



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

POROVNÁNÍ A OPTIMALIZACE MĚŘENÍ SINGLE-ECHO A MULTI-ECHO BOLD FMRI DAT

COMPARISON AND ASSESSMENT OF SINGLE-ECHO AND MULTI-ECHO BOLD FMRI ACQUISITION

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Anežka Kovářová

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Michal Mikl, Ph.D.

BRNO 2018

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor **Biomedicínské a ekologické inženýrství**

Ústav biomedicínského inženýrství

Studentka: Bc. Anežka Kovářová

ID: 164978

Ročník: 2

Akademický rok: 2017/18

NÁZEV TÉMATU:

Porovnání a optimalizace měření single-echo a multi-echo BOLD fMRI dat

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši metody funkčního zobrazování pomocí magnetické rezonance (fMRI) se zaměřením zejména na možnosti nastavení parametrů gradientní-echo EPI sekvence (TR, TE, sklápěcí úhel atd.) s ohledem na maximalizaci kontrastu daného úrovně okysličené krve v šedé hmotě lidského mozku a na minimalizaci nežádoucích jevů (např. projevy susceptibilních artefaktů). 2) Navrhněte vhodné parametry pro nastavení BOLD sekvencí dostupných v laboratoři multimodálního a funkčního zobrazování (MAFIL) CEITEC MU na 3T MR tomografu s ohledem na použití single-echo a multi-echo varianty multi-band EPI sekvencí. 3) Navrhněte vhodné postupy hodnocení časově-frekvenčních charakteristik naměřeného BOLD signálu a prostorové lokalizace fMRI aktivací použitelné pro vyhodnocení reálných dat. 4) Ve spolupráci s MAFIL naměřte reálná data s různými parametry BOLD sekvencí. 5) Aplikujte navržené postupy hodnocení BOLD signálu a fMRI aktivací na naměřená data. 6) Zhodnoťte získané výsledky a porovnejte je s předpoklady učiněnými na základě literární rešerše.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] Triantafyllou, C., Wald, L. L., Hoge, R. D. Echo-Time and Field Strength Dependence of BOLD Reactivity in Veins and Parenchyma Using Flow-Normalized Hypercapnic Manipulation. PLOS One, 2011, 6(9):e24519.

[2] Kundu, P., Voon, V., Balchandani, P., Lombardo M. V., Poser, B. A., Bandettini, P. A. Multi-echo fMRI: A review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals. Neuroimage, 2017.

Termín zadání: 5.2.2018

Termín odevzdání: 18.5.2018

Vedoucí práce: Ing. Michal Mikl, Ph.D.

Konzultant: doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Diplomová práce pojednává o funkční magnetické rezonanci a sledování vlivu metod akcelerace akvizice na kvalitu funkčních snímků a pozorovaný BOLD signál. Jsou zde stručně popsány základní principy zobrazování pomocí magnetické rezonance, dále vysvětlena specifika funkční magnetické rezonance a popsán vznik a snímání BOLD signálu. Následně je definován fMRI experiment a popsány sekvence používané pro fMRI se zaměřením na techniky urychlení akvizice. Poté je vysvětlen vliv parametrů sekvencí na kvalitu zobrazení a uvedeny metody zpracování dat. V praktické části jsou popsány parametry použitých sekvencí, postup měření a úkol pro měřený subjekt během akvizice. Byla nasnímána data od 26 zdravých dobrovolníků, která byla následně analyzována. Na základě toho byly vyhodnoceny rozdíly mezi různými variantami sekvencí a potvrzen počáteční předpoklad, že multi-echo akvizice přináší lepší výsledky při rychlejším měření než single-echo.

KLÍČOVÁ SLOVA

fMRI, neurozobrazování, BOLD signál, metody akcelerace akvizice, paralelní zobrazování, multi-echo EPI, multiband EPI, Ernstův úhel

ABSTRACT

This master's thesis deals with functional magnetic resonance and monitoring of the effect of acquisition acceleration methods on the quality of functional images and observed BOLD signal. The basic principles of magnetic resonance imaging, the explanation of the specifics of functional magnetic resonance and the formation and scanning of BOLD signal are described here. Subsequently, there is the definition of fMRI experiment and description of sequences used for fMRI, focusing on acquisition acceleration techniques. The influence of sequence parameters on image quality and the data processing methods are explained afterwards. The practical part describes the parameters of used sequences, the acquisition procedure and the task for the subject during acquisition. Data from 26 healthy volunteers were obtained and analyzed afterwards. Based on this, the differences between the different sequence variants were evaluated and the initial assumption that the multi-echo acquisition yields better results with faster measurements than single-echo was confirmed.

KEYWORDS

fMRI, neuroimaging, BOLD signal, acquisition acceleration methods, parallel imaging, multi-echo EPI, multiband EPI, Ernst angle

KOVÁŘOVÁ, Anežka. *Porovnání a optimalizace měření single-echo a multi-echo BOLD fMRI dat*. V Brně, dne, 2018, 80 s. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce: Ing. Michal Mikl, PhD.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Porovnání a optimalizace měření single-echo a multi-echo BOLD fMRI dat“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně, dne 18. 5. 2018

.....
Anežka Kovářová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala Ing. Michalovi Miklovi, PhD., vedoucímu diplomové práce, za odborné vedení, konzultace, trpělivost a podnětné návrhy k práci.

V Brně, dne 18. 5. 2018

.....

Anežka Kovářová

OBSAH

Úvod	10
1 Úvod do neurozobrazování	11
1.1 Princip zobrazování pomocí MRI	11
1.2 Funkční magnetická rezonance	14
1.2.1 BOLD signál	14
1.2.2 Hemodynamická odezva	15
1.2.3 Schéma typické fMRI studie	17
2 Akvizice fMRI dat	18
2.1 fMRI experiment	18
2.1.1 Blokový experiment	19
2.2 „Event-related“ experiment	19
2.2.1 Smíšený experiment	20
2.3 Sekvence používané pro fMRI	20
2.3.1 Echo Planar Imaging (EPI)	21
2.3.2 Metody rychlého náběru dat	24
2.4 Parametry akvizice BOLD fMRI dat	28
3 Zpracování fMRI dat	32
3.1 Předzpracování fMRI dat	32
3.2 Statistická analýza	34
3.2.1 Obecný lineární model - analýza na úrovni subjektů	34
3.2.2 Statistická analýza na úrovni skupin subjektů	36
3.3 Interpretace výsledků	37
3.3.1 Korekce pro mnohonásobné testování	37
3.3.2 Interpretace aktivačních map	39
3.4 Analýza konektivity	39
3.4.1 Anatomická konektivita	39
3.4.2 Funkční konektivita	39
3.4.3 Efektivní konektivita	40
3.5 Softwarové zpracování dat	40
4 Praktická část	41
4.1 Anatomické snímky	41
4.2 Funkční snímky	41
4.3 Analýza dat	43
4.3.1 Předzpracování dat	43

4.3.2	Statistická analýza - jednotlivci	46
4.3.3	Skupinová analýza	47
4.3.4	Analýza konektivity	48
4.3.5	Extrakce sledovaných parametrů z ROI	49
4.4	Výsledky	51
4.4.1	Vizualizace skupinových aktivací	51
4.4.2	Globální metriky	52
4.4.3	Analýza oblastí zájmu (ROI)	59
4.4.4	Zhodnocení dosažených výsledků	71
5	Závěr	73
	Literatura	74
	Seznam použitých zkratk	79

SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Schéma získání MRI obrazu na základě dat k-prostoru	12
1.2	Změny v poměru relativních koncentrací obou forem hemoglobinu při neuronální stimulaci	15
1.3	Schématické znázornění lokální hemodynamické odezvy na stimul . . .	16
1.4	Schéma typické fMRI studie	17
2.1	Schéma blokového designu fMRI experimentu	19
2.2	Schéma event-related designu fMRI experimentu	20
2.3	Diagram EPI sekvence	21
2.4	Multi-echo EPI snímky z 3T MR tomografu	23
2.5	T2* relaxometrie	24
2.6	Schéma principu metody GRAPPA	26
2.7	Schéma vytvoření SMS obrazu pomocí rekonstrukčního algoritmu SENSE s MBF = 3.	27
2.8	Porovnání hodnot SNR a tSNR pro různé úhly.	31
3.1	Schéma maticového zápisu GLM	35
3.2	Znázornění maticového zápisu GLM	36
3.3	Ukázka prahování statistických parametrických map	38
4.1	Schéma části provedeného úkolu	42
4.2	Schéma přípravy dat k předzpracování	44
4.3	Ukázka funkčních snímků 1. sekvence pro různé TE a 2 modely mutli-echo	45
4.4	Ukázka funkčních snímků 5. sekvence pro různé TE a 2 modely mutli-echo	46
4.5	Schéma statistické analýzy	47
4.6	Ukázka skupinové aktivační mapy	48
4.7	Schéma výpočtu SNS	49
4.8	Schéma extrakce ROI	50
4.9	Zobrazení výsledků aktivačních map skupinové analýzy	52
4.10	Srovnání hodnot tSNR pro jednotlivé sekvence	53
4.11	Srovnání hodnot tSNR pro jednotlivé modely zpracování	54
4.12	Srovnání hodnot tSNR váhovaných počtem snímků v sekvenci pro jednotlivé modely zpracování	55
4.13	Srovnání hodnot SNS počítaných v rámci funkčních sítí mozku pro jednotlivé sekvence	56
4.14	Srovnání hodnot SNS počítaných v rámci funkčních sítí mozku pro jednotlivé modely zpracování	57

4.15 Srovnání hodnot průměrné korelace reprezentanta se všemi voxely v ROI pro jednotlivé sekvence	58
4.16 Srovnání hodnot průměrné korelace reprezentanta se všemi voxely v ROI pro jednotlivé modely zpracování	59
4.17 Srovnání počtu korigovaných nadprahových voxelů pro jednotlivé sek- vence	60
4.18 Srovnání počtu korigovaných nadprahových voxelů pro jednotlivé mo- dely zpracování	61
4.19 Srovnání t-hodnot 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI	63
4.20 Srovnání reziduálního šumu z 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI .	64
4.21 Srovnání reziduálního šumu ze všech voxelův daných ROI	65
4.22 Srovnání SNR z 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI	66
4.23 Srovnání PSC z 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI	68

ÚVOD

Metoda funkční magnetické rezonance (fMRI) je hojně používaná modalita funkčního neurozobrazování v nejrůznějších aplikacích zkoumání lidského mozku, zejména pro pochopení mechanismu neuronální aktivace. Nejčastěji je měřen tzv. BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) signál, který je závislý na poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu a jejich odlišných magnetických vlastností. Jakýkoliv vnější stimul na nervový systém má za důsledek hemodynamickou odezvu, při které se změní poměr oxy/deoxyhemoglobinu, a tedy i tvar sledovaného BOLD signálu. fMRI vyniká zejména svojí neinvazivností, díky které se těší velké oblibě jak v klinické praxi, tak ve výzkumu.

V teoretické části této práce je stručně uveden princip zobrazování pomocí magnetické rezonance (MRI). Pro porozumění základním principům funkční magnetické rezonance jsou popsána její specifika oproti MRI a vysvětlen princip a vznik BOLD signálu a jeho snímání. Kapitola o akvizici fMRI dat se věnuje popisu fMRI experimentu, typům jeho designu a poté sekvencím využívaným pro fMRI zobrazování. Kromě základních sekvencí jsou zde popsány zejména techniky rychlého náběru dat, nastavení jejich parametrů a následný vliv na kvalitu zobrazení. Na závěr teoretické části jsou vysvětleny metody předzpracování fMRI dat a následného vyhodnocení pomocí statistické analýzy.

V rámci praktické části jsou popsány typy sekvencí použitých v rámci našeho měření v laboratoři multimodálního zobrazování (MAFIL) na CEITECu MU a jejich konkrétní parametry. Celkem bylo použito sedm různých funkčních sekvencí s odlišnou mírou akcelerace akvizice na 26 zdravých dobrovolnících. Po náběru dat bylo provedeno jejich zpracování a vyhodnocení v programovém prostředí MATLAB za použití toolboxu SPM12 (statistical parametric mapping). V závěru jsou zhodnoceny a okomentovány výsledky analýzy dat, na jejichž základě byl potvrzen prvotní předpoklad o větší výtěžnosti multi-echo sekvencí při rychlém náběru dat.

1 ÚVOD DO NEUROZOBRAZOVÁNÍ

Mozek je společně se srdcem nejdůležitějším orgánem lidského těla. Koordinuje ostatní orgány, zprostředkovává nám vjem okolního světa, umožňuje nám zapamatovat si informace, prožívat emoce nebo pohnout prstem na noze.

S rychle postupujícím technickým pokrokem bylo možné čím dál více detailněji mozek zkoumat jak po anatomické, tak po funkční stránce. Metody funkčního zobrazování lze rozdělit na metody elektrofyziologické, tedy elektroencefalografii (EEG) a magnetoencefalografii (MEG), a metody zobrazovací. Tyto poskytují mnohem vyšší rozlišení, jelikož jsou schopny mozek zobrazit tomograficky, tedy v řezech. Prvními funkčními zobrazovacími metodami byly pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT), později přibyla funkční magnetická rezonance (fMRI). Ta vyniká o řád vyšším prostorovým a až o dva řády vyšším časovým rozlišením než PET a SPECT. Další nespornou výhodou je neinvazivnost měření a absence ionizujícího záření. Nicméně fMRI snímání má i některé nevýhody, například ve srovnání s elektrofyziologickými metodami stále ještě poměrně dlouhou dobu akvizice nebo přítomnost silného magnetického pole. Avšak výhody významně převládají a fMRI je jednou z nejvýznamnějších metod pro zkoumání mozkové aktivity. [22]

Pro studium mozku z funkčního hlediska pomocí MRI technik existuje několik přístupů - fMRI založené na úkolu, „resting state“ fMRI a traktografie založená na difúzi. Příkladem úkolu může být odezva na vizuální stimulaci v průběhu akvizice. Název „resting state“ je trochu zavádějící, jelikož mozek je po stránce funkční konektivity stále aktivní. Subjekt leží v klidu bez jakékoliv stimulace, zatímco je jeho mozek skenován, aby byla detekována spontánní neuronální aktivita v různých kortikálních oblastech, které tvoří síť funkční konektivity (o konektivě pojednává kapitola 3.4). Difúzní zobrazování představuje velmi odlišný přístup k mapování neuronální konektivity skrze 3D vláknové rekonstrukce pomocí anisotropních charakteristik zakódovaných do difúzních obrazů. [22]

1.1 Princip zobrazování pomocí MRI

Využití jevu magnetické rezonance (dále jen MRI) je moderní zobrazovací metodou umožňující získat tomografické snímky zkoumané tkáně. Proces zobrazení je aktivní, využívá se radiofrekvenčních (RF) pulzů. Jejich energie excituje vodíková jádra umístěná v silném magnetickém poli, tedy vybudí je do vyššího energetického stavu. Tento stav je však pouze dočasný a při návratu na nižší energetickou hladinu dojde k vyzáření energie, která je registrována přijímacími cívkami jako FID (Free

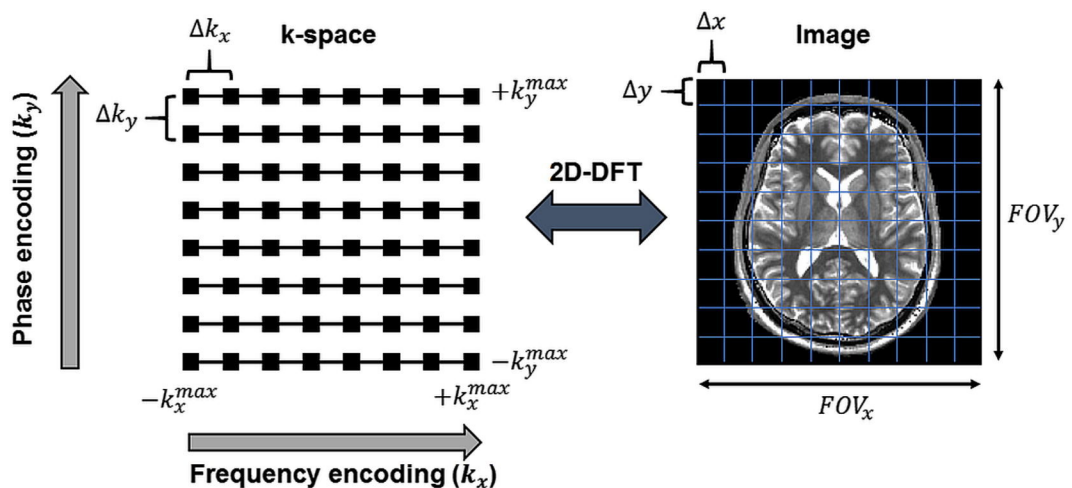
Induction Decay) signál neboli echo. Návrat do původního energetického stavu je způsoben relaxačními mechanismy, nejčastěji se rozlišují časy T1, T2 a T2*. T1 je časová konstanta udávající rychlost návratu vektoru tkáňové magnetizace do směru základního magnetického pole. T2 je časová konstanta udávající rychlost poklesu transverzální složky vektoru tkáňové magnetizace k nule, kdy vlivem tepelného pohybu částic dojde ke ztrátě fázové koherence. T2 se ovšem liší od reálného času, což je způsobeno nehomogenitami magnetického pole a jeho distorzí, která je způsobena nehomogenní susceptibilitou měřeného objektu. Při reálných experimentech je tedy T2 kratší než by se očekávalo a tento reálný čas se značí T2* (efektivní transverzální relaxace). [22]

Samotná akvizice obrazových dat je znázorněna na obr. 1.1. Snímány jsou jednotlivé body tzv. k-prostoru, kdy jednotlivé sloupce reprezentují frekvenční kódování a řádky fázové kódování. Získání samotného obrazu je realizováno pomocí 2D Fourierovy transformace. Rozměry obrazu, označované jako FOV (Field Of View), v obou směrech jsou určeny jako převrácená hodnota vzorkovací periody bodů v k-prostoru v příslušném směru, jak je patrné z této rovnice [20]:

$$FOV = \frac{1}{\Delta k}. \quad (1.1)$$

Velikost pixelu obrazu je dána jako převrácená hodnota dvojnásobku maximální hodnoty v k-prostoru. Tento vztah je zapsán rovnicí [20]:

$$\Delta x = \frac{1}{2k_{max}}. \quad (1.2)$$



Obr. 1.1: Schéma získání MRI obrazu na základě dat k-prostoru. Pomocí 2D diskrétní Fourierovy transformace je z dat k-prostoru získán obraz snímaného řezu. Převzato z [20].

