 0.1T ευθυγραμμίζεται μόνο ένας πυρήνας στο εκατομμύριο. Συνεπώς, η τιμή της έντασης του πεδίου πρέπει να είναι ικανοποιητική και επιλέγεται, συνήθως, στο 1.5T ή στα 3T, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω.

Μετάπτωση

Με την επιβολή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου (B_0), οι πυρήνες τείνουν να ευθυγραμμίσουν τις μαγνητικές τους ροπές με τις δυναμικές γραμμές του B_0 . Στην πραγματικότητα, ωστόσο, λόγω του spin τους,



Εικόνα 3.4 Το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 και η μεταπτωτική κίνηση (Precession) των πρωτονίων γύρω από αυτό

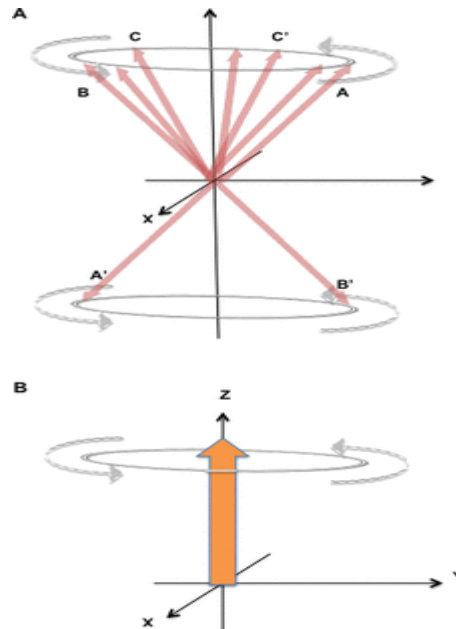
εκτελούν μία περιστροφική κίνηση γύρω από το B_0 (z-άξονα), η οποία ονομάζεται μετάπτωση (Precession) [Εικόνα 3.4].

Η συχνότητα της μετάπτωσης, δηλαδή ο αριθμός των περιστροφών των πυρήνων γύρω από το B_0 σε ένα δευτερόλεπτο, ονομάζεται συχνότητα Larmor, είναι ανάλογη του B_0 και δίνεται από την εξίσωση Larmor:

$$\omega_0 = \gamma B_0,$$

όπου γ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος, χαρακτηριστικό μέγεθος κάθε ατόμου (42.6 MHz/T για το πρωτόνιο υδρογόνου) [50],[53],[54].

Διαμήκης μαγνήτιση



Εικόνα 3.5 A) Η παράλληλη και αντιπαράλληλη μετάπτωση των πρωτονίων γύρω από το B_0 , B) Η συνολική μαγνήτιση

Οι μαγνητικές ροπές των πρωτονίων που περιστρέφονται γύρω από το B_0 (παράλληλα και αντιπαράλληλα) αθροίζονται και η συνισταμένη όλων των ροπών ονομάζεται μαγνήτιση ή μαγνητισμός (Magnetization, M). Δεδομένου ότι η μαγνήτιση είναι παράλληλη με το B_0 , αναφέρεται και ως διαμήκης μαγνήτιση και αποτελεί το σήμα που μετριέται στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (NMR) [Εικόνα 3.5]

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, τα πρωτόνια υδρογόνου του ασθενούς, όπως και όλα τα υπόλοιπα πρωτόνια του σώματος, μαγνητίζονται και μεταπίπτουν γύρω από το B_0 στη συχνότητα Larmor ω_0 (127.701 MHz). Ωστόσο, η μέτρηση της μαγνήτισης των πυρήνων υδρογόνου, η οποία υποδηλώνει την πυκνότητα των ατόμων υδρογόνου στη μετρούμενη περιοχή, δεν είναι εφικτή, διότι η μαγνήτιση έχει την ίδια κατεύθυνση με το ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Αυτό που απαιτείται, είναι η εκτροπή του μαγνητισμού από την κατεύθυνση του B_0 σε μία κατεύθυνση που δεν υπάρχει μαγνητικό πεδίο, ώστε να καταστεί εφικτή η μέτρησή τους [50],[53],[54].

RF παλμοί και εγκάρσια μαγνήτιση

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί αυτό, επιβάλλονται στο σύστημα οι RF παλμοί. Ο σκοπός των RF παλμών είναι να δημιουργήσουν ένα δεύτερο ασθενέστερο μαγνητικό πεδίο (B_1) κάθετο στο B_0 , ώστε τα πρωτόνια να

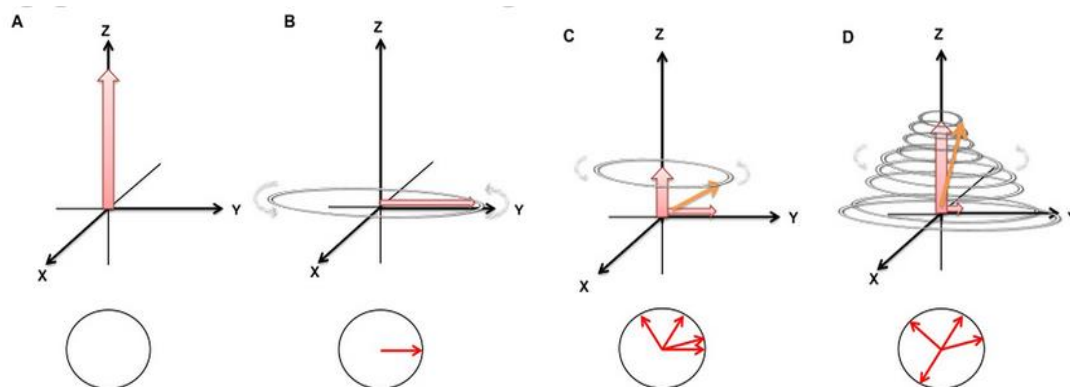
διαταραχθούν (μεταφορά ενέργειας από τον παλμό προς τα πρωτόνια), να χάσουν τη συγγραμικότητά τους με το B_0 και να γίνει, έτσι, εφικτή η μέτρηση του σήματος. Η γωνία εκτροπής δίνεται από τη σχέση:

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

όπου t ο χρόνος εφαρμογής του RF παλμού και επιλέγεται να είναι 90° , διότι σε αυτή τη θέση είναι δυνατή η λήψη του μέγιστου μέτρου του διανύσματος της μαγνήτισης. Ακόμη, η συχνότητα του RF παλμού πρέπει να είναι ίση με τη συχνότητα μετάπτωσης (ω_0) των πρωτονίων που επιθυμούμε να διεγείρουμε (υδρογόνο), προκειμένου να επέλθει συντονισμός και να μεγιστοποιηθεί η μεταφορά ενέργειας μεταξύ της μαγνήτισης και του RF πεδίου. Έτσι, η συχνότητα των παλμών τίθεται στη συχνότητα Larmor των πυρήνων υδρογόνου, από όπου και προκύπτει η ονομασία **Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός (NMR)**.

Η εφαρμογή ενός RF παλμού 90° προκαλεί την περιστροφή των πρωτονίων κατά 90° και έχει ως αποτέλεσμα, αρχικά, τη μείωση και τελικά το μηδενισμό της διαμήκουσ μαγνήτισης και τη δημιουργία του διανύσματος της εγκάρσιας μαγνήτισης (Transverse Magnetization, M_{xy}) στο x-y επίπεδο, έχοντας υποθέσει ότι η διαμήκης μαγνήτιση ταυτίζεται με τον άξονα-z.

Το διάνυσμα της εγκάρσιας μαγνήτισης είναι ένα περιστρεφόμενο με τη συχνότητα Larmor μαγνητικό πεδίο, το οποίο λαμβάνεται με τη μορφή επαγόμενης εναλλασσόμενης τάσης από ένα αγωγίμο πηνίο-δέκτη, που τοποθετείται σε κοντινή απόσταση από το πεδίο. Μόλις η συνολική μαγνήτιση στραφεί κατά γωνία 90° , ο RF παλμός απενεργοποιείται και τα πρωτόνια



Εικόνα 3.6 *A) Η διαμήκης μαγνήτιση, B) Η δημιουργία εγκάρσιας μαγνήτισης με την εφαρμογή RF παλμού 90° , C) Η εμφάνιση της διαμήκουσ και εγκάρσιας χαλάρωσης μετά την απενεργοποίηση του RF παλμού, D) Η αποκάταση της διαμήκουσ συνιστώσας και η απώλεια της εγκάρσιας συνιστώσας*

επιστρέφουν σε χαμηλότερη ενεργειακή κατάσταση, δηλαδή «χαλαρώνουν». Η χαλάρωση πραγματοποιείται ως εξής: α) η εγκάρσια μαγνήτιση αρχίζει να εξασθενεί (εγκάρσια χαλάρωση, T2), λόγω της απώλειας συντονισμού των πρωτονίων με το πεδίο B_1 , ενώ β) η διαμήκης μαγνήτιση επαναφέρεται σιγά σιγά στην αρχική της τιμή (διαμήκης χαλάρωση, T1), λόγω της αλληλεπίδρασης των πρωτονίων με το σταθερό πεδίο B_0 [50],[53],[54] [Εικόνα 3.6].

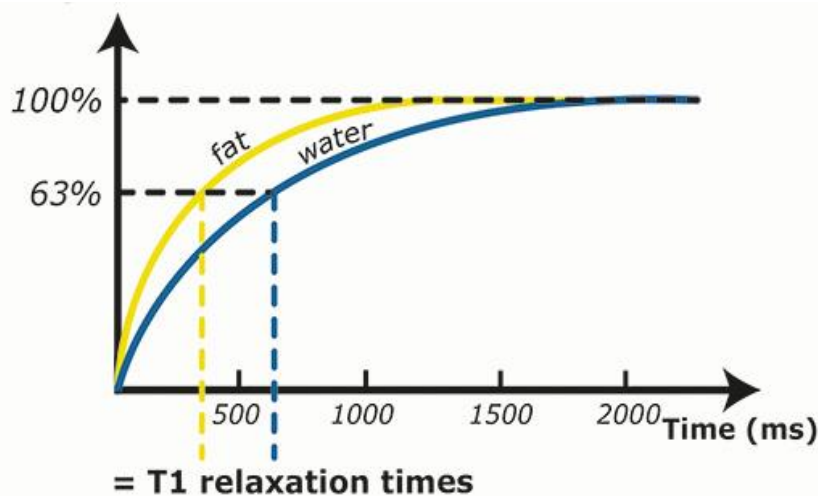
Χρόνος αποκάτασης T1

Η T1 χαλάρωση είναι η διαδικασία κατά την οποία τα πρωτόνια ανταλλάσσουν ενέργεια με το περιβάλλον τους, προκειμένου να επιστρέψουν στη χαμηλότερη ενεργειακή κατάσταση και προκαλούν, με αυτόν τον τρόπο, την αποκατάσταση του διαμήκους μαγνητισμού. Ο ρυθμός με τον οποίο πραγματοποιείται αυτή η διαδικασία, εξαρτάται από το χρόνο συσχέτισης (Correlation Time, T_c) του μορίου στο οποίο βρίσκεται το πρωτόνιο. Ο χρόνος συσχέτισης εκφράζει το χρόνο για τον οποίο ένα μόριο βρίσκεται στην ίδια κινητική κατάσταση, προτού αλληλοεπιδράσει με άλλα γειτονικά του μόρια. Πιο συγκεκριμένα, επειδή ο κάθε πυρήνας έχει το δικό του μαγνητικό πεδίο (μαγνητική διπολική ροπή), επηρεάζει μέσω της κίνησής του το τοπικό μαγνητικό πεδίο του περιβάλλοντός του και κατ'επέκταση τη μαγνήτιση που δέχονται οι γειτονικοί πυρήνες. Έτσι, η μοριακή κίνηση έχει σαν τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία τοπικά μεταβαλλόμενων μαγνητικών πεδίων και επάγει μαγνητική αποκατάσταση. Η ανταλλαγή ενέργειας (και συνεπώς η T1 χαλάρωση) είναι πιο ευνοϊκή, όταν η συχνότητα του μεταβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου είναι κοντά στη συχνότητα Larmor.

Διαφορετικά μόρια έχουν διαφορετικούς χρόνους συσχέτισης και ως αποτέλεσμα διαφέρουν στην αποτελεσματικότητα της T1 αποκατάστασης. Ο όρος αποτελεσματικότητα αναφέρεται στο πόσο γρήγορα ή αργά πραγματοποιείται η T1 αποκατάσταση. Στο νερό, η κινητικότητα των μορίων είναι υψηλή, με συνέπεια πιο αργή T1 αποκατάσταση, καθώς ο ρυθμός των μοριακών κινήσεων δεν εναρμονίζεται με τη συχνότητα Larmor και δεν επιτρέπεται η αποτελεσματική ανταλλαγή ενέργειας μεταξύ των πυρήνων υδρογόνου και του περιβάλλοντος μοριακού πλέγματος. Αντιθέτως, η αργή κίνηση των μορίων στο λίπος επιτρέπει μια σχετικά γρήγορη διαδικασία αποκατάστασης, επειδή ο ρυθμός μοριακής κίνησης εναρμονίζεται με τη συχνότητα Larmor, οδηγώντας σε γρήγορη ανάκτηση της διαμήκους μαγνήτισής τους.

Καθώς η T1 χαλάρωση απαιτεί την ανταλλαγή ενέργειας μεταξύ των πρωτονίων και του περιβάλλοντός τους, ονομάζεται επίσης και χαλάρωση περιστροφικού πλέγματος (Spin-Lattice Relaxation) [50].

Ο σχεδιασμός της χαλάρωσης περιστροφικού πλέγματος συναρτήσει του χρόνου παράγει μία εκθετική καμπύλη, γνωστή ως καμπύλη T1 [Εικόνα 3.7]. Η σταθερά T1 δεν ορίζει το χρόνο ολοκλήρωσης της αποκατάστασης



Εικόνα 3.7 Η καμπύλη της T1 αποκατάστασης στο νερό (water) και στο λίπος (fat) και οι T1 σταθερές τους (T1 relaxation times)

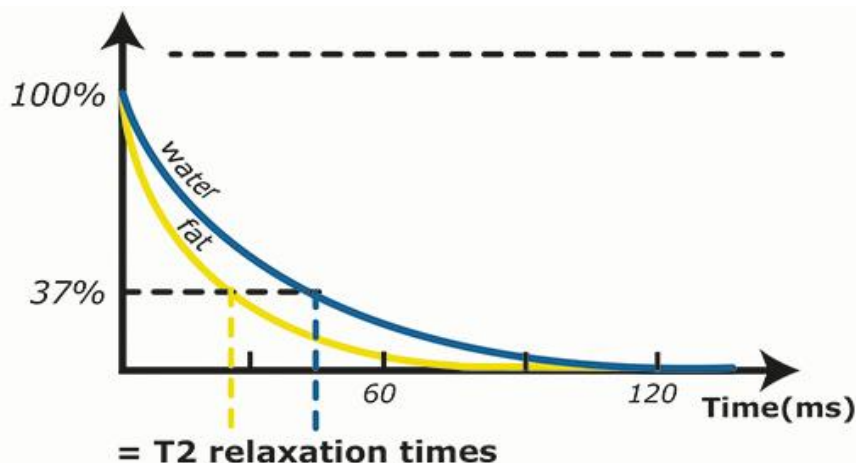
της διαμήκουσ μαγνήτισης, αλλά περιγράφει την ταχύτητα με την οποία πραγματοποιείται η διαδικασία. Πιο συγκεκριμένα, ο T1 είναι ο χρόνος που απαιτείται για την αποκατάσταση της διαμήκουσ μαγνήτισης από το 0 έως το 63% της μέγιστης τιμής που μπορεί να λάβει. Το αντίστροφο του T1 ($1/T1$) εκφράζει το ρυθμό της διαμήκουσ χαλάρωσης [52],[55] .

Χρόνος αποκατάστασης T2 και T2*

Η εγκάρσια χαλάρωση περιγράφει τη διαδικασία κατά την οποία τα πρωτόνια αποσυγχρονίζονται, με αποτέλεσμα ο εγκάρσιος μαγνητισμός να εξασθενεί και τελικά να εξαφανίζεται. Το μαγνητικό spin των πρωτονίων επηρεάζεται από τα ασθενή μαγνητικά πεδία των γειτονικών πυρήνων (ανομοιογένειες του τοπικού μαγνητικού πεδίου). Οι ανομοιογένειες των τοπικών μαγνητικών πεδίων (spins) των πρωτονίων, συντελλεί στην ανταλλαγή ενέργειας μεταξύ των πυρήνων και την αλληλουεξουδετέρωση των μαγνητικών τους ροπών, με αποτέλεσμα την εξασθένηση της εγκάρσιας μαγνήτισης (T2 χαλάρωση). Η εσωτερική ανομοιογένεια των spins, η οποία επηρεάζει τα spins των γειτονικών πυρήνων έχει οδηγήσει στον όρο χαλάρωση spin-spin (Spin-Spin Relaxation), ως μία δεύτερη ονομασία για την T2 χαλάρωση [50].

Η σταθερά T2 χρησιμοποιείται για να περιγράψει το χρόνο που απαιτείται για την απόσβεση του εγκάρσιου μαγνητισμού στο 37% της αρχικής του τιμής και είναι ανεξάρτητη του πεδίου B_0 . Οι τιμές T2 για διαφορετικούς ιστούς καθορίζονται από τη spin-spin χαλάρωση. Για παράδειγμα, στο λίπος τα μόρια υδρογόνου διατάσσονται πολύ κοντά μεταξύ τους, με συνέπεια την αυξημένη πιθανότητα αλληλεπιδράσεων spin-spin και ως επακόλουθο την ταχεία απώλεια της εγκάρσιας μαγνήτισης (μικρή σταθερά T2), ενώ το αντίθετο συμβαίνει για τους πυρήνες υδρογόνου του νερού. Επιπλέον, το αντίστροφο του T2 ($1/T2$) εκφράζει το ρυθμό της εγκάρσιας χαλάρωσης [52],[53],[54] [Εικόνα 3.8].

Αντίθετα με την T1 χαλάρωση, η T2 αποκατάσταση μπορεί να πραγματοποιηθεί και χωρίς την απώλεια ενέργειας. Επίσης, στον ανθρώπινο

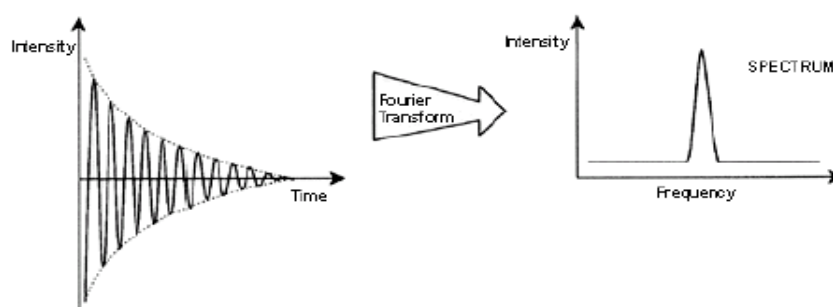


Εικόνα 3.8 Η καμπύλη της T2 αποκατάστασης στο νερό (water) και στο λίπος (fat) και οι T2 σταθερές τους (T2 relaxation times)

ιστό, η εγκάρσια χαλάρωση είναι μία πιο γρήγορη διαδικασία από τη διαμήκη, με αποτέλεσμα οι T2 τιμές να είναι πάντοτε μικρότερες.

Ωστόσο, το πεδίο B_0 δεν είναι ομοιογενές, όπως έχει υποθετηθεί, αλλά παρουσιάζει ανομοιογένειες, λόγω των ατελειών του μαγνήτη και των φαινομένων παραμόρφωσης που προκαλούνται από την τοποθέτηση του ασθενούς εντός αυτού. Οι διακυμάνσεις του πεδίου B_0 έχουν ως αποτέλεσμα διαφορετικές συχνότητες Larmor για πρωτόνια σε διαφορετικές θέσεις εντός του πεδίου, γεγονός που οδηγεί στην αισθητή μείωση του χρόνου T_2 . Οι όροι που χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της πραγματικής διάρκειας αποκατάστασης της εγκάρσιας μαγνήτισης, λόγω των ανομοιογενειών του B_0 , είναι η T_2^* χαλάρωση και ο χρόνος T_2^* [50].

Ελεύθερη επαγωγική απόσβεση (FID)



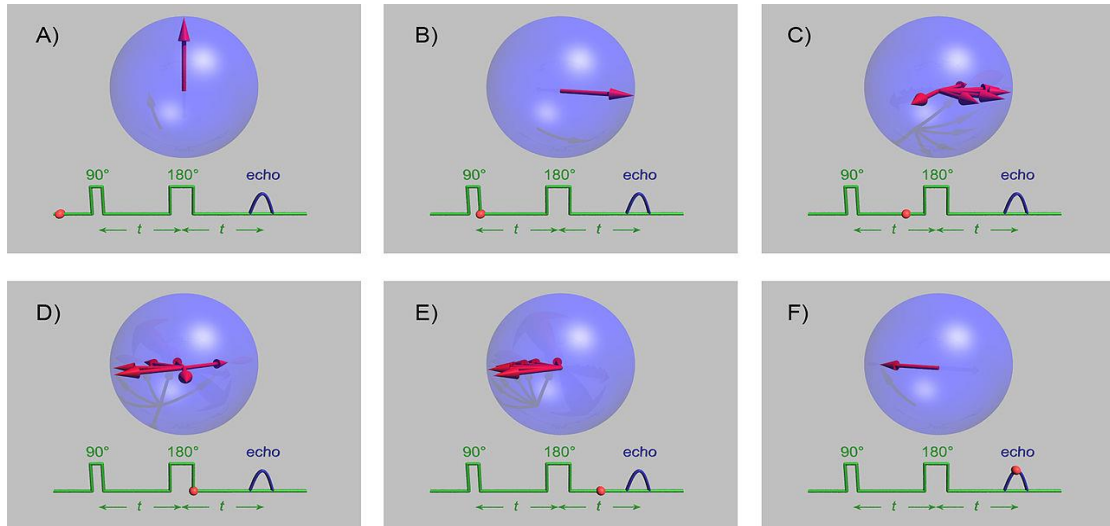
Εικόνα 3.9 Το FID σήμα και το φάσμα του

Μόλις ο RF παλμός απενεργοποιηθεί, οι T_1 και T_2 χαλαρώσεις πραγματοποιούνται ταυτόχρονα. Τα πρωτόνια συνεχίζουν να περιστρέφονται και το ολικό μαγνητικό διάνυσμα ακολουθεί μία σπειροειδή διαδρομή, όπου η διεύθυνση και το πλάτος του μεταβάλλονται συνεχώς, παράγοντας ένα ηλεκτρικό σήμα το οποίο λαμβάνεται από ένα πηνίο δέκτη και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (FID). Το μέγιστο πλάτος του λαμβάνεται τη στιγμή της απενεργοποίησης του RF παλμού, ενώ στη συνέχεια μειώνεται καθώς πραγματοποιούνται οι δύο χαλαρώσεις. Έχει, επίσης, μία σταθερή συχνότητα (συχνότητα συντονισμού) και τη μορφή ημιτονοειδούς κύματος με μία αποσβεννύμενη περιβάλλουσα [50] [Εικόνα 3.9].

Το FID σήμα μας δίνει πληροφορία για το πλάτος της μαγνήτισης και τους χρόνους T_1 και T_2 . Ωστόσο, η πληροφορία αυτή δεν περιέχει χωρική λεπτομέρεια. Σήμερα, είναι κοινή πρακτική η παραγωγή και η λήψη του MR σήματος μέσω της χρήσης ηχούς περιστροφής (Spin-Echo, SE) και ηχούς κλίσης (Gradient Echo, GRE) για την ενίσχυση του FID σήματος και την καλύτερη και ταχύτερη μέτρησή του.

Spin Echo (SE)

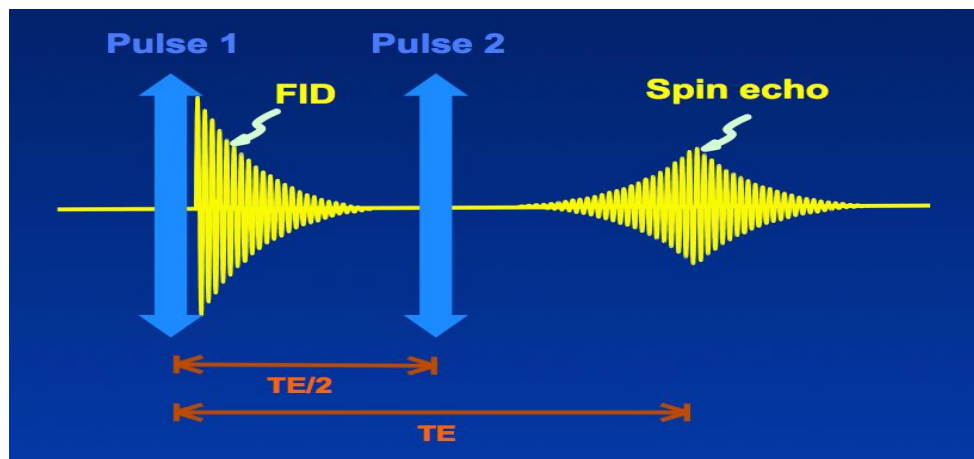
Μετά το πέρας της εφαρμογής των RF παλμών, τα πρωτόνια αποσυγχρονίζονται, εξαιτίας των spin-spin αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ιστών και των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου, με αποτέλεσμα η εγκάρσια μαγνήτιση να εξασθενεί. Ο αποσυγχρονισμός των πρωτονίων λόγω της T_2 χαλάρωσης είναι μία τυχαία και μη-αναστρέψιμη διαδικασία, ενώ ο αποσυγχρονισμός λόγω των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου είναι δυνητικά αναστρέψιμος, μέσω της παρακάτω διαδικασίας.



Εικόνα 3.10 A) Η αρχική διαμήκης μαγνήτιση, B) Η εμφάνιση της εγκάρσιας μαγνήτισης λόγω του RF παλμού 90° , C) Ο αποσυγχρονισμός των πρωτονίων με την απενεργοποίηση του RF παλμού, D) Η εφαρμογή του παλμού 180° και η αναστροφή των πρωτονίων, E) Τα πρωτόνια τείνουν να συντονιστούν, F) Ο συντονισμός των πρωτονίων και η δημιουργία σήματος ηχούς

Η εφαρμογή ενός RF παλμού 180° μετά από τον αρχικό παλμό 90° , περιστρέφει τα πρωτόνια κατά 180° , οδηγώντας τα στη μετάπτωσή τους στο x-y επίπεδο στην αντίθετη κατεύθυνση από την αρχική. Η τοπική ανομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου παραμένει και τα πρωτόνια με μεγαλύτερη συχνότητα Larmor τείνουν να συντονιστούν με τα πρωτόνια πιο αργής συχνότητας. Τελικά, τα πρωτόνια συντονίζονται μετά από χρόνο TE (Time Echo), με αποτέλεσμα την αύξηση και τη μεγιστοποίηση του πλάτους του MR σήματος [52],[54] [Εικόνα 3.10].

Το σήμα αυτό ονομάζεται ηχώς (Echo) και ο χρόνος ηχούς (Time Echo, TE) ορίζεται ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της εφαρμογής του παλμού 90° και της λήψης του μέγιστου πλάτους της ηχούς. Η εφαρμογή του παλμού 180° πραγματοποιείται κατά τη χρονική στιγμή TE/2 (Στην Εικόνα 3.10, $t=TE/2$) [Εικόνα 3.11].



Εικόνα 3.11 Η εμφάνιση του FID σήματος με την εφαρμογή του παλμού 90° (Pulse 1) και του Spin Echo μετά την εφαρμογή του παλμού 180° (Pulse 2)

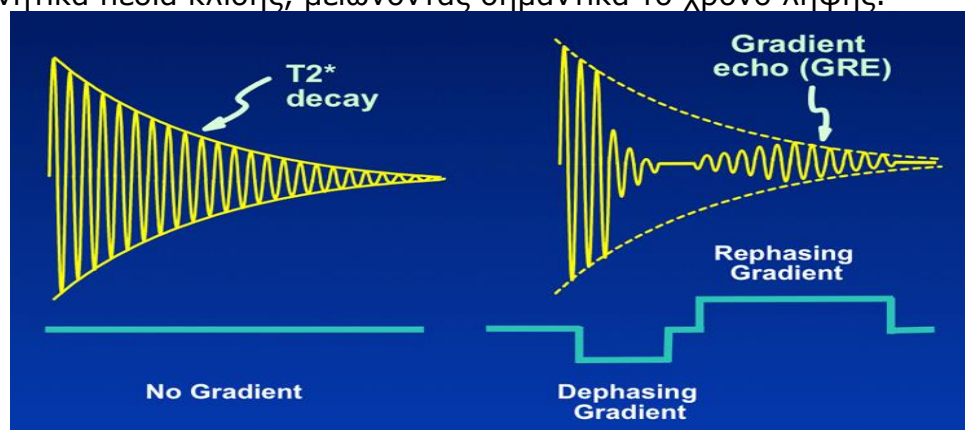
Η ακολουθία αυτή ονομάζεται ηχώς περιστροφής (Spin Echo, SE) και χρησιμοποιείται στον τομέα της απεικόνισης, διότι επανεμφανίζει την

εγκάρσια μαγνήτιση και οδηγεί στην πολλαπλή λήψη του σήματος, βελτιώνοντας την ακρίβεια της εικόνας [50].

Ο χρόνος μεταξύ δύο παλμών διέγερσης 90° ονομάζεται χρόνος επανάληψης (Time Repetition, TR) και στην τεχνική SE επιλέγεται να είναι σχετικά μεγάλος.

Gradient Echo (GRE)

Η λήψη των SE ακολουθιών με τη χρήση χρόνων TR και TE μεγάλης διάρκειας, είναι μία χρονοβόρα διαδικασία. Αντιθέτως, οι ακολουθίες ηχούς κλίσης (Gradient Echo, GRE), αντικαθιστούν τους επιπλέον παλμούς 180° με μαγνητικά πεδία κλίσης, μειώνοντας σημαντικά το χρόνο λήψης.