Cílem MR (magnetic resonance) zobrazování je získání snímku s co nejlepším odlišením různých druhů tkání, tedy s vhodným kontrastem. Toho lze dosáhnout využitím vhodné pulzní sekvence a volbou (nastavením) editovatelných parametrů pulzní sekvence. Výsledný snímek, tj. kontrast mezi tkáněmi, tak bude ovlivněn např. relaxačními časy T1, T2 nebo protonovou hustotou (PD - Proton Density). Mezi základní parametry pulzní sekvence patří:

- **sklápěcí úhel FA** (flip angle), tedy energie RF excitačního pulzu (čím větší, tím delší je doba celkové relaxace);
- **repetiční čas TR** (repetition time), udávající dobu opakování aplikace RF pulzu (krátký čas TR = málo času na T1 relaxaci);
- a **echo čas TE** (echo time), který vyjadřuje dobu mezi excitačním pulzem a detekcí rezonančního signálu.

Základními pulzními sekvencemi jsou saturation-recovery (SR), spin-echo (SE), inversion-recovery (IR) a gradient-echo (GE). SR se skládá ze série 90° RF pulzů, SE tvoří 90° RF pulz a jeden nebo několik následujících 180° pulzů a IR tvoří sekvence 180° a 90° RF pulzu.

Z hlediska funkčního zobrazování je nejdůležitější GE pulzní sekvence, kdy je k vyvolání rezonanční odezvy neboli echa, na rozdíl od SE, použit gradient magnetického pole. Tím dojde k rozfázování spinů a k jejich opětovnému sfázování a vyvolání echa je třeba aplikace gradientu s opačným znaménkem. Od SE techniky se GE liší tím, že pokles amplitudy echo signálu je oproti amplitudě FID signálu závislý na relaxačním čase T2*, výsledný obraz bude tedy T2*-váhovaný. Gradient echo má kratší časy TE než metoda spin echo a pro excitaci se mohou použít sklápěcí úhly menší než obvyklých 90°. To umožňuje použít kratší časy TR a zajistit za tuto krátkou dobu dostatečnou relaxaci tkáně, čímž se celý zobrazovací proces výrazně zkrátí. GE tedy představuje základ pro moderní MRI, zejména pro velmi rychlé snímání, tzv. EPI (Echo-planar Imaging).

EPI je nejvíce využívanou technikou BOLD fMRI snímání, která vyniká svou rychlostí (snímání jednoho skenu trvá asi 2-5 s). Jak již bylo řečeno, EPI sekvence je odvozena od GE techniky a vzhledem k tomu, že poskytuje T2*-váhované snímky je vhodná pro zobrazení BOLD efektu. Nevýhodou EPI sekvencí je jejich vysoká citlivost na nehomogenity magnetického pole, zejména na tzv. susceptibilní artefakt, který vzniká na rozhraní dvou typů tkání kvůli různé úrovni magnetizace materiálů s různou hustotou za působení magnetického pole [4]. Podrobněji bude EPI sekvence popsána v kapitole 2.3.1.

Jelikož práce se soustředí na funkční zobrazování, verze EPI sekvencí a multi-echo zobrazování, základní fyzikální principy MRI jsou nad její rámec a mohou být dohledány například v [1, 22, 21].

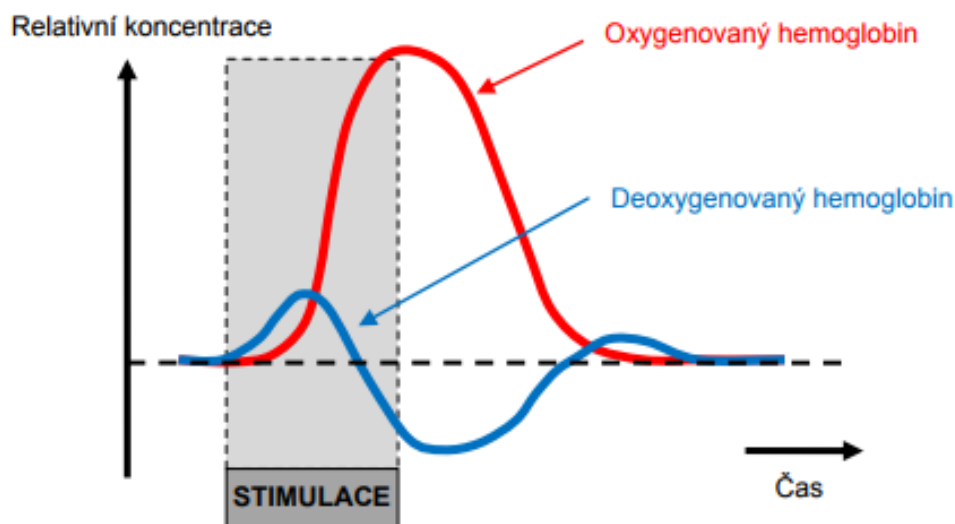
1.2 Funkční magnetická rezonance

Funkční magnetická rezonance neboli fMRI je jedna z nejdůležitějších metod pro zkoumání neuronální aktivity a jejímu porozumění. Zatímco pomocí klasické magnetické rezonance je získán anatomický snímek s vysokým prostorovým rozlišením, fMRI poskytuje snímky s mnohem nižším rozlišením, avšak jejich získání je poměrně rychlé, konkrétně v jednotkách sekund nebo stovkách milisekund. Měření neuronální aktivity je pak možno dvěma způsoby. První možností je perfúzní fMRI, kde je sledován lokálně zvýšený průtok krve (perfúze) zkoumanou oblastí neuronální aktivity. Druhá možnost využívá fakt, že neuronální aktivita se projeví zvýšenou metabolickou činností. Konkrétně změnou množství oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu v krvi. Metoda se označuje jako BOLD fMRI (blood oxygenation level dependent). Rovněž je možné zkoumat vývoj signálu v čase a na základě toho pomocí metod, které budou vysvětleny v dalších kapitolách, analyzovat šíření informací mezi jednotlivými centry v mozku. [22, 12]

1.2.1 BOLD signál

Jak již bylo uvedeno výše, název je zkratkou anglického „blood oxygenation level dependent“. Metoda založená na měření BOLD signálu tedy využívá změny v poměru obsahu oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu v krvi. Kyslík je krví transportován za přítomnosti bílkoviny zvané hemoglobin a jejich vazbou vzniká oxyhemoglobin. Hemoglobin, z něhož je již kyslík vyvázan se nazývá deoxyhemoglobin a má paramagnetické vlastnosti. Oxyhemoglobin má kyslík navázan a jeho fyzikální vlastnosti jsou diamagnetické. Díky těmto vlastnostem dochází k ovlivnění $T2^*$ vážených obrazů, jelikož paramagnetický deoxyhemoglobin zvyšuje lokální nehomogenity pole, čímž zkracuje čas $T2^*$. [22, 4] Průběh relativní koncentrace oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu je znázorněn níže na obr. 1.2

BOLD signál je klíčový pro metodu funkční magnetické rezonance, tedy zobrazení neuronální aktivity ve zkoumané části mozku. Aktivace neuronů v daném místě, např. na základě stimulu, se projeví jejich aktivitou, a tedy zvýšeným metabolismem v tomto místě. V důsledku toho se změní poměr mezi oxyhemoglobinem a deoxyhemoglobinem v krvi tak, že převažuje krev neokysličená. Na to zareagují receptory v cévách a regulační mechanismy se postarají o zvýšení přívodu okysličené krve do dané oblasti. Z toho vyplývá, že nervová aktivita mozku přímo souvisí s mírou okysličení krve. Počáteční snižování hladiny oxyhemoglobinu je velmi malé a tomografie 1,5 T, v ČR běžně klinicky využívané, ho nejsou schopny registrovat. Avšak následná reakce hemodynamického systému způsobí, že v aktivované oblasti vznikne přebytek okysličené krve, což je dobře registrovatelné konvenčními MR tomografiemi. [22]

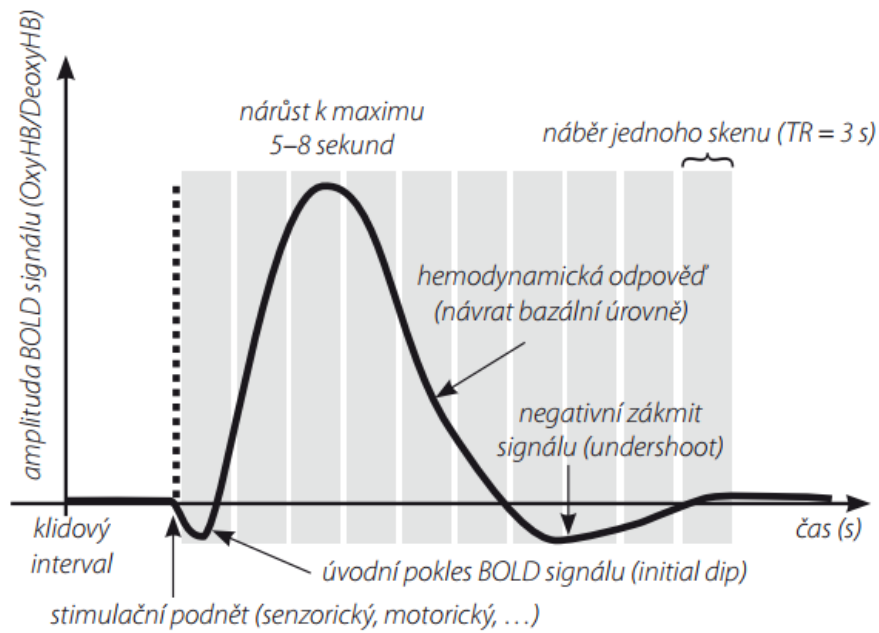


Obr. 1.2: Změny v poměru relativních koncentrací obou forem hemoglobinu při neuronální stimulaci, převzato z [36].

1.2.2 Hemodynamická odezva

Časový průběh BOLD signálu v konkrétním místě aktivace neuronální aktivity mozku měřený jako odezva na jednotkový stimul se označuje jako HRF (hemodynamic response function), tedy hemodynamická odezva. Tímto stimulem může mít například akustický nebo vizuální charakter. Okamžitá hodnota měřeného signálu je závislá na aktuálním poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu v dané oblasti, tedy jejich rozdílnými magnetickými vlastnostmi. Bezprostředně po aktivaci neuronální tkáně dojde k poklesu signálu v závislosti na zvýšení koncentrace deoxyhemoglobinu po dobu asi dvou vteřin v důsledku zvýšené spotřeby kyslíku nervovými buňkami. Následně se zvyšující se perfúzí a přísunem kyslíku začne převážovat oxyhemoglobin, takže narůstá i signál. Jde o kompenzační reakci, která má za následek dočasné převážení koncentrace oxyhemoglobinu, čímž se limituje ztráta $T2^*$ signálu. [22, 4]

Typický průběh hemodynamické odezvy na stimul s vyznačením dob trvání jednotlivých částí odezvy je znázorněn na obr. 1.3



Obr. 1.3: Schématické znázornění lokální hemodynamické odezvy na stimul, převzato z [23].

Po ukončení neuronální aktivity se hodnoty oxyhemoglobinu i deoxyhemoglobinu vracejí k původním hodnotám. Případný záporný překmit je způsoben současným snížením toku krve a zvýšením krevního objemu po ukončení stimulu. Doba trvání hemodynamické odezvy na krátký stimul je asi 15-25 vteřin. [22, 4]

2 AKVIZICE FMRI DAT

Na rozdíl od klasického strukturálního MRI měření, jehož úkolem je poskytnout anatomické snímky, fMRI slouží k úplně jinému účelu, a sice ke zmapování fyziologické změny v mozku během akvizice. Je nezbytné sejmout dostatečně velké množství dat, jelikož BOLD signál má velmi nízkou hodnotu SNR (Signal to Noise Ratio) a k detekci změn je třeba dostatečný objem dat. Podle typů experimentu, které budou podrobněji popsány v kapitole 2.1, může být délka akvizice několik minut až několik desítek minut, experiment může být ale také prováděn pravidelně několik dní až týdnů.

fMRI data jsou nabírána prostřednictvím klasického MR tomografu. Jeden sken reprezentuje jeden nasnímaný objem. Naměřená data jsou reprezentována 4D maticí tvořenou voxely a časovým průběhem. Rozměr v řezu se může pohybovat od 64×64 po 128×128 voxelů (vrstva je součástí 3D objemu) a počet řezů může kolísat v závislosti na tloušťce řezu typicky od 30 do 50. Velikost voxelu je zpravidla $3 \times 3 \times 3$ mm. Kvalita a rozlišení výsledného obrazu jsou ovlivněny rovněž hardwarovými parametry MR tomografu.

2.1 fMRI experiment

Jak z označení funkční MRI vyplývá, při snímání dat je nezbytná aktivita měřeného subjektu. Experimentem je nazýván soubor bloků měření v MR tomografu. Jeho návrh je pro měření klíčový a volí se na základě hypotézy, kterou je v plánu ověřit nebo zamítnout. Lze tedy zkoumat senzomotorické funkce, řečové funkce, emoce nebo paměť. Poté je důležitý také způsob stimulace a jeho percepce subjektem (zrakem, sluchem apod.).

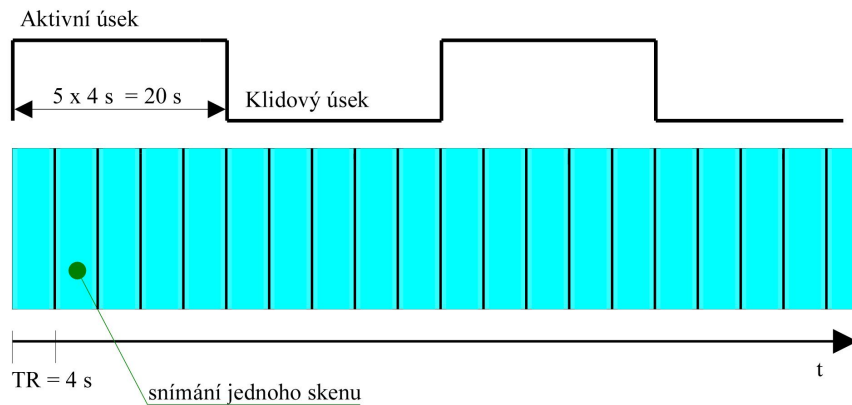
Akvizice je rozdělena na dvě hlavní části – snímání anatomických snímků a snímání funkčních snímků. Taktéž je nasnímán klidový stav pro srovnání, jelikož není žádná univerzální klidová hodnota BOLD signálu a každý jedinec ji má individuální. Snímání dat pro výpočet aktivity je prováděno opakovaně z toho důvodu, že úroveň BOLD signálu je velmi nízká a často nerozlišitelná od šumu, tudíž je úkol prováděn vícekrát a následně jsou pomocí statistiky detekována aktivovaná místa. Kvůli nízké úrovni BOLD signálu se volí větší velikost voxelů, čímž se alespoň částečně vylepší SNR.

Experimenty lze rozdělit na základě požadavků studií do dvou skupin. V první skupině jsou experimenty zkoumající klidovou aktivitu, tzv. resting state, kde je jako klid považován stav, kdy subjekt leží bez pohybu a nevykonává žádnou činnost. Druhý typ experimentu zkoumá mozkovou činnost v závislosti na vnějších stimulech.

Podle uspořádání vnějších stimulů pak lze design experimentu rozlišit na blokový a event-related. [22, 1]

2.1.1 Blokový experiment

Jedná se o jednoduchý a robustní design experimentu na principu střídání bloku stimulace a bloku bez stimulace, jak je patrné z obr. 2.1. Stimulační funkce je v podobě obdélníkového impulsu, přičemž doba trvání jednoho bloku stimulace je zpravidla 10 vteřin až jedna minuta. K zesílení BOLD signálu v úsecích se stimulem dochází díky lineárním vlastnostem hemodynamické odezvy. V průběhu působení stimulu se HRF sčítají, čímž zesilují výsledný BOLD signál. Získaný průběh BOLD signálu pak lze dobře analyzovat, nicméně není možné zpětně zjistit tvar hemodynamické odezvy. Blokový experiment však i přes jeho robustnost nelze využít ke všem účelům funkčního mapování mozku. [22]

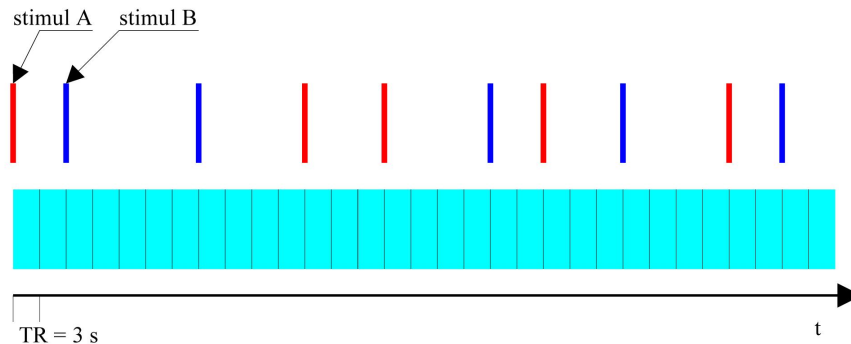


Obr. 2.1: Schéma blokového designu fMRI experimentu, převzato z [12].

2.2 „Event-related“ experiment

Při tomto designu experimentu jsou využívány krátké stimuly, které jsou zpravidla náhodné a nejsou organizovány do bloků jako v předchozím případě, viz obr. 2.2. Stimuly jsou proloženy klidovými úseky o takové délce, která umožňuje sledování vývoje BOLD signálu v čase v rámci jednotlivých stimulů. Avšak odezva BOLD signálu na krátký stimul je malá a je tedy třeba stimul několikrát opakovat, aby bylo možné získat velké množství dat pro průběh BOLD signálu. Tvar hemodynamické odezvy se získá zprůměrováním BOLD signálu po aplikaci stimulu. Vzhledem

k tomu, že stimul je nutno mnohokrát opakovat, jak již bylo zmíněno, je tento typ experimentu časově náročný.



Obr. 2.2: Schéma event-related designu fMRI experimentu, převzato z [12].

2.2.1 Smíšený experiment

Jak z názvu vyplývá, jedná se o kombinaci předchozích dvou designů. Stimuly jsou uspořádány do bloků, ale v rámci nich jsou druhy stimulů různé. Smíšený experiment je vhodný v případě, že potřebujeme analyzovat více stimulů, které se v časovém průběhu výrazně liší. Využívá se k rozlišení mezi krátkodobou a dlouhodobou aktivací. [22]

Pokud jsou v rámci stanoveného designu experimentu a hypotézy data naměřena, může se přistoupit k jejich předzpracování, aby mohla být zpracována nějakou ze statistických metod.