Εικόνα 3.12 Η εμφάνιση του FID σήματος και η εξασθένησή του λόγω της $T2^*$ αποκατάστασης ($T2^*$ decay), η εφαρμογή των δύο παλμών κλίσης (Dephasing Gradient και Rephasing Gradient) και η εμφάνιση του GRE σήματος

Τα μαγνητικά πεδία κλίσης παράγουν μία μεταβολή στην ισχύ του πεδίου και συνεπώς αλλαγή στη συχνότητα Larmor, κατά μήκος μίας συγκεκριμένης διεύθυνσης. Η εφαρμογή ενός παλμού κλίσης μετά τον αρχικό RF παλμό αναγκάζει τα πρωτόνια να χάσουν γρήγορα το συντονισμό τους κατά μήκος της διεύθυνσης του πεδίου κλίσης, με αποτέλεσμα την ταχεία πτώση του FID σήματος. Η ανάκτηση του συντονισμού πραγματοποιείται με την εφαρμογή ενός δεύτερου μαγνητικού πεδίου κλίσης ίσου πλάτους αλλά αντίθετης κατεύθυνσης από το πρώτο και έχει ως αποτέλεσμα, την παραγωγή του σήματος GRE [Εικόνα 3.12]. Ο χρόνος μεταξύ της έναρξης του FID σήματος (παραγωγή εγκάρσιου μαγνητισμού) μετά τον αρχικό RF παλμό και της εμφάνισης του μέγιστου πλάτους του GRE σήματος είναι ο χρόνος ηχούς (TE). Το μέγιστο GRE σήμα εξαρτάται από τη χρονική παράμετρο TE και το ρυθμό αποκατάστασης $T2^*$ των ιστών [50],[52],[56].

Διαφορές μεταξύ SE και GRE

Οι διαφορές μεταξύ των δύο τεχνικών είναι αρκετές. Ο χρόνος TE είναι μικρότερος στη GRE τεχνική, καθώς χρησιμοποιείται μόνο ένας RF παλμός. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, την καταγραφή της ηχούς σε πολύ μικρότερο χρόνο από την SE. Επίσης, οι GRE ακολουθίες χρησιμοποιούνται συνήθως με διεγέρσεις μικρής γωνίας ($5^\circ-40^\circ$), σε αντίθεση με την SE, με αποτέλεσμα, ο διαμήκης μαγνητισμός να μη μηδενίζεται τελείως με τη GRE και να παρέχει αισθητό σήμα ακόμη και σε πολύ σύντομο χρόνο TR. Αυτός ο

συνδυασμός μικρού TR και μικρού TE επιτρέπει την ταχεία λήψη σήματος με την απεικόνιση GRE.

Το τίμημα, ωστόσο, του σύντομου χρόνου λήψης στη GRE είναι η μεγαλύτερη απώλεια σήματος παρουσία μαγνητικών ευαισθησιών (Magnetic Susceptibility). Σε αντίθεση με την SE, όπου οι επιδράσεις των ανομοιογενειών στον αποσυγχρονισμό των πρωτονίων ελαχιστοποιούνται με την εφαρμογή του παλμού 180° , στη GRE η αντιστροφή της κλίσης εστιάζει στα πρωτόνια τα οποία έχουν αποσυντονιστεί λόγω του πεδίου κλίσης, με αποτέλεσμα η επίδραση της ανομοιογένειας του μαγνητικού πεδίου να παραμένει. Η αντίθεση της εικόνας στο GRE επηρεάζεται, συνεπώς, από την $T2^*$ χαλάρωση και δεν περιορίζεται στην πραγματική $T2$ χαλάρωση [50],[52], [56].

3.3 Κατασκευή εικόνας

Εντοπισμός και κωδικοποίηση του MR σήματος

Το MR σήμα εντοπίζεται στις τρεις διαστάσεις χρησιμοποιώντας τρία μαγνητικά πεδία κλίσης: α) επιλογή επιθυμητής τομής (Slice-Selection Gradient), β) κωδικοποίηση φάσης (Phase-Encoding Gradient) και γ) κωδικοποίηση συχνότητας (Frequency-Encoding Gradient).

Επιλογή επιθυμητής τομής

Τα πηνία κλίσης παράγουν ένα πεδίο κλίσης προσανατολισμένο κατά μήκος ενός επιλεγμένου άξονα. Το πεδίο κλίσης μεταβάλλει την ισχύ του B_0 στην επιλεγμένη διεύθυνση, ώστε τα πρωτόνια εντός πεδίου κλίσης να έχουν γραμμικά μεταβαλλόμενες συχνότητες Larmor. Για τη διέγερση μίας επιθυμητής τομής ή «φέτας», εφαρμόζεται ένας RF παλμός κατάλληλου εύρους ζώνης και όχι μίας μεμονωμένης συχνότητας. Το πάχος της «φέτας» εξαρτάται από το εύρος ζώνης του RF παλμού και της κλίσης του πεδίου κλίσης [50],[52] [Εικόνα 3.13].

Κωδικοποίηση φάσης

Η επιλεγμένη τομή μπορεί να απεικονιστεί ως ένα δισδιάστατο πίνακα (x-y επίπεδο). Λόγω της εφαρμογής του RF παλμού, τα πρωτόνια του πίνακα αυτού κινούνται συμφασικά. Η εφαρμογή ενός σύντομου μαγνητικού πεδίου κλίσης κατά μήκος του γ-άξονα, μεταβάλλει ελάχιστα τη φάση των πρωτονίων στον άξονα αυτό. Το πεδίο κλίσης που εφαρμόζεται συμβολίζεται ως G_y (ή G_γ) και η κατεύθυνση εφαρμογής του ονομάζεται κατεύθυνση κωδικοποίησης φάσης. Με την απενεργοποίηση του πεδίου κλίσης, όλα τα πρωτόνια περιστρέφονται με την ίδια συχνότητα μετάπτωσης, αλλά δεν βρίσκονται πλέον σε φάση κατά μήκος του γ-άξονα γεγονός που επιτρέπει τη διαφοροποίησή τους σε αυτήν τη διάσταση [50],[52] [Εικόνα 3.13].

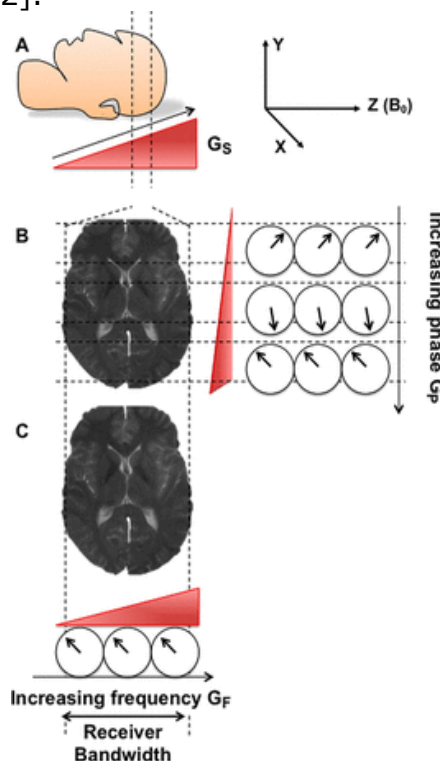
Κωδικοποίηση συχνότητας

Το πεδίο κλίσης που εφαρμόζεται στον x-άξονα για την κωδικοποίηση της συχνότητας συμβολίζεται ως G_x (ή G_x) και πραγματοποιείται ύστερα από την κωδικοποίηση φάσης. Προκαλεί την περιστροφή των πρωτονίων σε

διαφορετικές συχνότητες Larmor κατά μήκος του x-άξονα, επιτρέποντας τη διαφοροποίηση του σήματος και σε αυτήν τη διάσταση [Εικόνα 3.13].

Ως αποτέλεσμα, στο μετρούμενο σήμα, έχουμε σήματα με διαφορετικές φάσεις, επιτρέποντας την αναγνώριση της γραμμής από την οποία προέρχονται και σήματα με διαφορετικές συχνότητες Larmor, που προδίδουν σε ποια στήλη του πίνακα παράχθηκαν [50],[52].

Το συχνотικά κωδικοποιημένο σήμα αναλύεται με χρήση του μετασχηματισμού Fourier (Fourier Transform), ο οποίος μετασχηματίζει το χρονικά εξαρτώμενο MR σήμα σε διαφορετικές συχνотικές συνιστώσες. Το πλάτος κάθε συχνотικής συνιστώσας προσδιορίζει τη σχετική ποσότητα του σήματος σε κάθε θέση. Ενώ η ανάλυση του κωδικοποιημένου σήματος από το μετασχηματισμό Fourier παρέχει το συχνотικό περιεχόμενο του σήματος, οι αλλαγές φάσης που προσδίδονται από την κλίση κωδικοποίησης φάσης δεν μπορούν να αποκωδικοποιηθούν με παρόμοια διαδικασία. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί αυτό, επαναλαμβάνεται η παραπάνω διαδικασία τριών βημάτων (επιλογή επιθυμητής τομής, κωδικοποίηση φάσης, κωδικοποίηση συχνотότητας) παράγοντας ένα πλήθος σημάτων ηχούς. Σε κάθε επανάληψη, εφαρμόζεται η ίδια κλίση κωδικοποίησης συχνотότητας και επιλογής τομής, ενώ η κλίση κωδικοποίησης φάσης αυξάνεται με σταθερά βήματα. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των επαναλήψεων, ονομάζεται χρόνος επανάληψης (TR). Για κάθε βήμα κωδικοποίησης φάσης, το σήμα ηχούς μετριέται, ψηφιοποιείται και αποθηκεύεται σε έναν πίνακα δεδομένων, γνωστό ως k-space [52].

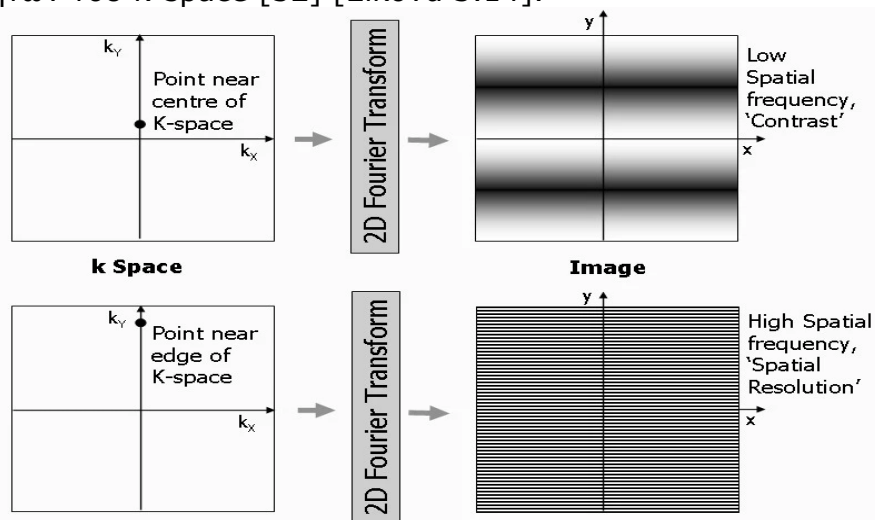


Εικόνα 3.13 A) Η επιλογή της επιθυμητής τομής μέσω της χρήσης πεδίου κλίσης (G_s), B) Η κωδικοποίηση φάσης με τη χρήση του πεδίου G_p κατά μήκος του y-άξονα, C) Η κωδικοποίηση συχνотότητας με τη χρήση του πεδίου G_f κατά μήκος του x-άξονα

K-Space

Κάθε μεμονωμένο δεδομένο (data point) στο MR σήμα συνεισφέρει σε ένα συγκεκριμένο βαθμό στη συνολική εικόνα. Αντιστρόφως, κάθε εικονοστοιχείο (pixel) της εικόνας περιέχει πληροφορίες από όλα τα MR σήματα που έχουν ληφθεί. Ακριβώς όπως κάθε εικονοστοιχείο καταλαμβάνει μία συγκεκριμένη θέση στο χώρο της εικόνας, κάθε data point ενός σήματος ηχούς έχει μία συγκεκριμένη θέση στο χώρο k -space. Η σχέση μεταξύ του χώρου της εικόνας και του k -space είναι αντίστροφη. Οι συντεταγμένες της εικόνας αντιπροσωπεύουν τη χωρική θέση (x και y), ενώ οι συντεταγμένες του k -space αντιπροσωπεύουν τις χωρικές συχνότητες (k_x και k_y), όπου $k_x = 1/x$ και $k_y = 1/y$. Η τιμή κάθε στοιχείου του k -space αντικατοπτρίζει το ποσό της χωρικής συχνότητας που συνεισφέρει το στοιχείο στη συνολική εικόνα.

Μία εικόνα αποτελούμενη από μία μοναδική χωρική συχνότητα, μοιάζει με ένα μεταδιδόμενο κύμα με φωτεινά όρη και σκοτεινές κοιλάδες. Μία χαμηλή χωρική συχνότητα αντιπροσωπεύει ένα σημείο κοντά στο κέντρο του k -space, περιέχει πληροφορία σχετικά με τη δομή του εγκεφάλου και αντικατοπτρίζει μέρη της εικόνας τα οποία μεταβάλλονται με χωρικά αργό ρυθμό, όπως είναι οι αντιθέσεις. Μία υψηλή χωρική συχνότητα αντιπροσωπεύει ένα σημείο στα άκρα του k -space και συμβάλλει στη συνεισφορά της λεπτομέρειας και της υφής του εγκεφάλου, ορίζοντας τη χωρική ανάλυση της εικόνας. Προκειμένου η εικόνα να είναι αποτελεσματική, πρέπει να συμπεριληφθεί ολόκληρο το εύρος χωρικών συχνοτήτων του k -space [52] [Εικόνα 3.14].



Εικόνα 3.14 Ένα σημείο στο κέντρο του k -space χαρακτηρίζεται από χαμηλή χωρική συχνότητα και συμβάλλει στην αντίθεση της εικόνας (άνω σχήμα), ενώ ένα σημείο στα άκρα του k -space χαρακτηρίζεται από υψηλή χωρική συχνότητα και συμβάλλει στη λεπτομέρεια της εικόνας

Στην τυπική απεικόνιση, αυτό πραγματοποιείται «γεμίζοντας» το k -space γραμμή προς γραμμή κατά μήκος της διεύθυνσης k_x . Αυτή η τεχνική είναι γνωστή ως Καρτεσιανή. Το πεδίο της κωδικοποίησης φάσης καθορίζει τη γραμμή του k -space που συμπληρώνεται κάθε στιγμή με τα δεδομένα της κωδικοποίησης φάσης και συχνότητας. Συνήθως, το πλάτος του πεδίου κωδικοποίησης φάσης αυξάνεται κατά βήματα, ώστε σε κάθε επανάληψη να συμπληρώνεται η επόμενη γειτονική γραμμή του k -space, ξεκινώντας από

τη μία άκρη του k-space και τελειώνοντας στην άλλη. Αυτή η μέθοδος συμπλήρωσης είναι γνωστή ως γραμμική.

Οι γραμμές του k-space μπορούν επίσης να συμπληρωθούν και με άλλους μεθόδους, όπως είναι η κεντρική (όπου, γεμίζουν πρώτα οι μεσαίες γραμμές και στη συνέχεια οι εξωτερικές), η ελλειπτική (όπου, η συμπλήρωση ξεκινά από το κέντρο και συνεχίζεται σπειροειδώς προς τις περιφέρειες) και η ακτινική (όπου, ο k-space γεμίζει ακτινικά). Ανάλογα με τον τρόπο που επιλέγεται, η συμπλήρωση χαρακτηρίζεται από διαφορετική ταχύτητα [52].

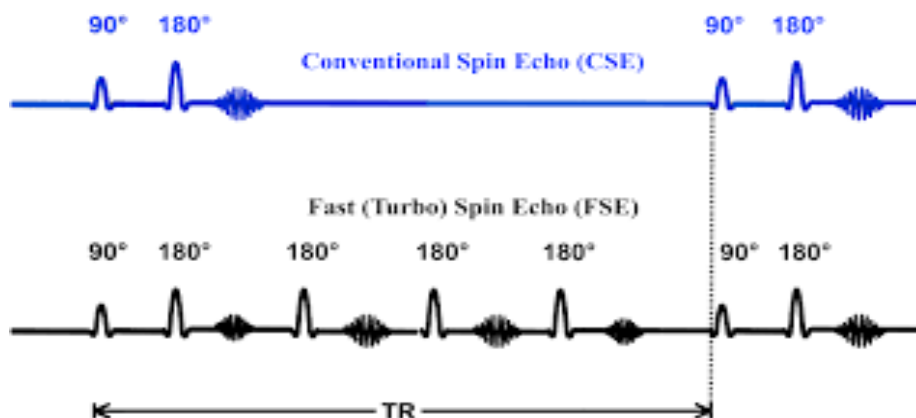
Μόλις ο k-space συμπληρωθεί, η τελική εικόνα λαμβάνεται με την εφαρμογή ενός δισδιάστατου μετασχηματισμού Fourier, με το πλήθος των εικονοστοιχείων της εικόνας να καθορίζεται από το πλήθος των βημάτων κωδικοποίησης φάσης.

Χρόνος λήψης εικόνας

Ο συνολικός χρόνος λήψης της εικόνας εξαρτάται από το γινόμενο του χρόνου TR και της παραμέτρου N_p (πλήθος βημάτων της κωδικοποίησης φάσης). Η χωρική ανάλυση της εικόνας εξαρτάται από το N_p και ως συνέπεια περιορίζεται από το χρόνο λήψης. Η ανάγκη για καλύτερη χωρική ανάλυση οδηγεί στην αύξηση του N_p . Οι συμβατικές ακολουθίες παλμών, όπως οι SE και GRE απαιτούν μόνο μία επανάληψη κωδικοποίησης φάσης (μία γραμμή στο k-space) ανά TR, καθιστώντας το χρόνο λήψης της συνολικής εικόνας αρκετά μεγάλο. Ο περιορισμός αυτός αίρεται με ταχύτερες τεχνικές απεικόνισης, οι οποίες χρησιμοποιούν πολλές γραμμές του k-space ανά TR, όπως είναι η Turbo Spin Echo (TSE) και η Echo-Planar Imaging (EPI) [50].

Turbo Spin Echo (TSE)

Η Turbo Spin Echo (TSE) ακολουθία εφαρμόζει πολλαπλούς παλμούς 180° μετά τον αρχικό παλμό 90° (σε αντίθεση με την εφαρμογή ενός παλμού 180° στη συμβατική SE). Κάθε παλμός 180° παράγει μία ηχώ, η οποία (μετά την κωδικοποίηση φάσης) χρησιμοποιείται ως μία νέα σειρά της μήτρας του k-space [Εικόνα 3.15]. Το πλήθος των παλμών 180° κατά τη διάρκεια ενός TR της TSE ακολουθίας ονομάζεται Echo Train Length (ETL) και καθορίζει τον παράγοντα με τον οποίο επιταχύνεται η ακολουθία παλμών. Για

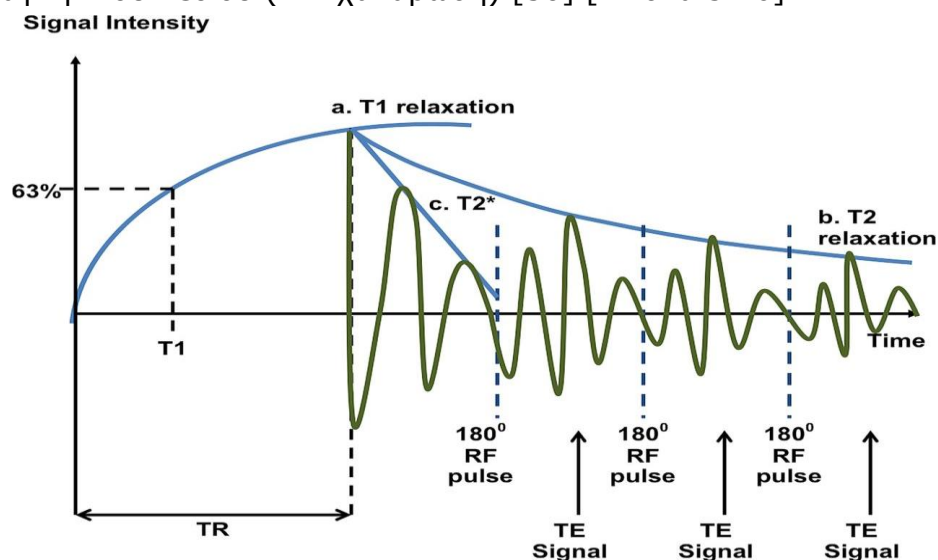


Εικόνα 3.15 Η συμβατική SE με έναν παλμό 180° μετά τον παλμό 90° (άνω σχήμα) και η Turbo SE με την εφαρμογή πολλαπλών παλμών 180° μετά τον παλμό 90° (κάτω σχήμα). Ο χρόνος επανάληψης (TR) είναι ο χρόνος μεταξύ δύο παλμών 90°

παράδειγμα, ETL 16 σημαίνει ότι η ακολουθία TSE είναι 16 φορές πιο γρήγορη από μία συμβατική ακολουθία SE και επίσης ότι σε κάθε TR συμπληρώνονται 16 γραμμές του k-space αντί για μία μόνο, όπως στη συμβατική SE [50].

Το πλάτος κάθε διαδοχικής ηχούς είναι μικρότερο από την προηγούμενη λόγω της T2 χαλάρωσης. Οι ηχοί διακρίνονται, επίσης, από διαφορετικούς χρόνους TE, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μία TE τιμή για όλη την ακολουθία TSE, αλλά αντιθέτως μία ψευδο-TE. Η ψευδο-TE ορίζεται από την ηχώ η οποία λαμβάνεται από το κέντρο του k-space (με το μικρότερο G_p), καθώς αυτή είναι η ηχώ με τη μεγαλύτερη επίδραση στην αντίθεση της εικόνας [50],[52],[55].

Με την πάροδο του χρόνου, το πλάτος κάθε σήματος ηχούς μειώνεται λόγω των T2 επιδράσεων. Η συνένωση των κορυφών των σημάτων ηχούς συντελλεί στη δημιουργία της T2-καμπύλης, ενώ η T2*-καμπύλη σχηματίζεται με τη χρονική εξέλιξη του σήματος χωρίς την εφαρμογή παλμών 180°, ώστε να επέλθει αποσυγχρονισμός λόγω των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου (T2* χαλάρωση) [50] [Εικόνα 3.16].



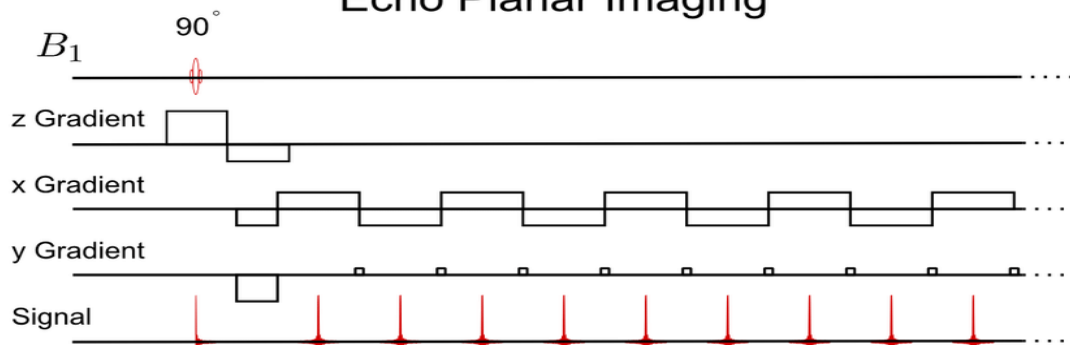
Εικόνα 3.16 α) Η T1 χαλάρωση, β) Η συνένωση των κορυφών των σημάτων ηχούς οδηγεί στη δημιουργία της T2-καμπύλης, γ) Η T2* - καμπύλη

Echo-Planar Imaging (EPI)

Η Echo-Planar Imaging (EPI) είναι μία γρήγορη τεχνική MRI, στην οποία χρησιμοποιείται η ταχεία ταλάντωση κλίσεων υψηλού πλάτους προκειμένου να παραχθούν πολλαπλά GREs ανά TR. Μετά τον αρχικό RF παλμό, εφαρμόζεται ένα γρήγορα μεταβαλλόμενο πεδίο κωδικοποίησης συχνότητας και ένα μικρού πλάτους πεδίο κλίσης κωδικοποίησης φάσης ανάμεσα στις διαδοχικές ηχούς. Οι ηχοί λαμβάνονται με κάθε ταλάντωση του πεδίου κωδικοποίησης συχνότητας [Εικόνα 3.17]. Στο Single-Shot EPI όλες οι επαναλήψεις της κωδικοποίησης φάσης πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια ενός TR, ενώ τα Multi-Shot EPI πραγματοποιούν τις επαναλήψεις της κωδικοποίησης φάσης σε μερικά TR [50],[56], [58],[59].

Οι EPI εικόνες είναι T2*-σταθμισμένες και εμφανίζουν χαμηλή ένταση σε περιοχές που επηρεάζονται από τις ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου, επιτρέποντας όμως την ταχύτερη λήψη MR εικόνων στην τάξη των

Echo Planar Imaging



Εικόνα 3.17 Ο παλμός 90° , το πεδίο επιλογής τομής (*z-Gradient*), το πεδίο κωδικοποίησης συχνότητας (*x-Gradient*), το πεδίο κωδικοποίησης φάσης (*y-Gradient*) και το παραγόμενο σήμα (*Signal*)

δευτερολέπτων. Το γεγονός αυτό καθιστά την τεχνική EPI κατάλληλη για τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI).

3.4 Σταθμισμένες εικόνες (*Weighted Images*)

Η αντίθεση μεταξύ των ιστών επιτρέπει τη διαφοροποίηση των γειτονικών περιοχών μεταξύ τους και τη δημιουργία της εικόνας. Η αντίθεση καθορίζεται από την ένταση του σήματος κατά μήκος των ιστών, η οποία διέπεται από τους χρόνους χαλάρωσης T_1 και T_2 αυτών. Δύο σημαντικές χρονικές παράμετροι που χρησιμοποιούνται στη δημιουργία των σταθμισμένων εικόνων είναι ο χρόνος επανάληψης (TR) και ο χρόνος ηχούς (TE).

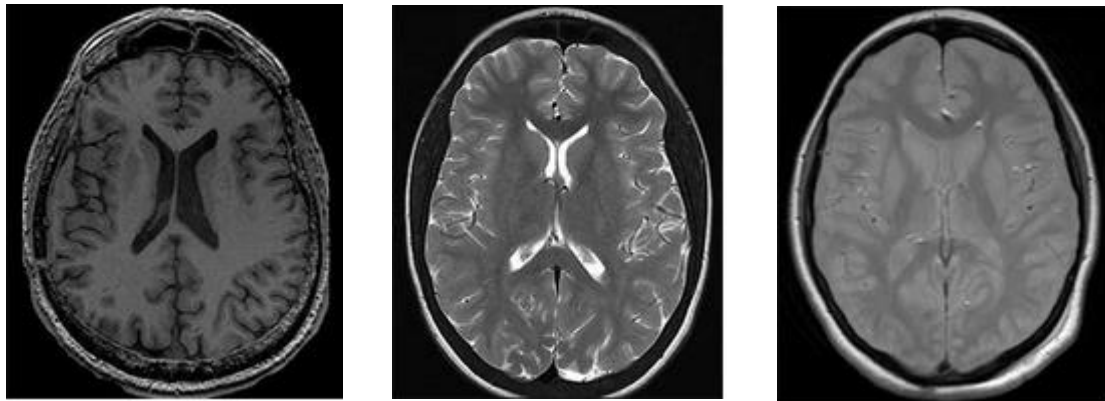
Ο χρόνος επανάληψης (TR) είναι ο χρόνος μεταξύ δύο παλμών διέγερσης 90° , όπως ορίστηκε προηγουμένως. Είναι φανερό πως όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος επανάληψης, τόσο περισσότερο προλαβαίνει η διαμήκης μαγνήτιση να αποκατασταθεί, με συνέπεια τη λήψη μεγαλύτερου εγκάρσιου σήματος όταν εφαρμοστεί ο επόμενος παλμός. Ο χρόνος ηχούς (TE) ορίζεται ως ο χρόνος κατά τον οποίο ξεκινά η συλλογή των δεδομένων μετά τη διέγερση. Όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος ηχούς, τόσο περισσότερο προλαβαίνει να αποσβεστεί ο εγκάρσιος μαγνητισμός, με αποτέλεσμα τη λήψη μικρότερου εγκάρσιου σήματος.

Μία εικόνα στην οποία η διαφορά της έντασης του σήματος, οφείλεται κυρίως σε διαφορές στο χρόνο χαλάρωσης T_1 μεταξύ των ιστών, ονομάζεται T_1 -σταθμισμένη εικόνα, ενώ, αντίστοιχα, η εικόνα που οφείλεται σε διαφορές στο χρόνο αποκατάστασης T_2 , ονομάζεται T_2 -σταθμισμένη εικόνα.

Προκειμένου να τονιστούν οι T_1 διαφορές μεταξύ των ιστών και να ληφθεί η T_1 -σταθμισμένη εικόνα, είναι απαραίτητη η επιλογή μικρού TR, διότι με αυτόν τον τρόπο, τη χρονική στιγμή της εφαρμογής του δεύτερου παλμού 90° , οι ιστοί με υψηλή σταθερά T_1 (υγρό) έχουν προλάβει να αποκαταστήσουν τη διαμήκη μαγνήτισή τους σε λιγότερο βαθμό από τους ιστούς με χαμηλή σταθερά T_1 (λίπος) και έτσι διαχωρίζονται. Επίσης, προκειμένου να περιοριστεί η συνεισφορά του χρόνου T_2 , χρησιμοποιείται μικρό TE, ώστε να αποσβεστεί όσο το δυνατόν περισσότερο ο εγκάρσιος μαγνητισμός. Συνολικά, στις T_1 -σταθμισμένες εικόνες, τα υγρά είναι μαύρα, το νερό που βρίσκεται μέσα στους ιστούς είναι γκρι και οι λιπώδεις ιστοί είναι άσπροι [50],[54] [Εικόνα 3.18].

Αντίστοιχα, προκειμένου να τονιστούν οι T2 διαφορές μεταξύ των ιστών και να ληφθεί η T2-σταθμισμένη εικόνα, είναι απαραίτητη η επιλογή μεγάλου TE, ώστε κατά την έναρξη της συλλογής των δεδομένων, οι ιστοί με μικρό T2 (λίπος) να έχουν αποκαταστήσει αρκετά τον εγκάρσιο μαγνητισμό τους και να εμφανίσουν μικρότερο σήμα, σε σχέση με τους ιστούς που χαρακτηρίζονται από μεγάλο T2 (υγρό) και δεν έχουν προλάβει να αποκαταστήσουν σημαντικά τον εγκάρσιο μαγνητισμό τους. Επίσης, προκειμένου να περιοριστεί η συνεισφορά του χρόνου T1, χρησιμοποιείται μεγάλο TR, ώστε να αποσβεστεί όσο το δυνατόν περισσότερο ο διαμήκης μαγνητισμός. Συνολικά, στις T2-σταθμισμένες εικόνες, τα υγρά είναι άσπρα, ενώ το νερό και οι λιπώδεις ιστοί είναι γκρι [50],[54] [Εικόνα 3.18].

Τέλος, μία ακόμη εικόνα αντίθεσης αποτελεί η εικόνα πυκνότητας πρωτονίων (Proton Density), όπου ο καθοριστικός παράγοντας στη διαμόρφωση της αντίθεσης της εικόνας είναι η διαφορά στον αριθμό των πρωτονίων ανά μονάδα όγκου. Η εικόνα αντίθεσης πρωτονίων λαμβάνεται με τη χρήση μεγάλου TR και μικρού TE, ενώ χαρακτηρίζεται από μικρή αντίθεση μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας. Επίσης, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό παρουσιάζεται σκοτεινό και οι λιπώδεις ιστοί φωτεινοί [54] [Εικόνα 3.18].



Εικόνα 3.18 T1-σταθμισμένη εικόνα (Αριστερά), T2-σταθμισμένη εικόνα (Μέση), Εικόνα πυκνότητας πρωτονίων (Δεξιά)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (fMRI)

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) παρουσιάστηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του '90 και αποτελεί μία παραλλαγή της συμβατικής MRI, η οποία έχει ως στόχο τη μέτρηση της δραστηριότητας και της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Η κεντρική ιδέα της fMRI είναι η επέκταση της μαγνητικής τομογραφίας, με σκοπό την ανίχνευση των λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο, οι οποίες προκαλούνται από τη νευρωνική δραστηριότητα. Η ανίχνευση των λειτουργικών αλλαγών επιτυγχάνεται χάρη στις διαφορές των μαγνητικών ιδιοτήτων μεταξύ του αρτηριακού (πλούσιο σε οξυγόνο) και του φλεβικού (φτωχό σε οξυγόνο) αίματος.

Η fMRI αποτελεί μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μη-επεμβατική μέθοδο που παρέχει μεγάλη χωρική διακριτική ικανότητα, αξιόπιστο σήμα και ευρωστία (Robustness). Μερικές από τις διαφορές της σε σχέση με τη MRI είναι ότι το σήμα της MRI οφείλεται κυρίως στους πυρήνες υδρογόνου του σώματος, ενώ το σήμα της fMRI οφείλεται κυρίως στις μεταβολικές απαιτήσεις των ενεργών νευρώνων και τα επίπεδα του οξυγόνου στο αίμα. Επίσης, η MRI χαρακτηρίζεται από υψηλή χωρική ανάλυση και απεικονίζει τις διαφορές μεταξύ των ιστών στο χώρο, ενώ η fMRI χαρακτηρίζεται από υψηλότερη χρονική ανάλυση συγκριτικά με τη MRI και απεικονίζει τις διαφορές των ιστών στην κλίμακα του χρόνου [60].

Η βασική ιδέα πίσω από την fMRI είναι η εκτέλεση μίας σειράς γνωστικών λειτουργιών από τον ασθενή και η ταυτόχρονη λήψη των fMRI εικόνων, οι οποίες αναπαριστούν την εγκεφαλική δραστηριότητα. Ένα σύνολο εικόνων που καλύπτουν ολόκληρο τον εγκέφαλο (Όγκος εγκεφάλου, Brain Volume) λαμβάνεται κάθε 2-3 δευτερόλεπτα και εκατοντάδες brain volumes συσσωρεύονται κατά την εκτέλεση μίας πλήρους fMRI σάρωσης, διάρκειας μερικών λεπτών. Οι εικόνες αποθηκεύονται σε αρχείο με τέσσερις διαστάσεις, όπου η τέταρτη διάσταση είναι ο χρόνος. Η τιμή της φωτεινότητας ενός συγκεκριμένου voxel σε κάθε volume ονομάζεται χρονοσειρά (Time-Course) και με κατάλληλες αναλύσεις μπορεί να υποδηλώσει την ενεργοποίηση ή όχι του voxel κατά τη διάρκεια της λήψης.

4.1 Αντίθεση BOLD

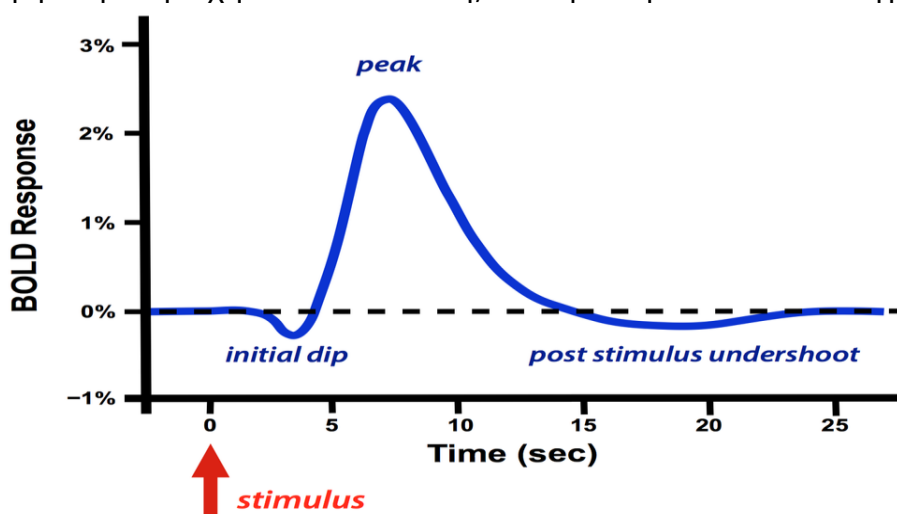
Η λειτουργική χαρτογράφηση του εγκεφάλου πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας την τεχνική αντίθεσης BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). Το πλάτος του BOLD σήματος βασίζεται στις μεταβολές της κατάστασης οξυγόνωσης της αιμοσφαιρίνης και είναι ένα έμμεσο μέτρο της νευρωνικής δραστηριότητας, καθώς αντικατοπτρίζει μεταβολές στην περιφερειακή εγκεφαλική ροή του αίματος, τον όγκο του και την οξυγόνωσή του.

Η αιμοσφαιρίνη είναι πρωτεΐνη, η οποία προσδένει το οξυγόνο (O_2) και χαρακτηρίζεται από διαφορετικές ιδιότητες ανάλογα με τη συγκέντρωση

του οξυγόνου σε αυτή. Όταν είναι πλήρως κορεσμένη με οξυγόνο (Οξυαιμοσφαιρίνη, Oxyhemoglobin) συμπεριφέρεται ως διαμαγνητική ουσία (δηλαδή μαγνητίζεται σύμφωνα με τα πεδία B0 και B1), ενώ όταν ορισμένα άτομα οξυγόνου έχουν αφαιρεθεί από αυτή (Δεοξυαιμοσφαιρίνη, Deoxyhemoglobin), μετατρέπεται σε παραμαγνητική ουσία (δεν επηρεάζεται από τα μαγνητικά πεδία του περιβάλλοντος). Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί πως η οξυαιμοσφαιρίνη χαρακτηρίζεται από μεγάλη σταθερά χρόνου T2*. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, οι fMRI εικόνες να είναι T2*-σταθμισμένες επιτυγχάνοντας γρήγορους χρόνους λήψης αλλά και σχετικά υψηλό σήμα από τα αιμοφόρα αγγεία και τις αρτηρίες που είναι ενδιαφέροντος.

Η μεταφορά πληροφοριών μεταξύ των νευρώνων είναι μία μεταβολικά απαιτητική διαδικασία, η οποία απαιτεί την αυξημένη ροή οξυγονωμένου αίματος. Για κάθε voxel της εικόνας, η αναλογία μεταξύ οξυαιμοσφαιρίνης και δεοξυαιμοσφαιρίνης καθορίζει τη συμπεριφορά και τη μορφή του MR σήματος στη BOLD εικόνα. Περιοχές με υψηλή συγκέντρωση οξυαιμοσφαιρίνης δίνουν υψηλότερο σήμα, καθώς μαγνητίζονται σύμφωνα με τα μεταβαλλόμενα μαγνητικά πεδία όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3, σε σχέση με περιοχές που χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη συγκέντρωση οξυαιμοσφαιρίνης [60],[22].

Η νευρική ενεργοποίηση μίας περιοχής του εγκεφάλου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ροής του αίματος στην περιοχή αυτή, η οποία συνοδεύεται από αύξηση στη συγκέντρωση της οξυαιμοσφαιρίνης στη συγκεκριμένη περιοχή. Κατ'επέκταση, το φαινόμενο αυτό οδηγεί στην

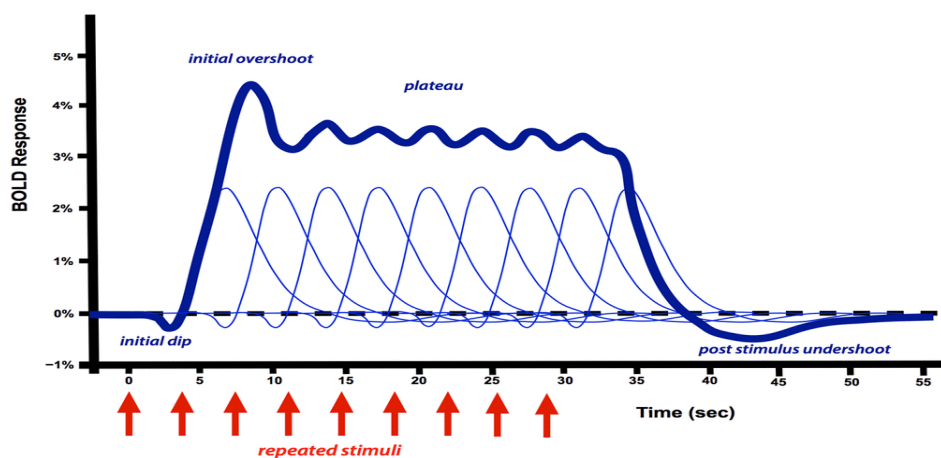


Εικόνα 4.1 Η χρονική εξέλιξη της συνάρτησης αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF), με την πυροδότηση του ερεθίσματος (stimulus), την αρχική «βύθιση» του σήματος (initial dip), τη μέγιστη τιμή του (peak) και την πτώση του κάτω από την τιμή ισορροπίας προτού επιστρέψει σε αυτή (post stimulus undershoot)

αύξηση του λόγου οξυαιμοσφαιρίνης/δεοξυαιμοσφαιρίνης στους ιστούς της ενεργοποιημένης περιοχής και στη λήψη του BOLD σήματος. Η διαδικασία αυτή σχετίζεται με φαινόμενα νευροαγγειακής αλληλεπίδρασης και παράγει μία σύνθετη συνάρτηση του MR σήματος, η οποία σχετίζεται με το νευρωνικό ερέθισμα και ονομάζεται **Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης (Hemodynamic Response Function, HRF)**, η μορφή της οποίας φαίνεται στην [Εικόνα 4.1] και αναλύεται παρακάτω [61].

Ακριβώς μετά την έναρξη της νευρωνικής δραστηριότητας, η κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται, γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερη συγκέντρωση της δεοξυαιμοσφαιρίνης, η οποία μειώνει το σήμα, με αποτέλεσμα την αρχική «βύθιση» (Initial Dip). Ύστερα από σύντομο χρονικό διάστημα, της τάξης των χιλιοστών του δευτερολέπτου, τα αγγεία διαστέλλονται και οξυγονομένη αιμοσφαιρίνη μεταφέρεται στην ενεργοποιημένη περιοχή, μειώνοντας τη συγκέντρωση της δεοξυαιμοσφαιρίνης, με συνέπεια τη βαθμιαία αύξηση του σήματος και την εμφάνιση του μέγιστου πλάτους του (Peak), περίπου 6-7 δευτερόλεπτα μετά το ερέθισμα. Περίπου 10 δευτερόλεπτα μετά την εφαρμογή του ερεθίσματος, η κατανάλωση οξυγόνου και η ροή του αίματος χαλαρώνουν και επιστρέφουν στις αρχικές τους τιμές. Ωστόσο, η χαλάρωση του όγκου του εγκεφαλικού αίματος είναι πιο αργή, με αποτέλεσμα για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα να υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση δεοξυαιμοσφαιρίνης, η οποία μειώνει το σήμα κάτω από την αρχική του τιμή (Post Stimulus Undershoot), προτού αυτό επανέλθει στην τιμή ισορροπίας του (25-30 δευτερόλεπτα μετά το ερέθισμα) [60],[62].

Εάν το ερέθισμα είναι επαναλαμβανόμενο, τότε και η πυροδότηση των νευρώνων είναι επαναλαμβανόμενη, με αποτέλεσμα η αιμοδυναμική απόκριση να παίρνει τη μορφή της [Εικόνας 4.2]. Το σήμα φτάνει στη μέγιστη τιμή του (Initial Overshoot) και στη συνέχεια, παραμένει σε περιοχή πλάτους (Plateau) πολύ κοντά σε αυτή, για όσο χρονικό διάστημα εφαρμόζεται το ερέθισμα. Με το πέρας της εφαρμογής του ερεθίσματος, το



Εικόνα 4.2 Η εφαρμογή επαναλαμβανόμενων ερεθισμάτων (*repeated stimuli*) οδηγεί στην αρχική βύθιση (*initial dip*) του σήματος, τη μέγιστη τιμή του (*initial overshoot*), την παραμονή του σε μία περιοχή κοντά στη μέγιστη τιμή (*plateau*) και την πτώση του κάτω από την τιμή ισορροπίας (*post stimulus undershoot*) προτού επιστρέψει σε αυτήν. Παρατηρείται ότι η αιμοδυναμική απόκριση του επόμενου ερεθίσματος προστίθεται στην ήδη υπάρχουσα αιμοδυναμική απόκριση

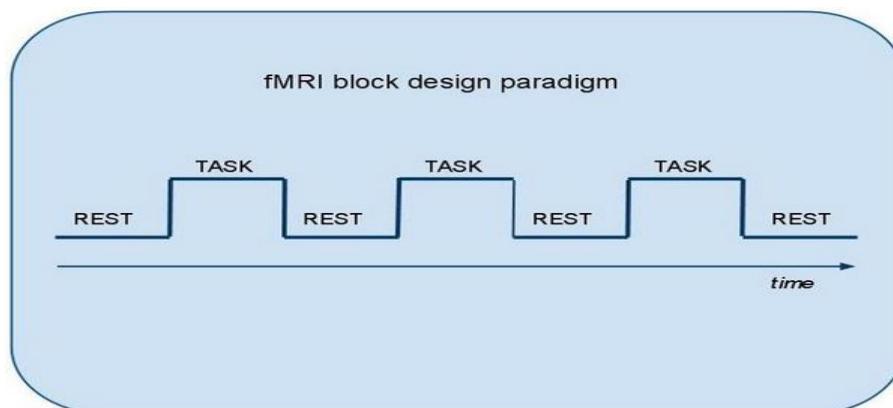
πλάτος του σήματος μειώνεται κάτω από την τιμή ισορροπίας του (Post Stimulus Undershoot), προτού επιστρέψει σε αυτήν. Συνολικά, η αιμοδυναμική απόκριση του κάθε ερεθίσματος προστίθεται στην ήδη υπάρχουσα αιμοδυναμική απόκριση και δημιουργείται το τελικό αποτέλεσμα της [Εικόνας 4.2]. Η πρόσθεση αυτή αναπαρίσταται μαθηματικά με την πράξη της συνέλιξης [60].

4.2 Πειραματικός σχεδιασμός

Ο πειραματικός σχεδιασμός της λήψης των fMRI εικόνων αποτελεί σημαντική παράμετρο για τη βελτιστοποίηση του χρόνου λήψης και της ποιότητας του BOLD σήματος, καθώς και για την αποτελεσματικότητα-εγκυρότητα της μετέπειτα στατιστικής ανάλυσης. Οι πειραματικοί σχεδιασμοί που χρησιμοποιούνται στην τεχνική fMRI είναι: ο σχεδιασμός σε μπλοκ (Block Design), ο σχεδιασμός σε γεγονότα (Event-Related), ονκτικός σχεδιασμός (Mixed) και ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας (Resting-State) [60].

Σχεδιασμός σε μπλοκ

Ο σχεδιασμός σε μπλοκ αποτελεί την πιο απλή μέθοδο σχεδιασμού και συνίσταται στην παρουσίαση διαδοχικών ερεθισμάτων ως μία σειρά μπλοκ, με ερεθίσματα μίας κατάστασης να παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ενός μπλοκ, ακολουθούμενα από ένα μπλοκ ηρεμίας [Εικόνα 4.3], ή από ένα μπλοκ ερεθισμάτων διαφορετικής κατάστασης ("AB block") [63] [Εικόνα 4.4]. Ένα μπλοκ ενεργοποίησης μπορεί να αποτελείται από ένα είδος ερεθίσματος το οποίο διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα ή από πολλά παρόμοια ερεθίσματα εναλλασσόμενα με γρήγορο ρυθμό. Η χρονική διάρκεια του κάθε μπλοκ ποικίλλει και εξαρτάται από τον τύπο του ερεθίσματος, με το πιο συχνό εύρος να είναι 15-30 δευτερόλεπτα, αν και κάποιοι ερευνητές προτείνουν βέλτιστο μήκος 15 δευτερολέπτων [60].

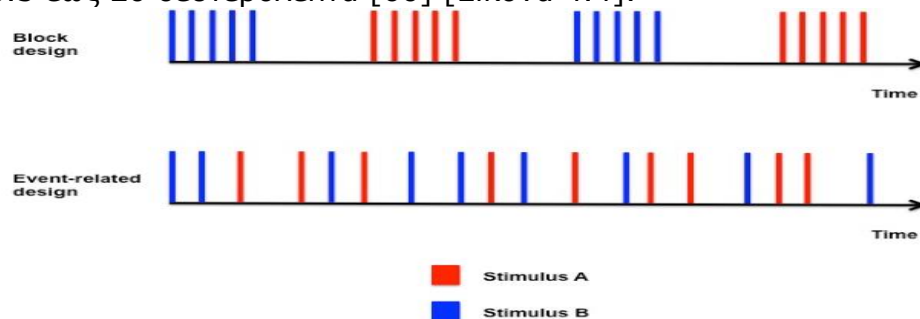


Εικόνα 4.3 Σχεδιασμός μπλοκ με ένα μπλοκ ερεθίσματος (Task) ακολουθούμενο από ένα μπλοκ ηρεμίας (Rest)

Ο σχεδιασμός σε μπλοκ προσφέρει υψηλό σηματοθορυβικό λόγο (SNR), αυξημένη στατιστική ισχύ, BOLD σήμα υψηλού πλάτους και ευρωστία (robustness) των αποτελεσμάτων [63]. Ωστόσο, δεν επιτρέπει την καλή εκτίμηση της αιμοδυναμικής απόκρισης για ένα απλό ερέθισμα, διότι το ερέθισμα παρουσιάζεται με γρήγορο ρυθμό, με αποτέλεσμα οι αντιδράσεις να επικαλύπτονται. Επίσης, όταν η χρονική διάρκεια του κάθε μπλοκ είναι μεγάλη και το ερέθισμα εντός του κάθε μπλοκ είναι μοναδικό, η ταχεία εξοικείωση του ασθενούς στο ερέθισμα μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα [64].

Σχεδιασμός σε γεγονότα

Ο σχεδιασμός σε γεγονότα χρησιμοποιείται για να μελετηθεί η σύνδεση μεταξύ εγκεφαλικής λειτουργίας και ερεθισμάτων, τα οποία παρουσιάζονται τυχαία και όχι υπό τη μορφή μπλοκ. Έχουν διάρκεια περίπου 0.5-8 δευτερόλεπτα και διαχωρίζονται χρονικά μεταξύ τους με το μεσο-διάστημα (Inter-Stimulus Interval, ISI), το οποίο κυμαίνεται συνήθως από 0.5 έως 20 δευτερόλεπτα [60] [Εικόνα 4.4].



Εικόνα 4.4 Α) Σχεδιασμός "AB μπλοκ" με ένα μπλοκ ερεθίσματος A (Stimulus A) ακολουθούμενο από ένα μπλοκ ερεθίσματος B (stimulus B), Β) Σχεδιασμός σε γεγονότα, όπου η αλληλουχία κάθε ερεθίσματος είναι τυχαία

Ο σχεδιασμός σε γεγονότα διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από διαφορετικά εύρη του μεσο-διαστήματος.

Η πρώτη κατηγορία είναι ο βραδύς σχεδιασμός σε γεγονότα (Slow event-related design), όπου τα μεμονωμένα ερεθίσματα είναι καλά διαχωρισμένα στο χρόνο (συνήθως πάνω από 15 δευτερόλεπτα), γεγονός που αποτρέπει την αλληλοεπικάλυψη των διαδοχικών αιμοδυναμικών αποκρίσεων και παρέχει εύρωστη στατιστική ανάλυση [64].

Η δεύτερη κατηγορία είναι ο ταχύς σχεδιασμός σε γεγονότα (Rapid event-related design), όπου τα ερεθίσματα τοποθετούνται κοντά μεταξύ τους στον άξονα του χρόνου (το μεσο-διάστημα είναι μικρότερο από τη διάρκεια της αιμοδυναμικής απόκρισης που έχει παραχθεί από το προηγούμενο ερέθισμα), με αποτέλεσμα την αλληλοεπικάλυψη των αιμοδυναμικών τους αποκρίσεων. Αυτός ο τύπος σχεδιασμού, επιτρέπει την εφαρμογή περισσότερων ερεθισμάτων στη μονάδα του χρόνου, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη στατιστική ισχύ και μειωμένη προβλεπτική ικανότητα των ασθενών. Με τον όρο προβλεπτική ικανότητα εννοείται η ικανότητα των ασθενών να προβλέπουν πότε θα έρθει το επόμενο ερέθισμα και τι ερέθισμα θα είναι αυτό. Ωστόσο, χάνεται η ικανότητα υπολογισμού της μορφής της αιμοδυναμικής απόκρισης για το κάθε ερέθισμα [64].

Συνολικά, ο συνδυασμός της ευελιξίας των ερεθισμάτων και της μη εξοικείωσης των ασθενών με τα ερεθίσματα, καθιστούν το σχεδιασμό σε γεγονότα κατάλληλο για την ανίχνευση παροδικών μεταβολών της αιμοδυναμικής απόκρισης και τη μελέτη απρόβλεπτων ερεθισμάτων. Ωστόσο, ο σχεδιασμός αυτός περιλαμβάνει μία πιο πολύπλοκη διαδικασία σχεδιασμού του πειράματος και περίπλοκη ανάλυση των δεδομένων, ενώ ταυτόχρονα χαρακτηρίζεται από μειωμένο σηματοθορυβικό λόγο (SNR).

Μικτός σχεδιασμός

Ο μικτός σχεδιασμός (Mixed Design) αποτελεί συνδυασμό του σχεδιασμού σε μπλοκ και του σχεδιασμού σε γεγονότα και παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις παρατεταμένες (λόγω του σχεδιασμού σε μπλοκ) και τις παροδικές (λόγω του σχεδιασμού σε γεγονότα) εγκεφαλικές

ενεργοποιήσεις κατά τη διάρκεια των ερεθισμάτων. Ωστόσο, περιλαμβάνει περισσότερες υποθέσεις από τους άλλους σχεδιασμούς, ενώ χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη ικανότητα εκτίμησης της αιμοδυναμικής απόκρισης και μειωμένη στατιστική ισχύ του παρατεταμένου σήματος [64].

Σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας

Ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας αποτελεί τον πιο απλό σχεδιασμό στην fMRI και τον πιο πρόσφατο. Οι ασθενείς δεν εκτελούν καμία δραστηριότητα και δεν υποβάλλονται σε κανένα ερέθισμα. Κατά τη λήψη των δεδομένων, παράγονται σταθερά λειτουργικά μοτίβα, γνωστά ως **Δίκτυα Κατάστασης Ηρεμίας (Resting State Networks, RSNs)** [60]. Ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας έχει διαδοθεί ευρέως τα τελευταία χρόνια, καθώς έχει αποδειχθεί πως τα σήματα που παράγονται, σχετίζονται με τη λειτουργική συσχέτιση και την εν γένει λειτουργική σύνδεση των περιοχών του εγκεφάλου.

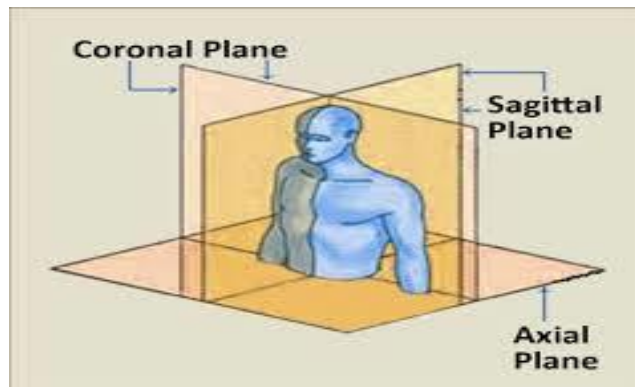
Οι συνθήκες ηρεμίας του ασθενούς και η διάρκεια της λήψης έχουν σημαντική επίδραση στα παραγόμενα λειτουργικά σήματα. Ο πιο παραδοσιακός σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας συνίσταται στην καθοδήγηση των ασθενών να διατηρούν τα μάτια τους κλειστά, να μην σκέφτονται τίποτα συγκεκριμένο και να είναι σε πλήρη συναίσθηση καθ'όλη τη διάρκεια της λήψης. Εναλλακτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη διατήρηση των ματιών ανοικτά ή τη σταθεροποίηση των ματιών σε ένα αντικείμενο εντός του οπτικού πεδίου του ασθενούς, όπως για παράδειγμα ένας σταυρός. Η καταλληλότερη προσέγγιση εξαρτάται από το σκοπό της έρευνας. Εάν η αξιοπιστία και η συνοχή είναι τα χαρακτηριστικά που ενδιαφέρουν τον ερευνητή, τότε προτιμότερη είναι η κατάσταση σταθεροποίησης των ματιών. Επίσης, εάν το ενδιαφέρον είναι στη λήψη μεγαλύτερης ισχύος λειτουργικής συνδεσιμότητας (Functional Connectivity, FC), τα μάτια θα πρέπει να παραμένουν ανοικτά, είτε σταθεροποιημένα είτε όχι [60],[64].

Περιορισμοί της μεθόδου αποτελούν ο χαμηλός σηματοθορυβικός λόγος (SNR) και η ευαισθησία στο θόρυβο λόγω φυσιολογίας, όπως ο θόρυβος που παράγεται από τους παλμούς της καρδιάς, την κίνηση του κεφαλιού και την αναπνοή.

4.3 Συστήματα συντεταγμένων και χώροι εικόνας

Στις MRI εικόνες χρησιμοποιούνται κυρίως δύο συστήματα συντεταγμένων. Το πρώτο είναι το ανατομικό σύστημα συντεταγμένων, το οποίο αποτελείται από τρία επίπεδα: α) το εγκάρσιο (Axial) επίπεδο, το οποίο είναι παράλληλο με το έδαφος και χωρίζει το κεφάλι (Superior) από τα πόδια (Inferior), β) το στεφανιαίο (Coronal) επίπεδο, το οποίο είναι κάθετο στο έδαφος και χωρίζει το μπροστά (Anterior) από το πίσω (Posterior) και γ) το οβελιαίο (Sagittal) επίπεδο, το οποίο χωρίζει το δεξιά (Left) από το αριστερά (Right) [65] [Εικόνα 4.5].

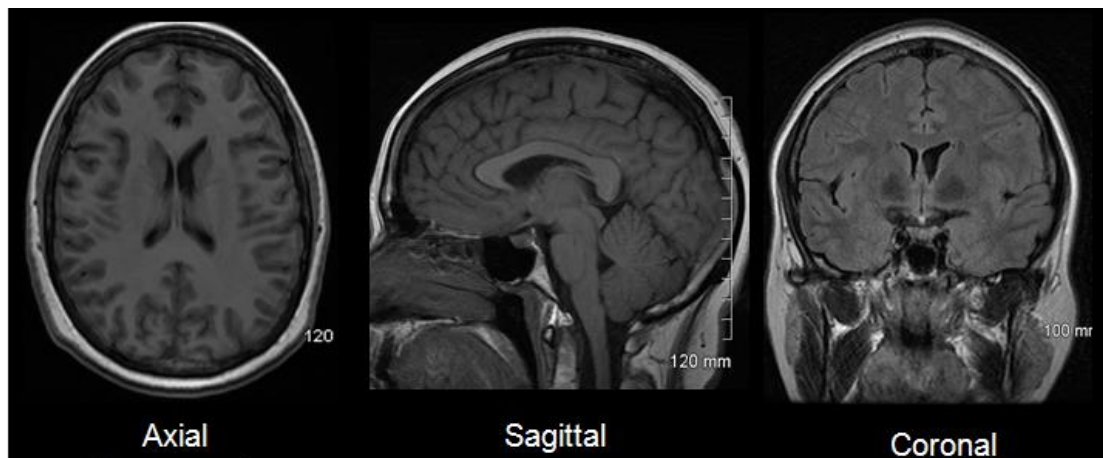
Το δεύτερο σύστημα συντεταγμένων είναι το καρτεσιανό, όπου από σύμβαση ο x-άξονας αντιπροσωπεύει το δεξιά-αριστερά (Left-Right), ο y-



Εικόνα 4.5 Το εγκάρσιο (Axial), το στεφανιαίο (Coronal) και το οβελιαίο (Sagittal) επίπεδο

άξονας το μπροστά-πίσω (Anterior-Posterior) και ο z-άξονας αντιπροσωπεύει το πάνω-κάτω (Superior-Inferior) [65] [Εικόνα 4.6].

Ο χώρος, στον οποίο μία εικόνα έχει μόλις ληφθεί από την MRI ή fMRI σάρωση ονομάζεται φυσικός χώρος (Native Space). Για τις MRI εικόνες ο φυσικός χώρος ονομάζεται επίσης και δομικός χώρος (Structural Space), ενώ για τις fMRI λειτουργικός χώρος (Functional Space). Επιπλέον, δεδομένου ότι ο εγκέφαλος κάθε ατόμου είναι διαφορετικός και επειδή ο εγκέφαλος κάθε ανθρώπου παρουσιάζει χωρικές μεταβολές από τη μία σάρωση στην άλλη, έχει καθιερωθεί ένας ακόμη χώρος, ο χώρος αναφοράς (Standard Space), στον οποίο ανάγονται όλες οι σαρώσεις, προκειμένου να καταστεί εφικτή η στατιστική ανάλυση.