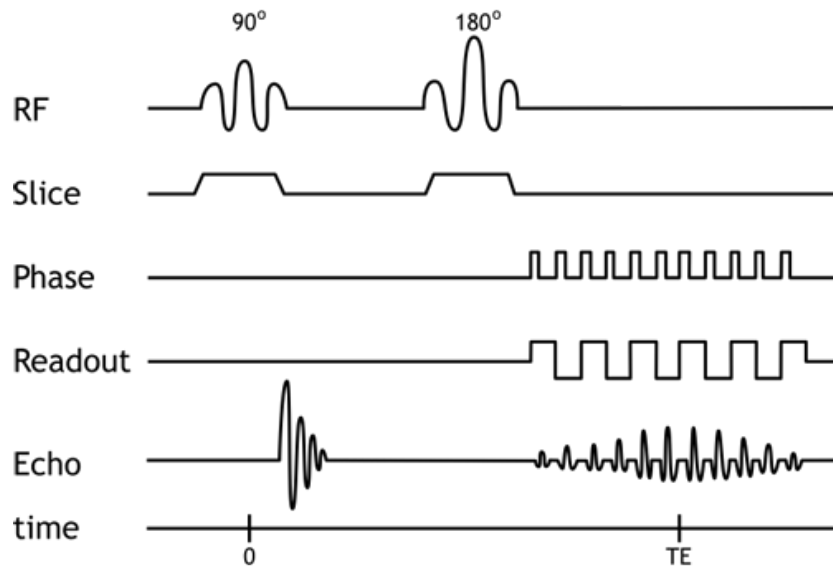
2.3 Sekvence používané pro fMRI

Klíčovou metodou používanou v fMRI je metoda EPI, která ale v základní podobě nedostačuje pro snímání rychlých dějů. Například snímání celého mozku s tloušťkou řezu 1 mm (cca 100 řezů) vyžaduje čas TR mezi 8 a 9 s, což neodpovídá předpokladům pro fMRI a BOLD signál. Tento fakt vedl k aplikaci sekvencí využívajících tzv. multiband přístupy, které budou vysvětleny později. Další urychlení akvizice bylo umožněno využitím rekonstrukčních algoritmů Parallel Imaging, které spočívají v redukci řádků k-prostoru. [10]

2.3.1 Echo Planar Imaging (EPI)

EPI sekvence je díky krátkému skenovacímu času, a tedy schopnosti redukovat vliv časových změn signálu používána téměř ve všech fMRI studiích. Dnešní MR tomografy umožňují sejmoutí jednoho EPI řezu v rámci desítek milisekund. Na rozdíl od konvenčních pulzních sekvencí (gradient echo, spin echo) je využita odlišná technika aplikace fázově-kódujících a frekvenčních gradientů (na obr. 2.3 označeno jako „phase“ a „readout“). V případě EPI sekvence jsou získány jednotlivé řádky k-prostoru pomocí jediného excitačního pulzu s využitím rychle spínaných fázových gradientů. Výběr řezu je nejčastěji prováděn stejně jako u konvenčních sekvencí, tedy pomocí gradientů ve směru hlavního magnetického pole B_0 . [10, 1]

Z pohledu realizace se rozlišují dva typy EPI sekvencí. Prvním typem je **single-shot EPI**, ve které jsou kompletní data pro jeden řez zaznamenána pomocí jediné excitace (obvykle až 128 řádků). Druhým typem je **multi-shot EPI**, ve kterém jsou data pro jeden řez zaznamenána během několika excitací (například obraz s 256 řádky k-prostoru může být zaznamenán pomocí 4 excitací), což výrazně prodlužuje dobu akvizice. Avšak velkou výhodou této sekvence je, že s větší rychlostí snímání klesá vliv artefaktů a distorze. Taktéž lze dosáhnout většího rozlišení. Na obr. 2.3 je diagram spin echo EPI sekvence, ve které je získáno 11 řádků k-prostoru během jediné excitace. [11]



Obr. 2.3: Diagram spin echo EPI sekvence, každý pulz fázově kódujícího gradientu vytvoří nový řádek v k-prostoru. Převzato z [31].

EPI sekvence lze použít pro 2D i 3D akvizice, nicméně ve většině případů jsou využívány přístupy založené na 2D akvizici, která používá ortogonální gradienty pro všechny typy kódování – výběr řezu, fázové a frekvenční. V případě 3D akvizice je využíváno vybuzení celého objemu namísto jednoho řezu s následným fázovým kódováním i v rovině hlavního magnetického pole B_0 . Konkrétními realizacemi jsou Echo Volume Imaging (EVI) nebo hybridní 3D EPI. V případě EVI se jedná o „skutečné“ 3D EPI, protože rychlé přepínání fázových gradientů je aplikováno v obou fázově kódovaných směrech. Nicméně, v případě této akvizice je dosahováno velmi špatného prostorového rozlišení, a proto není často používána. Hybridní 3D EPI metoda kombinuje konvenční fázové kódování v jednom směru a rychlé přepínání fázových gradientů v druhém směru. Nejčastěji je to realizováno jako multi-shot akvizice ve směru hlavního magnetického pole B_0 a single-shot v rovině na něj kolmé. [1, 17]

Ve srovnání s konvenčními metodami GE a SE jsou EPI sekvence více citlivé na artefakty, nejvýraznějším je „ghosting“ ve směru fázového kódování. Mohou ho způsobovat různé fyzikální jevy, například vířivé proudy, nebo nedokonalosti v konstrukci MRI systémů. Tento artefakt může být potlačen nebo odstraněn použitím lepší kalibrace systému, metodami postprocessingu, popř. korekcí projevů artefaktů v rekonstrukčních algoritmech. Dalším artefaktem je vliv chemického posunu, který se projeví také ve směru fázového kódování. Pro potlačení tohoto artefaktu je nutné použít metodu potlačení lipidů (tuku). [1]

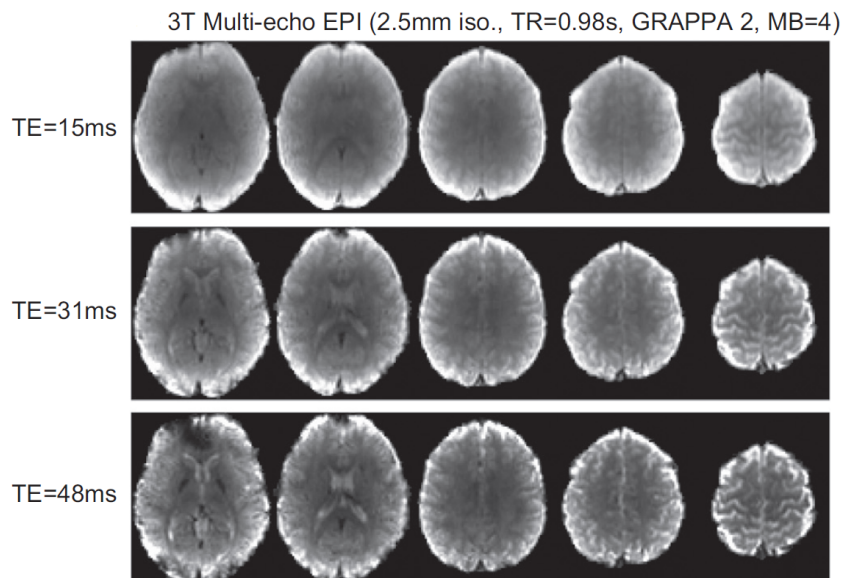
Multi-echo EPI

Výše uvedený postup používá snímání dat v jednom čase TE a je označován jako single-echo EPI. V případě 3T MR tomografu je obvykle nastavena hodnota TE v rozmezí 30 - 40 ms a po každé excitaci je provedeno snímání jednoho řezu.

V práci P. Kundu [25] je použit přístup, ve kterém je po jednom excitačním pulzu provedeno snímání dat ve třech různých časech TE. První snímek je zaznamenán v co nejkratším čase TE, poté je bez další excitace provedeno snímání dalších snímků s vyššími časy TE. Tento postup je opakován pro každý řez. Použití kratších časů TE, než u single-echo EPI, nepředstavuje žádné omezení. První TE je nejkratší možné s ohledem na zachování ostatních parametrů akvizice, ve výše uvedené studii to bylo 15 ms. Prostřední TE odpovídá přibližně optimálnímu času používanému u single-echo EPI (cca 31 ms). Třetí čas TE je pak nejbližší možný vzhledem k dané akvizici (minimální možný odstup je cca 17 ms). Přidání čtvrtého echa nebo posun třetího na vyšší hodnoty by vedlo i k prodloužení TR, což je již nežádoucí s ohledem na porovnání přínosu multi-echo akvizice při rychlém fMRI zobrazování. [25]

Ukázka multi-echo snímání je na obr. 2.4. Z obrázku je patrné, že použití nejkratšího času TE poskytuje nejvyšší intenzitu signálu, ale velmi nízkou úroveň kontrastu

mezi jednotlivými částmi mozku (šedá hmota, bílá hmota a cerebrospinální tekutina – CSF). Prostřední hodnota TE má nižší signálovou intenzitu, ale vyšší úroveň kontrastu. Poslední čas TE poskytuje ještě nižší intenzitu signálu, ale relativně vysoké hodnoty intenzity ve voxidech s nejvyšší hodnotou $T2^*$. [25]

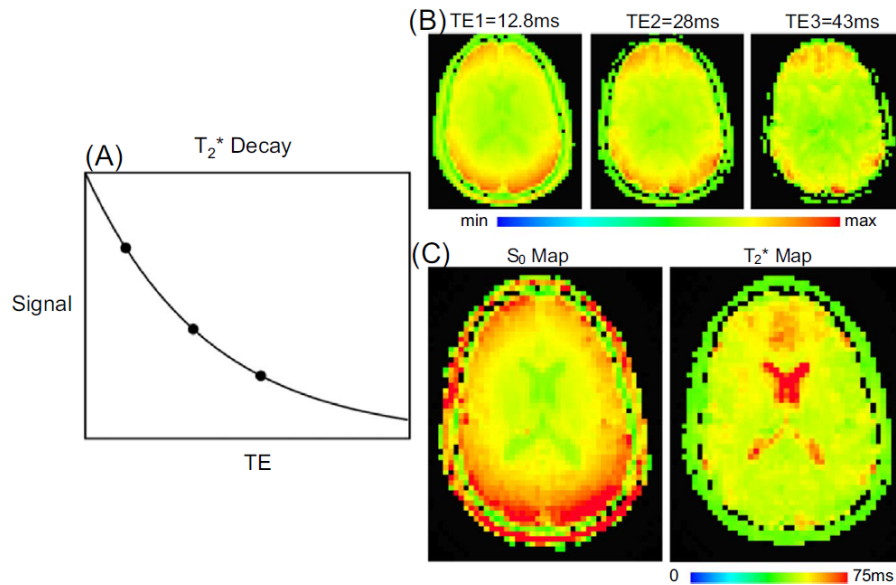


Obr. 2.4: Multi-echo EPI snímky z 3T MR tomografu s použitím PAT faktoru = 2 (viz kapitola 2.3.2) a MB faktoru = 4 (viz tamtéž). Převzato z [25].

Hlavní výhodou tohoto postupu je možnost modelování poklesu signálu vlivem času $T2^*$ pro jednotlivé voxely. Na základě těchto informací lze lépe porozumět tvorbě jednotlivých signálů a následně potlačit nežádoucí artefakty. Závislost signálu na TE v jednotlivých voxidech je možno popsat rovnicí [25]:

$$S(TE) = S_0 \cdot e^{-R_2^* \cdot TE}, \quad (2.1)$$

kde R_2^* je rychlostní konstanta poklesu signálu a odpovídá převrácené hodnotě času $T2^*$. S_0 je maximální signálová úroveň ihned po aplikaci excitačního pulzu. Proložení naměřených dat $S(TE)$ v jednotlivých voxidech je možné získat parametrické mapy, které odpovídají rozložení $T2^*$ a S_0 v jednotlivých voxidech. Pomocí tohoto postupu lze měřit přímo relaxační čas $T2^*$ (tzv. $T2^*$ relaxometrie). Celý tento postup je naznačen na obr. 2.5 níže. [25]



Obr. 2.5: T2* relaxometrie. A) Proložení naměřených dat rovnicí 2.1. B) Snímky s různými časy TE v barevné modulaci. C) Výsledné parametrické mapy pro S_0 a T2*. Převzato z [25].

Parametrická mapa T2* odpovídá úrovni okysličení tkáně. Mapa S_0 znázorňuje citlivost cívek, která je určena pozicí hlavy v cívce a geometrií jednotlivých cívkových elementů. Obě mapy mohou být odhadnuty pouze z jednoho časového okamžiku nebo jako průměr z několika časově posloupných snímků. Existují i složitější modely pro odhad parametrických map, ale při dostupnosti nízkého počtu snímků s různým TE je výše popsáný model dostačující. S rostoucím počtem snímků s různým TE bude výsledná mapa lépe reflektovat anatomii mozku. Šedá hmota a CSF budou lépe rozlišitelné na T2* parametrické mapě než při klasickém EPI. Na základě těchto poznatků lze získat přesnější výsledky fMRI analýzy. [25]

2.3.2 Metody rychlého náběru dat

Výše popsané metody pro EPI mají velmi dlouhé doby náběru dat, což je pro fMRI snímání nevýhodné, protože je nutné volit kompromis v prostorovém rozlišení. Z tohoto důvodu se do oblasti fMRI začaly prosazovat metody, které výrazně urychlily náběr dat. Tyto metody lze koncepčně rozdělit do dvou skupin – první je akcelerace pomocí snížení náběru dat k-prostoru (SENSE, GRAPPA) a druhou je akcelerace akvizice díky simultánnímu vybuzení několika vrstev a následné rozkódování informace.

V praxi se používají různé modifikace těchto základních metod, které je kombinují, například SIR (Simultaneous Image Refocused) EPI [11], SER (Simultaneous

Echo Refocused) EPI [11], CAIPIRINHA (controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration) [3] a další.

Parallel Imaging

Tato metoda akcelerace spočívá v nabírání sníženého množství dat do k -prostoru s využitím pole přijímacích cívek. Toto snížení vede na zkrácení doby akvizice, nicméně dochází k problémům s aliasingem v důsledku podvzorkování. Nejedná se o typ pulzní sekvence, nýbrž soubor postupů pro zpracování podvzorkovaných dat z prakticky libovolné pulzní sekvence. Existuje celá řada metod pro Parallel Imaging, které ale mají společné základní rysy [5]:

1. Data v k -prostoru jsou podvzorkována ve směru fázového kódování, čímž je snížen skenovací čas. Redukční faktor R je definován jako poměr množství dat v k -prostoru pro zcela navzorkovaný obraz a množství dat ze zrychlené akvizice (například pokud jsou zaznamenány pouze liché řádky k -prostoru, je dosaženo redukčního faktoru 2). Tento parametr bývá také někdy označován jako PAT faktor (Parallel Acquisition Technique). Pokud není dodržen Nyquistův vzorkovací teorém (a FOV je menší než zobrazovaný objekt), výsledkem je obraz postižený aliasingem.

Důležitý je také geometrický faktor (g -faktor), který je závislý na vlastnostech a geometrii cívek. Jeho hodnota není konstantní a liší se pro každý bod obrazu, přičemž nejvyšší bývá zpravidla ve středu, kde dochází k překryvu více obrazových bodů a citlivost jednotlivých cívek je podobná. Společně s redukčním faktorem ovlivňuje g -faktor pokles SNR podle následující rovnice

$$SNR_{parallel} = \frac{SNR}{g\sqrt{R}}, \quad (2.2)$$

a je taktéž označován jako „*noise amplification factor*“ [7].

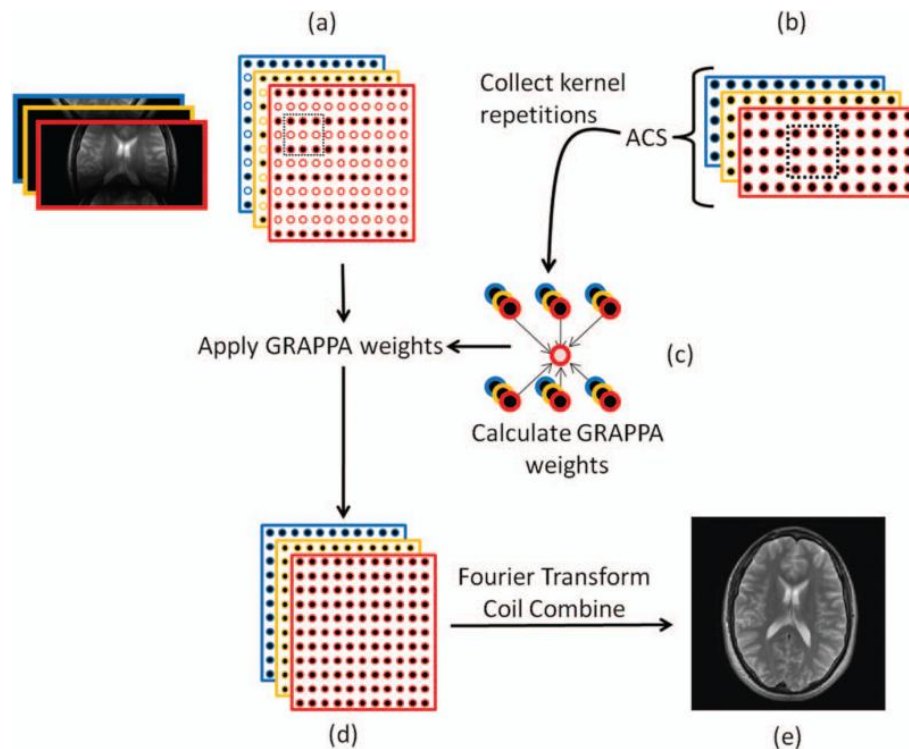
2. Náběr dat je realizován pomocí pole nezávislých přijímacích kanálů. Každá přijímací cívka má největší citlivost na tkáň, která je jí prostorově nejbližší. Toho se využívá také k lepší prostorové lokalizaci informace při rekonstrukci obrazu.
3. Pomocí speciálních algoritmů, které vyžadují informace o citlivostech použitých cívek, je provedeno zkombinování podvzorkovaných dat z jednotlivých cívek a následná rekonstrukce. Výsledný obraz pokrývá celé FOV a ideálně je bez projevů aliasingu.