Εικόνα 4.6 Ο εγκέφαλος στα τρία επίπεδα. Ο x-άξονας είναι ο οριζόντιος άξονας του axial και του coronal επιπέδου, ο γ-άξονας είναι ο οριζόντιος άξονας του sagittal επιπέδου και ο κάθετος άξονας του axial επιπέδου και ο z-άξονας είναι ο κάθετος άξονας του coronal και του sagittal επιπέδου

Οι πιο γνωστοί χώροι αναφοράς είναι ο χώρος Talairach και ο χώρος MNI (Montreal Neurological Institute). Ο χώρος Talairach βασίζεται στον εγκέφαλο ενός μεμονωμένου ατόμου και η αρχή των αξόνων αντιστοιχεί στη γραμμή Anterior Commissure-Posterior Commissure (AC-PC). Αντιθέτως, ο χώρος MNI βασίζεται σε ένα μέσο όρο σαρώσεων T1-σταθμισμένων εικόνων 152 υγιών ατόμων και ο εγκέφαλος παρουσιάζεται να είναι συμμετρικός ανάμεσα στα δύο ημισφαιρία, γεγονός που δεν ισχύει στην πραγματικότητα, αλλά ευνοεί την καλύτερη απεικόνιση των ενεργοποιήσεων. Τα τελευταία χρόνια ο χώρος MNI έχει καθιερωθεί στον τομέα της νευροαπεικόνισης έναντι του χώρου Talairach [60],[66].

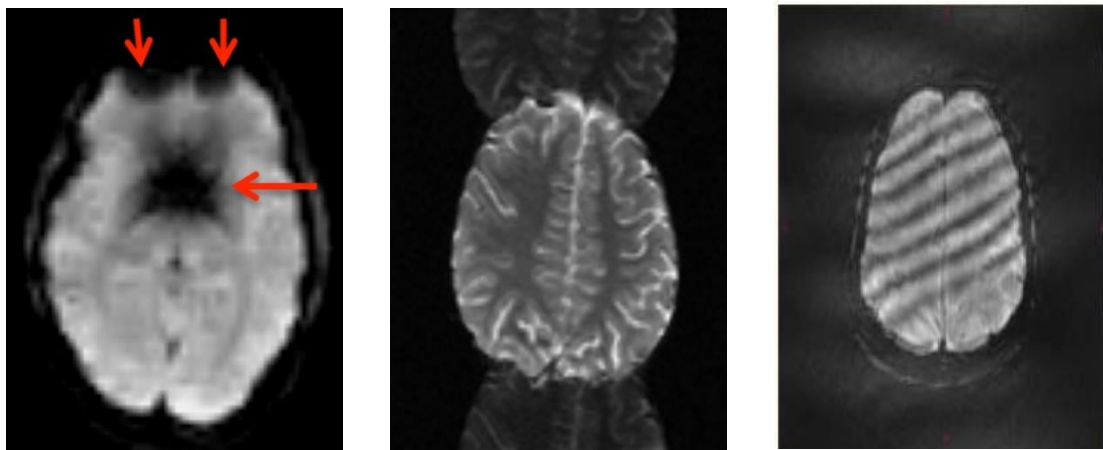
Τέλος, ο εντοπισμός συγκεκριμένων ανατομικών χαρακτηριστικών στο χώρο των συντεταγμένων και η συσχέτιση των λειτουργικών αποτελεσμάτων με προσδιορισμένες ανατομικές περιοχές, πραγματοποιείται με τη βοήθεια των ατλάντων (Atlases). Οι πιο γνωστοί άτλαντες είναι ο άτλας Talairach, ο άτλας Harvard-Oxford, ο Automated Anatomical Labelling (AAL) και ο Desikan-Killiany [60].

4.4 Προ-επεξεργασία fMRI

Όπως στο EEG, έτσι και στην fMRI τα τεχνικά σφάλματα, τα οποία οφείλονται τόσο στο σαρωτή όσο και στον ίδιο τον ασθενή, μειώνουν την ποιότητα του σήματος και καθιστούν την ανάλυση των δεδομένων πιο δύσκολη και απαιτητική. Προκειμένου να περιοριστεί ή και να μηδενιστεί η επιρροή αυτών των σφαλμάτων, αλλά και να είναι έγκυρη και επιτυχής η στατιστική ανάλυση των δεδομένων, απαιτείται ένα πλήθος διαδικασιών προ-επεξεργασίας.

Θόρυβος από το σαρωτή

Τα τεχνικά σφάλματα που σχετίζονται με το σαρωτή, όπως ο θόρυβος λόγω της θερμικής κίνησης των ηλεκτρονίων στο σύστημα, η δημιουργία υψηλοσυχνοτικών αιχμών (High-Frequency Spikes) [Εικόνα 4.7], οι χαμηλοσυχνοτικές μετατοπίσεις (Slow Drifts) και οι ραδιοσυχνοτικές (RF) παρεμβολές επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα των fMRI εικόνων και δυσχεραίνουν αισθητά την ανάλυσή τους. Εάν η επίδραση αυτών των φαινομένων είναι έντονη στα δεδομένα, τότε αυτά τα είδη θορύβου δεν μπορούν να αντιστραφούν από την επεξεργασία τους και η σάρωση πρέπει να επαναληφθεί από την αρχή [60].



Εικόνα 4.7 A) Το φαινόμενο *Signal Dropout* (αριστερά), B) Το φαινόμενο της αναδίπλωσης (*Ghosting*) (μεσαία) και Γ) Υψίσυχνες αιχμές (*Spikes*) (δεξιά)

Η αναδίπλωση της εικόνας (*Ghosting*), εμφανίζεται κυρίως στην κατεύθυνση κωδικοποίησης φάσης και δημιουργείται επειδή οι γραμμές του *k-space* συμπληρώνονται με διαφορά φάσης μεταξύ τους [Εικόνα 4.7]. Η επιρροή αυτού του φαινομένου μπορεί να περιοριστεί με την εφαρμογή διόρθωσης φάσης σε δύο διαστάσεις (*Two-Dimensional Phase Correction*), ωστόσο εάν παρατηρηθεί στα δεδομένα, η σάρωση πρέπει, και σε αυτήν την περίπτωση, να επαναληφθεί από την αρχή [60].

Τέλος, μία ακόμη μορφή θορύβου από το σαρωτή είναι οι διακοπές του σήματος (Signal Dropouts), οι οποίες δημιουργούνται κοντά στις κοιλότητες όπου κυκλοφορεί αέρας (κυρίως στο μετωπιαίο και κροταφικό λοβό), λόγω των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου, με αποτέλεσμα την αλλοίωση του σήματος [Εικόνα 4.7]. Η επιλογή ενός κατάλληλου χρόνου ηχούς (TE), ώστε το TE να ισούται με το χρόνο $T2^*$ του ιστού ενδιαφέροντος δύναται να βελτιώσει την αντίθεση BOLD και να μειώσει την επίδραση του φαινομένου. Η εμφάνιση του θορύβου αυτού, ωστόσο, πραγματοποιείται πάντα και μπορεί να διορθωθεί με τεχνικές επεξεργασίας, δίχως όμως να είναι δυνατός ο διαχωρισμός του σήματος σε αυτά τα σημεία. Εάν, ωστόσο, το φαινόμενο αυτό είναι έντονο, η σάρωση πρέπει να επαναληφθεί [60].

Διόρθωση χρόνου τομών

Ο τυπικός χρόνος λήψης (TR) ενός volume εγκεφάλου στην fMRI, κυμαίνεται από 2 έως 3 δευτερόλεπτα. Όπως και στις υπόλοιπες λήψεις MRI, στην fMRI η κάθε τομή λαμβάνεται σε ελάχιστα διαφορετική χρονική στιγμή, με αποτέλεσμα να υπάρχει μία καθυστέρηση μεταξύ του πραγματικού και του υποτιθέμενου χρόνου λήψης, η οποία μπορεί να μειώσει την ικανότητα διάκρισης των λεπτομερειών της εικόνας κατά την ανάλυση. Η διόρθωση του χρόνου τομών (Slice-Timing Correction) προσαρμόζει τις χρονοσειρές των δεδομένων των voxel κάθε τομής, εισάγοντας σε αυτές καθυστέρηση ή προήγηση μέσω της διαδικασίας της παρεμβολής (interpolation), με στόχο να ταιριάξουν χρονικά με την πρώτη τομή ή με μία τομή αναφοράς. Ωστόσο, με την εισαγωγή καθυστερήσεων και προηγήσεων, ο θόρυβος του κάθε voxel επηρεάζει και άλλες χρονικές στιγμές. Στην πράξη, η διόρθωση αυτού του θορύβου δεν είναι τέλεια καθώς αλληλοεπηρεάζεται από την εφαρμογή της διόρθωσης κίνησης και το τελικό αποτέλεσμα συνεχίζει να έχει διαφοροποιήσεις στον πραγματικό χρόνο λήψης και σε αυτόν που υποθέτουμε. Γι'αυτό το λόγο δεν πραγματοποιείται, προκειμένου να αποφευχθεί η εισαγωγή μη απαραίτητων παρεμβολών στο σήμα [60],[67].

Διόρθωση κίνησης

Η μεγαλύτερη πηγή θορύβου σε μία fMRI λήψη είναι η κίνηση. Η κίνηση της κεφαλής, ο καρδιακός παλμός και ο αναπνευστικός κύκλος εισάγουν σημαντικά τεχνικά σφάλματα στο σήμα, τα οποία απαιτείται να απομακρυνθούν προκειμένου να καταστεί εφικτή η επεξεργασία των δεδομένων.

Η κίνηση της κεφαλής έχει ως αποτέλεσμα την απόκλιση της χωρικής αντιστοιχίας μεταξύ των voxels και των ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου. Η πιο συνηθισμένη τεχνική που χρησιμοποιείται για τη διόρθωση αυτής της κίνησης, είναι η ευθυγράμμιση κάθε volume με ένα volume αναφοράς. Το volume αναφοράς συνήθως επιλέγεται να είναι το μεσαίο volume της λήψης, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες επιλέγεται το πρώτο ή το τελευταίο volume ή το volume το οποίο, μέσω αλγοριθμικού υπολογισμού, εισάγει τις λιγότερες παρεμβολές στο σήμα. Η ευθυγράμμιση πραγματοποιείται μέσω μετασχηματισμών στερεού σώματος (Rigid Body Transformations), δηλαδή μέσω μεταφορικών και περιστροφικών κινήσεων και στους τρεις άξονες. Μόλις η ευθυγράμμιση ολοκληρωθεί, τα δεδομένα

παρεμβάλλονται (Interpolate), συνήθως, μέσω μη-γραμμικής παρεμβολής, καθώς η γραμμική μπορεί να εισάγει λάθη σε αυτά [60],[68].

Σε αρκετές περιπτώσεις, παρά τη διόρθωση της μετακίνησης του εγκεφάλου μέσα στο πεδίο λήψης, παρατηρείται πως τα σήματα παραμένουν επηρρεασμένα παρουσιάζοντας αυτοσυσχετίσεις (Autocorrelations). Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται οι μεταβλητές μη-ενδιαφέροντος (Nuisance Regressors) στο γενικό γραμμικό μοντέλο (GLM), το οποίο θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο. Οι μεταβλητές μη-ενδιαφέροντος είναι οι παράμετροι της κίνησης, οι οποίες υπολογίζονται κατά το στάδιο της ευθυγράμμισης. Επίσης, ως μεταβλητές μη-ενδιαφέροντος, δύνανται να εισαχθούν και οι χρονικές παράγωγοι των παραμέτρων κίνησης, προσφέροντας μεγαλύτερη ευρωστία.

Επιπλέον, ένα μέτρο το οποίο χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της κίνησης της κεφαλής κάθε volume σε σχέση το προηγούμενό του, είναι η μετατόπιση καρτέ (Framewise Displacement, FD), η οποία ορίζεται ως το άθροισμα των απόλυτων τιμών των παραγώγων των έξι παραμέτρων της ευθυγράμμισης (τρεις περιστροφικές και τρεις μεταφορικές) και δίνεται από τον τύπο:

$$FD_i = |\Delta d_{ix}| + |\Delta d_{iy}| + |\Delta d_{iz}| + |\Delta \alpha_i| + |\Delta \beta_i| + |\Delta \gamma_i|, \text{ όπου}$$

$$\Delta d_{ix} = d_{(i-1)x} - d_{ix}$$

Τυπικές τιμές της μετατόπισης καρτέ για κίνηση που μπορεί να διορθωθεί από την ανάλυση είναι <2mm [69].

Χωρική εξομάλυνση

Η χωρική εξομάλυνση-φιλτράρισμα (Spatial Smoothing-Filtering), χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση των υψηλών συχνοτήτων και την ενίσχυση των χαμηλών, με αποτέλεσμα τη θόλωση των «αιχμηρών» ακμών της εικόνας. Η τυπική διαδικασία χωρικής εξομάλυνσης είναι η συνέλιξη της fMRI εικόνας με ένα Γκαουσιανό πυρήνα-φίλτρο (Kernel) συγκεκριμένου πλάτους. Το πλάτος του Γκαουσιανού πυρήνα καθορίζει το ποσοστό εξομάλυνσης των δεδομένων και χαρακτηρίζεται από το πλήρες πλάτος στη μέση τιμή του μεγίστου (Full Width at Half Maximum, FWHM). Η τιμή του FWHM ορίζει το ποσοστό της εξομάλυνσης, με τη βέλτιστη τιμή του να εξαρτάται από τις παραμέτρους και το θόρυβο της κάθε λήψης. Τυπικές τιμές εξομάλυνσης για σύγχρονες λήψεις είναι περίπου 3-8mm [60].

Η χωρική εξομάλυνση αυξάνει το σηματοθορυβικό λόγο (SNR) και την αποτελεσματικότητα της στατιστικής ανάλυσης, παρέχοντας καλύτερη προσαρμογή στις υποθέσεις των στατιστικών μοντέλων και μειώνοντας παράλληλα τις ανατομικές διαφορές. Από την άλλη πλευρά, ενδέχεται να εξομαλύνει τις κορυφές ενεργοποίησης και να απομακρύνει μικρές αλλά σημαντικές τοπικές ενεργοποιήσεις ανάλογα με τις επιλεγμένες παραμέτρους του φίλτρου [60].

Εναλλακτικές προσεγγίσεις εξομάλυνσης είναι η χρήση πυρήνων μεταβλητού πλάτους, η προσαρμοστική εξομάλυνση (Adaptive Smoothing) και οι μετασχηματισμοί Wavelet.

Χρονικό φιλτράρισμα

Το χρονικό φιλτράρισμα (Temporal Filtering) εκτελείται με σκοπό το διαχωρισμό των διαφορετικών συχνοτήτων του σήματος και την απομάκρυνση των συχνοτήτων που σχετίζονται με θόρυβο, αυξάνοντας το σηματοθορυβικό λόγο (SNR) του σήματος. Οι χρονοσειρές των fMRI δεδομένων παρουσιάζουν συχνά χαμηλοσυχνοτικές μετατοπίσεις ($<0.01\text{Hz}$), καρδιακές ($0.6-1.2\text{Hz}$) και αναπνευστικές ($0.1-0.5\text{Hz}$) παρεμβολές, μειώνοντας τη στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων [60].

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φίλτρα στις λήψεις fMRI με ερέθισμα (Task-Based fMRI) είναι τα υπεραπλά φίλτρα, τα οποία χρησιμοποιούν συχνότητες αποκοπής τουλάχιστον δύο φορές μεγαλύτερες από τη θεμελιώδη συχνότητα του ερεθίσματος (το διάστημα μεταξύ ενός ερεθίσματος και του επόμενου). Στην fMRI σε κατάσταση ηρεμίας, εφαρμόζονται ζωνοπερατά φίλτρα ($0.01-0.08\text{Hz}$), καθώς οι BOLD διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας ($<0.1\text{Hz}$) αντανakλούν την αυθόρμητη νευρωνική δραστηριότητα και δεν πρέπει να απομακρυνθούν. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί πως και τα σήματα υψηλότερων συχνοτήτων ($>0.1\text{Hz}$) παρουσιάζουν κάποια λειτουργική σημασία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την εφαρμογή ζωνοπερατών φίλτρων με άνω συχνότητα αποκοπής μεγαλύτερης του 0.1Hz , ανάλογα με το φάσμα των δεδομένων και το είδος της ανάλυσης [60].

Εναλλακτικές προσεγγίσεις για το χρονικό φιλτράρισμα είναι τα προσαρμοστικά φίλτρα (Adaptive Filters), το διμερές φιλτράρισμα (Bilateral Filtering) και το πολλαπλό φιλτράρισμα (Multifiltering).

Εξαγωγή εγκεφάλου

Η εξαγωγή του εγκεφάλου (Brain Extraction) αφορά την αφαίρεση από την εικόνα, των ιστών που δεν ανήκουν στον εγκέφαλο. Στην fMRI εικόνα η εξαγωγή του εγκεφάλου πραγματοποιείται μέσω της αφαίρεσης των ακίνητων οστών του κρανίου, τα οποία χαρακτηρίζονται από μεγάλη φωτεινότητα σε σχέση με τον εγκέφαλο σε μία λήψη T2*. Όσον αφορά την εξαγωγή του εγκεφάλου σε μία ανατομική εικόνα (T1-σταθμισμένη), η διαδικασία είναι πιο περίπλοκη και απαιτητική. Το τελικό αποτέλεσμα και στις δύο περιπτώσεις, είναι η απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους των μη-εγκεφαλικών ιστών και η ακέραια διατήρηση του εγκεφάλου [70].

Άλλες πηγές θορύβου

Ο θόρυβος λόγω της καρδιακής λειτουργίας και της αναπνοής του ασθενούς επιβαρύνει, επίσης, τα fMRI δεδομένα. Οι διακυμάνσεις του θορύβου, λόγω της περιοδικότητάς τους, αναδιπλώνονται (Aliased) με τα νευρωνικά σήματα χαμηλών συχνοτήτων και θεωρούνται λανθασμένως σήματα νευρωνικής δραστηριότητας. Η απομάκρυνση αυτών των σφαλμάτων πραγματοποιείται με τη χρήση ζωνοαπερατών (Band-Stop) φίλτρων, δυναμικού αναδρομικού φιλτραρίσματος και ανάλυσης ανεξαρτήτων συνιστωσών (ICA). Ακόμη, αντίστοιχα με το κομμάτι της κίνησης της κεφαλής, η εισαγωγή μεταβλητών μη-ενδιαφέροντος στο γενικό γραμμικό μοντέλο, οι οποίες μοντελοποιούν τις καρδιακές και αναπνευστικές παραμέτρους, δύναται να απομακρύνουν επιτυχώς αυτό το θόρυβο μειώνοντας, ωστόσο, τη στατιστική ισχύ [60].

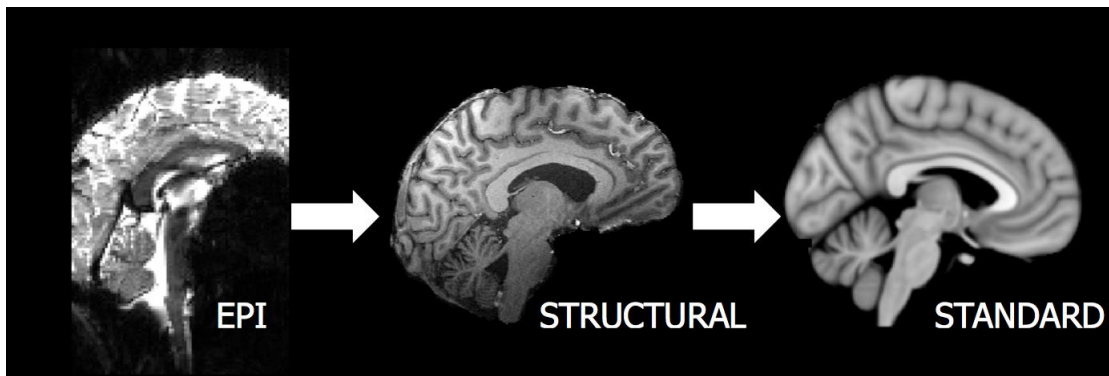
4.5 Χωρικοί μετασχηματισμοί

Η μετάβαση των εικόνων από το φυσικό τους χώρο σε κάποιον άλλον χώρο (Space) ονομάζεται ευθυγράμμιση (Registration) και βασίζεται στη βελτιστοποίηση συναρτήσεων κόστους, οι οποίες μεγιστοποιούν τις ομοιότητες μεταξύ δύο εικόνων εφαρμόζοντας χωρικούς μετασχηματισμούς και στους τρεις άξονες. Η ευθυγράμμιση της εικόνας από το λειτουργικό χώρο στο χώρο αναφοράς μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε απευθείας με μέθοδο ενός σταδίου, η οποίας συνήθως δεν έχει άρτια αποτελέσματα, είτε αρχικά με την ευθυγράμμιση στο δομικό χώρο και από εκεί στο χώρο αναφοράς [Εικόνα 4.8].

Οι χωρικοί μετασχηματισμοί διακρίνονται σε γραμμικούς και μη-γραμμικούς [60].

Οι γραμμικοί χωρικοί μετασχηματισμοί είναι ο μετασχηματισμός στερεού σώματος (Rigid Body) με 6 βαθμούς ελευθερίας (3 μεταφορικοί και 3 περιστροφικοί), ο ολικής κλίμακας μετασχηματισμός (Global Scaling) με 7 βαθμούς ελευθερίας και ο αφινικός μετασχηματισμός (Affine) με 12 βαθμούς ελευθερίας (3 μεταφορικοί, 3 περιστροφικοί, 3 κλιμακωτοί και 3 στρέβλωσης).

Σε κάποιες περιπτώσεις, ωστόσο, οι γραμμικοί μετασχηματισμοί δεν είναι αρκετοί ώστε να επιτύχουν άρτια και ομαλή ευθυγράμμιση, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται ο μη-γραμμικός μετασχηματισμός, ο οποίος χαρακτηρίζεται από άπειρους βαθμούς ελευθερίας και δίνει τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα εισάγοντας, ωστόσο, το μεγαλύτερο βαθμό παρεμβολών.



Εικόνα 4.8 Η ευθυγράμμιση (Registration) από το λειτουργικό χώρο (EPI), στο δομικό χώρο (structural space) και στο χώρο αναφοράς (standard space)

Επιπλέον, αρκετά συχνή είναι η συνδυαστική χρήση των γραμμικών και του μη-γραμμικού μετασχηματισμού, όπου οι γραμμικοί μετασχηματισμοί χρησιμοποιούνται για την αρχικοποίηση των παραμέτρων του μη-γραμμικού [60].

Αξίζει να αναφερθεί πως, μία μέθοδος, η οποία χρησιμοποιείται στην ευθυγράμμιση των εικόνων από το λειτουργικό στο δομικό χώρο και έχει αποδεδειγμένα άρτια αποτελέσματα είναι η BBR (Boundary Based Registration). Η μέθοδος αυτή βασίζεται στον εντοπισμό των ορίων της λευκής ουσίας προκειμένου να επιτευχθεί η ευθυγράμμιση. Αρχικά, πραγματοποιεί ένα μετασχηματισμό στερεού σώματος και στη συνέχεια, δειγματοληπτεί σε απόσταση 2mm από τα όρια της λευκής ουσίας. Οι δειγματοληπτημένες τιμές εισάγονται σε μία συνάρτηση κόστους και η βελτιστοποίησή αυτή παράγει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

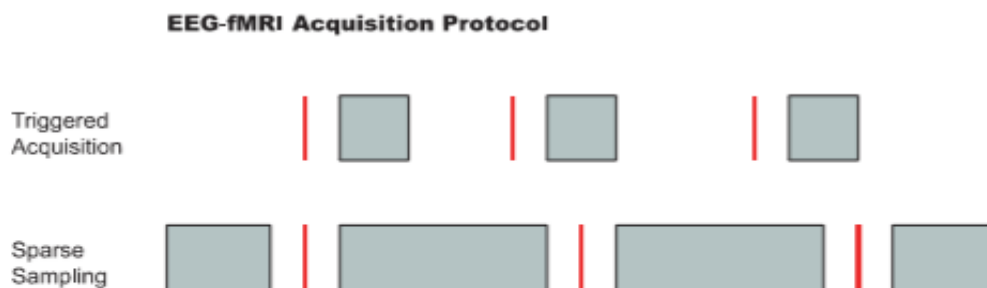
Συμπληρωματικές τεχνικές οι οποίες αφαιρούν τις μη-εγκεφαλικές περιοχές από την ανάλυση, όπως η εξαγωγή του εγκεφάλου και η εφαρμογή μασκών (Masking), βελτιώνουν επίσης το αποτέλεσμα της ευθυγράμμισης [60].

4.6 EEG – fMRI

Η ταυτόχρονη καταγραφή EEG – fMRI είναι μία μέθοδος που βρίσκεται ακόμα υπό ανάπτυξη. Στόχος της είναι η μελέτη της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου και των αιμοδυναμικών μεταβολών που πραγματοποιούνται ταυτόχρονα στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της λήψης. Το EEG στο τριχωτό της κεφαλής καταγράφει τα μετασυναπτικά δυναμικά του εγκεφαλικού φλοιού, ενώ η fMRI ανιχνεύει τις αιμοδυναμικές μεταβολές σε όλο τον εγκέφαλο μέσω της BOLD αντίθεσης. Το EEG – fMRI αξιοποιεί την υψηλή χρονική διακριτική ικανότητα του EEG και την υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα της fMRI και χρησιμοποιείται κυρίως στη μελέτη της επιληψίας, των προκλητών δυναμικών και της κατάστασης ηρεμίας [22],[71].

Η πρώτη εφαρμογή EEG – fMRI πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με επιληψία. Στην πρώτη καταγραφή χρησιμοποιήθηκε μία μέθοδος λήψης δεδομένων κατά διαστήματα (Interleaved Data Acquisition Scheme), όπου μία σειρά EPI εικόνων λαμβανόταν λίγα δευτερόλεπτα μετά την παρατήρηση μεσοκρισικής εκκένωσης (Interictal Discharge) στο EEG [Εικόνα 4.9]. Η καθυστέρηση της πυροδότησης επιλέχθηκε κατάλληλα ώστε να ληφθούν εικόνες στην κορυφή της αιμοδυναμικής απόκρισης (Spike-related hemodynamic response), με αποτέλεσμα τη λήψη ενός συνόλου εικόνων μετά-αιχμής (Post-spike Image Set). Η τεχνική αυτή ονομάστηκε fMRI πυροδότησης αιχμής (Spike-Triggering fMRI), ωστόσο είχε αρκετά μειονεκτήματα, όπως την ανάγκη ενός άρτια εκπαιδευμένου ερευνητή, για τη γρήγορη αναγνώριση των γεγονότων ενδιαφέροντος, τη μειωμένη στατιστική ισχύ, λόγω της λήψης fMRI εικόνων για περιορισμένο χρονικό διάστημα και τη μειωμένη ισχύ ανίχνευσης, λόγω της μη-συνεχόμενης δειγματοληψίας του MR σήματος. Ως αποτέλεσμα, η τεχνική αυτή δε χρησιμοποιείται πλέον [22].

Μία εναλλακτική τεχνική της λήψης κατά διαστήματα είναι το κατά διαστήματα περιοδικό EEG – fMRI (Interleaved Periodic EEG – fMRI), το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως για τη μελέτη των προκλητών δυναμικών και



Εικόνα 4.9 Τα EEG γεγονότα συμβολίζονται με τις κάθετες κόκκινες γραμμές, ενώ η περίοδος λήψης της fMRI συμβολίζεται με τα γκρι τεράγωνα και ορθογώνια. Α) fMRI πυροδότησης αιχμής (Triggered Acquisition), Β) Κατά διαστήματα περιοδικό fMRI (Sparse Sampling), Γ) Συνεχής Σάρωση (Continuous Sampling)

της αυθόρμητης δραστηριότητας, όπως ο άλφα ρυθμός [Εικόνα 4.9]. Επιλέγοντας μεγάλο χρόνο επανάληψης (TR) και λαμβάνοντας μερικές ισαπέχουσες τομές εντός του κάθε TR (π.χ. 6 τομές εντός ενός TR 4 δευτερολέπτων), καταγράφεται καθαρό EEG σήμα σε κάθε περίοδο. Εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί η λήψη μεγάλης διάρκειας fMRI, όπως για παράδειγμα 30 δευτερολέπτων, ακολουθούμενη από μία ίση περίοδο, κατά την οποία λαμβάνεται μόνο EEG σήμα. Αυτή η προσέγγιση είναι κατάλληλη για τη μελέτη βραδέως μεταβαλλόμενων φαινομένων, όπως αυτά του ύπνου. Αν και η στατιστική ισχύς του κατά διαστήματα περιοδικού EEG – fMRI είναι αυξημένη σε σχέση με την τεχνική πυροδότησης αιχμής, εξακολουθούν να υπάρχουν προβλήματα δειγματοληψίας και μειωμένης αποδοτικότητας της μεθόδου, λόγω της λήψης λιγότερων τομών σε σχέση με τη συμβατική fMRI [22].

Με τη βελτιστοποίηση των αλγορίθμων απομάκρυνσης των θορύβων του μαγνητικού τομογράφου από το EEG, η συνεχής σάρωση (Continuous Scanning), δηλαδή η μη διακοπτόμενη λήψη των fMRI εικόνων είναι η προτιμώμενη επιλογή στην πλειοψηφία των ερευνών [Εικόνα 4.9]. Λαμβάνοντας το μέγιστο αριθμό δεδομένων στη μονάδα του χρόνου, η στατιστική ισχύς, η ισχύς ανίχνευσης μεσοκρυσικών κυματομορφών στο EEG και η ποιότητα της δειγματοληψίας βελτιστοποιούνται. Έρευνες έχουν δείξει πως η ποιότητα των EEG δεδομένων από τη συνεχή λήψη είναι εξίσου καλή με την ποιότητα του EEG στο κατά διαστήματα περιοδικό EEG – fMRI για τις χαμηλές συχνότητες (<20 Hz), επιτρέποντας τη χρήση της τεχνικής αυτής και στη μελέτη των EEG φαινομένων [22].

Πειραματικός σχεδιασμός EEG – fMRI

Ο πειραματικός σχεδιασμός στην ταυτόχρονη λήψη EEG – fMRI είναι όμοιος με τον πειραματικό σχεδιασμό της fMRI και χωρίζεται στο σχεδιασμό σε κατάσταση ηρεμίας για τη μελέτη της αυθόρμητης εγκεφαλικής δραστηριότητας και στο σχεδιασμό που βασίζεται σε ερεθίσματα (Stimulus-Driven Design), όπου το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στη μελέτη της απόκρισης του εγκεφάλου σε κάποιο συγκεκριμένο ερέθισμα [22].

4.7 Τεχνικά σφάλματα EEG-fMRI

4.7.1 Τεχνικά σφάλματα EEG

Το επίπεδο της ποιότητας των EEG δεδομένων που μπορούμε να πετύχουμε από την ταυτόχρονη λήψη του EEG και της μαγνητικής τομογραφίας, είναι ένα ζήτημα συνεχούς έρευνας, ωστόσο η μερική απώλεια της ποιότητας είναι αναπόφευκτη. Το περιβάλλον του μαγνήτη εισάγει διάφορους τύπους τεχνικών σφαλμάτων στα EEG δεδομένα, όπως σφάλματα λόγω του μαγνήτη (Gradient Artifact) και καρδιακά σφάλματα (Cardiac Pulse-Related).

Μαγνητικά Σφάλματα

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία, μέσω της τεχνικής EPI, περιλαμβάνει την εφαρμογή ταχέως μεταβαλλόμενων κλίσεων του μαγνητικού πεδίου (Magnetic Field Gradients) και RF παλμών με σκοπό τη

χωρική κωδικοποίηση του σήματος και τη διέγερση της περιστροφής αντίστοιχα. Ωστόσο, η μεταβολή του μαγνητικού πεδίου επάγει μία διαφορά δυναμικού στο σύστημα του EEG, η οποία εμφανίζεται με τη μορφή ταλαντώσεων στο σήμα.

Το πλάτος αυτών των σφαλμάτων μπορεί να ξεπεράσει το πλάτος του φυσιολογικού EEG σήματος κατά δύο τάξεις μεγέθους. Ωστόσο, η συχνότητα του σφάλματος (500-900Hz) βρίσκεται μακριά από το εύρος συχνοτήτων του EEG, με αποτέλεσμα το καθαρό σήμα και το μαγνητικό σφάλμα να διακρίνονται μέσω της φασματικής ανάλυσης. Η πολικότητα και το πλάτος του σφάλματος διαφέρουν μεταξύ των καναλιών, όμως ο χρόνος ανόδου και καθόδου του είναι ίδιος σε όλα τα κανάλια [22].

Καρδιακά Σφάλματα

Σύμφωνα με τη θεωρία του ηλεκτρομαγνητισμού, η κίνηση ενός ηλεκτρικά αγώγιμου υλικού σε στατικό μαγνητικό πεδίο οδηγεί στο φαινόμενο της ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής (Electromagnetic Induction). Η ηλεκτρομαγνητική επαγωγή αποτελεί τη θεμελιώδη αιτία του καρδιακού σφάλματος, καθώς η κίνηση που προέρχεται από την αιματική ροή προκαλεί επαγόμενες ηλεκτρομαγνητικές δυνάμεις στο κύκλωμα που σχηματίζεται από τον ασθενή και τον εξοπλισμό του EEG, ενισχύεται από τον ενισχυτή του EEG και εισάγεται ως σφάλμα στο σήμα [22].

Το καρδιακό σφάλμα είναι εμφανώς ορατό στα EEG δεδομένα που λαμβάνονται εντός του μαγνήτη, καθώς εισάγει πλάτη (της τάξεως των 50μV στα 1.5T) και συχνότητες κοντά στο χρήσιμο σήμα και σε ορισμένες περιπτώσεις ξεπερνάει το πλάτος των άλφα ταλαντώσεων. Χαρακτηρίζεται από μικρότερο πλάτος στα 1.5T σε σχέση με τα 3 και 7T, ενώ τα ηλεκτρόδια που βρίσκονται μακριά από το ηλεκτρόδιο αναφοράς εισάγουν σφάλμα μεγαλύτερου πλάτους.

Αρχίζει περίπου 150ms μετά την Q-κορυφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG), παρουσιάζει δύο κορυφές στα 230 και 330ms και διαρκεί τουλάχιστον 500ms μετά την Q-κορυφή. Η τοπογραφία του σφάλματος χαρακτηρίζεται από χαμηλή χωρική συχνότητα και μεταβάλλεται με το πέρασμα του χρόνου [22].

4.7.2 Τεχνικά σφάλματα fMRI

Εκτός από τα ήδη υπάρχοντα τεχνικά σφάλματα, τα οποία επιβαρύνουν την ποιότητα των fMRI δεδομένων, η παρουσία ενός EEG συστήματος αλληλεπιδρά τόσο με το μόνιμο (B_0) όσο και με το μεταβαλλόμενο (B_1) μαγνητικό πεδίο και συντελλεί στην προσθήκη επιπλέον θορύβου.

Θόρυβος λόγω αλληλεπίδρασης με το B_0

Το MR σύστημα χρησιμοποιεί ένα ισχυρό, υψηλά ομοιόμορφο μαγνητικό πεδίο (B_0), το οποίο διαταράσσεται από την παρουσία οποιουδήποτε υλικού με μαγνητική επιδεκτικότητα (Magnetic Susceptibility, χ), μέγεθος το οποίο υποδηλώνει αν το υλικό έλκεται ή απωθείται από το μαγνητικό πεδίο. Ο βαθμός της διαταραχής εξαρτάται από το κύριο μαγνητικό πεδίο και τη μαγνητική επιδεκτικότητα

$$\Delta B_0 = \chi B_0$$

Ακόμη και τα ασθενή μαγνητικά υλικά, όπως το νερό ($\chi = 10^{-7}$), λόγω της υψηλής ισχύος του μαγνητικού πεδίου, μπορούν να προκαλέσουν τοπικές μεταβολές σε αυτό, αυξάνοντας την παραμόρφωση και τα φαινόμενα αναδίπλωσης της εικόνας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τα ασθενή μαγνητικά υλικά που χρησιμοποιούνται στο σκούφο (Cap) του EEG, να εισάγουν θόρυβο [22].

Οι παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος των τεχνικών σφαλμάτων που εισάγει ο σκούφος του EEG, είναι η επιδεκτικότητα των υλικών που τον απαρτίζουν και η σχετική τους θέση ως προς τη γεωμετρία του εγκεφάλου και το απεικονιστικό σύστημα. Η σχετική γεωμετρία της κεφαλής και των ηλεκτροδίων εξασφαλίζεται από την πειραματική απαίτηση για άρτια κάλυψη (Coverage) του EEG. Ακόμη, τα πλαστικά ηλεκτρόδια καλυμμένα με χλωριούχο άργυρο (AgCl) παρουσιάζουν μικρές περιοχές μειωμένης ομοιογένειας του πεδίου και πως τα Ag/AgCl ηλεκτρόδια έχουν παρόμοια απόδοση όσον αφορά την ποιότητα της τελικής εικόνας και βελτιώνουν ελαφρώς περαιτέρω την ποιότητα του EEG. Εναλλακτικές επιλογές έναντι των μεταλλικών ηλεκτροδίων (άργυρος, χλωριούχος άργυρος, χρυσός) όπως ο άνθρακας, παρουσιάζουν επίσης χαμηλά επίπεδα τεχνικών σφαλμάτων, ενώ ο κασσίτερος (Sn) και ο ορείχαλκος (κράμα χαλκού (Cu) και ψευδαργύρου (Zn)) επιμεταλλωμένος με νικέλιο (Ni) και λευκόχρυσο (Au), προκαλούν αύξηση του θορύβου. Η μαγνητική επιδεκτικότητα της πλειονότητας των υγρών (Gel) των ηλεκτροδίων είναι αρκετά παρόμοια με αυτή των ιστών, παρέχοντας περιορισμένο εύρος βελτίωσης των σφαλμάτων που προκαλούνται λόγω της επιδεκτικότητας της επιφάνειας μεταξύ αέρα και υγρού (Gel/Air Interface). Η προσκετική και δοκιμασμένη επιλογή, συνεπώς, των υλικών των ηλεκτροδίων του EEG και του υγρού, αυξάνει σε μικρό βαθμό το επίπεδο της ανομοιογένειας του B_0 και εισάγει διαχειρίσιμη ποσότητα θορύβου στην τελική εικόνα [22].

Θόρυβος λόγω αλληλεπίδρασης με το B_1

Η διέγερση και η λήψη του MR σήματος πραγματοποιείται μέσω ενός περιστρεφόμενου-στη συχνότητα Larmor-RF πεδίου (B_1), όπως παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 3. Οποιαδήποτε ανομοιομορφία στο πεδίο και στη διαδικασία διέγερσης, καθιστά δύσκολη τη διέγερση του διαμήκους μαγνητισμού, με αποτέλεσμα η γωνία αναστροφής να μην είναι 90° κατά μήκος του αντικειμένου-στόχου και ορισμένες περιοχές να υπόκεινται σε μείωση σήματος. Επιπλέον, η εισαγωγή οποιουδήποτε διηλεκτρικού υλικού, όπως η κεφαλή ή τα EEG ηλεκτρόδια, προκαλεί μεταβολές στο πεδίο B_1 , διότι το πεδίο επάγει επιφανειακά ρεύματα στο αντικείμενο, τα οποία τείνουν να ελαχιστοποιήσουν το πεδίο εντός του αντικειμένου, τείνουν, δηλαδή, να θωρακίσουν (Shield) το αντικείμενο από το πεδίο. Το φαινόμενο της θωράκισης, συνεπώς, αποτελεί μία μείωση του πεδίου B_1 στο ύψος της κεφαλής, λόγω της επαγόμενης ροής ρεύματος στα EEG ηλεκτρόδια. Δεδομένου ότι το πεδίο B_1 μειώνεται, δημιουργούνται περιοχές με μειωμένη γωνία αναστροφής στη διέγερση σήματος, με αποτέλεσμα τη δημιουργία

μειωμένου σήματος και την αντίστοιχη πτώση της ευαισθησίας στη λήψη του [22].

Έρευνες έχουν δείξει πως η αυξημένη σύνθετη αντίσταση (Impedance) των ηλεκτροδίων του σκούφου του EEG, μειώνει τις μεταβολές στο πεδίο B_1 . Επιπλέον, υπάρχουν RF παλμοί που στοχεύουν στη δημιουργία μίας ομοιόμορφης γωνίας αναστροφής παρά την τοπική διακύμανση του πεδίου B_1 , οι οποίοι ονομάζονται αδιαβατικοί παλμοί (Adiabatic Pulses). Ωστόσο, αυτοί οι παλμοί απαιτούν μεγαλύτερη RF ισχύ σε σχέση με τους συμβατικούς παλμούς διέγερσης [22].

Επίπτωση στο SNR

Το συνολικό αποτέλεσμα της εισαγωγής του EEG συστήματος εντός του μαγνήτη είναι η μείωση του σηματοθορυβικού λόγου (SNR). Τοπικά, αυτό οφείλεται στο μειωμένο σήμα, λόγω της μειωμένης ομοιογένειας του B_0 και του B_1 . Συνολικά, υπάρχει μέση μείωση στη B_1 ευαισθησία, λόγω της εισαγωγής του EEG συστήματος και της δημιουργίας των φαινομένων θωράκισης και αυξημένος θόρυβος, λόγω της υψηλής σύνθετης αντίστασης του RF πηνίου [22].

Η μείωση της εμφάνισης των τεχνικών σφαλμάτων που σχετίζονται με το πεδίο B_1 είναι αρκετά σημαντική ακόμη και όταν δεν φαίνεται να επηρεάζουν αισθητά το σήμα, καθώς η μείωση αυτού του φαινομένου βελτιώνει τη συνολική SNR απόδοση.

4.8 Προ-επεξεργασία EEG-fMRI

4.8.1 Προ-επεξεργασία EEG

4.8.1.1 Απομάκρυνση μαγνητικών σφαλμάτων

Το EEG και η fMRI μπορούν να λαμβάνουν σήμα ανεξάρτητα το ένα από το άλλο (Unsynchroised Acquisitions) ή και ταυτόχρονα (Synchronised Acquisitions), γεγονός που έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα των δεδομένων. Η ανεξάρτητη λήψη του EEG και της fMRI μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλο βαθμό μεταβλητότητας της μορφής του τεχνικού σφάλματος, καθιστώντας τη διαδικασία απομάκρυνσής του πιο δύσκολη. Αντιθέτως, η ταυτόχρονη λήψη μπορεί να προβεί αρκετά επωφελής εάν ο χρόνος επανάληψης TR της fMRI επιλεγθεί ως ακέραιο πολλαπλάσιο του διαστήματος δειγματοληψίας του EEG, οδηγώντας σε σταθερά μαγνητικά σφάλματα, υπό την προϋπόθεση ότι η μορφή και το πλάτος του σφάλματος δεν επηρεάζονται από την κίνηση των ηλεκτροδίων και ότι ο συγχρονισμός της MR ακολουθίας είναι ακριβής [22].

Οι μέθοδοι απομάκρυνσης των μαγνητικών σφαλμάτων είναι οι παρακάτω.

Αφαίρεση σφαλματικού προτύπου

Η αφαίρεση σφαλματικού προτύπου (Artefact Template Substraction) βασίζεται στην υπόθεση ότι η μορφή του σφάλματος δεν μεταβάλλεται με ταχύ ρυθμό και ότι το σφάλμα είναι ασυσχέτιστο με το φυσιολογικό σήμα. Τα σφαλματικά πρότυπα δημιουργούνται υπολογίζοντας το μέσο όρο του

EEG σε ένα προκαθορισμένο αριθμό περιόδων-εποχών που εξαρτώνται από το χρόνο TR (TR-related epochs) και στη συνέχεια αφαιρούνται από το EEG. Η τεχνική αυτή είναι αντίστοιχη της αφαίρεσης σφαλματικού προτύπου για την περίπτωση των καρδιακών σφαλμάτων, όπως αναλύεται στο επόμενο υποκεφάλαιο και αφορά κυρίως την ταυτόχρονη λήψη EEG-fMRI. Έχει εφαρμοσθεί επιτυχώς στην ανακατασκευή του άλφα ρυθμού, της επιληπτικής δραστηριότητας και των προκλητών δυναμικών του οπτικού και του σωματοαισθητικού συστήματος [22].

Ακόμη, δεδομένου ότι τα μαγνητικά σφάλματα περιέχουν υψηλότερες συχνότητες από το ρυθμό δειγματοληψίας του EEG, τα σφάλματα χρονισμού (Timing Errors) μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές αλλαγές στην κυματομορφή του σφάλματος, στην περίπτωση της ανεξάρτητης λήψης EEG-fMRI. Συνεπώς, σε αυτήν την περίπτωση, τα σφάλματα χρονισμού πρέπει να ληφθούν υπόψη στον υπολογισμό του σφαλματικού προτύπου, ώστε να επιτευχθεί επαρκής απομάκρυνση του θορύβου [22].

Μία μέθοδος είναι ο διαχωρισμός των δεδομένων σε εποχές, όπου κάθε εποχή περιέχει ένα volume της μαγνητικής τομογραφίας ή μία περίοδο σάρωσης (Scan Acquisition Period). Οι εποχές, στη συνέχεια, παρεμβάλλονται (συνήθως με μία συνάρτηση sinc) και «ευθυγραμμίζονται» μεγιστοποιώντας την ετεροσυσχέτιση (Cross-Correlation) με μία περίοδο αναφοράς. Μετά την προσαρμογή, οι εποχές υποδειγματολειπτούνται στην αρχική συχνότητα δειγματοληψίας και, στη συνέχεια, υπολογίζεται ο μέσος όρος τους για τη δημιουργία του σφαλματικού προτύπου [22].

Φιλτράρισμα στο χώρο της συχνότητας

Τα μαγνητικά σφάλματα είναι συνήθως περιοδικά και κατανέμονται σε ένα περιορισμένο εύρος συχνοτήτων, με αποτέλεσμα η απομάκρυνσή τους να εκτελείται ικανοποιητικά στο χώρο της συχνότητας.

Μία μέθοδος αυτής της προσέγγισης είναι ο υπολογισμός του μετασχηματισμού Fourier του σφαλματικού προτύπου και η εφαρμογή βαρών στις φασματικές συνιστώσες του EEG. Τα βάρη τα οποία αντιστοιχούν στις ισχυρές φασματικές συνιστώσες του σφαλματικού προτύπου, θέτονται στις αντίστροφες τιμές τους, με αποτέλεσμα να μειώνονται οι συντελεστές που αντιστοιχούν στο θόρυβο. Τέλος, προκειμένου να ανακατασκευαστεί το καθαρό EEG, λαμβάνεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier. Η αντίστροφή και όχι ο μηδενισμός των βαρών που αντιστοιχούν στις ισχυρές φασματικές συνιστώσες, βοηθούν στη διατήρηση της ποιότητας του σήματος και στον περιορισμό του σφάλματος δακτυλιδιού (Ringing Artifact) [22].

4.8.1.2 Απομάκρυνση καρδιακών σφαλμάτων

Η απομάκρυνση των καρδιακών σφαλμάτων στο EEG, χωρίζεται σε δύο προσεγγίσεις: α) Αφαίρεση κυματομορφής (Waveform Removal) και β) Αφαίρεση χωρικών προτύπων (Spatial Pattern Removal).

Αφαίρεση κυματομορφής

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος αφαίρεσης κυματομορφής είναι ο αλγόριθμος αφαίρεσης μέσου σφάλματος (Average Artifact Subtraction - AAS) που παρουσιάστηκε το 1998. Ο αλγόριθμος βασίζεται στην υπόθεση

ότι τα σήματα ενδιαφέροντος του EEG και το ECG είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους και ότι το τεχνικό σφάλμα είναι σχετικά σταθερό σε ένα πλήθος διαδοχικών καρδιακών παλμών. Επομένως, στην ιδανική περίπτωση ενός απόλυτα σταθερού καρδιακού παλμού, εάν αφαιρέσουμε το μέσο EEG από το EEG, θα έχουμε την απομάκρυνση των σφαλμάτων. Ο μέσος όρος λαμβάνεται σε ένα διάστημα προηγηθέντων, από το τρέχον EEG, καρδιακών κύκλων. Αν και σήμερα υπάρχουν διαφορετικές υλοποιήσεις του AAS, η βασική ιδέα παραμένει κοινή [22].

Ο αλγόριθμος AAS απαιτεί την ανίχνευση της ακριβούς έναρξης κάθε καρδιακού κύκλου (π.χ. την R κορυφή κάθε παλμού). Αφού αυτό επιτευχθεί, ορίζει ένα σφαλματικό πρότυπο (Artefact Template) για κάθε κανάλι του EEG ξεχωριστά, βρίσκοντας το μέσο EEG σε μία περίοδο-εποχή «χρονικά-κλειδωμένη» (Time-Locked) στην έναρξη κάθε καρδιακού κύκλου. Πρόκειται, δηλαδή, για μία διαδικασία κινούμενου μέσου (Moving Average), όπου το σφαλματικό πρότυπο αφαιρείται από κάθε εποχή του EEG μειώνοντας το σφάλμα.

Κάποιοι από τους περιορισμούς του AAS αλγορίθμου είναι η πιθανή συσχέτιση μεταξύ ερεθίσματος (και απόκρισης) και καρδιακής δραστηριότητας, η μη-χρονική σταθερότητα του σφάλματος που οδηγεί σε μη-ακριβή εκτίμηση του σφάλματος και η δύσκολη ανίχνευση της έναρξης κάθε καρδιακού κύκλου.

Μία εναλλακτική μέθοδος αποτελεί η προσέγγιση του βέλτιστου συνόλου βάσεων (Optimal Basis Set, OBS) η οποία κατασκευάζει το σφαλματικό πρότυπο μέσω της ανάλυσης κύριων συνιστωσών (PCA) [22].

Αφαίρεση χωρικών προτύπων

Οι πιο γνωστές υλοποιήσεις αφαίρεσης χωρικών προτύπων είναι η PCA και η ICA που περιγράφηκαν στην Ενότητα 2.7. Οι μέθοδοι αυτές δεν απαιτούν τη γνώση της ακριβούς έναρξης κάθε καρδιακού κύκλου και επιδιώκουν να διαχωρίσουν το θόρυβο από το σήμα, μέσω της μελέτης των χωρικών χαρακτηριστικών τους.

Ο υποκειμενικός διαχωρισμός των συνιστωσών σε χρήσιμο σήμα και θόρυβο, αποτελεί βασικό περιορισμό αυτής της προσέγγισης καθώς δεν είναι σίγουρο ότι ο διαχωρισμός θα επέλθει σωστά και σε μία μεταβλητή. Επιπλέον, η απόδοση των μεθόδων εξαρτάται σημαντικά από το χρήστη και απαιτεί εκπαίδευση. Ακόμη, η ICA απαιτεί περισσότερες συνιστώσες για να μοντελοποιήσει το σφαλματικό πρότυπο σε υψηλότερα μαγνητικά πεδία, και μπορεί να είναι ασύμβατη με την υπόθεση μίας (ή μερικών) σταθερών πηγών. Τέλος, η εφαρμογή της ICA σε συνδυασμό με τις AAS και OBS ίσως είναι μία πιθανή οδός βελτίωσης και εξέλιξης [22].

4.8.2 Προ-επεξεργασία fMRI

Η προ-επεξεργασία της fMRI στα EEG-fMRI δεδομένα, είναι αντίστοιχη με την προ-επεξεργασία των δεδομένων της συμβατικής fMRI. Η διόρθωση χρόνου τομών, η διόρθωση της κίνησης, το χρονικό και χωρικό φιλτράρισμα, οι χωρικοί μετασχηματισμοί καθώς και η εξαγωγή του εγκεφάλου στα fMRI δεδομένα, πραγματοποιούνται αντίστοιχα και στην EEG-fMRI απεικόνιση [22],[72].

4.9 Διαχείριση fMRI δεδομένων

Το DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) είναι ένα πρότυπο, το οποίο διευκολύνει τη διαχείριση, αναταλλαγή και επεξεργασία ιατρικών εικόνων σε ψηφιακή μορφή. Συσκευές αναπαραγωγής ιατρικών εικόνων (μαγνητικός τομογράφος), αρχεία εικόνων και συστήματα διαγνωστικών εικόνων από διαφορετικούς κατασκευαστές, ενσωματώνονται σε μία κοινή υποδομή πληροφοριών. Η ομαδοποίηση των πληροφοριών, στο πρότυπο DICOM, γίνεται σε σύνολα δεδομένων (Data Set) και εκτός από τη μεταφορά εικόνων, το πρότυπο καλύπτει τη μεταφορά των σχετικών δεδομένων, όπως πληροφορίες για τον ασθενή, τον πάροχο και τη συσκευή [73].

Η Nifti (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) μορφή δεδομένων (Data Format) χρησιμοποιείται για την αποθήκευση απεικονιστικών δεδομένων, όπως αυτά της μαγνητικής τομογραφίας. Αναπτύχθηκε για τη διευκόλυνση της ερμηνείας δεδομένων, προερχόμενα από διαφορετικές πλατφόρμες και λογισμικά. Στη νευροαπεικόνιση, ένα Nifti αρχείο απεικονίζει μία 3D ή 4D εικόνα του εγκεφάλου, δηλαδή ένα 3D ή 4D πίνακα αριθμών. Επίσης, σε αντίθεση με το DICOM πρότυπο, δεν περιέχει πληροφορίες σχετικά με τον ασθενή, τη συσκευή και τον πάροχο, αλλά μόνο πληροφορίες που μπορεί να χρειαστούν κατά την ανάλυση των δεδομένων, όπως είναι οι παράμετροι λήψης [74].

Μία βελτίωση της Nifti μορφής δεδομένων είναι η Nifti-2 μορφή δεδομένων, η οποία επιτρέπει την αποθήκευση μεγαλύτερων εικόνων και πινάκων, λόγω της κωδικοποίησης κάθε διάστασης με 64-bits, σε αντίθεση με τον περιορισμό των 16-bits ανά διάσταση που ισχύει στη Nifti μορφή δεδομένων [75].

Το Brain Imaging Data Structure (BIDS) πρότυπο είναι ένα πρότυπο για την οργάνωση και περιγραφή των δεδομένων που συλλέγονται κατά τη διάρκεια των νευροαπεικονιστικών μελετών. Βασίζεται σε μία τυποποιημένη δομή αρχείων/φακέλων και σε αρχεία μεταδεδομένων (.json). Οι φάκελοι των ασθενών χωρίζονται σε συνεδρίες (Sessions). Η κάθε συνεδρία χωρίζεται περαιτέρω σε πλήθος επαναλήψεων (Runs) και η κάθε επανάληψη δύναται να περιέχει δεδομένα ανατομικής πληροφορίας (anat), σαρώσεων τανυστή διάχυσης (dwi) και fMRI λήψεων (func). Ενώ αρχικά χρησιμοποιήθηκε για δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας, το BIDS πρότυπο έχει πλέον επεκταθεί και σε άλλες απεικονιστικές μεθόδους, όπως το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και το μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG) [76].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Στατιστική ανάλυση της fMRI

5.1 Γενικό Γραμμικό Μοντέλο

Ένα σύνολο fMRI δεδομένων αποτελείται από πολλούς όγκους εγκεφάλου (volumes), η λήψη των οποίων πραγματοποιείται ανά 2 με 3 δευτερόλεπτα και το κάθε volume αποτελείται από εικονοστοιχεία (voxels). Το σύνολο των τιμών του κάθε voxel σε κάθε volume, δημιουργεί τη χρονοσειρά του. Ο στόχος μίας συμβατικής στατιστικής ανάλυσης είναι να καθορίσει ποια voxels έχουν χρονοσειρά, η οποία σχετίζεται με κάποιο γνωστό πρότυπο διέγερσης ή πειραματικό σχεδιασμό. Μετά την πραγματοποίηση της προ-επεξεργασίας, η ανάλυση δεδομένων διεξάγεται σε δύο στάδια: μία ξεχωριστή πρώτου-επιπέδου (First-Level) ανάλυση για κάθε μεμονωμένο άτομο, ακολουθούμενη από ανάλυση δευτέρου-επιπέδου (Second-Level), στην οποία συνδυάζονται τα αποτελέσματα πολλών ατόμων [77].

Στη GLM (General Linear Model, Γενικό Γραμμικό Μοντέλο) προσέγγιση, η χρονοσειρά των voxels διαμορφώνεται ως το σταθμισμένο άθροισμα μίας ή περισσότερων γνωστών μεταβλητών πρόβλεψης, ενώ το υπολοιπόμενο της πρόβλεψης αποδίδεται σε έναν όρο σφάλματος. Ο στόχος της ανάλυσης είναι να εκτιμηθεί εάν και σε ποιο βαθμό, κάθε προγνωστικός παράγοντας (Predictor) συνεισφέρει στη μεταβλητότητα που παρατηρείται στη χρονοσειρά των voxels [77].

Έστω, για παράδειγμα, ένα πείραμα όπου η BOLD απόκριση, y , δειγματοληπτείται n φορές (n volumes). Η ένταση του σήματος BOLD σε κάθε παρατήρηση (y_i) μπορεί να μοντελοποιηθεί ως το άθροισμα ενός αριθμού γνωστών μεταβλητών πρόβλεψης (Predictor Variables) (x_1, \dots, x_p), όπου κάθε μία είναι πολλαπλασιασμένη με μία παράμετρο (β):

$$\begin{aligned}y_1 &= \beta_0 + x_{1,1}\beta_1 + x_{1,2}\beta_2 + \dots + x_{1,p}\beta_p + \varepsilon_1 \\y_2 &= \beta_0 + x_{2,1}\beta_1 + x_{2,2}\beta_2 + \dots + x_{2,p}\beta_p + \varepsilon_2 \\&\dots \\y_n &= \beta_0 + x_{n,1}\beta_1 + x_{n,2}\beta_2 + \dots + x_{n,p}\beta_p + \varepsilon_n\end{aligned}$$

Ο στόχος της στατιστικής ανάλυσης πρώτου-επιπέδου είναι να προσδιοριστεί η συνεισφορά της κάθε μεταβλητής πρόβλεψης (x) στις παρατηρούμενες τιμές (y) και να βρεθεί πόσο μεγάλη είναι η παράμετρος κλιμάκωσης β και εάν διαφέρει σημαντικά από το μηδέν [77],[78]. Χρησιμοποιώντας τη σημειογραφία βάση σύμβασης πινάκων, το GLM μπορεί να εκφραστεί απλούστερα ως:

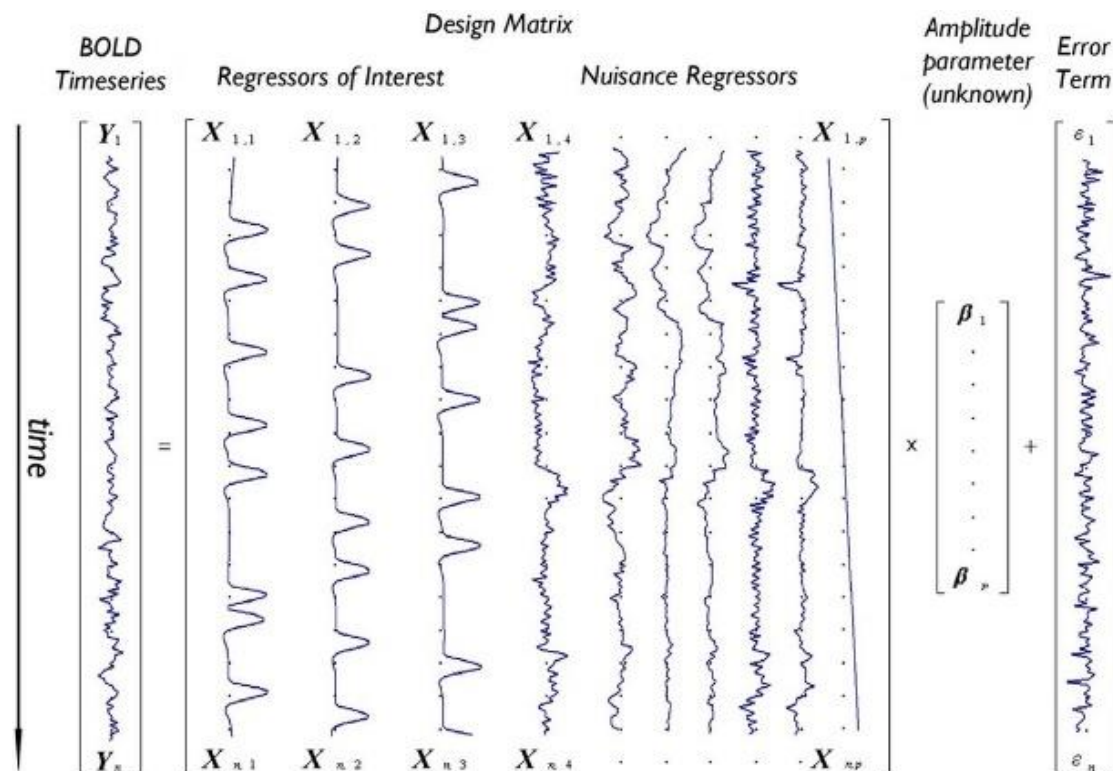
$$Y = X\beta + \varepsilon$$

όπου το Y είναι ένα διάνυσμα-στήλη (n σειρές, 1 στήλη), το οποίο αντιπροσωπεύει τη χρονοσειρά του σήματος BOLD του εκάστοτε voxel και το X είναι η $n \times p$ μήτρα πρόβλεψης (Design Matrix), όπου κάθε στήλη αντιπροσωπεύει μία διαφορετική μεταβλητή πρόβλεψης. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι στήλες της μήτρας σχεδίασης που μοντελοποιούν τις πειραματικές συνθήκες, ενώ μεταβλητές μη-ενδιαφέροντος (Nuisance

Regressors), όπως οι μετατοπίσεις χαμηλών συχνοτήτων (Low-Frequency Drifts) και η κίνηση, μπορούν να συμπεριληφθούν στο προβλεπτικό μοντέλο για τη βέλτιστη ευθυγράμμιση της παλινδρόμησης. Το β είναι ένα διάνυσμα $p \times 1$ άγνωστων βαρών που καθορίζει το μέγεθος και την κατεύθυνση της σχέσης μεταξύ κάθε μεταβλητής πρόβλεψης και των Y δεδομένων. Οι βέλτιστες τιμές των μεταβλητών β αναζητούνται με μεθόδους αυτοπαλινδρόμησης, με στόχο την ελαχιστοποίηση του σφάλματος ϵ . Τέλος, το ϵ είναι ένα διάνυσμα-στήλη ($n \times 1$) που περιέχει τις τιμές σφάλματος, οι οποίες σχετίζονται με κάθε παρατήρηση [77].