Další rozdělení metod Parallel Imaging je založeno na rozdílných způsobech realizace bodu 3 ve výše uvedeném výčtu. První skupina metod, do které patří metoda

SENSE (Sensitivity Encoding), provádí korekci pixelů postižených aliasingem až v obrazové oblasti. Druhá skupina metod, do které patří metoda GRAPPA (Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition), provádí doplnění chybějících dat fázového kódování přímo v k-prostoru. [20]

Akcelerační metoda **SENSE** byla poprvé použita v roce 1999 K. P. Pruessmanem [33]. Nasnímaná podvzorkovaná data z jednotlivých cívek jsou rekonstruována. Tím je získáno tolik dílčích obrazů postižených aliasingem, kolik bylo použito cívek. Ze znalosti citlivostních profilů jednotlivých cívek v rámci celého FOV je možné získat obrazovou informaci bez vlivu aliasingu. Počet použitých cívek je limitací pro maximální hodnotu redukčního faktoru R . V praxi je reálně dosahováno menších redukčních faktorů z důvodu překryvu citlivostních profilů cívek. [20]

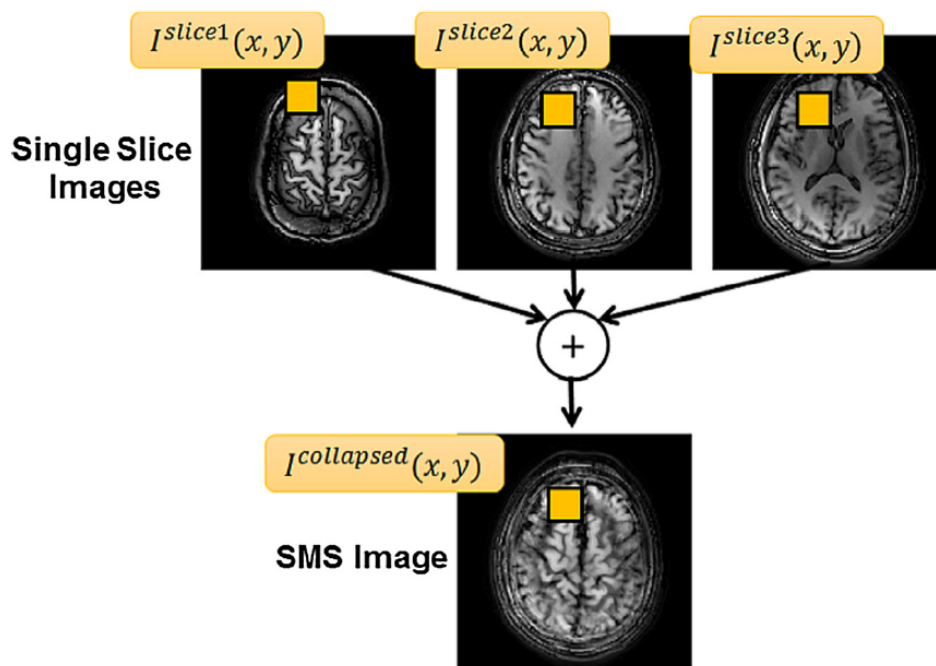
Druhou metodou je **GRAPPA** představená M. A. Griswoldem v roce 2002 [19]. Podvzorkovaná data k-prostoru jsou zaznamenána jednotlivými cívkami. Dále jsou snímána tzv. autokalibrační data (ACS), obvykle okolo středu k-prostoru. Na základě ACS dat jsou spočítány váhy, které jsou následně použity pro dopočet chybějících hodnot k-prostoru. Tento postup je proveden pro všechny měřící cívky. Výsledný obraz vzniká kombinací rekonstruovaných obrazů z jednotlivých cívek. Celý tento proces je znázorněn na obr. 2.6.



Obr. 2.6: Schéma principu metody GRAPPA. a) Získání podvzorkovaných dat k-prostoru, různé cívky jsou znázorněny různou barvou. b) Nasnímání ACS dat. c) Spočítání vah pomocí ACS dat. d) Aplikace vah k výpočtu chybějících dat k-prostoru. e) Výsledný obraz vzniklý z rekonstruovaných obrazů jednotlivých cívek. Převzato z [20].

Multiband EPI

Multiband nebo také SMS (Simultaneous Multi-Slice) je technika současného vybuzení několika vrstev pomocí jediného RF pulzu, který je přizpůsobený na selektivní excitaci více frekvencí – tzv. multipásmový pulz. Samotné snímání dat je realizováno pomocí pole přijímacích cívek. Výsledný obraz je získán pomocí rekonstrukčních algoritmů SENSE/GRAPPA, příklad je na obr. 2.7. Analogií k redukčnímu faktoru u Parallel Imaging je zde multiband faktor (MBF), který udává, kolik řezů bylo vybuzeno současně během jednoho excitačního pulzu.



Obr. 2.7: Schéma vytvoření SMS obrazu pomocí rekonstrukčního algoritmu SENSE s $MBF = 3$. Signály ze stejné pozice (x, y) ve všech třech řezech jsou sloučeny do výsledného SMS obrazu. Převzato z [20].

Největším přínosem této metody je výrazné snížení akvizičního času. Zatímco metody Parallel Imaging mají vždy horší hodnoty SNR, v případě Multiband metod hodnota SNR roste s druhou odmocninou počtu řezů. Pro akvizice dat při fMRI experimentech mohou MB metody poskytnout lepší časové rozlišení nebo vyšší hodnoty SNR oproti konvenčním akvizicím. [20]

Obdobně jako v případě g-faktoru u konvenčního Parallel Imaging, je u SMS metody množství reziduálního aliasingu v řezech kvantifikováno pomocí tzv. leakage artefaktu neboli L-faktoru [30].

2.4 Parametry akvizice BOLD fMRI dat

Jak již bylo řečeno v předchozích kapitolách, pro fMRI je klíčový BOLD signál. Pro jeho zachycení se používají specifické sekvence, které váhují snímky T2 nebo T2* kontrastem. V případě T2 váhování je signál závislý na spin-spinových interakcích excitovaných atomových jader, v případě T2* váhování je signál ovlivněn také nehomogenitou magnetického pole.

Zásadní je zaznamenat BOLD signál z celého objemu mozku v co možná nejkratším čase a porovnat jeho průběh s modelovým průběhem HRF. Z toho důvodu se používají techniky rychlého náběru dat popsané výše v této kapitole, které umožňují sejmutí EPI řezu během jediného RF pulzu a tím sníží snímání celého objemu mozku na minimum. BOLD pulzní sekvence by měla být citlivá na změny T2 a T2*, schopna detekovat i nízký BOLD signál (často jen o pár procent vyšší než baseline) a měla by mít dostatečné prostorové a časové rozlišení k pokrytí objemu celého mozku za co možná nejkratší dobu. [22, 8]

Nejpoužívanější sekvence jsou GE (Gradient Echo) a SE (Spin Echo). SE využívá dva pulzy s různými sklápěcími úhly – 90° a 180°. Tím dojde k sklopení, rozfázování, překlopení a následného sfázování vektoru příčné magnetizace. Doba mezi vysláním excitačního RF pulzu a momentem registrace echa je TE (Time to Echo). Sfázování vyruší nehomogenity ve snímaném objemu, takže technika SE je relativně robustní vůči susceptibilním artefaktům a tím umožňuje váhování časem T2. GE oproti SE nevyužívá 180° překlápěcí pulz, ale pouze 90° nebo i menší. Gradient Echo technika dosahuje vyššího SNR a také umožňuje použít kratší TR, ale umožňuje váhování pouze T2*. [22, 1]

V případě magnetického pole o síle 3 T nebo menší je pro snímání BOLD signálu nejběžnější použití T2*-váhovaných gradient echo (GRE) sekvencí. V případě silnějších magnetických polí se naopak častěji využívá T2-váhovaných SE sekvencí. Následuje přehled parametrů BOLD fMRI sekvencí [8]:

- **Field Of View (FOV)**. Jak již bylo řečeno v kapitole 1.1, FOV označuje oblast, kterou snímáme, tedy rozměry scény. Velikost voxelu je vyjádřena jako FOV ku počtu voxelů v dané vrstvě.
- **Rovina řezu**. Obvykle se volí šikmá, paralelní s AC-PC linií (anterior commissure – posterior commissure), což zpravidla umožní pokrytí celého objemu mozku.
- **Echo čas (TE)**. Maximum BOLD efektu pro zobrazování pomocí GRE je dosaženo, pokud TE odpovídá T2*. TE ovlivňuje kontrast, nicméně, čím delší TE je, tím více se v obrazu projeví susceptibilní artefakty a signálový dropout, což lze do určité míry odstranit v rámci post-processingových úprav. V případě

3T MR tomografu se jako vhodný kompromis může zvolit hodnota $TE = 30 - 40$ ms.

- **Repetiční čas (TR).** Zlepšení časového rozlišení (snížením času TR) je možné pouze jistým kompromisem v prostorovém rozlišení. Běžně se používají časy TR v rozmezí od 1 do 4 sekund, tak aby bylo možné rozlišit jednotlivé části HRF křivky. V případě nižších časů TR (menších než 1,5 s) je možné dosáhnout přesnějšího měření křivky HRF a větší statistické významnosti, ale je potřeba změnit nastavení flip angle tak, aby nedocházelo k saturaci signálu, popř. vlivu přítoku krve do oblasti zájmu.

TR může být ovlivněn akvizičním nastavením (čím větší rozlišení, tím delší TR) a použitými akceleračními technikami. V důsledku klesajícího TR neproběhne zcela relaxace T1, což vede ke snižování flip angle. Charakter nasnímaných dat lze ovlivnit optimalizací TE a flip angle [22].

- **Tloušťka řezu.** Zde je třeba volit kompromis mezi nízkým SNR v případě příliš tenkých řezů a projevy tzv. partial volume jevu při příliš silných řezech. Typická tloušťka řezu je tedy 2 – 4 mm.
- **Pořadí řezů.** Pro redukci tzv. cross-talk artefaktu (prolínání informace mezi sousedními řezy) se používá prokládaná akvizice (1, 3, 5, ..., 2, 4, 6, ...). Tedy snímá se ob jeden řez.
- **Prostorové rozlišení.** Vyššího prostorového rozlišení lze dosáhnout zvýšením počtu bodů v k-prostoru, což ale zhorší časové rozlišení, prodlužuje čtecí dobu (a produkuje více artefaktů) a snižuje SNR. Jako kompromis se obvykle volí velikost matice 64×64 nebo 128×128 pixelů, přičemž jeden pixel odpovídá ve scéně rozměrům 2×2 až 3×3 mm.
- **Celkový skenovací čas.** S ohledem na měřený subjekt by skenovací čas neměl přesáhnout 45 až 60 minut, přičemž jednotlivé bloky měření by měly trvat 10 až 12 minut.
- **Parallel Imaging.** Obecně se doporučuje snížit dobu akvizice, zvýšit časové rozlišení a odstranit susceptibilní artefakty. Jsou doporučeny nižší redukční faktory ($R = 2$), jelikož nijak zásadně nezhoršují SNR. Stále větší oblibě se těší Multiband techniky, protože umožňují získání více řezů současně, aniž by snížily SNR.

Ernstův úhel

Flip angle θ , který maximalizuje signál GRE sekvence se nazývá Ernstův úhel (θ_E). Maximalizační rovnice pro FID signál v čase TE lze získat závislost Ernstova úhlu na poměru TR/T1 [1]:

$$\theta_E = \arccos E_1 = \arccos(e^{-TR/T1}). \quad (2.3)$$

Hodnota θ_E leží mezi 0° a 90° a monotónně roste s poměrem TR/T1. V případě TR/T1 > 5 je argument funkce arccos blízký nule a θ_E je 90° . Pokud je θ menší θ_E , je možné dosáhnout lepšího SNR zvýšením úhlu θ . [1]

V případě GRE sekvencí je tedy pro maximalizaci SNR pro daný typ tkáně vhodné zvolit $\theta = \theta_E$ [9]. Kvalita fMRI dat naměřených sekvencemi GRE může být vyjádřena pomocí tSNR (temporal-SNR), který respektuje vliv fyziologického šumu v sekvenci. Hodnocení pomocí SNR se nevyužívá u fMRI, protože jeho hodnota je nezávislá na příspěvku fyziologického šumu. Vztah mezi SNR a tSNR je nelineární a lze ho vyjádřit rovnicí [18]:

$$tSNR = \frac{SNR}{\sqrt{1 + \lambda^2 \cdot SNR^2}}, \quad (2.4)$$

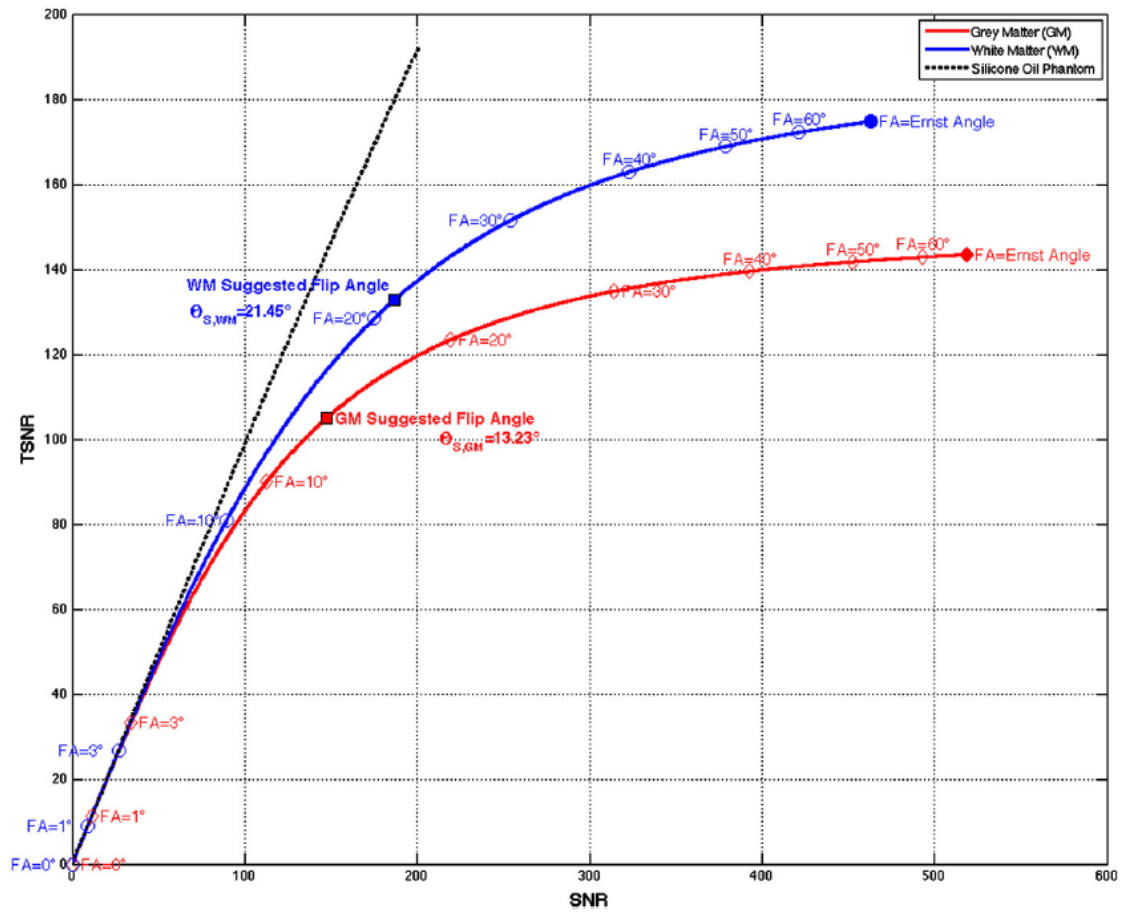
kde λ je míra fyziologického šumu.

Z práce J. Gonzalez-Castilla a kolegů [18] vyplývá, že hodnota tSNR je relativně neměnná se změnou flip angle θ . Tudíž při daných experimentálních podmínkách není nutné vyžadovat podmínku $\theta = \theta_E$, protože použitím úhlů větších nebo menších než je θ_E se nesnižuje schopnost detekovat BOLD signál spojený s neuronální aktivitou. Možnosti snímání fMRI dat s nízkými FA bez větší ztráty tSNR má tyto výhody [18]:

1. možnost snížit energii RF pulzů;
2. omezení zjevného artefaktu přítoku krve do oblasti zájmu vázaného na T1, což ve výsledku zvyšuje specificitu BOLD signálu;
3. redukce pohybových artefaktů;
4. nižší úroveň fyziologického šumu;
5. lepší tkáňový kontrast.

Z výsledků v grafu 2.8 a skutečnosti, že tSNR je primární ukazatel schopnosti detekovat změny v BOLD signálu vyplývá, že úhly jiné než Ernstův nijak dramaticky nesnižují detekci hemodynamické odezvy. Tedy použitím menších úhlů zůstává

přibližně zachována hodnota hemodynamické odezvy a zároveň je možné snížit parametr TR a tím zkrátit dobu akvizice. V důsledku kratšího TR lze omezit saturaci signálu a vliv přítoku krve do oblasti zájmu.



Obr. 2.8: Porovnání hodnot SNR a tSNR pro různé úhly. Černá tečkovaná čára představuje lineární chování fantomu ze silikonového oleje, červená a modrá křivka ukazují chování šedé a bílé hmoty. Ernstův úhel pro tyto dva typy tkání je naznačen plnými značkami, ostatní možné úhly jsou označeny prázdnými. Převzato z [18].

3 ZPRACOVÁNÍ FMRI DAT

V rámci této kapitoly budou popsány jednotlivé kroky zpracování dat (4D matice). Nejdříve jsou popsány metody předzpracování (přípravy) dat pomocí korekce pohybu, korekce akvizičních časů, prostorové normalizace, prostorového vyhlazení a filtrace časového průběhu. Dále je popsána statistická analýza se zaměřením na obecný lineární model, interpretace výsledků a analýza konektivity.

3.1 Předzpracování fMRI dat

Než se přistoupí k samotné statistické analýze fMRI dat, je třeba jejich vhodné předzpracování, jelikož statistické metody jsou vysoce citlivé na kvalitu vstupních dat. Naměřená data totiž kromě BOLD signálu obsahují i složky šumu. Druhý šumu v případě fMRI signálů je mnoho, například fyziologický způsobený dýcháním a srdeční činností, tepelný šum vznikající tepelným pohybem elektronů a taktéž šum systémový, který je způsoben nelinearitou gradientního magnetického pole, nehomogenitami vnějšího stacionárního magnetického pole a také šumem elektronických částí skeneru. Hlavním cílem předzpracování je zvýšení poměru signálu k šumu (SNR) a optimalizace vstupních dat. [22, 12, 6, 28]

Korekce pohybu

Jedním z nejvýznamnějších zdrojů artefaktů v fMRI je pohyb. Týká se to především pohybů hlavy, ale i ostatních částí těla, jelikož se pohyb do jisté míry přenáší i na hlavu. Vzniklé artefakty mají na kvalitu zpracování fMRI dat velký vliv, protože předzpracování dat obvykle začíná právě korekcí pohybu. Pohybové artefakty lze do jisté míry eliminovat použitím fixačních pomůcek a správným instruováním vyšetřené osoby, ale zcela jím předejít nelze, jelikož i samotný mozek se díky vlivem srdeční činnosti nepatrně hýbe. Následně je možné artefakty z velké části odstranit při zpracovávání naměřených dat.

Korekce se provádí prostorovým zarovnáním dvou skenů na sebe, tzv. koregistrací. Jako referenční sken se pro zarovnání volí zpravidla první nasnímaný, vůči němuž jsou zbylé zarovnány tak, aby bylo zajištěno to, že je obraz mozku je v každém skenu na souhlasné pozici. Zarovnávání probíhá pomocí šestiparametrické rigidní transformace, která koriguje pohybové artefakty v každém skenu vůči referenčnímu ve všech osách. Pro maximální překryv skenů je třeba nalézt odpovídající nastavení parametrů translace a rotace, případně jejich kombinaci. Tyto parametry lze následně použít ve statistické analýze, kde jejich průběhy slouží jako regresory popisující pohybové artefakty. [22, 12, 13]

Korekce akvizičních časů

Je třeba brát v úvahu, že snímání celého objemu mozku trvá zpravidla 2-4 s, ale při porovnání s referenčním řezem se předpokládá, že data z celého mozku byla pořízena v jednu chvíli. Pokud při měření tuto skutečnost nelze zanedbat, používá se metoda pro korekci jednotlivých akvizičních časů, která časové posuny mezi jednotlivými nasnímanými objemy koriguje pomocí interpolace časového průběhu všech voxelů vůči referenčnímu řezu. [12, 27]

Prostorová normalizace

Vzhledem k tomu, že každý člověk má jiný tvar lebky a mozku, je třeba data upravit tak, aby měla stejnou velikost a tvar. Tento proces se nazývá prostorová normalizace, tedy transformace snímků do standardizovaného stereotaktického prostoru, aby bylo možné výsledky porovnat s anatomickými atlasy nebo srovnat snímky více osob mezi sebou. Referenčním snímkem je pak určitá šablona, která je umístěna v souřadném systému, přičemž se nejčastěji používá Talairachův. Ten byl publikován v Talairachově atlasu mozku v roce 1988 a souřadnice jsou odvozeny z měření na jednom subjektu. Obvykle se používá tzv. MNI (Montreal Neurological Institute) šablona, která vznikla průměrováním strukturálních MR skenů více než sta zdravých jedinců. [22, 2]

Prostorové vyhlazení

Prostorové vyhlazení slouží k odstranění šumu, který postihuje vysoké frekvence, a ke zlepšení SNR, které požadujeme co nejvyšší. Nejčastěji se používá Gaussovský filtr definovaný pomocí FWHM (full width at half maximum) neboli mezní prostorové frekvence. Velikost FWHM parametru se volí dle velikosti očekávaných aktivačních bloků. Dojde taktéž k eliminaci malých pohybových artefaktů a interpolačních chyb, ovšem za cenu snížení prostorového rozlišení a ostrosti obrazu. Na výstupu jsou data, které lépe vyhovují normálnímu rozložení, které může být požadavkem následné analýzy. [12, 4, 27]

Filtrace časového průběhu

Tato filtrace opět přispívá ke zlepšení SNR. Jedná se o prostou filtraci časového průběhu signálu v každém voxelu pomocí filtrů typu DP (dolní propust) nebo HP (horní propust). Mezní frekvence se nastavuje s ohledem na spektrum očekávaného experimentálně vyvolaného průběhu signálu [29]. Nízkofrekvenční šumové složky, typicky drift způsobený dýcháním, lze potlačit pomocí filtru typu HP. Ovšem tyto složky

mohou být potlačeny pouze za předpokladu, že jsou známy frekvence, na nichž se vyskytují a filtrací se neznehodnotí užitečný signál.

3.2 Statistická analýza

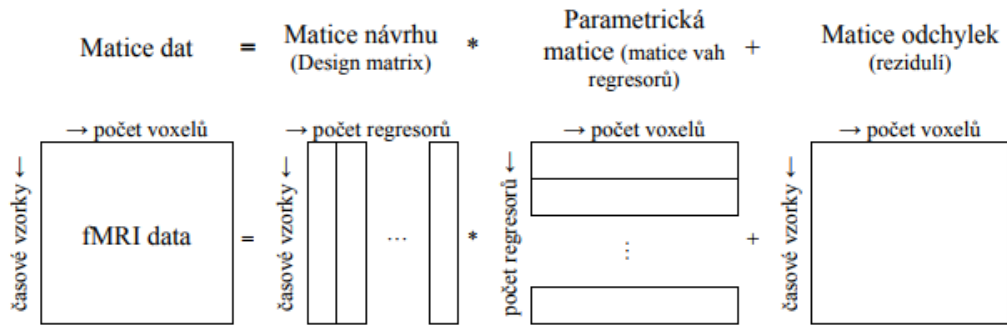
Metody statistické analýzy lze rozlišit na dvě skupiny: metody jednorozměrné statistiky, která ke svému popisu vyžaduje model a metody vícerozměrné, které mají více explorativní charakter a k jejich popisu model netřeba.

Vícerozměrné metody vycházejí pouze z naměřených dat, tudíž můžeme provést zpracování i bez znalosti průběhu experimentu. Nevýhodou těchto metod je, že jejich výsledky se velmi špatně interpretují, jelikož se provádí matematická dekompozice, která nemá žádné souvislosti s neurofyziologií. Mezi tyto metody patří například PCA (Principal Component Analysis) nebo ICA (Independent Component Analysis).

Oproti tomu metody jednorozměrné statistiky vycházejí z předem daného modelu očekávaného charakteru naměřených dat a následně se testuje hypotéza, zda data získaná experimentem opravdu odpovídají danému modelu. Vzhledem ke 4D charakteru dat je třeba analyzovat každý voxel individuálně a zároveň pracovat s časovým průběhem signálu v tomto voxelu, neboli použít statistické parametrické mapování (SPM). V případě neparametrické statistiky se jedná o statistické neparametrické mapování (SnPM). Ze starších jednorozměrných metod je třeba zmínit t-test, který je vhodný k porovnání na skupinové úrovni, ANOVA nebo AnCova. Většina z těchto metod byla implementována v rámci obecného lineárního modelu (GLM), který je v současné době nejvyužívanější. [22, 12, 29]

3.2.1 Obecný lineární model - analýza na úrovni subjektů

V současné době je nejpoužívanější nástroj statistické analýzy na úrovni jednotlivých subjektů tzv. obecný lineární model neboli GLM (General Linear Model), který tvoří základ téměř všech analýz fMRI dat. Tato metoda využívá regresivního principu, tedy odhadu lineární kombinace rozdílně váhovaných regresorů, které popisují průběh naměřeného signálu. Cílem je tedy nalézt takové váhy regresorů, aby byl chybový signál co nejvíce eliminován.



Obr. 3.1: Schéma maticového zápisu GLM, převzato z [22].

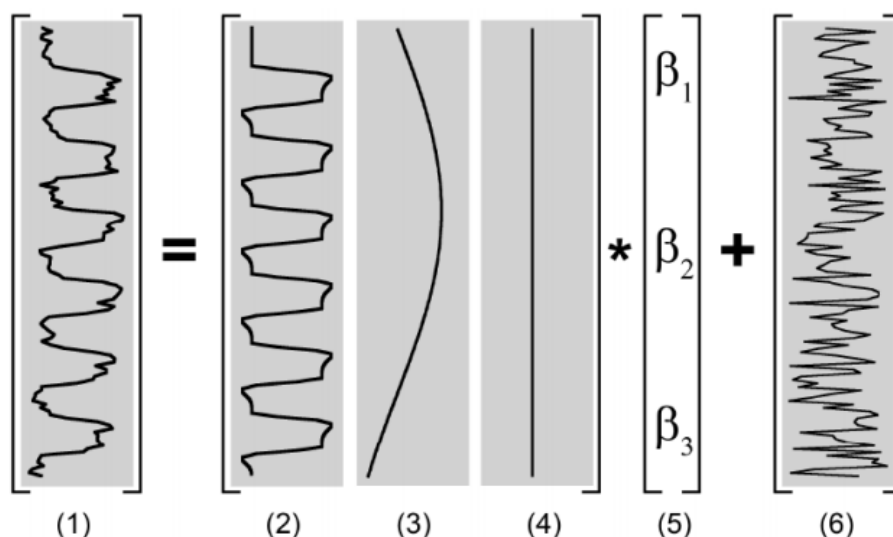
Pro jeden voxel lze obecný maticový zápis obecného lineárního modelu ze schématu 3.1 vyjádřit jako

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X} \cdot \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (3.1)$$

- kde Y ... vektor časového průběhu signálu ve voxelu,
 X ... matice modelu měření (tzv. design matrix),
 $\boldsymbol{\beta}$... počítaný vektor vah
 $\boldsymbol{\varepsilon}$... vektor reziduální (nevysvětlené) variability signálu ve voxelu. [22, 29]

Závislá proměnná \mathbf{Y} je vektor o rozměru $n \times l$, kde n je počet akvizic. Matice modelu měření \mathbf{X} má rozměry $n \times m$, jednotlivé sloupce jsou regresory. Jsou to nezávislé proměnné, tedy jejich váženým součtem lze popsat a vysvětlit chování závislé proměnné. Váhy těchto regresorů tvoří vektor vah $\boldsymbol{\beta}$, jehož prvky lze také nazývat jako efekty příslušných regresorů. A konečně vektor $\boldsymbol{\varepsilon}$ tvoří rezidua mezi závisle proměnnou a lineární kombinací nezávisle proměnných.

Na obr. 3.2 je znázorněna možná podoba maticového zápisu GLM pro časový průběh signálu ve fMRI. (1) je průběh BOLD signálu z jednoho voxelu v čase; (2 - 4) jsou regresory tvořící matici modelu měření; (5) je vektor vah a (6) vektor reziduí (odchylek).



Obr. 3.2: Znázornění obecného lineárního modelu pro signál z jednoho voxelu, převzato z [29]

Účelem analýzy je získat koeficienty vah β pro každý jednotlivý voxel, které popisují míru vlivu daného regresoru na interpretaci průběhu naměřeného signálu. Odhad parametrů modelu je realizován metodou nejmenších čtverců z rovnice 3.1 , kde kritériem je minimalizace součtu kvadrátů odchylek. Analytické řešení je následující [4]

$$\beta = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y}. \quad (3.2)$$

Výsledkem odhadu GLM jsou u fMRI 3D datové struktury pro každou odhadnutou váhu a reziduální součet čtverců.

Statistickou parametrickou mapu (SPM) lze z odhadu GLM získat pomocí testování hypotézy. Nulová hypotéza je obvykle formulována „v analyzovaných datech se neuplatňuje experimentálně vyvolaný průběh signálu“.

3.2.2 Statistická analýza na úrovni skupin subjektů

Tato analýza, označovaná též jako skupinová analýza nebo analýza druhého stupně, je aplikována na data získaná statistickou analýzou jednotlivých subjektů. Je možné provést buď analýzu typu „fixed effect“, jejíž výsledky jsou vztaženy pouze na skupinu vstupující do této analýzy, nebo analýzu typu „random effect“, jejíž výsledky lze zobecnit pro celou populaci [22]. Například pomocí druhé zmíněné metriky lze ověřit platnost výsledků analýzy jednotlivců prostřednictvím stanovení variability

pozorovaného efektu napříč subjekty. V případě obou typů skupinové analýze je zásadní, aby byla v každém voxelu vstupujícím do analýzy obsažena informace od každého subjektu.

3.3 Interpretace výsledků

Výstupem GLM voxel-by-voxel metody je již výše zmíněná statistická parametrická mapa (SPM), u neparametrické statistiky neparametrická mapa. V každém voxelu SPM je obsažena hodnota statistiky, nejčastěji t-hodnota pro Studentovo rozdělení, což ale není vhodné pro hodnocení a orientaci. Z tohoto důvodu se provádí prahování, čímž se rozhodne o míře významnosti statistické hodnoty v daném bodě. Výsledkem prahování je aktivační mapa. [22, 12]

Prahování je možno provést buď převedením vypočítaných t-hodnot na p-hodnoty nebo převedením hladiny pravděpodobnosti na tzv. kritickou hodnotu. U obou způsobů je nutné znát parametr udávající tvar rozdělení hodnot t-statistiky, který se nazývá stupeň volnosti [29]. K prahování stanovujeme tzv. nulovou a alternativní hypotézu a hladinu významnosti, na níž daný test rozhodující o zamítnutí nulové hypotézy provádíme. Nulová hypotéza může být například tvrzení, že hodnota signálu při stimulaci se neliší od hodnoty signálu v klidovém stavu a alternativní hypotéza naopak tvrzení, že při stimulaci má signál větší hodnotu než v klidu. Hladina významnosti pak udává pravděpodobnost, s kterou je ještě možné zamítnout nulovou hypotézu, třebaže je pravdivá. U běžných testů se její hodnota volí $p = 0,05$, to však není pro hodnocení dat fMRI dostatečně restriktivní, proto se zpravidla volí hodnota $p = 0,001$. [22, 12]

V závislosti na volbě nulové a alternativní hypotézy se rozlišuje tzv. jednostranný a oboustranný test. Jednostranný test uvažuje jako alternativní případy ty, které jsou buď významně větší nebo menší než střední hodnota naměřených dat. Prahová hodnota je tedy pouze na jednom konci rozdělení. V případě oboustranného testu se zkoumají oba stavy - větší i menší. Kontrolují se tedy oba směry odlišností od střední hodnoty. [12]

3.3.1 Korekce pro mnohonásobné testování

Jak již bylo výše zmíněno, statistická analýza probíhá stylem voxel-by-voxel, tedy nezávisle v každém voxelu. To znamená obrovský počet současně prováděných nezávislých testů, čímž narůstá riziko statistické chyby 1. druhu, tedy falešná pozitivita. Typický funkční sken má rozlišení $53 \times 63 \times 46$ voxelů, což při zvolené hladině významnosti $p = 0,001$ připouští falešně pozitivní detekci 154 voxelů. Proto je třeba provést korekci na mnohonásobné testování. [22, 4]

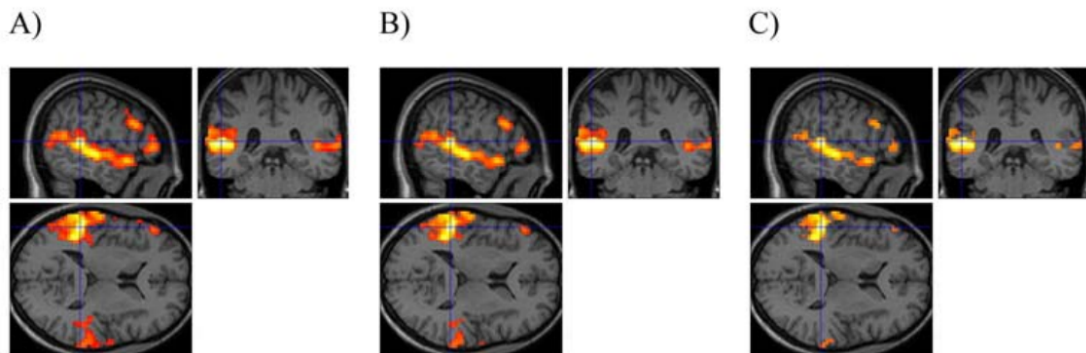
V současnosti se ke korekci používají dvě metody. První z nich je FWE (Family Wise Error) korekce, při níž se kontroluje pravděpodobnost výskytu falešně pozitivního výsledku v celém souboru testovaných voxelů a FDR (False Discovery Rate) korekce, při níž se kontroluje poměrné množství falešně pozitivních výsledků [12]. Jejich vizuální srovnání je na obr. 3.3 níže.

Family Wise Error (FWE)

FWE zahrnuje metodu *Bonferroniho korekce*, kdy je výchozí hladina významnosti dělena počtem analyzovaných voxelů, čímž je získána hladina významnosti pro zamítnutí nulové hypotézy u jednoho testu. Pod FWE dále patří také *teorie náhodných polí (Random Fields Theory)*, která bere v potaz prostorovou závislost mezi časovými průběhy signálu v jednotlivých voxelech. Mozek je rozdělen na nezávislé prostorové části, tzv. ressel, z nichž je vypočítána korigovaná hladina významnosti, která je při překročení určité hladkosti dat méně striktní než Bonferroniho korekce. [22, 12, 29]

False Discovery Rate (FDR)

Jedná se o novější metodu, která připouští určité procento falešně pozitivních výsledků po provedení korekce. Tedy hodnota zadávaná pro výpočet korekce nepředstavuje hladinu významnosti, ale právě procentuální část falešně pozitivních výsledků. [22, 29]



Obr. 3.3: Ukázka prahování statistických parametrických map. A) nekorigované prahování na hladině významnosti 0,001. B) FDR korekce pro 0,5 % povoleného množství falešně pozitivních aktivací. C) FWE korekce s hladinou významnosti 0,05. Převzato z [29].