Στην [Εικόνα 5.1] απεικονίζεται το GLM μοντέλο για ένα voxel με χρονοσειρά Y , ως το γραμμικό συνδυασμό τριών παλινδρομητών-μεταβλητών (Regressors) ενδιαφέροντος ($X_{1,1}, X_{1,2}, X_{1,3}$) και έναν αριθμό παλινδρομητών-μεταβλητών θορύβου (έξι παλινδρομητών κίνησης και έναν γραμμικής μετατόπισης (drift)), με τον κάθε έναν κλιμακούμενο από ένα διάνυσμα αγνώστων πλατών (β), συν έναν όρο σφάλματος (ϵ).

Η τυπική προσέγγιση της fMRI ανάλυσης είναι το ταίριασμα του ίδιου μοντέλου στη χρονοσειρά του κάθε voxel, υπό την υπόθεση ότι όλα τα



Εικόνα 5.1 Η BOLD χρονοσειρά (BOLD Timeseries), οι παλινδρομητές ενδιαφέροντος (Regressors of Interest), οι παλινδρομητές μη-ενδιαφέροντος (Nuisance Regressors), η άγνωστη παράμετρος β και ο όρος σφάλματος (Error Term)

voxels είναι στατιστικά ανεξάρτητα μεταξύ τους (Mass Univariate Approach).

Για την εκτίμηση της τιμής της άγνωστης παραμέτρου β και συνεπώς, της συνεισφοράς της αντίστοιχης μεταβλητής πρόβλεψης στη χρονοσειρά του κάθε voxel, υπάρχουν αρκετές μέθοδοι, όπως η Μέθοδος Ελαχίστων Τετραγώνων (Ordinary Least Squares, OLS), η Γενικευμένη Μέθοδος Ελαχίστων Τετραγώνων (Generalized Least Squares, GLS) και η προσέγγιση εξομάλυνσης (Smoothing approach) [78].

Στην περίπτωση της OLS, οι βέλτιστες παράμετροι ορίζονται εκείνες, οι οποίες ελαχιστοποιούν το άθροισμα των τετραγώνων των υπολοίπων (Residuals): $\sum_{i=1}^n (Y_i - X_i\hat{\beta})^2$ (δηλαδή, η τετραγωνική διαφορά μεταξύ του παρατηρούμενου σήματος Y και του αναμενόμενου σήματος), όπως αυτό έχει καθοριστεί από τη μήτρα X και τις παραμέτρους β . Η άγνωστη παράμετρος β και η διασπορά της υπολογίζονται από τους ακόλουθους τύπους:

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

$$\text{Var}(\hat{\beta}) = \sigma^2 (X^T X)^{-1}$$

Σύμφωνα με το θεώρημα Gauss-Markov (GM), η OLS αντιστοιχεί στον καλύτερο γραμμικό εκτιμητή των παραμέτρων του πληθυσμού, υπό την προϋπόθεση ότι ισχύουν οι ακόλουθες παραδοχές σχετικά με τις ιδιότητες του όρου σφάλματος και των παραμέτρων:

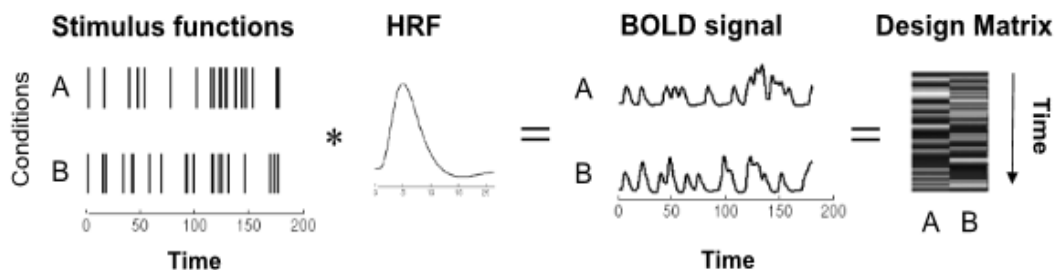
- 1) Τα σφάλματα είναι ανεξάρτητα και ισόνομα κατανομημένα (Independent and Identically Distributed, i.i.d.) $\sim N(0, \sigma^2 I)$, όπου I ο μοναδιαίος πίνακας.
- 2) Οι παλινδρομητές (Regressors) της μήτρας X είναι ανεξάρτητοι του σφάλματος $[E(\epsilon, X) = 0]$, μη-στοχαστικοί (Ντετερμινιστικοί) και γνωστοί.
- 3) Κανένας παλινδρομητής δεν αποτελεί γραμμικό συνδυασμό ενός ή περισσότερων παλινδρομητών.

Η 1^η υπόθεση αποτελεί, στην πραγματικότητα, υπόθεση τριών μερών:

- α) τα σφάλματα για διαφορετικές παρατηρήσεις (χρονοσειρές) είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους $[Cov(\epsilon_i, \epsilon_j) = 0]$,
- β) η μέση τιμή του σφάλματος είναι μηδέν $[E(\epsilon) = 0]$, και
- γ) η διασπορά του σφάλματος είναι σ^2 για όλες τις παρατηρήσεις [79].

5.2 Γενικό Γραμμικό Μοντέλο στην fMRI

Στην fMRI, η κατασκευή των παλινδρομητών του GLM, βασίζεται στην υπόθεση ενός γραμμικού και χρονικά αμετάβλητου συστήματος (Linear Time Invariant, LTI System). Η νευρωνική δραστηριότητα μοντελοποιείται ως η είσοδος του συστήματος και η αιμοδυναμική απόκριση ως η κρουστική απόκρισή (Impulse Response Function) του. Πιο συγκεκριμένα, το fMRI



Εικόνα 5.2 Το BOLD σήμα (BOLD signal) και η μήτρα πρόβλεψης (Design Matrix) που προκύπτουν από τη συνέλιξη των συναρτήσεων ερεθίσματος (Stimulus Functions, event-related design) και της αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF)

σήμα κατά τη χρονική στιγμή t , $x(t)$, μπορεί να μοντελοποιηθεί ως η συνέλιξη των ερεθισμάτων $v(t)$ του πειραματικού σχεδιασμού και της αιμοδυναμικής απόκρισης $h(t)$ [Εικόνα 5.2], δηλαδή:

$$x(t) = v(t) * h(t)$$

Στη συνέχεια, μέσω του BOLD σήματος παράγονται και οι παλινδρομητές της μήτρας πρόβλεψης.

Η μοντελοποίηση της HRF πραγματοποιείται συνήθως με τη χρήση δύο συναρτήσεων γάμμα και ορίζεται ως κανονική (Canonical HRF). Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου απαιτείται η εκτίμηση της μεταβλητότητας του σχήματος της HRF, ενσωματώνονται στο μοντέλο οι παράγωγοι του χρόνου και της διασποράς (Canonical HRF + Derivatives). Επίσης, μία ακόμη τεχνική που χρησιμοποιείται για τη μοντελοποίηση της HRF είναι η απόκριση πεπερασμένου παλμού (Finite Impulse Response, FIR), η οποία δίνει τις πιο ευέλικτες εκτιμήσεις της HRF, αλλά μπορεί να ταιριάξει με μεγαλύτερη ευκολία σε πηγές θορύβου σε σχέση με τις άλλες δύο προσεγγίσεις [80].

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο υποκεφάλαιο, ο ερευνητής μπορεί να επιλέξει να συμπεριλάβει και τις παραμέτρους κίνησης του κεφαλιού (τρεις για τη μεταφορική και τρεις για την περιστροφική κίνηση), που υπολογίστηκαν στο στάδιο της προ-επεξεργασίας, σαν ανεξάρτητες μεταβλητές-παλινδρομητές μη-ενδιαφέροντος (Nuisance Regressors) της μήτρας πρόβλεψης X , με στόχο τη μοντελοποίηση του θορύβου στην ένταση των voxels [79]. Για ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια, μπορούν να συμπεριληφθούν, επίσης, και οι χρονικές παράγωγοι των παραμέτρων της κίνησης. Ωστόσο, η μοντελοποίηση του θορύβου της κίνησης πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή, στην περίπτωση που η κίνηση του κεφαλιού και η διέγερση είναι συσχετισμένες. Ακόμη, ως μεταβλητές-παλινδρομητές μη-ενδιαφέροντος μπορούν να συμπεριληφθούν οι παράμετροι της συχνοτικής μετατόπισης του σήματος (Low-Frequency Drift) και οι παράμετροι της αναπνοής και του καρδιακού παλμού, στις περιπτώσεις όπου έχει γίνει λήψη τους κατά την καταγραφή. Τέλος, η πρώτη στήλη της μήτρας σχεδίασης X , αποτελείται από "1" (Intercept) και αντιστοιχεί στην παράμετρο β_0 [79].

5.3 Μοντελοποίηση σφάλματος και εκτίμηση των παραμέτρων

Στην fMRI, η διασπορά του σφάλματος είναι, συνήθως, $V\sigma^2$ και όχι $I\sigma^2$, όπου $V \neq I$, ονομάζεται πίνακας συσχέτισης (Correlation Matrix), είναι συμμετρικός και μοντελοποιεί το θόρυβο λόγω φυσιολογίας και τις χαμηλοσυχνοτικές μετατοπίσεις. Σε αυτήν την περίπτωση, αντί της μεθόδου OLS, χρησιμοποιείται η μέθοδος GLS, από την οποία προκύπτει:

$$\hat{\beta} = (X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1} Y$$

$$Var(\hat{\beta}) = \frac{r^T r}{tr(RV)}$$

όπου $r = Y - \hat{Y} = RY$ είναι το residual error και $R = [I - X(X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1}]$ είναι η υπολειμματική μήτρα επαγωγής (Residual Inducing Matrix).

Επίσης, στην fMRI, το σφάλμα ε μοντελοποιείται, συνήθως, είτε με το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο [Auto-Regressive Model τάξης-p, AR(p)], είτε με το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινούμενου μέσου [Auto-Regressive Moving Average Model τάξης (1,1), ARMA(1,1)].

Ένα AR(1) μοντέλο ορίζεται ως εξής: $\varepsilon_t = \varphi\varepsilon_{t-1} + u_t$, όπου $u_t \sim N(0, \sigma^2)$ ένας όρος διαταραχής, φ μία άγνωστη σταθερά και ε_t το residual error. Ορίζεται, επίσης, η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης (Autocorrelation Function, ACF) να είναι $\rho(h) = \begin{cases} 1, & h = 0 \\ \varphi^{|h|}, & h \neq 0 \end{cases}$ όπου h είναι η καθυστέρηση (Lag) και δείχνει πόσο κοντά στο χώρο είναι διαφορετικά χρονικά σημεία. Όταν $h \neq 0$, το ε_t συγκλίνει με ταχύτητα ανάλογη του $\varphi^{|h|}$. Σε ένα AR(1), ο πίνακας αυτοσυσχέτισης V είναι:

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

Ο πίνακας V είναι άγνωστος και πρέπει να εκτιμηθεί. Η εκτίμηση του V εξαρτάται από το β , ενώ και η εκτίμηση του β εξαρτάται από το V , με αποτέλεσμα την απαίτηση μίας επαναληπτικής σχέσης, με στόχο την επίλυσή τους. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των εκτιμήσεων είναι η μέθοδος της μέγιστης πιθανοφάνειας (Maximum Likelihood, ML) και η μέθοδος της περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (Restricted Maximum Likelihood, ReML). Αρχικά, υποθέτουμε ότι $V=I$ και υπολογίζουμε την OLS λύση. Γίνεται η εκτίμηση του V χρησιμοποιώντας τα residual errors και στη συνέχεια, γίνεται επανεκτίμηση του β , χρησιμοποιώντας την εκτίμηση του V . Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται, έως ότου επιτευχθεί ικανοποιητική σύγκλιση [81],[82].

Συνολικά, για τη μοντελοποίηση ολόκληρου του εγκεφάλου, χρησιμοποιείται το AR(2) μοντέλο. Τα $\varphi_1, \varphi_2, \sigma$ μεταβάλλονται κατά μήκος του εγκεφάλου και η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης διαφέρει από περιοχή σε περιοχή και εξαρτάται από τον τύπο του ιστού. Γι'αυτό το λόγο, κάθε voxel του εγκεφάλου μοντελοποιείται με ξεχωριστή συνάρτηση αυτοσυσχέτισης και κάθε voxel είναι ανεξάρτητο από τα άλλα, σύμφωνα με τη Mass Univariate προσέγγιση [81],[82].

5.4 Έλεγχος υποθέσεων

Αφού γίνει η εφαρμογή του GLM, οι εκτιμήσεις των παραμέτρων $\hat{\beta}$ και $Var(\hat{\beta})$ των voxels, χρησιμοποιούνται για να καθοριστεί εάν υπάρχει ενεργοποίηση ή όχι σε σχέση με τη διέγερση, σε κάθε ένα από τα voxels. Ο καθορισμός αυτός πραγματοποιείται μέσω του στατιστικού ελέγχου υποθέσεων (Statistical Hypothesis Testing). Ο έλεγχος υποθέσεων είναι μία μορφή στατιστικών συμπερασμάτων (Inferences), που βασίζεται στον έλεγχο δύο υποθέσεων. Η πρώτη υπόθεση ονομάζεται μηδενική υπόθεση (Null Hypothesis, H_0) και η δεύτερη ονομάζεται εναλλακτική υπόθεση (Alternative Hypothesis, H_1). Αν η υπόθεση H_0 δεν απορριφθεί, τότε αυτό σημαίνει πως το voxel δεν είναι ενεργοποιημένο σε σχέση με τη διέγερση.

Αντιθέτως, εάν η H_0 απορριφθεί, τότε αυτό σημαίνει πως ισχύει η υπόθεση H_1 και το voxel έχει ενεργοποιηθεί σε σχέση με τη διέγερση με κάποια στατιστική αβεβαιότητα.

Όταν απορρίπτουμε ή όχι τη μηδενική υπόθεση H_0 , υπάρχουν δύο τύπη σφαλμάτων στα οποία μπορούμε να υποθέσουμε:

Σφάλμα τύπου I (Type I Error) ή ψευδώς θετικό (False positive), το οποίο σημαίνει πως η μηδενική υπόθεση είναι αληθινή, αλλά εμείς την απορρίπτουμε. Το ποσοστό αυτό μπορεί να ελεγχθεί από το επίπεδο σημαντικότητας α , το οποίο θα αναλυθεί λίγο παρακάτω, κάνοντας το α πολύ μικρό, με αποτέλεσμα να απαιτούνται πολλές αποδείξεις ώστε να απορριφθεί η H_0 .

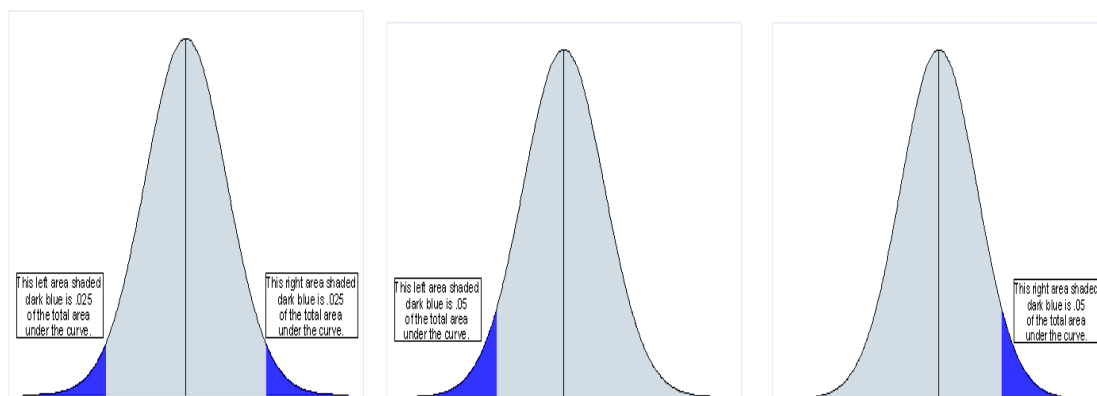
Σφάλμα τύπου II (Type II Error) ή ψευδώς αρνητικό (False negative), το οποίο σημαίνει πως η μηδενική υπόθεση είναι ψευδής αλλά εμείς δεν την απορρίπτουμε. Για τον έλεγχο αυτού του τύπου σφάλματος, δεν υπάρχει κάποιο μοντέλο. Ωστόσο, η εξαρχής σχεδίαση του πειράματος, με στόχο την αυξημένη στατιστική του ισχύ, δύναται να συναινέσει στην ελαχιστοποίησή του [83].

Ακόμη, η πιθανότητα ένας στατιστικός έλεγχος υποθέσεων να απορρίψει μία ψευδή μηδενική υπόθεση, ονομάζεται ισχύς (Power) του ελέγχου υποθέσεων.

Στην fMRI, ισχύει ότι $\beta \sim N[\beta, (X^T V^{-1} X)^{-1}]$ και βασιζόμενοι σε αυτό, F και t δοκιμές πραγματοποιούνται στα voxels του εγκεφάλου. Ένα διάνυσμα αντίθεσης (Contrast Vector, c) ορίζεται για τις t δοκιμές και ένας πίνακας αντίθεσης (Contrast matrix, C) για τις F δοκιμές. Μέσω των δοκιμών αυτών, δημιουργείται ο χάρτης αντίθεσης (Contrast Map), ο οποίος υποδηλώνει τη συσχέτιση της χρονοσειράς του κάθε voxel με τον πειραματικό σχεδιασμό [81].

Στη συνέχεια, η απόρριψη ή μη της H_0 σε κάθε voxel, βασίζεται στον υπολογισμό του επιπέδου σημαντικότητας (Level of Significance) ή της p-τιμής (p-value) κάθε voxel. Η p-τιμή δηλώνει την πιθανότητα ένα voxel να έχει ενεργοποιηθεί σύμφωνα με την μοντελοποίηση του πειραματικού σχεδιασμού [84].

Για τον υπολογισμό της p-τιμής σε κάθε voxel, απαιτείται ο ορισμός της στατιστικής ανάλυσης που θα διεξαχθεί. Αυτή μπορεί να είναι one-tailed (ενδιαφέρον στις θετικές ή στις αρνητικές τιμές της κατανομής) ή two-tailed (ενδιαφέρον στις θετικές και στις αρνητικές τιμές της κατανομής [Εικόνα 5.3].

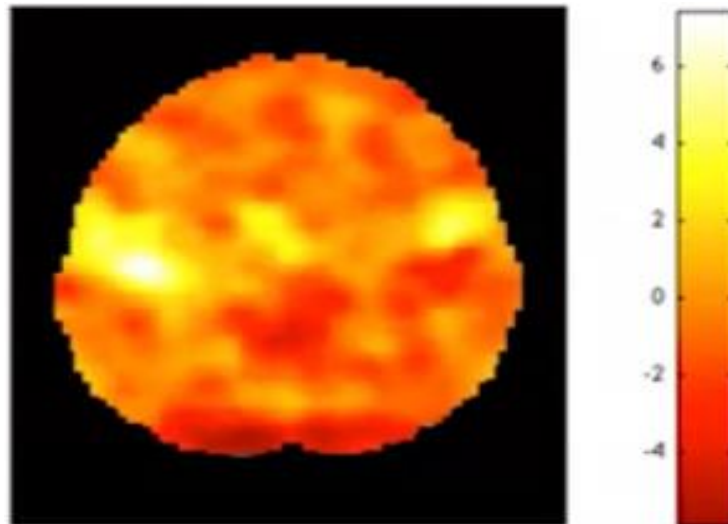


Εικόνα 5.3 Two-tailed με $p=0.05$ (αριστερά), αρνητική one-tailed με $p=0.05$ (μεσαία), θετική one-tailed με $p=0.05$ (δεξιά)

Όσο μικρότερη είναι η p-τιμή, τόσο πιο στατιστικά σημαντικό είναι το αποτέλεσμα για το συγκεκριμένο voxel.

Μόλις οι p-τιμές όλων των voxels υπολογιστούν, προκύπτει ένας στατιστικός παραμετρικός χάρτης (Statistical Parametric Map), ο οποίος έχει ως τιμές τη στατιστική σημαντικότητα του κάθε voxel [Εικόνα 5.4].

5.5 Κατωφλιοποίηση



Εικόνα 5.4 Ο στατιστικός παραμετρικός χάρτης που προκύπτει μετά τον υπολογισμό των p-τιμών όλων των voxels και οι δείκτες φωτεινότητας (δεξιά)

Ο στατιστικός παραμετρικός χάρτης περιέχει τις p-τιμές όλων των voxels, όπως φαίνεται στην [Εικόνα 5.4]. Είναι προφανές, ότι με αυτή τη μορφή του χάρτη, δεν μπορούν να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την ενεργοποίηση ή όχι των voxels σε σχέση με το ερέθισμα. Αυτό που είναι αναγκαίο και απαραίτητο να γίνει, είναι η κατωφλιοποίηση του στατιστικού παραμετρικού χάρτη. Η επιλογή του κατωφλίου αποτελεί μία ισορροπία μεταξύ της ευαισθησίας (Sensitivity), δηλαδή του ποσοστού των πραγματικών θετικών (True Positive Rate) και της ακρίβειας (Specificity), δηλαδή του ποσοστού των πραγματικών αρνητικών (True Negative rate). Οι πιο διαδεδομένοι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την επιλογή του κατάλληλου κατωφλίου είναι το Family Wise Error Rate (FWER) και το False Discovery Rate (FDR).

FWER

Το FWER είναι η διαδικασία μείωσης των σφαλμάτων τύπου I (ψευδώς θετικά) σε ένα πλήθος δοκιμών. Το επιθυμητό είναι, δεδομένου ότι η H_0 ισχύει, να μπορέσουμε να ελέγξουμε την πιθανότητα της λανθασμένης απόρριψης της H_0 με ένα φράγμα α , δηλαδή

$$P\left(\bigcup_{i \in V} \{T_i \geq u\} / H_0 \leq \alpha\right),$$

όπου T_i είναι μία δοκιμή και u είναι ένα κατώφλι. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος χρησιμοποιούνται η διόρθωση Bonferroni (Bonferroni Correction) και η μέθοδος των τυχαίων πεδίων (Random Field Theory, RFT).

Στη διόρθωση Bonferroni το κατώφλι u επιλέγεται τέτοιο ώστε

$$P\left(\bigcup_{i \in V} \{T_i \geq u\} / H_0\right) \leq \frac{\alpha}{m},$$

όπου m είναι ο συνολικός αριθμός των voxel και κατ'επέκταση των δοκιμών, καθώς για κάθε voxel πραγματοποιείται και μία δοκιμή. Αυτό συνεπάγεται, πως $FWER \leq \alpha$. Συνεπώς για παράδειγμα, εάν έχουμε 10 δοκιμές και θέλουμε να περιορίσουμε το FWER στο 0.05, θα πρέπει να επιλέξουμε το u τέτοιο ώστε, η κάθε δοκιμή να είναι περιορισμένη στο 0.005. Αυτό συνεπάγεται πως, όσο περισσότερες δοκιμές πραγματοποιούμε, τόσο πιο αυστηρό γίνεται το κατώφλι u . Τα μειονεκτήματα της διόρθωσης Bonferroni είναι η εμφάνιση πολλών λαθών τύπου II, λόγω της προσπάθειας αποφυγής των σφαλμάτων τύπου I. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, τη μείωση της ισχύς του ελέγχου υποθέσεων και την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης του σφάλματος τύπου II. Σε ένα τυπικό πείραμα fMRI, συλλέγονται συνήθως 100.000-200.000 voxels, γεγονός που οδηγεί στην πραγματοποίηση του ίδιου αριθμού στατιστικών δοκιμών, με αποτέλεσμα το FWER να παίρνει τιμές κατωφλίωσης $\alpha=0.05/100.000$ σύμφωνα με τη διόρθωση Bonferroni. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την «επιβίωση» πολύ λίγων voxels και ως εκ τούτου, η διόρθωση Bonferroni δεν προτιμάται σε πειράματα fMRI [85].

Αντιθέτως, στην fMRI χρησιμοποιείται συνήθως η μέθοδος των τυχαίων πεδίων και πιο συγκεκριμένα των Γκαουσιανών τυχαίων πεδίων. Η μέθοδος των τυχαίων πεδίων (RFT) βασίζεται στην προσέγγιση της κατανομής της μέγιστης στατιστικής τιμής ολόκληρης της εικόνας και ενσωματώνει τη συσχέτιση των δεδομένων στον υπολογισμό του κατάλληλου κατωφλίου. Επιπλέον, σύμφωνα με τα Γκαουσιανά πεδία,

$$FWER = R(4 \log 2)^{3/2} (u^2 - 1) e^{-u^2/2} (2\pi)^{-2},$$

όπου το

$$R = \frac{V}{FWHM_x FWHM_y FWHM_z}$$

ονομάζεται Resel (Resolution Element) και δείχνει την ανάλυση των δεδομένων,

u είναι το κατώφλι,

V είναι ο όγκος της περιοχής που ερευνάται και

$FWHM$ είναι η χωρική εξομάλυνση των δεδομένων σε κάθε άξονα.

Από τον τύπο φαίνεται ότι μειώνοντας το κατώφλι (u), μειώνεται και το FWER. Ακόμη, καθώς ο αριθμός των δοκιμών (V) αυξάνεται, το FWER αυξάνεται και αυτό. Τέλος, όσο πιο ομαλή ($FWHM$) είναι η εικόνα, τα γειτονικά voxels συμπεριφέρονται με παρόμοιο τρόπο και το FWER μειώνεται [86].

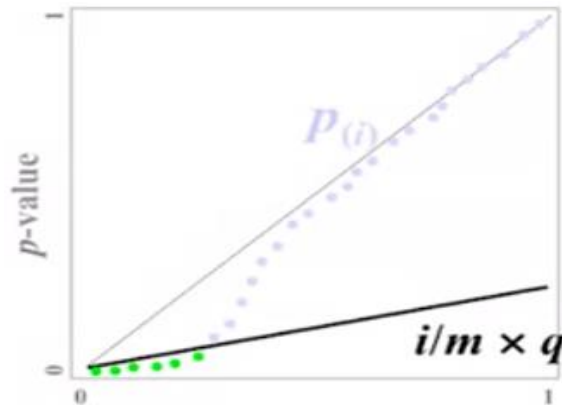
FDR

Ενώ το FWER ελέγχει την πιθανότητα εμφάνισης σφαλμάτων τύπου I σύμφωνα με το σύνολο των δοκιμών που πραγματοποιούνται, το FDR ελέγχει το ποσοστό των σφαλμάτων τύπου I σε σχέση με τα voxels στα οποία έχει απορριφθεί η μηδενική υπόθεση.

Η εύρεση του κατωφλίου γίνεται συνήθως μέσω του αλγορίθμου Benjamini-Hochberg. Αρχικά, επιλέγεται το κατώφλι $p_{FDR} \leq q$, συνήθως $q=0.05$. Στη συνέχεια, όλες οι p-τιμές του στατιστικού παραμετρικού χάρτη διατάσσονται σε αύξουσα σειρά, δηλαδή $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_m$, όπου m ο συνολικός αριθμός των voxels. Επιλέγεται ως r , το μεγαλύτερο voxel i , για το οποίο ισχύει

$$p_i \leq \frac{i}{m} q \text{ [Εικόνα 5.5]}$$

και όλες οι υποθέσεις H_0 με αντίστοιχες p-τιμές από p_1 έως p_r απορρίπτονται και κρίνονται ως ενεργοποιήσεις στο fMRI πείραμα [87].



Εικόνα 5.5 Ο αλγόριθμος Benjamini-Hochberg σχηματικά. Οι πράσινες βούλες συμβολίζουν τα ενεργά voxels, στα οποία η H_0 απορρίπτεται

Δεδομένου ότι η διαδικασία του FDR είναι απ'ευθείας στα p-values και όχι στην στατιστική διαδικασία, μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε έγκυρη στατιστική ανάλυση.

5.6 Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών

Όπως αναφέρθηκε και στο 2^ο Κεφάλαιο, η μέθοδος ανάλυσης σε ανεξάρτητες συνιστώσες (ICA) βασίζεται στον τυφλό διαχωρισμό των πηγών (Blind Source Separation - BSS) από σήματα που προέρχονται από διαφορετικές Γκαουσιανές πηγές. Στην fMRI, το σήμα αυτό αποτελεί τη χρονοσειρά του κάθε voxel [88].