3.3.2 Interpretace aktivačních map

Po vytvoření aktivačních map je třeba provést interpretaci výsledků. Důležitá je jak anatomická konektivita, tedy propojení aktivovaných oblastí, tak funkční konektivita, tedy usuzování funkčního propojení oblastí na základě podobného průběhu signálu (např. prostá korelace signálů ze dvou oblastí). Lokalizace bývá prováděna buď pomocí přiložení aktivační mapy přes podrobné anatomické snímky nebo porovnání lokalizace s anatomickým atlasem. [22, 12]

3.4 Analýza konektivity

Jedním z aktuálních úkolů neurovědního výzkumu je pochopit a vysvětlit principy mozkových procesů, paměti a vnímání. Neuronální interakce lze pomocí MRI/fMRI snímat a následně popsat třemi druhy mozkové konektivity - anatomickou, funkční a efektivní. Neuronální funkce jsou distribuovány do anatomicky různých oblastí mozku a vzhledem k tomu, že daná činnost není zajišťována pouze jedním centrem, ale podílí se na ní více oblastí z různých částí mozku, které jsou od sebe často velmi vzdálené. A právě konektivita zajišťuje jejich vzájemnou koordinaci. [38]

3.4.1 Anatomická konektivita

Anatomická konektivita vysvětluje skutečná anatomická spojení mezi jednotlivými oblastmi mozku, avšak vůbec nebere v potaz reálný tok informací. Tento typ konektivity lze stanovit z DTI (Diffusion Tensor Imaging) MRI snímků. Anatomickou konektivitu lze použít pro ověření výsledků analýzy funkční nebo efektivní konektivity. [22]

3.4.2 Funkční konektivita

Funkční konektivitu lze definovat jako časovou korelaci mezi prostorově vzdálenými neurofyzilogickými událostmi, neboli je to statistická závislost (nejčastěji korelace, kovariance) hodnot signálu v různých oblastech mozku. Avšak neposkytuje informace o původu těchto korelací. Může je způsobovat například i dýchání nebo srdeční činnost, což je třeba uvažovat při vyhodnocování. Funkční konektivita se nejčastěji analyzuje pomocí metod PCA a ICA, kdy jsou navzájem propojené oblasti reprezentovány jednou ze získaných komponent. Další možnost je tzv. *seed analýza*, tedy využití základní statistické korelace a přidání BOLD signálu z referenční oblasti coby regresor do GLM. [22, 13]

3.4.3 Efektivní konektivita

Efektivní konektivita ve své podstatě kvantifikuje míru vlivu jednoho neuronálního systému na jiný. Lze určit směr vazby, ale pomocí některých metod i její sílu. Taktéž lze rozlišit, zda jsou vzájemné účinky například v senzomotorickém okruhu zpracovány od vnímání po motoriku nebo naopak. Pomocí matematických modelů je možné simulovat vzájemné interakce neuronálních systému a následně je analyzovat pomocí celé řady metod analýzy efektivní konektivity. Mezi ně patří například dynamické kauzální modelování (DCM) [14], psychofyziologické interakce (PPI) [15] a Grangerova kauzalita (GC). [22, 13]

3.5 Softwarové zpracování dat

Komplexní zpracování fMRI dat je možné pomocí několika programů. Nejznámější a nejpoužívanější z nich jsou FSL (FMRIB Software Library) [16], BrainVoyager [34] a SPM (Statistical Parametric Mapping) [39] a každý má samozřejmě své pro a proti. FSL je sice volně ke stažení, nicméně podporují ho pouze systémy založené na Unix OS. BrainVoyager je oproti tomu dostupný i pro Windows OS, avšak pořizovací náklady licence jsou velmi vysoké. Poslední zmíněný program, tedy SPM, běží v prostředí MATLAB (Matrix Laboratory), takže je velmi snadno a zdarma dostupný, díky čemuž se těší poměrně velké oblibě. Je to vlastně toolbox pro MATLAB vytvořený londýnským Wellcome Trust Centre for Neuroimaging. Velkou výhodou je dobrá podpora ze strany vývojářů, doplňkové aplikace na webu autorů a podrobná dokumentace. Současná verze má označení SPM12 a byla zveřejněna v roce 2014. [39]

Data v rámci této práce budou zpracována právě pomocí programu SPM12.

4 PRAKTICKÁ ČÁST

Cílem této práce je srovnat kvalitu naměřených single-echo a multi-echo dat a vyhodnotit vhodnost snímání multi-echo fMRI při různých stupních akcelerace akvizice. Jinými slovy, nalezení kompromisu mezi rychlostí snímání a kvalitou získaných dat. K praktickému ověření byly s ohledem na možnosti laboratoře multimodálního zobrazování MAFIL na CEITECu MU použity multiband EPI sekvence, u nichž byla zvolena různá míra akcelerace pro více MB faktorů.

Participanti

Celkem byla naměřena data 26 zdravých dobrovolníků ve věku od 20 do 38 let, z toho 9 žen a 17 mužů. Žádný z participantů neměl diagnostikovanou neurologickou, psychiatrickou nebo mentální poruchu. Všichni participanté podepsali informovaný souhlas s měřením, které bylo realizováno na celotělovém 3T MR tomografu Siemens Prisma v laboratoři MAFIL na CEITEC MU. Parametry jednotlivých sekvencí jsou uvedeny níže v tab. 4.1.

4.1 Anatomické snímky

Nejdříve jsou u každého dobrovolníka nasnímány anatomické snímky pomocí sekvence T1-MPRAGE, které poskytují vysoké rozlišení, na jehož základě lze následně přesněji lokalizovat aktivní oblasti mozku a případně odhalit abnormality, které by mohly vést k vyřazení subjektů ze studie.

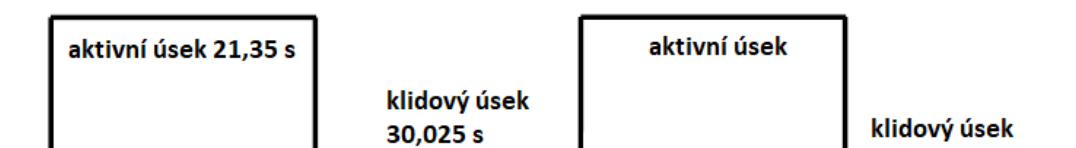
4.2 Funkční snímky

V druhé části měření bylo použito 7 BOLD sekvencí (FCNI_1-7) s různými parametry akvizice. Během každé sekvence byla měřena data s vizuální stimulací. Akviziční čas všech sekvencí byl okolo 6 minut, ale vzhledem k rozdílným parametrům sekvencí, především MB faktoru a hodnotě TR, byl v rámci všech sekvencí získáný různý počet snímků. FOV i TE byly u všech sekvencí neměnné, a sice $FOV = 192 \times 192$ mm a $TE = 17$ ms, 35 ms a 52 ms. FOV bylo nastaveno na základě pozice AC-PC linie v anatomickém snímku a bylo zvoleno nejmenší možné, co ještě pokryje celý objem mozku u většiny populace. Časy TE byly zvoleny s ohledem na možnosti přístrojů a sekvencí a současně dle doporučení v přehledových člácích o multi-echo EPI [25, 40]. Tři různé hodnoty TE by nám umožnily v případě potřeby i základní odhad relaxačního času $T2^*$ dle postupu popsaneho v kapitole 2.3.1. Výpis ostatních parametrů použitých funkčních sekvencí je uveden v tabulce 4.1 níže.

Tab. 4.1: Nastavení parametrů funkčních sekvencí

název sekvence	počet skenů	rozlišení [mm]	PAT faktor	MB faktor	TR [ms]	sklápěcí úhel [°]
FCNI_1	120	$3 \times 3 \times 3,5$	2	1	3050	80
FCNI_2	120	$3 \times 3 \times 3,5$	2	1	3050	45
FCNI_3	450	$3 \times 3 \times 3,5$	2	4	800	45
FCNI_4	450	$3 \times 3 \times 3,5$	2	4	800	20
FCNI_5	600	$3 \times 3 \times 3,5$	2	6	600	45
FCNI_6	600	$3 \times 3 \times 3,5$	2	6	600	20
FCNI_7	900	$3 \times 3 \times 3,5$	2	8	400	20

Úkol během měření BOLD snímků se skládal ze dvou fází, které se během sekvence pravidelně střídaly. Nejdříve ležel subjekt v klidu a zrakem se fixoval na červený bod uprostřed stimulační obrazovky, jedná se tedy o klidovou fázi, která trvala 30,025 s. Následoval blok, kdy se na šachovnicovém pozadí na obrazovce objevovala červená čísla 1, 2, 3, 4 v 10 sériích a subjekt mačkal jim odpovídající tlačítka. Tento aktivní úsek měření trval 21,35 s a během jedné sekvence byl opakován osmkrát. Schéma části úkolu je níže na obr. 4.1.



Obr. 4.1: Schéma části provedeného úkolu

4.3 Analýza dat

Data byla zpracována v programu MATLAB s využitím toolboxu SPM12, který provádí analýzu sérií MRI snímků mozku s využitím obecného lineárního modelu. Ačkoliv SPM12 nabízí jednoduché grafické uživatelské rozhraní, vzhledem k velkému objemu dat byl celý proces zpracování a vyhodnocení prováděn pomocí opakovaných volání dílčích funkcí z SPM12 toolboxu pomocí příkazu batch.

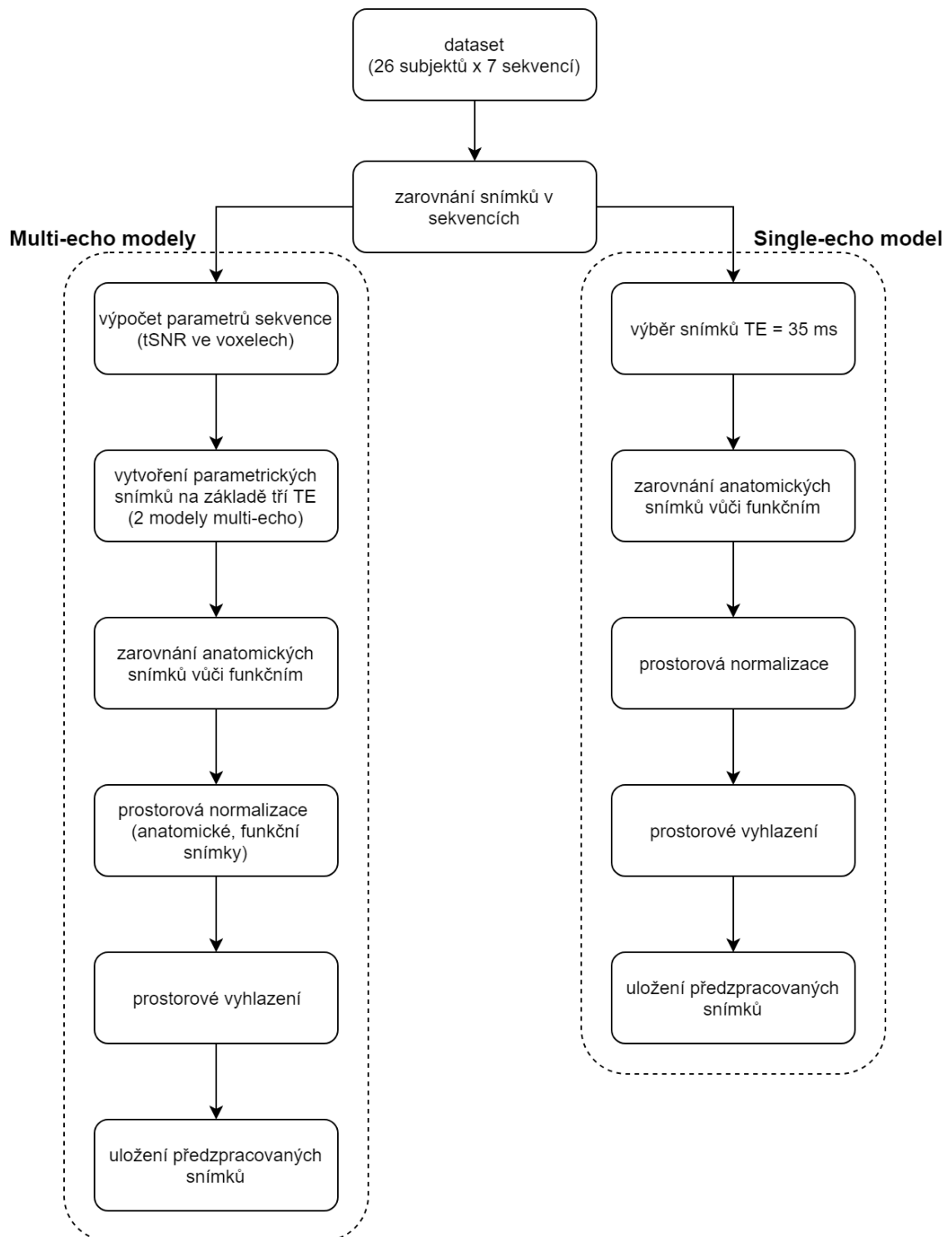
4.3.1 Předzpracování dat

Celý proces předzpracování je znázorněn na schématu 4.2. Vstupem jsou nasnímaná data od 26 subjektů, každý po sedmi sekvencích v režimu multi-echo ($TE = 17, 35$ a 52 ms). Data jsou vůči sobě zarovnána ve všech sekvencích každého subjektu, čímž dojde ke sladění pozic snímků a tím částečně potlačení pohybových artefaktů.

Pro vytvoření multi-echo dat ze snímků jednotlivých ech jsou následně vypočítány potřebné parametry každé sekvence. Mezi ně patří například tSNR ve voxelch nebo průměrná hodnota signálu na pozadí. Poté jsou vytvořeny parametrické snímky vypočítané ze všech tří časů TE. Byly použity dva modely multi-echo - jeden vytvořený klasickou prostou sumací tří snímků pro jednotlivé echo časy a druhý vytvořený váhování pomocí hodnot tSNR vypočtených v každém voxelu pro každý echo čas. Čili v každém voxelu jsou spočítány tři hodnoty tSNR - jedna pro každý echo čas, a výsledná hodnota voxelu je dána váženým průměrem tří původních hodnot váhovaných tSNR a echo časy. Model s váhování tSNR byl zvolen s ohledem na doporučení plynoucí z článku B. A. Posera a kolegů [32], kde bylo experimentálně prokázáno, že multi-echo data váhovaná tSNR poskytovala lepší senzitivitu než konvenční způsoby zpracování, jako je například prostá sumace. V této práci jsou použity oba způsoby zpracování multi-echo dat, aby bylo možné taktéž vyhodnotit případné rozdíly v jejich výsledcích. Výstupem této části procesu je matice pro každou sekvenci každého subjektu obsahující příslušné hodnoty tSNR a obou modelů multi-echo.

V dalším kroku je provedeno standardní předzpracování takto připravených a zarovnaných multi-echo dat pomocí toolboxu SPM12 (viz levá větev schématu 4.2). V rámci všech sekvencí všech subjektů je provedena koregistrace, tedy zarovnání anatomických snímků vůči funkčním, která probíhá na prostřednictvím šestiparametrické rigidní transformace. Parametry translace a rotace budou následně použity jako regresory vstupující do statistické analýzy. Poté jsou anatomické i funkční snímky podrobeny prostorové normalizaci, tedy transformaci snímků do standardizovaného stereotaktického prostoru s použitím MNI šablony. Normalizovaná data jsou poté prostorově vyhlazena pomocí gaussovského filtru s FWHM o velikosti 5 mm. Tím se docílí potlačení šumu a tím zlepšení SNR, nicméně klesne ostrost

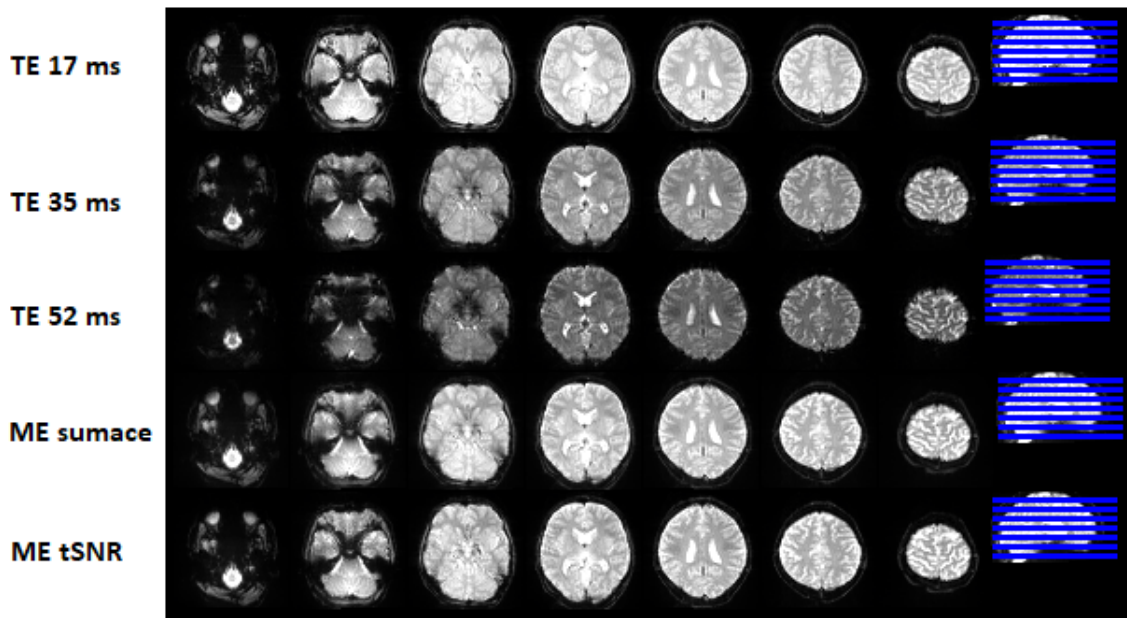
snímků a prostorové rozlišení. Pokud by byl zvolen příliš velký filtr, mohlo by dojít k potlačení menších shluků aktivací. Takto předzpracovaná data jsou uložena pro další analýzu.



Obr. 4.2: Schéma přípravy dat k předzpracování

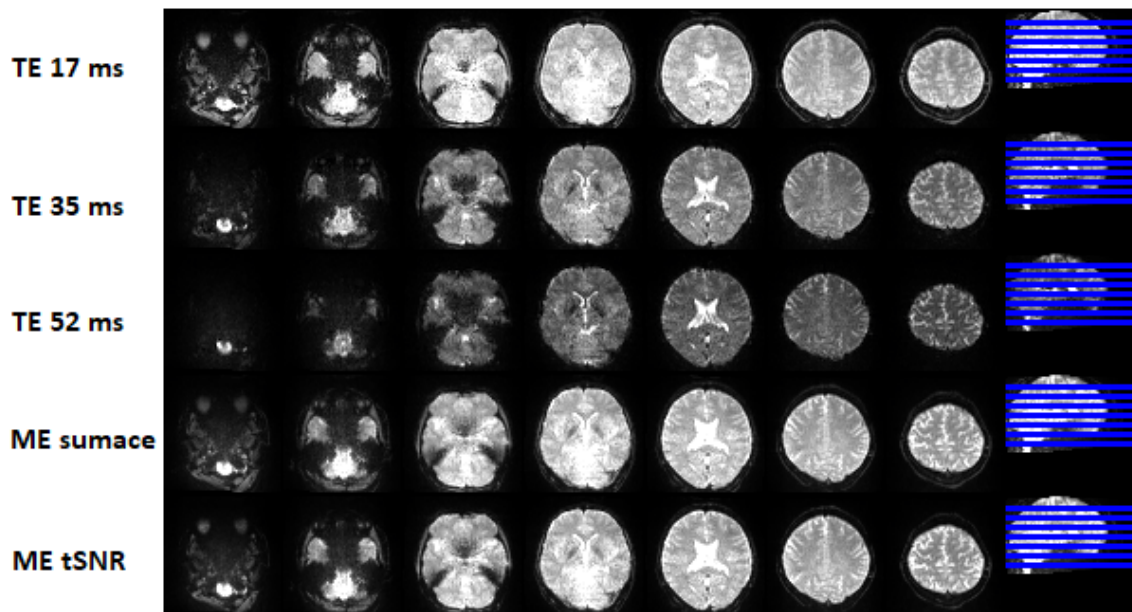
V případě single-echo modelu (viz pravá větev schématu 4.2) byl ze zarovnaných dat vybrán prostřední echo čas ($TE = 35$ ms), protože spadá do rozmezí doporučovaných hodnot v souladu se zvyklostmi v laboratoři MAFIL pro případnou porovnatelnost. Následně je provedena prostorová normalizace a prostorové vyhlazení funkčních dat. Výsledná data jsou uložena pro další zpracování.