Υποθέτοντας ότι οι χρονοσειρές των voxels είναι $X=[X_1, X_2, \dots, X_m]$ και ότι οι πηγές του σήματος είναι $S=[S_1, S_2, \dots, S_m]$, ισχύει ότι:

$$\begin{aligned} X_1 &= a_{11}S_1 + a_{12}S_2 + \dots + a_{1m}S_m \\ X_2 &= a_{21}S_1 + a_{22}S_2 + \dots + a_{2m}S_m \\ &\dots \\ X_m &= a_{m1}S_1 + a_{m2}S_2 + \dots + a_{mm}S_m \end{aligned}$$

όπου ο πίνακας $A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1m} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & a_{m2} & \dots & a_{mm} \end{bmatrix}$, αποτελεί τα βάρη κάθε μίξης και

είναι αρκετά δύσκολο και απαιτητικό να βρεθεί.

Ο σκοπός της μεθόδου ICA είναι να διαχωριστεί το σήμα στις διάφορες πηγές του (εγκεφαλικές-θόρυβος), να βρεθεί, δηλαδή, ο πίνακας βαρών

$$W = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{12} & \dots & w_{1m} \\ w_{21} & w_{22} & \dots & w_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{m1} & w_{m2} & \dots & w_{mm} \end{bmatrix}, \text{ μέσω των εξισώσεων}$$

$$S_1 = w_{11}X_1 + w_{12}X_2 + \dots + w_{1m}X_m$$

$$S_2 = w_{21}X_1 + w_{22}X_2 + \dots + w_{2m}X_m$$

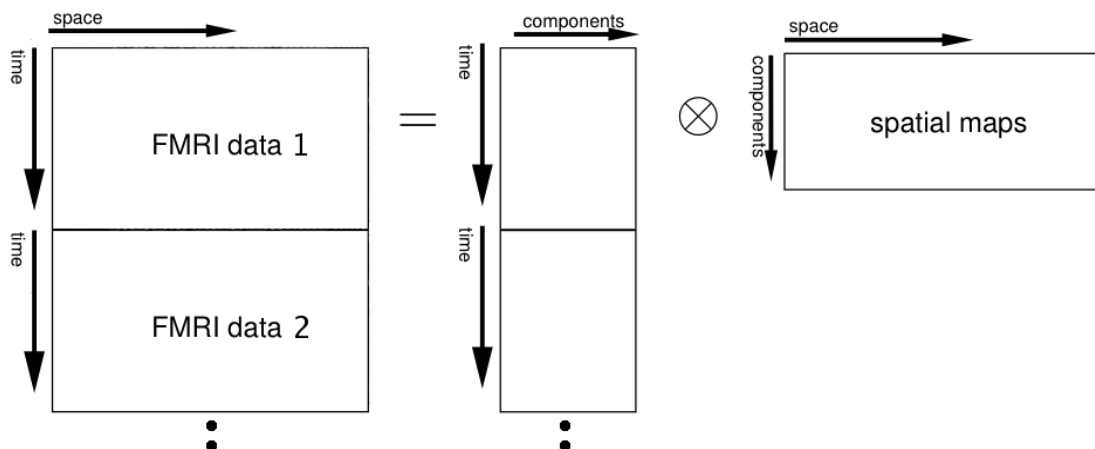
...

$$S_m = w_{m1}X_1 + w_{m2}X_2 + \dots + w_{mm}X_m$$

Ισχύει, προφανώς, $W=A^{-1}$. Προκειμένου να επιλυθεί το πρόβλημα εύρεσης του πίνακα W , θα πρέπει: α) οι πηγές των σημάτων να είναι στατιστικά ανεξάρτητες μεταξύ τους, β) οι πηγές των σημάτων να μην ακολουθούν Γκαουσιανή κατανομή και γ) ο πίνακας μίξης W να είναι τετραγωνικός και αντιστρέψιμος.

Προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι οι πηγές των σημάτων δεν ακολουθούν Γκαουσιανή κατανομή, κατά τη διάρκεια της fMRI προεπεξεργασίας πραγματοποιείται μία διαδικασία προσθήκης λευκού θορύβου (Pre-Whitening), ο οποίος έχει μηδενική μέση τιμή και γνωστή διασπορά σ^2 .

Στην fMRI, η ICA αποσύνθεση διαχωρίζει τα δεδομένα (χώρος-χρόνος) σε τρισδιάστατους χωρικούς χάρτες (χώρος-συνιστώσες) και μονοδιάστατες χρονοσειρές (συνιστώσες-χρόνος) [89] [Εικόνα 5.6]. Χρησιμοποιείται στον εντοπισμό των συνιστωσών θορύβου και έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρνητικής επίδρασης των τεχνικών σφαλμάτων στο σήμα με: α) τη χρήση των πληροφοριών των χωρικών χαρτών για την αφαίρεση συγκεκριμένων συνιστωσών από τη συνέχεια της ανάλυσης, β) τη χρήση πληροφοριών από τις χρονοσειρές για την αναγνώριση χρονικών σημείων που χρήζουν προσοχής, γ) το συνδυασμό των χωρικών χαρτών και



Εικόνα 5.6 Η αποσύνθεση των fMRI δεδομένων (fMRI data) από το χώρο-χρόνο (Space-Time) σε 3D χωρικούς χάρτες (Χώρος-Συνιστώσες, Space-Components) και 1D χρονοσειρές (Συνιστώσες-Χρόνος, Components-Time)

των αντίστοιχων χρονοσειρών των συνιστωσών θορύβου, με στόχο το σχηματισμό μίας εκτίμησης του θορύβου και την αφαίρεσή του από τα δεδομένα και δ) την ανακατασκευή του σήματος από τις συνιστώσες σήματος (Signal Component) [90].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

6.1 Ασθενείς

Η λήψη των δεδομένων, τα οποία αναλύθηκαν στα πλαίσια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας, πραγματοποιήθηκε στην κλινική «Άγιος Λουκάς» στη Θεσσαλονίκη από το 2008 έως και το 2015. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών ήταν εξηνταπέντε και όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν συμπτώματα επιληψίας. Για τριανταδύο ασθενείς, δόθηκαν μόνο τα δεδομένα του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος χωρίς τα δεδομένα της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, της οποίας η λήψη πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονα με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Οκτώ ασθενείς παρουσίασαν επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της λήψης, με αποτέλεσμα μεγάλες και απότομες διακυμάνσεις στις χρονοσειρές τους λόγω κίνησης, η οποίες ήταν αδύνατο να απομακρυνθούν επιτυχώς. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν έντονο θόρυβο στα fMRI δεδομένα που εισήχθησαν από τον μαγνητικό τομογράφο και ήταν αδύνατη η περαιτέρω επεξεργασία τους.

Συνολικά, τα δεδομένα εικοσιδύο από τους εξηνταπέντε ασθενείς αναλύθηκαν επιτυχώς.

6.2 Ομαδοποίηση δεδομένων

Τα EEG-fMRI δεδομένα των ασθενών δόθηκαν ως αρχεία DICOM. Τα DICOM δεδομένα κάθε ασθενούς μετατράπηκαν σε αρχεία Nifti-2 μορφής, με σκοπό την καλύτερη ομαδοποίηση και επεξεργασία τους. Η ομαδοποίηση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με βάση το BIDS πρότυπο. Για κάθε ασθενή συγκεντρώθηκαν οι ανατομικές εικόνες (T1 & T2), οι σαρώσεις διάχυσης, η ταυτόχρονη λήψη ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος και λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης και η λειτουργική μαγνητική απεικόνιση με την επιβολή κάποιου εξωτερικού ερεθίσματος.

6.3 Προ-επεξεργασία δεδομένων

Για τα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής, έγινε ανάλυση μόνο της λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης της οποίας η λήψη πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονα με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το FMRIB's Software Library και τα σχετικά εργαλεία των βιβλιοθηκών του [91],[92],[93].

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η εξαγωγή του εγκεφάλου από τις ανατομικές εικόνες υψηλής ανάλυσης (1mm ιστροπικό μέγεθος voxel) των ασθενών [94]. Ο μη-εγκεφαλικός ιστός εξάχθηκε από τις ανατομικές εικόνες, μέσω της εκτίμησης της εσωτερικής και εξωτερικής επιφάνειας του κρανίου, καθώς και της εξωτερικής επιφάνειας του τριχωτού της κεφαλής. Επιπλέον, για την εξαγωγή του εγκεφαλικού ιστού έγινε χρήση της εύρωστης εκτίμησης του εγκεφαλικού κέντρου (Robust Brain Center Estimation), ενώ το αποτέλεσμα της επεξεργασίας εκτιμήθηκε και επιβεβαιώθηκε οπτικά για κάθε υποκείμενο ξεχωριστά.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε το φιλτράρισμα της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, το οποίο περιελάμβανε τη χρονική και χωρική εξομάλυνση, καθώς και τη διόρθωση της κίνησης. Για τη χρονική εξομάλυνση, εφαρμόστηκε υπεραποκοπή φίλτρο με συχνότητα αποκοπής στα 0.01Hz. Η τιμή αυτή είναι ιδανική για την απομάκρυνση των χαμηλοσυχνοτικών τάσεων που επιβαρύνουν το σήμα και είναι αρκετά μεγάλη ώστε να αποφευχθεί η απώλεια σήματος ενδιαφέροντος. Η χωρική εξομάλυνση έγινε με Γκαουσιανό πυρήνα και μέγιστο πλάτος στη μέση τιμή του μεγίστου (FWHM) στα 6mm, ενώ η διόρθωση της κίνησης πραγματοποιήθηκε με χρήση του εργαλείου MCFLIRT [95]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, δεν πραγματοποιήθηκε διόρθωση του χρόνου τομών στο σήμα, προκειμένου να μη γίνει εισαγωγή μη απαραίτητων παρεμβολών (Interpolation) στην επεξεργασία αυτού.

Επόμενο βήμα, ήταν η ευθυγράμμιση της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Ως κύρια δομική εικόνα (Main Structural Image) επιλέχθηκε η ανατομική εικόνα εξαγωγής του εγκεφάλου, ενώ η εικόνα του χώρου αναφοράς ορίστηκε ως το πρότυπο MNI με ανάλυση 2mm. Η ευθυγράμμιση από το φυσικό στο δομικό χώρο πραγματοποιήθηκε με χρήση του αλγορίθμου BBR [96], ενώ η ευθυγράμμιση από το δομικό χώρο στο χώρο αναφοράς πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο, έγινε γραμμική ευθυγράμμιση μεταξύ των δύο χώρων με 12 βαθμούς ελευθερίας και στο δεύτερο στάδιο, χρησιμοποιήθηκε η γραμμική ευθυγράμμιση αυτή, για την αρχικοποίηση της μη γραμμικής ευθυγράμμισης. Η ανάλυση στρέβλωσης (Warp Resolution), η οποία ορίζεται ως το διάστημα στρέβλωσης του κάθε voxel κατά τη διάρκεια της ευθυγράμμισης, επιλέχθηκε στα 10mm για την αποφυγή ανεπιθύμητων στρεβλώσεων.

Το αποτέλεσμα της ευθυγράμμισης ελέγχθηκε οπτικά για κάθε υποκείμενο ξεχωριστά. Στις περιπτώσεις, όπου το αποτέλεσμα δεν ήταν το επιθυμητό, η ευθυγράμμιση επαναλήφθηκε χειροκίνητα μέσω αλλαγής παραμέτρων μέχρι το αποτέλεσμα να είναι ικανοποιητικό.

Η διόρθωση της κίνησης ελέγχθηκε, επίσης, οπτικά για κάθε υποκείμενο ξεχωριστά. Στις περιπτώσεις, όπου οι χρονοσειρές των ασθενών παρουσίαζαν απότομες και μεγάλες αυξομειώσεις, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη διόρθωση της κίνησης. Πιο συγκεκριμένα, κρατήθηκε χρονοσειρά τουλάχιστον ενός τετάρτου της ώρας, στην οποία η μετατόπιση καρτέ (FD) ήταν μικρότερη από 2mm.

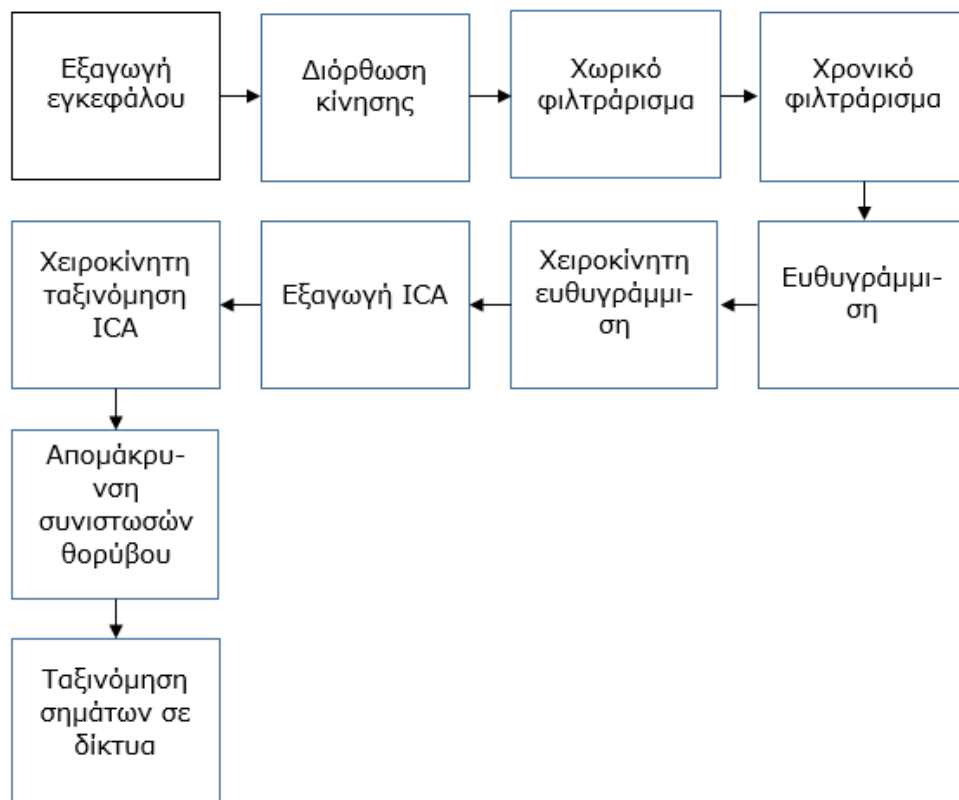
6.4 Επεξεργασία δεδομένων

Με την ολοκλήρωση της προ-επεξεργασίας των δεδομένων, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA), με χρήση του εργαλείου Melodic [97]. Τελικό βήμα ήταν η χειροκίνητη επιλογή/ταξινόμηση των ICA συνιστωσών σε σήμα και θόρυβο, η απομάκρυνση των συνιστωσών θορύβου και η ταξινόμηση των συνιστωσών σήματος στα διάφορα δίκτυα.

Η ταξινόμηση των συνιστωσών πραγματοποιήθηκε με την οπτική εξέταση του χωρικού χάρτη, της χρονοσειράς και της φασματικής πυκνότητας ισχύος (μετασχηματισμός Fourier της χρονοσειράς) κάθε ασθενούς ξεχωριστά. Οι γενικοί κανόνες βάσει των οποίων έγινε η επιλογή των συνιστωσών, είναι οι παρακάτω [90]:

- 1) Οι συνιστώσες στους χωρικούς χάρτες πρέπει να απεικονίζονται στη φαιά ουσία και μακριά από τις φλέβες, τις αρτηρίες, τη λευκή ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.
- 2) Οι χρονοσειρές δεν πρέπει να χαρακτηρίζονται από ξαφνικές και απότομες διακυμάνσεις.
- 3) Η φασματική πυκνότητα ισχύος πρέπει να είναι υψηλή στις χαμηλές συχνότητες και να μην παρουσιάζει διακυμάνσεις στις υψηλές συχνότητες.

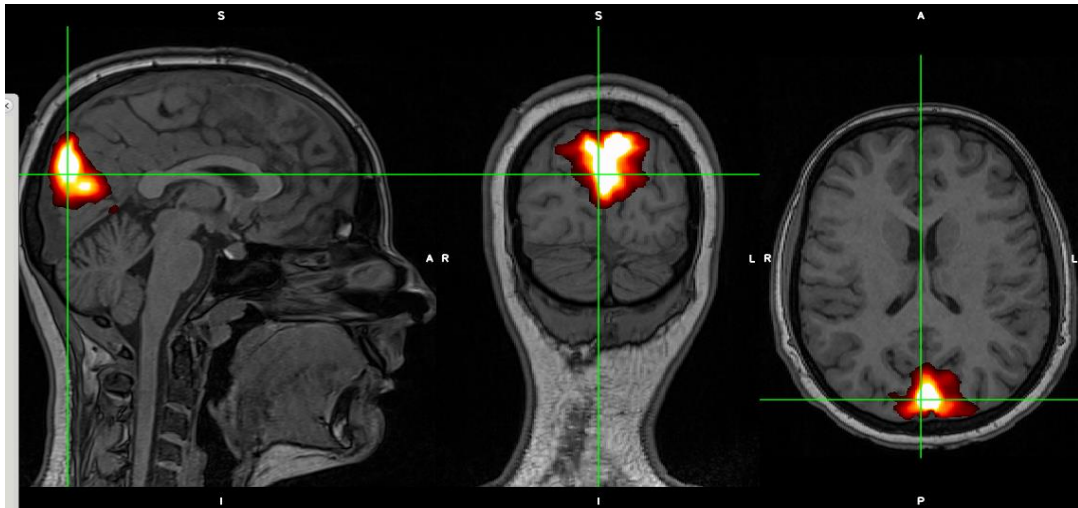
Παρακάτω παρουσιάζεται συγκεντρωτικά το διάγραμμα ροής της προ-επεξεργασίας και επεξεργασίας των δεδομένων [Εικόνα 6.1].



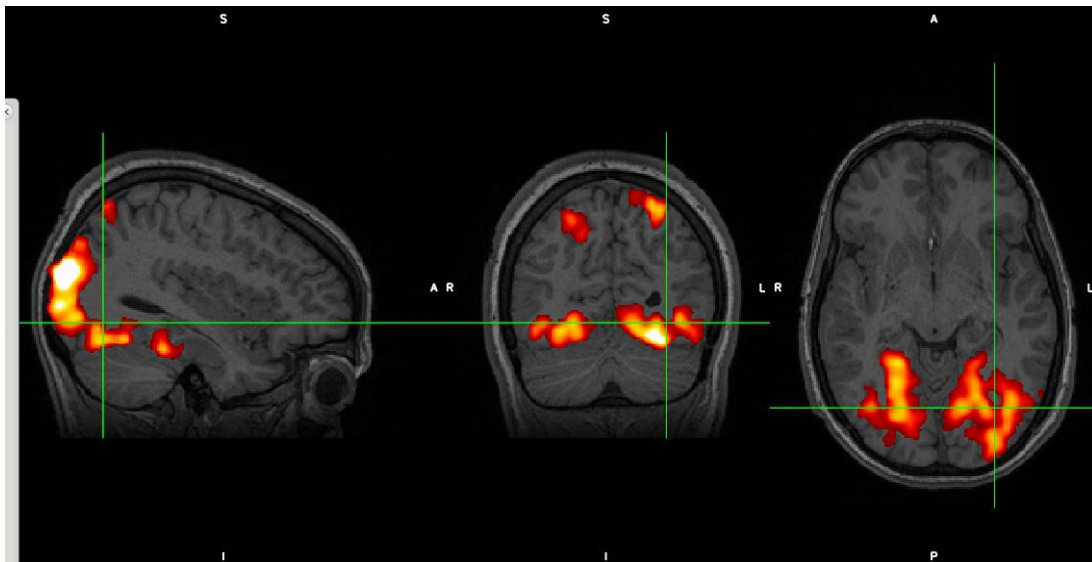
Εικόνα 6.1 Διάγραμμα ροής της προ-επεξεργασίας και επεξεργασίας των δεδομένων

6.5 Παρουσίαση αποτελεσμάτων

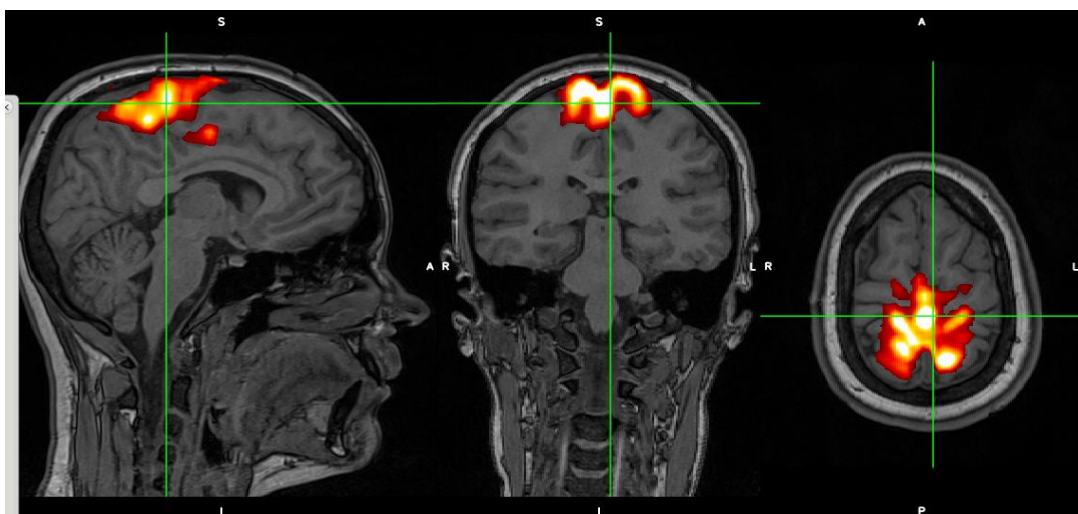
Στις παρακάτω Εικόνες, παρουσιάζονται παραδείγματα εγκάρσιων, στεφανιαίων και οβελιαίων τομών για έξι χωρικά κατωφλιοποιημένα δίκτυα που εμφανίζονται στα περισσότερα υποκείμενα που αναλύθηκαν, ευθυγραμμισμένα στη δομική εικόνα υψηλής ανάλυσης του υποκειμένου.



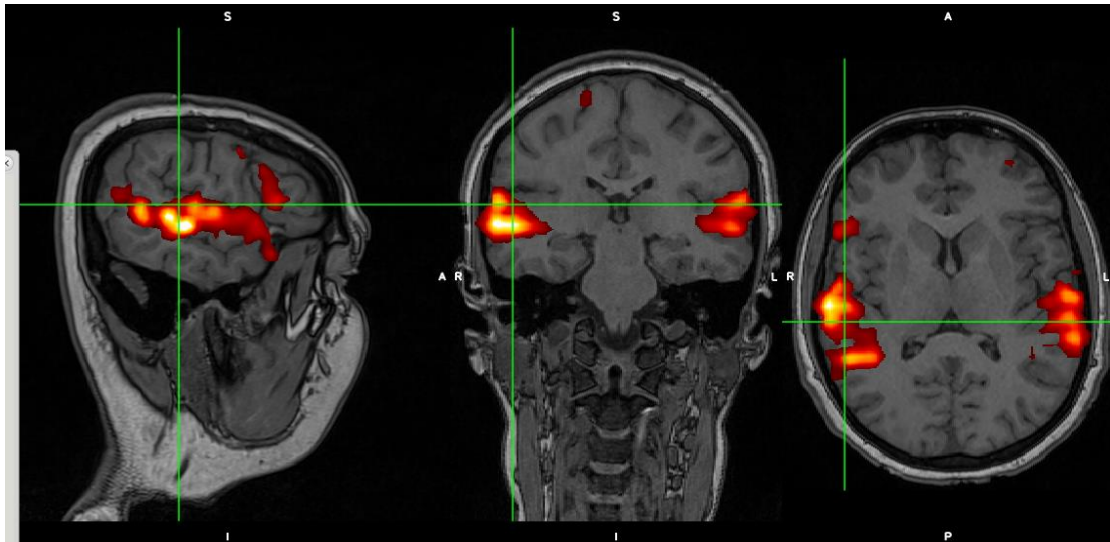
Εικόνα 6.2 Άνω έσω περιοχές οπτικού φλοιού (Medial visual cortical area)



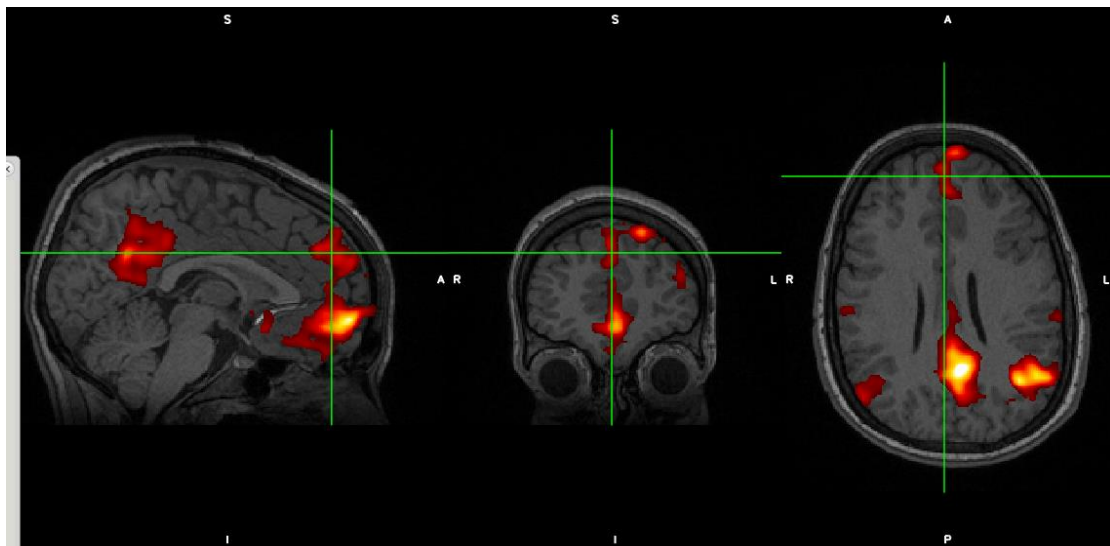
Εικόνα 6.3 Πλάγια περιοχή οπτικού φλοιού (Lateral visual cortical area)



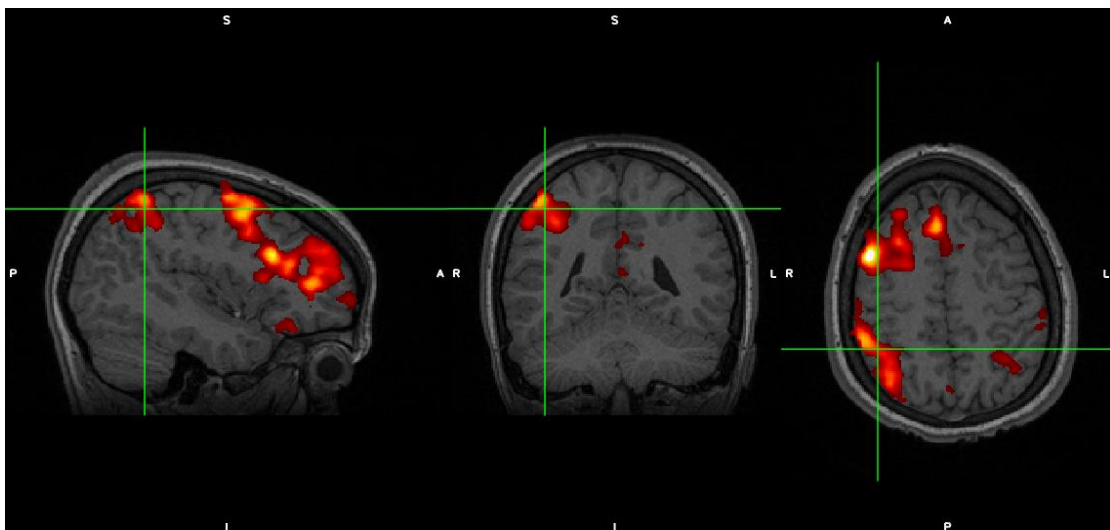
Εικόνα 6.4 Σωματο-αισθητικό Δίκτυο (Sensory-Motor Network)



Εικόνα 6.5 Ακουστικό Δίκτυο (Auditory Network)



Εικόνα 6.6 Δίκτυο Κατάστασης Ηρεμίας (Default Mode Network, DMN)



Εικόνα 6.7 Μετωποβρεγματικό Δίκτυο (Fronto-Parietal Network)

6.6 Συμπεράσματα

Αν και η ταξινόμηση των ICA συνιστωσών πραγματοποιήθηκε ως μία χειροκίνητη διαδικασία και οι συνιστώσες μεταξύ ασθενών, λήψεων και τεχνικών επεξεργασίας μπορεί να διαφέρουν, οι γενικοί κανόνες στους οποίους βασίστηκε η ταξινόμηση έχουν γερές βάσεις και κινούνται προς τη σωστή κατεύθυνση, καθώς τα αποτελέσματα είναι αρκετά αξιόπιστα και εύρωστα. Ακόμη, η δημιουργία προτύπων και περισσότερων γενικών κανόνων για την ταξινόμηση των συνιστωσών σε σήμα και θόρυβο, θα μπορούσε να συμβάλλει στην παροχή μιας κοινής αναφοράς για μία πιο αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη χειροκίνητη ταξινόμηση των ICA συνιστωσών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

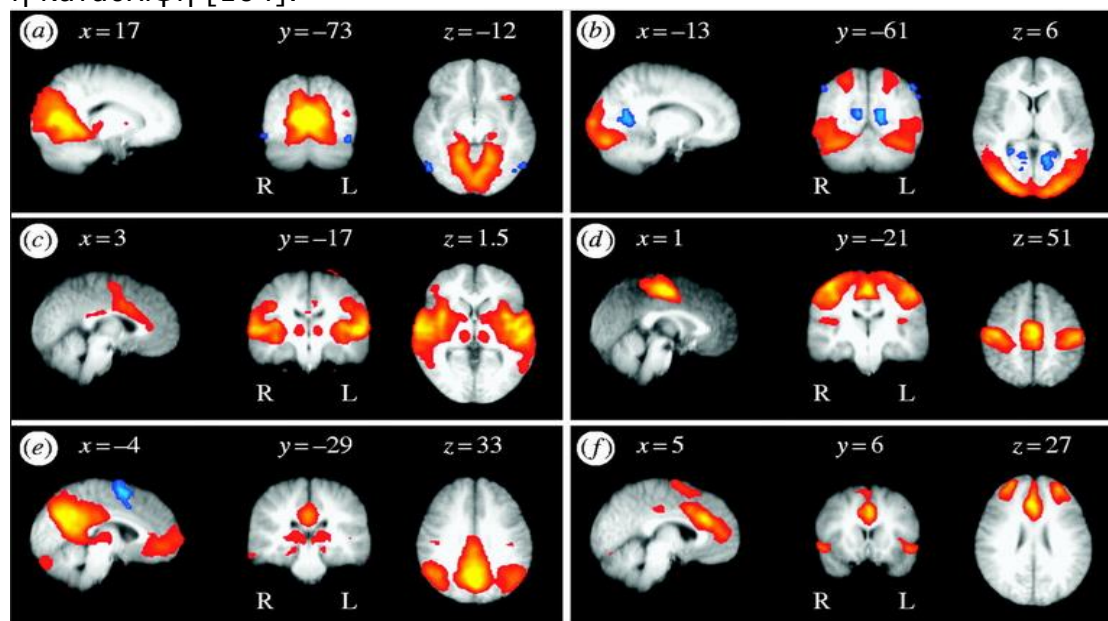
Ο ανθρώπινος εγκέφαλος, με τα 8 δισεκατομμύρια νευρώνων που διαθέτει, αποτελεί το πιο πολύπλοκο όργανο του σώματος και το κέντρο του νευρικού συστήματος [1]. Λαμβάνει συνεχώς σήματα από τα αισθητήρια όργανα του σώματος, τα επεξεργάζεται και στέλνει πληροφορίες στα όργανα και τους μύες. Χωρίζεται στον κυρίως εγκέφαλο, το εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα και η επιφάνειά του είναι αναδιπλωμένη, ώστε ο αυξημένος όγκος του να χωράει εντός του κρανίου [7]. Οι αναδιπλώσεις, γνωστές ως αύλακες και έλικες, χωρίζουν περαιτέρω τον εγκέφαλο στο μετωπιαίο, το βρεγματικό, τον ινιακό και τον κροταφικό λοβό, κάθε ένας από τους οποίους συνδέεται με διάφορες λειτουργίες του εγκεφάλου [11]. Λόγω της πολυτιμότητάς του για τη ζωή, η εξερεύνηση και η κατανόηση του τρόπου λειτουργίας του, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολυάριθμων τεχνικών απεικόνισης ανά τους αιώνες.

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) αποτελούν δύο μη-επεμβατικές τεχνικές, που χρησιμοποιούνται ευρέως στη διερεύνηση της λειτουργίας και της συνδεσιμότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Η fMRI, αποτελεί επέκταση της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) και εντοπίζει τοπικές εγκεφαλικές ενεργοποιήσεις λόγω της αυξημένης ροής αίματος στους νευρώνες, με χωρική ανάλυση λίγων χιλιοστών. Ωστόσο, η χρονική της διακριτική ικανότητα ξεπερνά το χρόνο που απαιτείται στις περισσότερες αντιληπτικές και γνωστικές λειτουργίες του εγκεφάλου, καθιστώντας την μη αποτελεσματική στην ανίχνευση ταχέων χρονικά μεταβαλλόμενων φαινομένων. Από την άλλη πλευρά, το EEG χαρακτηρίζεται από χρονική ανάλυση μερικών χιλιοστών του δευτερολέπτου, με αποτέλεσμα να καταγράφει επιτυχώς την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Παρ'όλα αυτά, η χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα που το χαρακτηρίζει, αποκλείει τον προσδιορισμό των νευρικών πηγών της καταγραφόμενης δραστηριότητας. Ως εκ τούτου, η fMRI και το EEG αποτελούν συμπληρωματικές τεχνικές απεικόνισης και η συνδυαστική τους χρήση έχει καταστεί ιδιαίτερα χρήσιμη στη διερεύνηση της χώρο-χρονικής ανάλυσης των εγκεφαλικών διεργασιών [98].

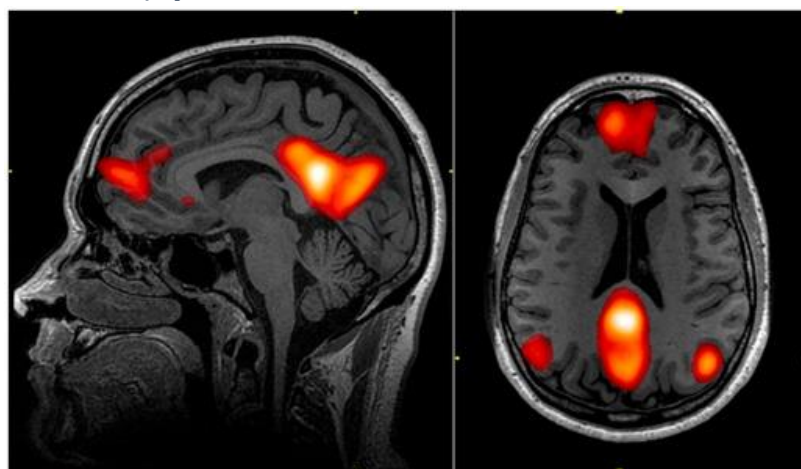
Επιπροσθέτως, με την άνοδο της χρήσης των δεδομένων κατάστασης ηρεμίας (resting-state) και τον αλγόριθμο ανάλυσης σε ανεξάρτητες συνιστώσες (ICA), ο οποίος διαχωρίζει τα σήματα σε διαφορετικές Γκαουσιανές πηγές, έχει ανακαλυφθεί μία σειρά δικτύων του εγκεφάλου που είναι ενεργοποιημένα και επικοινωνούν μεταξύ τους σε όλους τους υγιείς ανθρώπους. Στις [Εικόνα 7.1] και [Εικόνα 7.2] παρουσιάζονται κάποια από τα δίκτυα αυτά.

Τα δύο πρώτα δίκτυα βρίσκονται στον οπτικό φλοιό και εκτός από την επεξεργασία οπτικών σημάτων, έχουν συνδεθεί με τη χαρτογράφηση του χώρου, την οπτική μνήμη, την προσοχή και την αντίληψη της κίνησης [99]. Το επόμενο δίκτυο είναι το ακουστικό (Auditory), το οποίο ενεργοποιείται όταν ο εγκέφαλος επεξεργάζεται κάποια ακουστική πληροφορία ή ακόμα και όταν σκέπτεται κάποια ακουστική πληροφορία χωρίς απαραίτητα αυτή να υπάρχει [100]. Το αισθητικο-κινητικό (Sensory-Motor) δίκτυο,

ενεργοποιείται όταν ο άνθρωπος επεξεργάζεται οπτικο-ακουστικές πληροφορίες, σχεδιάζει κινήσεις χωρίς απαραίτητα να τις εκτελεί και όταν βλέπει έναν άλλο άνθρωπο να κινείται [101]. Το οπτικο-χωρικό (Visuo-Spatial) σύστημα συνδέεται με τη χωρική προσοχή του ανθρώπου και τη διατήρηση του προσανατολισμού του στο χώρο. Το τελευταίο δίκτυο της Εικόνα 7.1 είναι το εκτελεστικό (Executive-Control), το οποίο συνδέεται με τη ρύθμιση της γνωστικής λειτουργίας και συμπεριφοράς, την επεξεργασία των αισθήσεων και της μνήμης, ενώ σχετίζεται και με την ενεργό μνήμη (Working Memory) [102],[103]. Το δίκτυο της Εικόνας 7.2 είναι το Δίκτυο Κατάστασης Ηρεμίας (Default Mode Network, DMN), το οποίο είναι και το δίκτυο με τις περισσότερες αναφορές στη βιβλιογραφία. Είναι ενεργοποιημένο σε καταστάσεις άγρυπνης ηρεμίας και όταν ο άνθρωπος στοχάζεται και σκέφτεται αόριστα πράγματα. Η μη σωστή λειτουργία του έχει συνδεθεί με πολλές ασθένειες, όπως η άνοια, ο αυτισμός, η σχιζοφρένεια και η κατάθλιψη [104].



Εικόνα 7.1 Δίκτυα του εγκεφάλου. *a)* Άνω έσω περιοχές οπτικού φλοιού, *b)* Πλάγιες περιοχές οπτικού φλοιού *(c)* Ακουστικό δίκτυο, *d)* Αισθητο-κινητικό δίκτυο, *e)* Οπτικο-χωρικό δίκτυο, *f)* Εκτελεστικό δίκτυο



Εικόνα 7.2 Το Δίκτυο Κατάστασης Ηρεμίας

Επιπλέον, μία μελλοντική προσέγγιση στην ανάλυση δεδομένων σε κατάσταση ηρεμίας είναι η μοντελοποίηση του εγκεφάλου ως ένα «Δίκτυο Μεταξύ Δικτύων» (Network of Networks, NoN). Το NoN μοτίβο καθορίζεται από λειτουργικά εξειδικευμένα υποδίκτυα στον εγκέφαλο και έχει ως στόχο την περαιτέρω αποσαφήνιση βασικών περιοχών του εγκεφάλου και την κατανόηση της ανταπόκρισής του σε συγκεκριμένες συνθήκες [107]. Τέλος, με τη σταδιακή ενσωμάτωση σαρώσεων των 7T στην κλινική έρευνα, τα δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας χαρακτηρίζονται από αυξημένη ευαισθησία στην κίνηση και το θόρυβο εξαιτίας των μαγνητικών πεδίων, καθιστώντας τη διόρθωση αυτών των τεχνικών σφαλμάτων εξαιρετικά περίπλοκη αλλά εξίσου απαραίτητη [107].

Βιβλιογραφία

- [1] K. L. Bigos, A. R. Hariri, and D. R. Weinberger, *Neuroimaging Genetics: Principles and Practices*. Oxford University Press, 2016.
- [2] *Basic Neurochemistry*, 6th ed. Lippincott-Raven, 1999.
- [3] K. R. Jessen and R. Mirsky, "Glial cells in the enteric nervous system contain glial fibrillary acidic protein," *Nature*, vol. 286, no. 5774, pp. 736–737, Aug. 1980, doi: 10.1038/286736a0.
- [4] C. S. von Bartheld, J. Bahney, and S. Herculano-Houzel, "The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting," *J. Comp. Neurol.*, vol. 524, no. 18, pp. 3865–3895, 15 2016, doi: 10.1002/cne.24040.
- [5] B. I. Bogart and V. Ort, *Elsevier's Integrated Anatomy and Embryology E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2007.
- [6] D. Gerhard, "Neuroscience. 5th Edition," *Yale J. Biol. Med.*, vol. 86, no. 1, pp. 113–114, Mar. 2013.
- [7] L. Cascarini, "Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, 40th ed., Susan Standring (Ed.). Churchill Livingstone/Elsevier (2008), 1576 pp., £135, ISBN: 978-0-8089-2371-8," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 47, p. 336, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.bjoms.2009.04.015.
- [8] J. D. Schmahmann and D. Caplan, "Cognition, emotion and the cerebellum," *Brain*, vol. 129, no. 2, pp. 290–292, Feb. 2006, doi: 10.1093/brain/awh729.
- [9] D. Haines and G. A. Mihailoff, *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications: Fifth Edition*. 2017, p. 516.
- [10] J. B. Angevine, C. W. Cotman, P. of P. C. W. Cotman, and P. of A. J. B. A. Jr, *Principles of Neuroanatomy*. Oxford University Press, 1981.
- [11] E. E. Smith and S. M. Kosslyn, *Cognitive Psychology: Mind and Brain*. Pearson Prentice Hall, 2008.
- [12] M. E. Raichle, "A brief history of human brain mapping," *Trends Neurosci.*, vol. 32, no. 2, pp. 118–126, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.tins.2008.11.001.
- [13] A. Sempere, L. Ruiz, M. Rodas, F. Berenguer, and M. Waez, "Punción lumbar: indicaciones, contraindicaciones, complicaciones y técnica de realización," *Rev. Neurol.*, vol. 45, p. 433, Jan. 2007, doi: 10.33588/rn.4507.2007270.
- [14] "Pneumoencephalography - an overview | ScienceDirect Topics." <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/pneumoencephalography> (accessed Jun. 09, 2020).
- [15] K. Nii *et al.*, "Direct Carotid Puncture for the Endovascular Treatment of Anterior Circulation Aneurysms," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 27, no. 7, pp. 1502–1504, Aug. 2006.
- [16] M. Tudor, L. Tudor, and K. I. Tudor, "[Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]," *Acta Medica Croat. Cas. Hravatske Akad. Med. Znan.*, vol. 59, no. 4, pp. 307–313, 2005.
- [17] M. Hämäläinen, R. Hari, R. Ilmoniemi, J. Knuutila, and O. Lounasmaa, "Magnetoencephalography: Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain," *Rev Mod Phys*, vol. 65, p. 413, Apr. 1993, doi: 10.1103/RevModPhys.65.413.

- [18] G. T. Herman, *Fundamentals of Computerized Tomography: Image Reconstruction from Projections*, 2nd ed. London: Springer-Verlag, 2009.
- [19] R. R. Edelman, "The History of MR Imaging as Seen through the Pages of Radiology," *Radiology*, vol. 273, no. 2S, pp. S181–S200, Oct. 2014, doi: 10.1148/radiol.14140706.
- [20] V. K. Kimiskidis, "Transcranial magnetic stimulation (TMS) coupled with electroencephalography (EEG): Biomarker of the future," *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 172, no. 2, pp. 123–126, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.neurol.2015.11.004.
- [21] F. H. Lopes Da Silva and W. Storm Van Leeuwen, "The cortical source of the alpha rhythm," *Neurosci. Lett.*, vol. 6, no. 2, pp. 237–241, Nov. 1977, doi: 10.1016/0304-3940(77)90024-6.
- [22] C. Mulert and L. Lemieux, Eds., *EEG - fMRI: Physiological Basis, Technique, and Applications*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
- [23] J. G. Nicholls, A. R. Martin, D. A. Brown, M. E. Diamond, D. A. Weisblat, and P. A. Fuchs, *From Neuron to Brain*, 5 edition. Sunderland, Mass: Sinauer Associates is an imprint of Oxford University Press, 2011.
- [24] S. G. Hormuzdi, M. A. Filippov, G. Mitropoulou, H. Monyer, and R. Bruzzone, "Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks," *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1662, no. 1–2, pp. 113–137, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.bbamem.2003.10.023.
- [25] A. L. Hodgkin, "The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle," *Biol. Rev.*, vol. 26, pp. 339–409, Jan. 2008, doi: 10.1111/j.1469-185X.1951.tb01204.x.
- [26] H. Steinbach and S. Spiegelman, "The sodium and potassium balance in squid nerve axoplasm," *J. Cell. Comp. Physiol.*, vol. 22, pp. 187–196, Feb. 2005, doi: 10.1002/jcp.1030220209.
- [27] D. Purves *et al.*, "Excitatory and Inhibitory Postsynaptic Potentials," *Neurosci. 2nd Ed.*, 2001, Accessed: Jul. 15, 2020. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11117/>.
- [28] M. Megías, Z. Emri, T. F. Freund, and A. I. Gulyás, "Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells," *Neuroscience*, vol. 102, no. 3, pp. 527–540, 2001, doi: 10.1016/s0306-4522(00)00496-6.
- [29] K. E. Mathewson, T. J. L. Harrison, and S. A. D. Kizuk, "High and dry? Comparing active dry EEG electrodes to active and passive wet electrodes," *Psychophysiology*, vol. 54, no. 1, pp. 74–82, 2017, doi: 10.1111/psyp.12536.
- [30] C. Guger, G. Krausz, B. Z. Allison, and G. Edlinger, "Comparison of Dry and Gel Based Electrodes for P300 Brain–Computer Interfaces," *Front. Neurosci.*, vol. 6, 2012, doi: 10.3389/fnins.2012.00060.
- [31] R. Oostenveld and P. Praamstra, "The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements," *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 4, pp. 713–719, Apr. 2001, doi: 10.1016/s1388-2457(00)00527-7.
- [32] M. Seeck *et al.*, "The standardized EEG electrode array of the IFCN," *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, vol. 128, no. 10, pp. 2070–2077, 2017, doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.254.

- [33] M. Sazgar and M. Young, "Overview of EEG, Electrode Placement, and Montages: Essentials for Trainees," 2019, pp. 117–125.
- [34] M. Weiergräber, A. Papazoglou, K. Broich, and R. Müller, "Sampling rate, signal bandwidth and related pitfalls in EEG analysis," *J. Neurosci. Methods*, vol. 268, pp. 53–55, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.05.010.
- [35] W. Klimesch, "Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization," *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 24, no. 1, pp. 61–100, Nov. 1996, doi: 10.1016/S0167-8760(96)00057-8.
- [36] S. I. Dimitriadis, N. A. Laskaris, V. Tsirka, M. Vourkas, and S. Micheloyannis, "What does delta band tell us about cognitive processes: A mental calculation study," *Neurosci. Lett.*, vol. 483, no. 1, pp. 11–15, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.neulet.2010.07.034.
- [37] null O'Keefe and null Burgess, "Theta activity, virtual navigation and the human hippocampus," *Trends Cogn. Sci.*, vol. 3, no. 11, pp. 403–406, Nov. 1999, doi: 10.1016/s1364-6613(99)01396-0.
- [38] M. J. Kahana, R. Sekuler, J. B. Caplan, M. Kirschen, and J. R. Madsen, "Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation," *Nature*, vol. 399, no. 6738, pp. 781–784, Jun. 1999, doi: 10.1038/21645.
- [39] K. D. Rana and L. M. Vaina, "Functional Roles of 10 Hz Alpha-Band Power Modulating Engagement and Disengagement of Cortical Networks in a Complex Visual Motion Task," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 10, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0107715.
- [40] J. A. Pineda, "The functional significance of mu rhythms: Translating 'seeing' and 'hearing' into 'doing,'" *Brain Res. Rev.*, vol. 50, no. 1, pp. 57–68, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.04.005.
- [41] Y. Zhang, Y. Chen, S. Bressler, and M. Ding, "Response preparation and inhibition: The role of the cortical sensorimotor beta rhythm," *Neuroscience*, vol. 156, pp. 238–46, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.061.
- [42] B. A. Clementz, L. D. Blumenfeld, and S. Cobb, "The gamma band response may account for poor P50 suppression in schizophrenia," *Neuroreport*, vol. 8, no. 18, pp. 3889–3893, Dec. 1997, doi: 10.1097/00001756-199712220-00010.
- [43] C. Zheng and L. L. Colgin, "Beta and gamma rhythms go with the flow," *Neuron*, vol. 85, no. 2, pp. 236–237, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.067.
- [44] A. M. Beres, "Time is of the Essence: A Review of Electroencephalography (EEG) and Event-Related Brain Potentials (ERPs) in Language Research," *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, vol. 42, no. 4, pp. 247–255, Dec. 2017, doi: 10.1007/s10484-017-9371-3.
- [45] J. Polich, "Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b," *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, no. 10, pp. 2128–2148, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.
- [46] L. A. Farwell and S. S. Smith, "Using brain MERMER testing to detect knowledge despite efforts to conceal," *J. Forensic Sci.*, vol. 46, no. 1, pp. 135–143, Jan. 2001.

- [47] X. Jiang, G.-B. Bian, and Z. Tian, "Removal of Artifacts from EEG Signals: A Review," *Sensors*, vol. 19, no. 5, Feb. 2019, doi: 10.3390/s19050987.
- [48] F. Abd Rahman, F. Othman, and N. A. Shaharuddin, "Analysis Methods of EEG Signals: A Review in EEG Application for Brain Disorder," *J. Teknol.*, vol. 72, Jan. 2015, doi: 10.11113/jt.v72.3886.
- [49] C. M. Michel and D. Brunet, "EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps," *Front. Neurol.*, vol. 10, 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00325.
- [50] S. Currie, N. Hoggard, I. J. Craven, M. Hadjivassiliou, and I. D. Wilkinson, "Understanding MRI: basic MR physics for physicians," *Postgrad. Med. J.*, vol. 89, no. 1050, pp. 209–223, Apr. 2013, doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131342.
- [51] S. S. Hidalgo-Tobon, "Theory of gradient coil design methods for magnetic resonance imaging," *Concepts Magn. Reson. Part A*, vol. 36A, no. 4, pp. 223–242, 2010, doi: 10.1002/cmr.a.20163.
- [52] J. P. Ridgway, "Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 12, no. 1, p. 71, Nov. 2010, doi: 10.1186/1532-429X-12-71.
- [53] R. A. Pooley, "Fundamental Physics of MR Imaging," *RadioGraphics*, vol. 25, no. 4, pp. 1087–1099, Jul. 2005, doi: 10.1148/rg.254055027.
- [54] C. Westbrook, C. K. Roth, and J. Talbot, *MRI in Practice*, 4 edition. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011.
- [55] B. Kiefer, "Turbo Spin-Echo Imaging," in *Echo-Planar Imaging: Theory, Technique and Application*, F. Schmitt, M. K. Stehling, and R. Turner, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998, pp. 583–604.
- [56] M. A. Bernstein, K. F. King, and X. J. Zhou, *Handbook of MRI Pulse Sequences*, 1 edition. Academic Press, 2004.
- [57] "Echo Planar Imaging - an overview | ScienceDirect Topics." <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/echo-planar-imaging> (accessed Jul. 20, 2020).
- [58] F. Schmitt, M. K. Stehling, and R. Turner, *Echo-Planar Imaging: Theory, Technique and Application*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1998.
- [59] M. Poustchi-Amin, S. A. Mirowitz, J. J. Brown, R. C. McKinstry, and T. Li, "Principles and Applications of Echo-planar Imaging: A Review for the General Radiologist," *RadioGraphics*, vol. 21, no. 3, pp. 767–779, May 2001, doi: 10.1148/radiographics.21.3.g01ma23767.
- [60] J. M. Soares *et al.*, "A Hitchhiker's Guide to Functional Magnetic Resonance Imaging," *Front. Neurosci.*, vol. 10, Nov. 2016, doi: 10.3389/fnins.2016.00515.
- [61] G. H. Glover, "Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging," *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 22, no. 2, pp. 133–139, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.nec.2010.11.001.
- [62] M. S. M. Chow, S. L. Wu, S. E. Webb, K. Gluskin, and D. T. Yew, "Functional magnetic resonance imaging and the brain: A brief review," *World J. Radiol.*, vol. 9, no. 1, pp. 5–9, Jan. 2017, doi: 10.4329/wjr.v9.i1.5.

- [63] K. J. Friston, E. Zarahn, O. Josephs, R. N. Henson, and A. M. Dale, "Stochastic designs in event-related fMRI," *NeuroImage*, vol. 10, no. 5, pp. 607–619, Nov. 1999, doi: 10.1006/nimg.1999.0498.
- [64] E. Amaro and G. J. Barker, "Study design in fMRI: basic principles," *Brain Cogn.*, vol. 60, no. 3, pp. 220–232, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.bandc.2005.11.009.
- [65] K. D. Toennies, *Guide to Medical Image Analysis: Methods and Algorithms*. London: Springer-Verlag, 2012.
- [66] G.-Z. Yang and T. Jiang, Eds., *Medical Imaging and Augmented Reality: Second International Workshop, MIAR 2004, Beijing, China, August 19–20, 2004, Proceedings*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
- [67] D. B. Parker and Q. R. Razlighi, "The Benefit of Slice Timing Correction in Common fMRI Preprocessing Pipelines," *Front. Neurosci.*, vol. 13, Aug. 2019, doi: 10.3389/fnins.2019.00821.
- [68] M. GOTO, O. ABE, T. MIYATI, H. YAMASUE, T. GOMI, and T. TAKEDA, "Head Motion and Correction Methods in Resting-state Functional MRI," *Magn. Reson. Med. Sci.*, vol. 15, no. 2, pp. 178–186, Dec. 2015, doi: 10.2463/mrms.rev.2015-0060.
- [69] "Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849338/> (accessed Jul. 21, 2020).
- [70] F. Ph. S. Fischmeister *et al.*, "The benefits of skull stripping in the normalization of clinical fMRI data," *NeuroImage Clin.*, vol. 3, pp. 369–380, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.nicl.2013.09.007.
- [71] I. Neuner, J. Arrubla, J. Felder, and N. J. Shah, "Simultaneous EEG-fMRI acquisition at low, high and ultra-high magnetic fields up to 9.4 T: perspectives and challenges," *NeuroImage*, vol. 102 Pt 1, pp. 71–79, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.048.
- [72] J. Jorge, W. van der Zwaag, and P. Figueiredo, "EEG-fMRI integration for the study of human brain function," *NeuroImage*, vol. 102, pp. 24–34, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.114.
- [73] W. D. Bidgood, S. C. Horii, F. W. Prior, and D. E. Van Syckle, "Understanding and Using DICOM, the Data Interchange Standard for Biomedical Imaging," *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, vol. 4, no. 3, pp. 199–212, 1997.
- [74] mjenkinson, "NIfTI-1 Data Format — Neuroimaging Informatics Technology Initiative." <https://nifti.nimh.nih.gov/nifti-1> (accessed Jul. 13, 2020).
- [75] rickr, "NIfTI-2 Data Format — Neuroimaging Informatics Technology Initiative." <https://nifti.nimh.nih.gov/nifti-2> (accessed Jul. 24, 2020).
- [76] BIDS-Contributors, "The Brain Imaging Data Structure (BIDS) Specification," Jun. 2020, doi: 10.5281/ZENODO.3686061.
- [77] M. M. Monti, "Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Review of the GLM Approach," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 5, Mar. 2011, doi: 10.3389/fnhum.2011.00028.
- [78] M. A. Lindquist, "The Statistical Analysis of fMRI Data," *Stat. Sci.*, vol. 23, no. 4, pp. 439–464, Nov. 2008, doi: 10.1214/09-STS282.
- [79] M. M. Monti, "Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Review of the GLM Approach," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 5, Mar. 2011, doi: 10.3389/fnhum.2011.00028.

- [80] P. N. Rosa, P. Figueiredo, and C. J. Silvestre, "On the distinguishability of HRF models in fMRI," *Front. Comput. Neurosci.*, vol. 9, May 2015, doi: 10.3389/fncom.2015.00054.
- [81] M. Lindquist, "The Statistical Analysis of fMRI Data," *Stat Sci*, vol. 23, Jun. 2009, doi: 10.1214/09-STS282.
- [82] A. S. Choe *et al.*, "Reproducibility and Temporal Structure in Weekly Resting-State fMRI over a Period of 3.5 Years," *PLoS ONE*, vol. 10, no. 10, Oct. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0140134.
- [83] M. D. Lieberman and W. A. Cunningham, "Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale," *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, vol. 4, no. 4, pp. 423–428, Dec. 2009, doi: 10.1093/scan/nsp052.
- [84] G. Chen, P. A. Taylor, and R. W. Cox, "Is the Statistic Value All We Should Care about in Neuroimaging?," *NeuroImage*, vol. 147, pp. 952–959, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.09.066.
- [85] J. Goeman and A. Solari, "Multiple hypothesis testing in genomics," *Stat. Med.*, vol. 33, Jan. 2014, doi: 10.1002/sim.6082.
- [86] M. Brett, W. Penny, and S. Kiebel, "An Introduction to Random Field Theory," *Trans. Rough Sets*, Jan. 2004, doi: 10.1016/B978-012264841-0/50046-9.
- [87] Y. Benjamini and Y. Hochberg, "Controlling The False Discovery Rate - A Practical And Powerful Approach To Multiple Testing," *J R. Stat. Soc Ser. B*, vol. 57, pp. 289–300, Nov. 1995, doi: 10.2307/2346101.
- [88] A. Tharwat, "Independent component analysis: An introduction," *Appl. Comput. Inform.*, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.aci.2018.08.006.
- [89] "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis | Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences." <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2005.1634> (accessed Jul. 13, 2020).
- [90] L. Griffanti *et al.*, "Hand classification of fMRI ICA noise components," *NeuroImage*, vol. 154, pp. 188–205, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.036.
- [91] M. W. Woolrich *et al.*, "Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL," *NeuroImage*, vol. 45, no. 1 Suppl, pp. S173–186, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
- [92] S. M. Smith *et al.*, "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL," *NeuroImage*, vol. 23 Suppl 1, pp. S208–219, 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
- [93] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, "FSL," *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- [94] S. M. Smith, "Fast robust automated brain extraction," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 17, no. 3, pp. 143–155, Nov. 2002, doi: 10.1002/hbm.10062.
- [95] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, "Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images," *NeuroImage*, vol. 17, no. 2, pp. 825–841, Oct. 2002, doi: 10.1016/s1053-8119(02)91132-8.

- [96] D. N. Greve and B. Fischl, "Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration," *NeuroImage*, vol. 48, no. 1, pp. 63–72, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.060.
- [97] C. F. Beckmann and S. M. Smith, "Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 137–152, Feb. 2004, doi: 10.1109/TMI.2003.822821.
- [98] "Multimodal integration of high-resolution EEG and functional magnetic resonance imaging data: a simulation study - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12781723/> (accessed Jul. 27, 2020).
- [99] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, and S. M. Smith, "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis," *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 360, no. 1457, pp. 1001–1013, May 2005, doi: 10.1098/rstb.2005.1634.
- [100] M. Zvyagintsev, B. Clemens, N. Chechko, K. A. Mathiak, A. T. Sack, and K. Mathiak, "Brain networks underlying mental imagery of auditory and visual information," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 37, no. 9, pp. 1421–1434, May 2013, doi: 10.1111/ejn.12140.
- [101] R. Rumiati and A. Caramazza, "The multiple functions of sensory-motor representations: An introduction," *Cogn. Neuropsychol.*, vol. 22, pp. 259–61, May 2005, doi: 10.1080/02643290542000003.
- [102] R. C. K. Chan, D. Shum, T. Touloupoulou, and E. Y. H. Chen, "Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues," *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.*, vol. 23, no. 2, pp. 201–216, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.acn.2007.08.010.
- [103] F. Collette and M. Van der Linden, "Brain imaging of the central executive component of working memory," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 26, no. 2, pp. 105–125, Mar. 2002, doi: 10.1016/s0149-7634(01)00063-x.
- [104] R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna, and D. L. Schacter, "The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1124, pp. 1–38, Mar. 2008, doi: 10.1196/annals.1440.011.
- [105] L. A. van Graan, L. Lemieux, and U. J. Chaudhary, "Methods and utility of EEG-fMRI in epilepsy," *Quant. Imaging Med. Surg.*, vol. 5, no. 2, pp. 300–312, Apr. 2015, doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.04.
- [106] O. M. Gonen, P. Kwan, T. J. O'Brien, E. Lui, and P. M. Desmond, "Resting-state functional MRI of the default mode network in epilepsy," *Epilepsy Behav.*, vol. 111, p. 107308, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107308.
- [107] J. Yang, S. Gohel, and B. Vachha, "Current methods and new directions in resting state fMRI," *Clin. Imaging*, vol. 65, pp. 47–53, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.004.