Na obr. 4.3 jsou funkční snímky v rámci 1. sekvence (bez akcelerace) pro jednotlivé časy TE, tedy single-echo způsob měření, a pro dva modely multi-echo, kdy jeden je prostou sumací všech echo časů a druhý je váhovaný tSNR, jak již bylo řečeno výše. Je patrné, že v případě single-echo varianty s rostoucím TE klesá intenzita signálu, zatímco multi-echo má v obou případech vyšší intenzitu (srovnatelnou s TE 17 ms). Ze subjektivního pohledu je u multi-echo modelů lepší kontrast mezi jednotlivými strukturami mozku než u jednotlivých single-echo variant. Zobrazená data jsou výstupem z přípravy znázorněné na schématu 4.2.



Obr. 4.3: Ukázka funkčních snímků 1. sekvence pro různé TE a 2 modely multi-echo

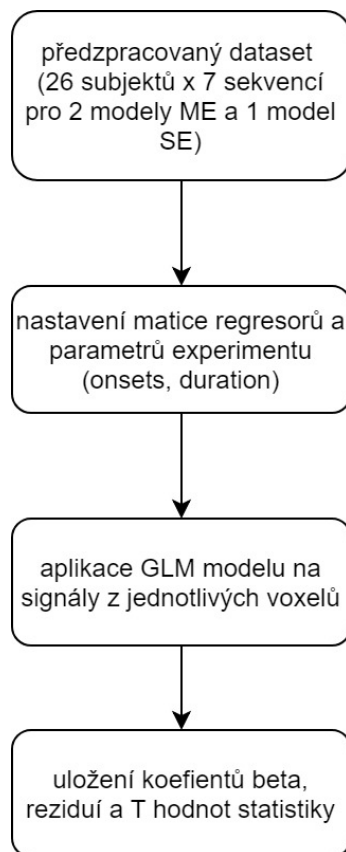
V případě použití akcelerace (tady 5. sekvence) se očekává pokles signálu u single-echo variant měření, který je výraznější u vyšších časů TE. Tento předpoklad se u nasnímaných dat potvrdil, jak je patrné z obr. 4.4. U modelů multi-echo tento signálový pokles není tak markantní, a snímky získané oběma modely jsou na první pohled srovnatelné se standardní sekvencí bez akcelerace, nicméně při bližším zkoumání si lze povšimnout poklesu signálu zejména ve třetím sloupci zobrazených řezů.



Obr. 4.4: Ukázka funkčních snímků 5. sekvence pro různé TE a 2 modely multi-echo

4.3.2 Statistická analýza - jednotlivci

Pro statistickou analýzu byl použit GLM (obecný lineární model), v současnosti asi nejpoužívanější pro analýzu fMRI dat. Vstupem jsou předzpracovaná data všech 26 subjektů pro jeden model single-echo a dva modely multi-echo. Definuje se matice modelu měření, jejíž jednotlivé sloupce jsou tzv. regresory popisující specifické časové průběhy očekávané v naměřených datech. Poté je aplikován GLM na signály z jednotlivých voxelů. Takto jsou získány koeficienty vah β pro každý jednotlivý voxel, které představují míru vlivu uplatnění daného regresoru na popis signálu, a také rezidua, která reprezentují nevysvětlenou variabilitu signálu ve voxelu. Koeficientů β je osm - první je odezvou na experimentální stimulaci (na základě znalosti začátku a konce stimulace a konvoluce časového průběhu stimulace s impulzní hemodynamickou odezvou), dalších šest koeficientů popisuje pohybové artefakty a poslední je konstantní člen. Následně je vytvořen vektor kontrastních vah, který je vlastně lineární kombinací regresorů, kterou chceme zobrazit a otestovat. Na výstupu je statistická parametrická mapa (SPM), v jejímž každém voxelu je uložena t-hodnota statistiky odpovídající testovanému kontrastu. Dále je generována datová struktura s informacemi o nastavení parametrů analýzy a NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) soubory s definicí testovaných kontrastů, β regresory a rezidui. Schéma této analýzy je níže na obr. 4.5.



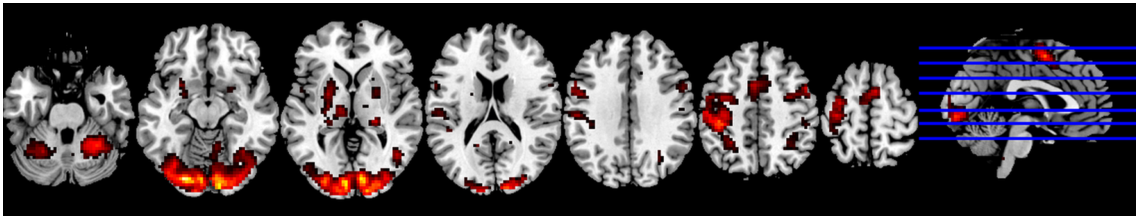
Obr. 4.5: Schéma statistické analýzy

4.3.3 Skupinová analýza

Vstupem jsou statistické modely single-echo a multi-echo jednotlivých subjektů a pro výpočet se používají obdobné statistické metody jako v případě analýzy jednotlivců. Takto byla určena průměrná aktivace celé skupiny subjektů. Konkrétně byl použit statistický model „random effect“, ve kterém je předpokládáno, že sledovaný jev je v populaci Gaussovsky rozdělen kolem střední hodnoty, a naměřená data odpovídají náhodnému výběru z tohoto rozdělení.

Výsledné statistické parametrické mapy opět obsahují příslušné hodnoty testové statistiky pro každý voxel napříč všemi subjekty a poskytují pouze základní prostorovou orientaci. Mnohem lepší představu o lokalizaci aktivních oblastí mozku lze získat překryvem aktivační mapy přes standardizovaný snímek mozku. Aktivační mapa je vytvořena pomocí prahování statistické parametrické mapy na vhodně zvolené statistické hladině významnosti. Takto se provede označení statisticky významných hodnot neboli aktivací a všechny podprahové hodnoty jsou ignorovány. Pseudobarvením naprahovaných aktivačních map je možné lépe znázornit informaci ve snímku, jelikož díky použití barev lépe vyniknou výsledné aktivace na šedotónovém pozadí.

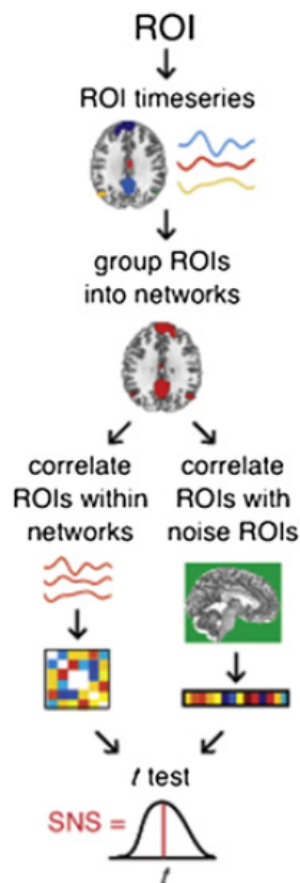
Hodnota intenzity v daném bodě odpovídá hodnotě statistické parametrické mapy. Příklad skupinové aktivační mapy vybraných sekvencí je na obr. 4.6.



Obr. 4.6: Ukázka skupinové aktivační mapy

4.3.4 Analýza konektivity

V této fázi se provede parcelace 4D dat každého subjektu na 116 nepřekrývajících se oblastí ROI (Regions Of Interest) dle AAL atlasu (Anatomical Automatic Labeling) [41]. V rámci preprocessingu byly vytvořeny 3D binární masky pro každý subjekt, které jsou tvořeny pomocí histogramu - naprahováním na 80 % průměrné jasové hodnoty, kdy nadprahové voxely jsou označeny bíle, podprahové černě. Překrytím této masky přes 3D matici AAL atlasu nebo apriorní masky bílé hmoty a likvoru se stanoví validní voxely uvnitř mozku pro šedou hmotu, bílou hmotu a likvor. Pro každou ROI je získán soubor časových průběhů z voxelů v dané oblasti. Časové průběhy jednotlivých voxelů v ROI projdou detrendováním, jsou potlačeny pohybové artefakty a artefakty reprezentované vzorovým signálem z bílé hmoty a likvoru. Po této filtraci se pro každou ROI vypočtou základní metriky ohodnocující kvalitu a charakter dat - střední hodnota, směrodatná odchylka, tSNR, SNS (Signal To Noise Separation, [35]). SNS coby globální metrika udává odstup korelací mezi anatomickými oblastmi mozku ku náhodným korelacím se šumovým signálem neboli kolikrát jsou korelace validních oblastí uvnitř mozku silnější než korelace se šumem mimo mozek. Schéma výpočtu SNS je znázorněno níže na obr. 4.7.



Obr. 4.7: Schéma vypočtu SNS. Převzato z [35].

Reprezentativní signál z každé ROI je určen jako první hlavní komponenta z PCA analýzy. Pomocí Pearsonova korelačního koeficientu je určena míra korelace jednotlivých ROI mezi sebou. Hodnoty korelačních koeficientů jsou zapsány do výstupní korelační matice, která tedy obsahuje informace o míře korelace signálů extrahovaných z jednotlivých oblastí ROI. Také jsou stanoveny procentuální hodnoty pokrytí, tedy počet validních voxelů vůči počtu všech voxelů v dané AAL oblasti.

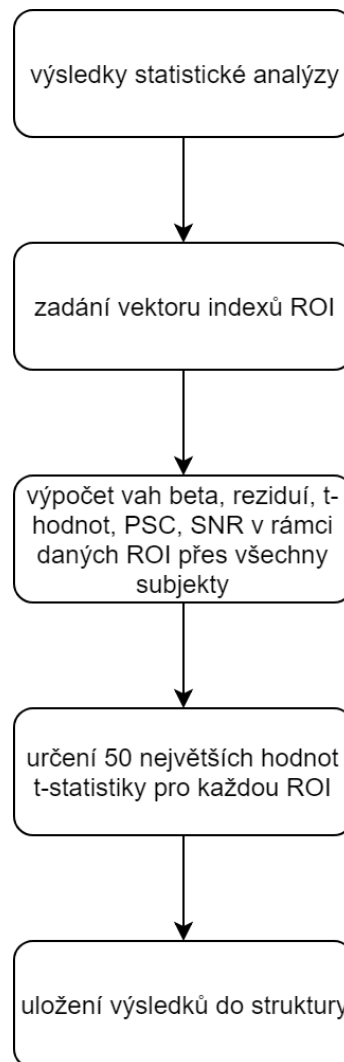
4.3.5 Extrakce sledovaných parametrů z ROI

Vstupem jsou výsledky statistické analýzy single-echo a multi-echo modelů jednotlivých subjektů, schéma je na obr. 4.8. Na začátku je také definován vektor s indexy deseti ROI, do nichž nejvíce zasahovala skupinová aktivace. Konkrétně to jsou tyto [41]:

- left precentral gyrus (index 1),
- left supplementary motor area (ind. 19),
- right supplementary motor area (ind. 20),

- left calcarine sulcus (ind. 43),
- right calcarine sulcus (ind. 44),
- left middle occipital (ind. 51),
- right middle occipital (ind. 52),
- left postcentral gyrus (ind. 57),
- left globus pallidus (ind. 75),
- right globus pallidus (ind. 76).

Výsledky analýzy z těchto vybraných oblastí budou použity pro vyhodnocení rozdílů mezi single-echo a multi-echo variantou měření. Dále jsou spočítány hodnoty vah β , reziduí, t-hodnot, PSC a SNR přes všechny subjekty, sekvence a ROI. T-hodnoty v rámci jednotlivých ROI jsou seřazeny dle velikosti a z nich je vybráno 50 největších v každé ROI pro další vyhodnocení. Dále jsou pro pozice těchto 50 nejlepších uloženy pro všechny výše zmíněné metriky. Všechny výsledky jsou na závěr uloženy do zvláštní struktury.



Obr. 4.8: Schéma extrakce ROI

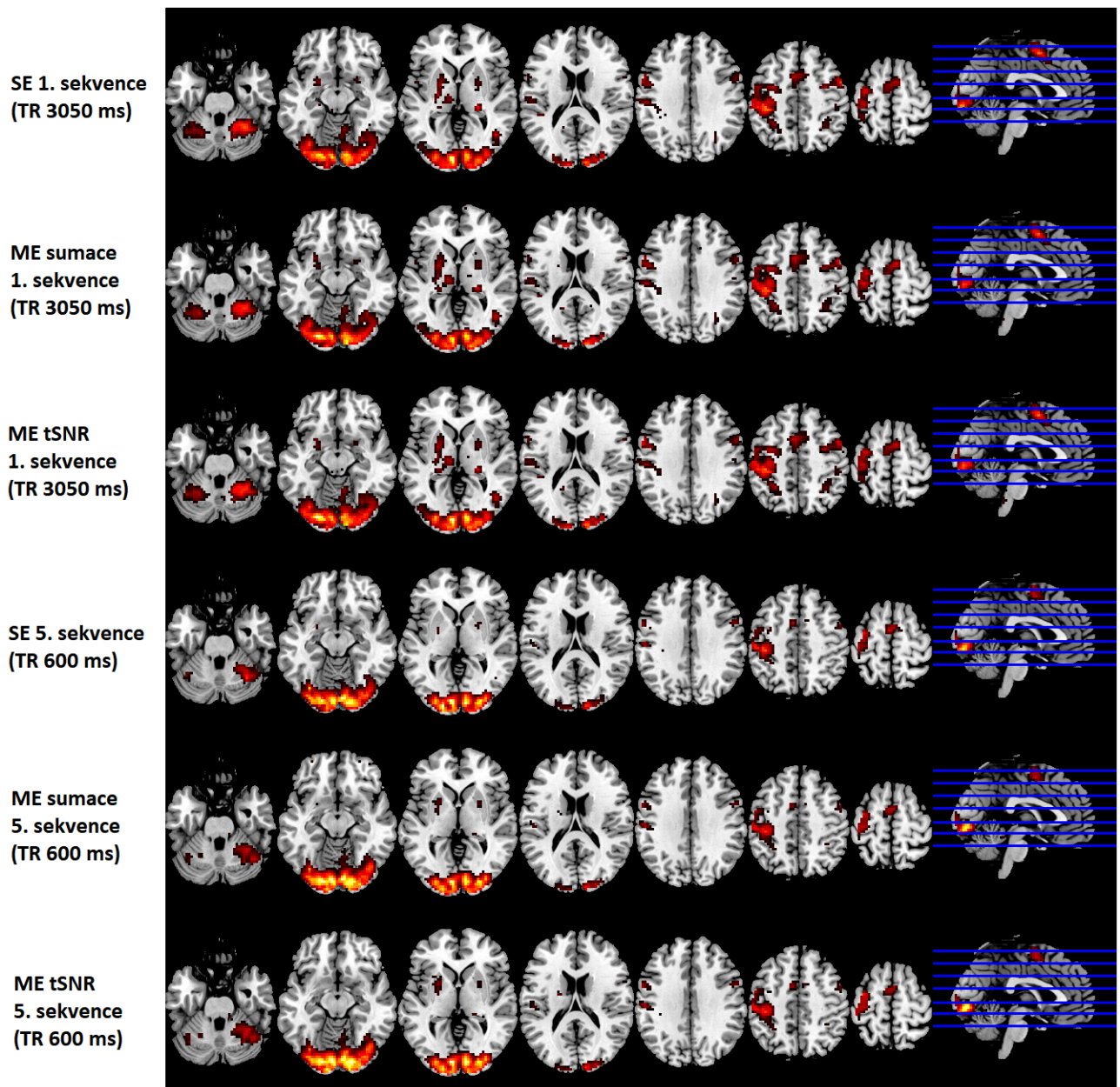
4.4 Výsledky

V této části budou nejdříve zobrazeny aktivační mapy skupinové analýzy, které poskytnou základní vizuální hodnocení získaných dat a potvrzení anatomické lokalizace oblastí aktivace. Následně budou vyhodnoceny globální metriky tSNR, SNS a další. V závěru kapitoly jsou analyzována data ve vybraných ROI pomocí potřebných metrik. Také je zde přehledová tabulka výsledků párového statistického testu srovnání single-echo a multi-echo modelů. Na závěr je jsou ještě zhodnoceny dosažené výsledky práce.

4.4.1 Vizualizace skupinových aktivací

Jak již bylo řečeno výše, aktivační mapu lze získat vhodným naprahováním statistické parametrické mapy získané na výstupu statistické analýzy. Pro vizualizaci výsledků byla provedena fúze správně naprahovaných aktivačních map se standardizovanou anatomickou šablonou za použití pseudobarvení, aby lépe vynikly aktivační shluky. V tomto případě byla zvolena hodnota $p = 5 \cdot 10^{-6}$, jelikož z důvodu mnohonásobného testování je obvyklá hodnota hladiny významnosti $FWE = 0,05$ pro fMRI nevhodná. Proto je třeba použít přísnější práh, kdy je hladina významnosti získána pomocí Bonferroniho korekce spadající pod FWE tak, že výchozí hladina významnosti je podělena počtem voxelů zahrnutých do analýzy. Pomocí toolboxu SPM12 byly při výpočtu s touto p-hodnotou zjištěny prahové hodnoty 5,5 a 17,6, kdy první hodnota je vypočítaný spodní práh pro t-hodnotu statistiky (tzv. kritická hodnota t) a druhá hodnota je maximální t-hodnota v analyzovaných datech.

Po zobrazení aktivačních map všech sedmi funkčních sekvencí v rámci modelů single-echo a multi-echo bylo zjištěno, že rozdíly mezi jednotlivými sekvencemi nejsou ze subjektivního hlediska velké. Z tohoto důvodu byly pro demonstrační zobrazení v této kapitole vybrány pouze dvě sekvence, a sice první (bez MB faktoru) a pátá (MB faktor = 6). Výsledné aktivační mapy těchto dvou sekvencí jsou na obr. 4.9. Je zde patrná největší aktivace ve vizuálním kortexu a primárně motorických oblastech, zejména v levé hemisféře. Při pohledu na srovnání modelů v rámci sekvencí je vidět, že rozsah aktivace v bazálních gangliích je větší u první (pomalejší) sekvence než u páté pro všechny modely, přičemž obě varianty multi-echo mají větší míru aktivace než single-echo. Tento jev je patrný zejména u rychlejší páté sekvence. V případě zrakových a primárně motorických oblastí nejsou změny na první pohled významné, a proto je třeba provést další kvantitativní vyhodnocení.



Obr. 4.9: Zobrazení výsledků aktivačních map skupinové analýzy

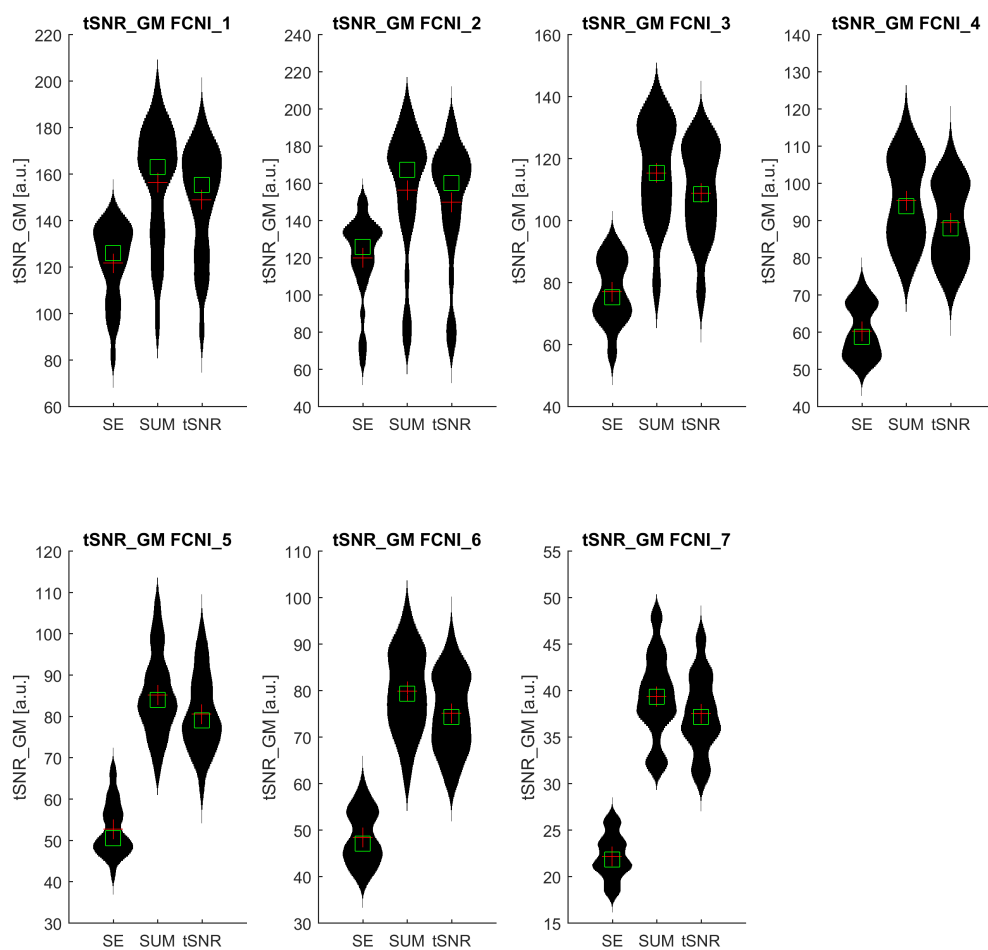
4.4.2 Globální metriky

Pomocí globálních metrik jsou zhodnoceny jednotlivé sekvence a modely akvizice. Výsledkem je vždy jedna hodnota sledovaného parametru určená pro zvolenou sekvenci, model akvizice a jednotlivé subjekty. Vizualizace pro všechny subjekty je realizována pomocí *violin-plot*.

tSNR (temporal-SNR)

Kvalitu naměřených fMRI dat lze vyjádřit pomocí metriky tSNR (temporal-SNR), která respektuje vliv fyziologického šumu v datech. Vztah mezi tSNR a SNR je uveden v kapitole 2.4.

Na obr. 4.10 je vizualizace globální metriky tSNR v šedé hmotě přes všechny subjekty pro jednotlivé sekvence. Je zde zcela jednoznačně vidět, že oba modely multi-echo poskytují mnohem větší hodnotu tSNR než model single-echo. Tento jev je pozorován u všech zobrazených sekvencí. Z pohledu parametru tSNR je nepatrně lepší první varianta modelu multi-echo (sumace).

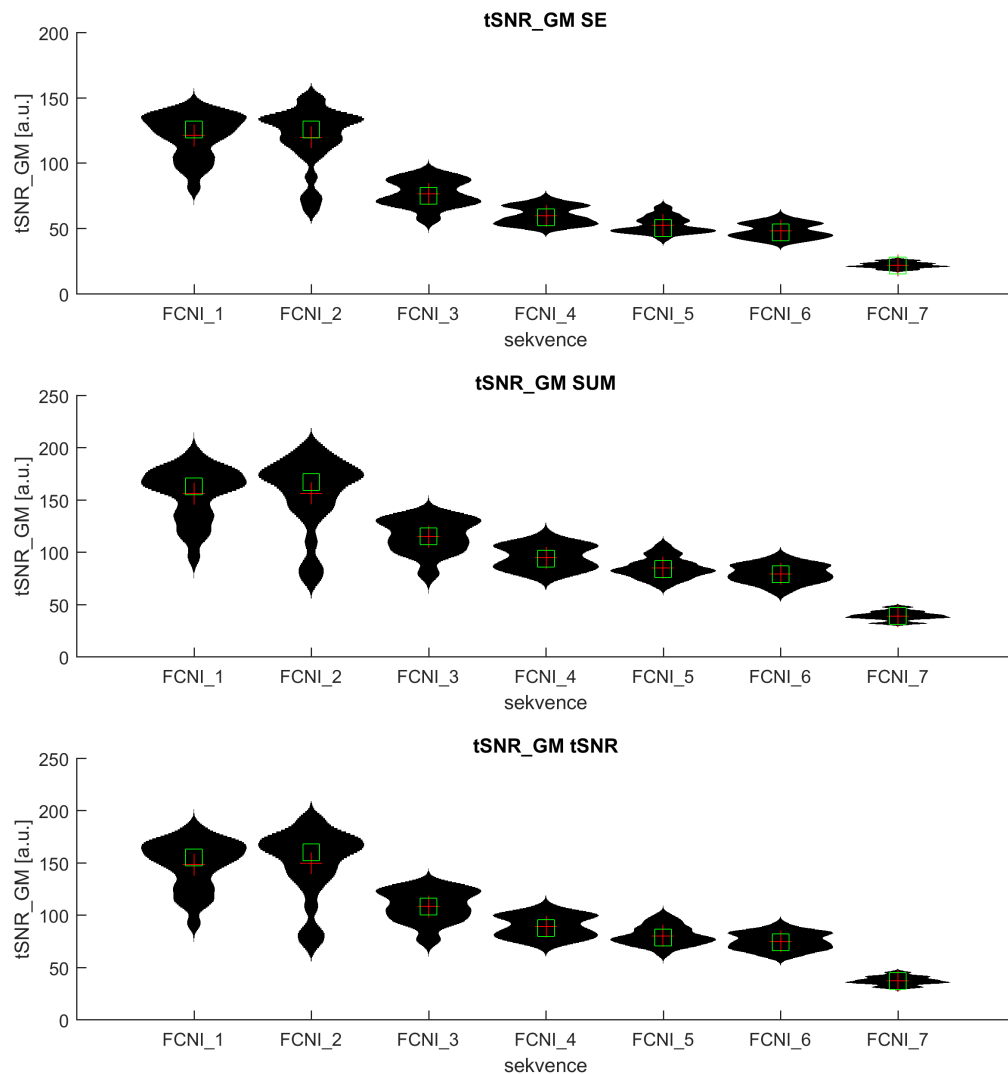


Obr. 4.10: Srovnání hodnot tSNR pro jednotlivé sekvence

Ačkoliv absolutní hodnoty rozdílů mezi single-echo a multi-echo modely jsou s rostoucí rychlostí akvizice menší, pokud jsou přepočítány na procentuální rozdíly, je výsledek přesně opačný. Tedy modely multi-echo jsou schopny při rychlejších

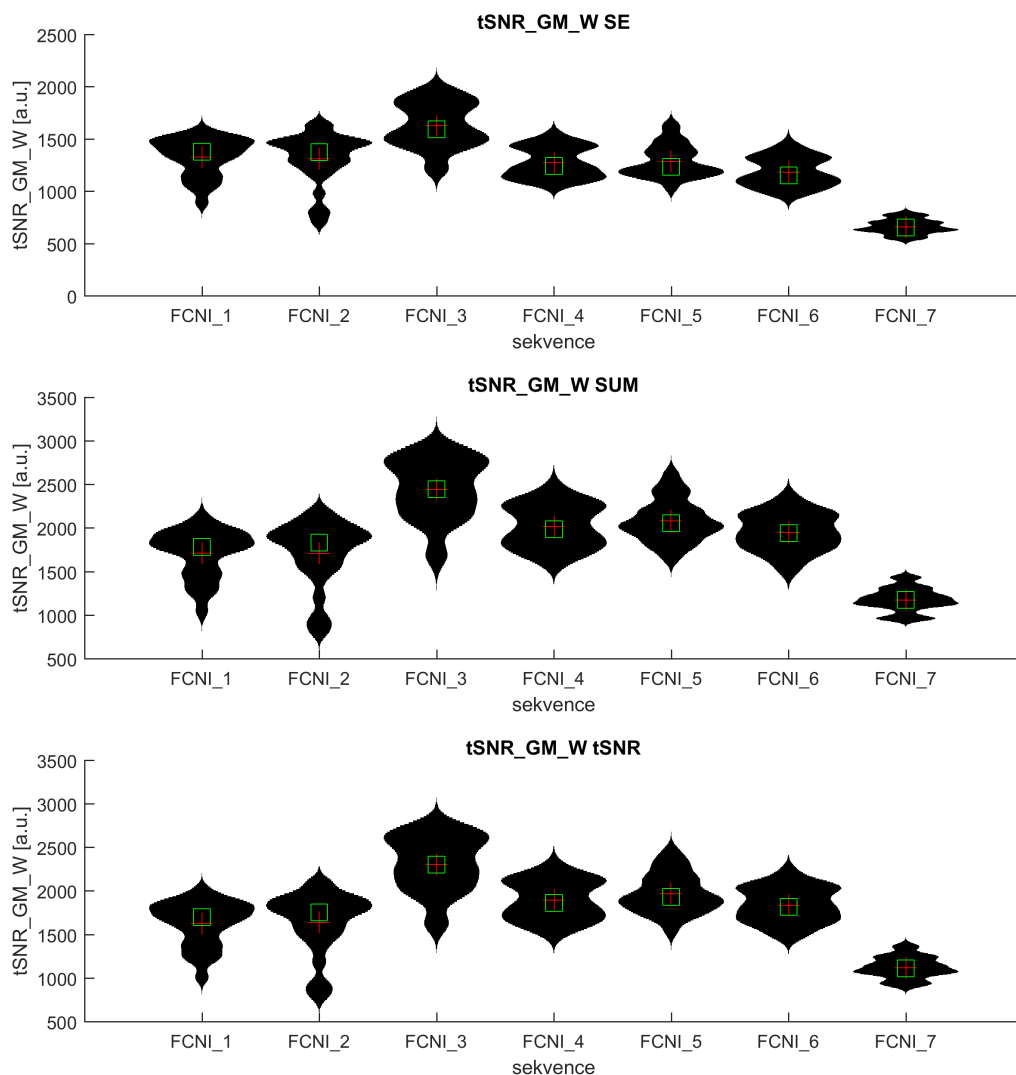
sekvencích poskytnout o více než polovinu lepší výsledek oproti modelu single-echo. Například v případě první sekvence je pro sumační model multi-echo rozdíl 29,3 %, v rychlejší páté sekvenci je procentuální rozdíl již 66,3 %.

Při srovnání hodnot tSNR v rámci jednotlivých modelů zpracování (viz obr. 4.11) byl potvrzen předpoklad, že s rychlejší sekvencí klesá hodnota tSNR. Nejlepších výsledků z pohledu tSNR je dosaženo při TR = 3050 ms (sekvence FCNI_1, FCNI_2). Při použití TR = 800 ms a TR = 600 ms jsou výsledné hodnoty téměř srovnatelné. Nejhorší výsledky jsou ze sekvence FCNI_7, kde je TR = 400 ms. V tomto případě je pozorován výrazný odstup od ostatních sekvencí. Je tedy evidentní, že s vyšší rychlostí akvizice dochází ke značnému poklesu tSNR.



Obr. 4.11: Srovnání hodnot tSNR pro jednotlivé modely zpracování

Poté byla metrika tSNR přepočítána ještě podle postupu, který uvádí ve svém článku S. M. Smith a kolegové [37]. Ten spočívá v tom, že získaná hodnota tSNR je vynásobena odmocninou z počtu snímků v dané sekvenci. Takto váhované hodnoty tSNR jsou znázorněny na obr. 4.12. Při srovnání s původním tSNR bez váhování na obr. 4.11 výše lze pozorovat, že již nedochází k poklesu tSNR pro sekvence FCNI_3 až FCNI_6. Statistická síla velkého množství časových bodů by tedy měla vyvážit pokles SNR v obraze. U sekvence FCNI_7 je již vidět odstup, který lze vysvětlit tím, že pokles kvality měřených dat se již nedokáže dostatečně kompenzovat nárůstem počtu vzorků. Příčina výrazně vyšší hodnoty tSNR ve třetí sekvenci bohužel zatím nebyla vysvětlena.



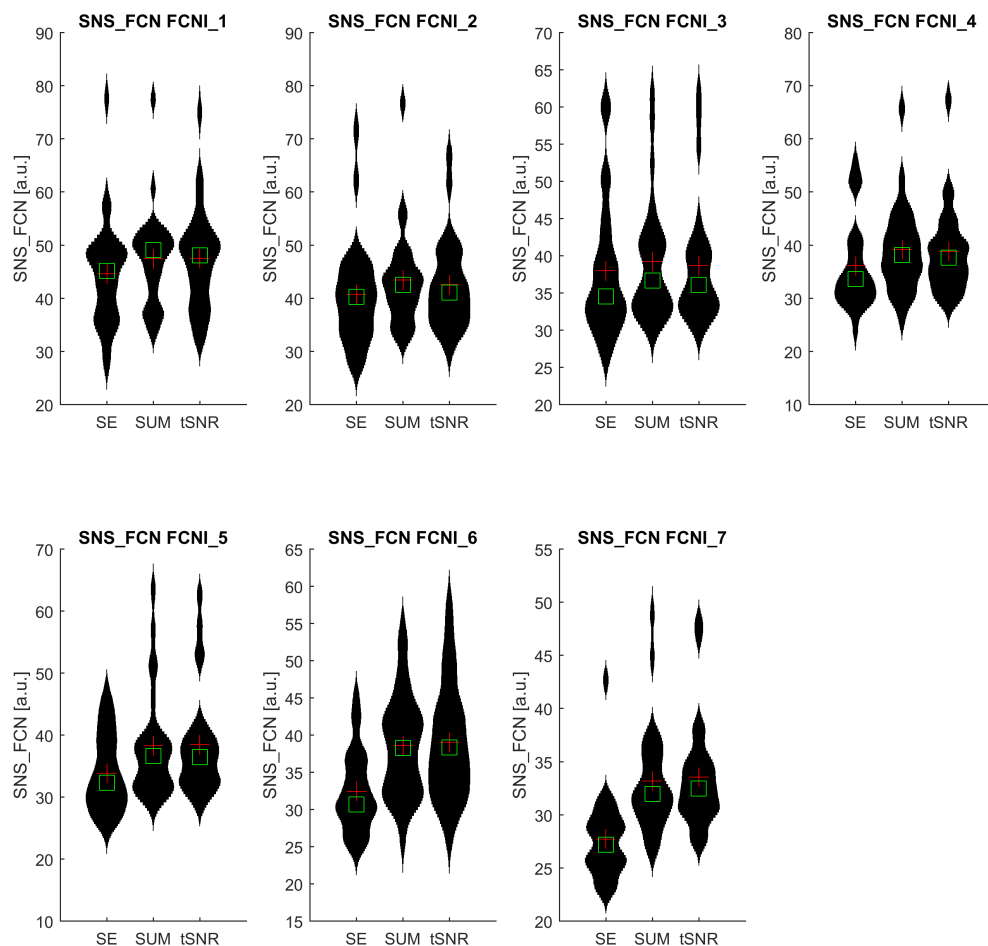
Obr. 4.12: Srovnání hodnot tSNR váhovaných počtem snímků v sekvenci pro jednotlivé modely zpracování

Metrika tSNR je odvislá od času TR i sklápěcího úhlu FA, poněvadž u kratších TR (rychlejšího měření) je třeba snížit FA, aby mohla zcela proběhnout celková relaxace. Rovněž zvyšující se MB faktor zanáší do dat šumovou složku spojenou s nedokonalým odseparováním jednotlivých vybuzených vrstev.

Z pohledu praktického využití je největší přínos multi-echo modelů v případě sekvencí FCNI_3 - FCNI_6, kde lze konstatovat výrazné urychlení akvizice za současného zvýšení tSNR oproti klasickému modelu single-echo. Poslední sekvence FCNI_7 je nevhodná, jelikož kvalita nasnímaných dat je z pohledu tSNR opravdu nízká.

SNS (Signal to Noise Separation)

Jak již bylo nastíněno dříve, SNS coby globální metrika udává odstup korelací mezi anatomickými oblastmi mozku ku náhodným korelacím se šumovým signálem. Jinak řečeno, kolikrát jsou korelace validních oblastí uvnitř mozku silnější než korelace se šumem mimo mozek, tedy kvalita konektivity v mozku.

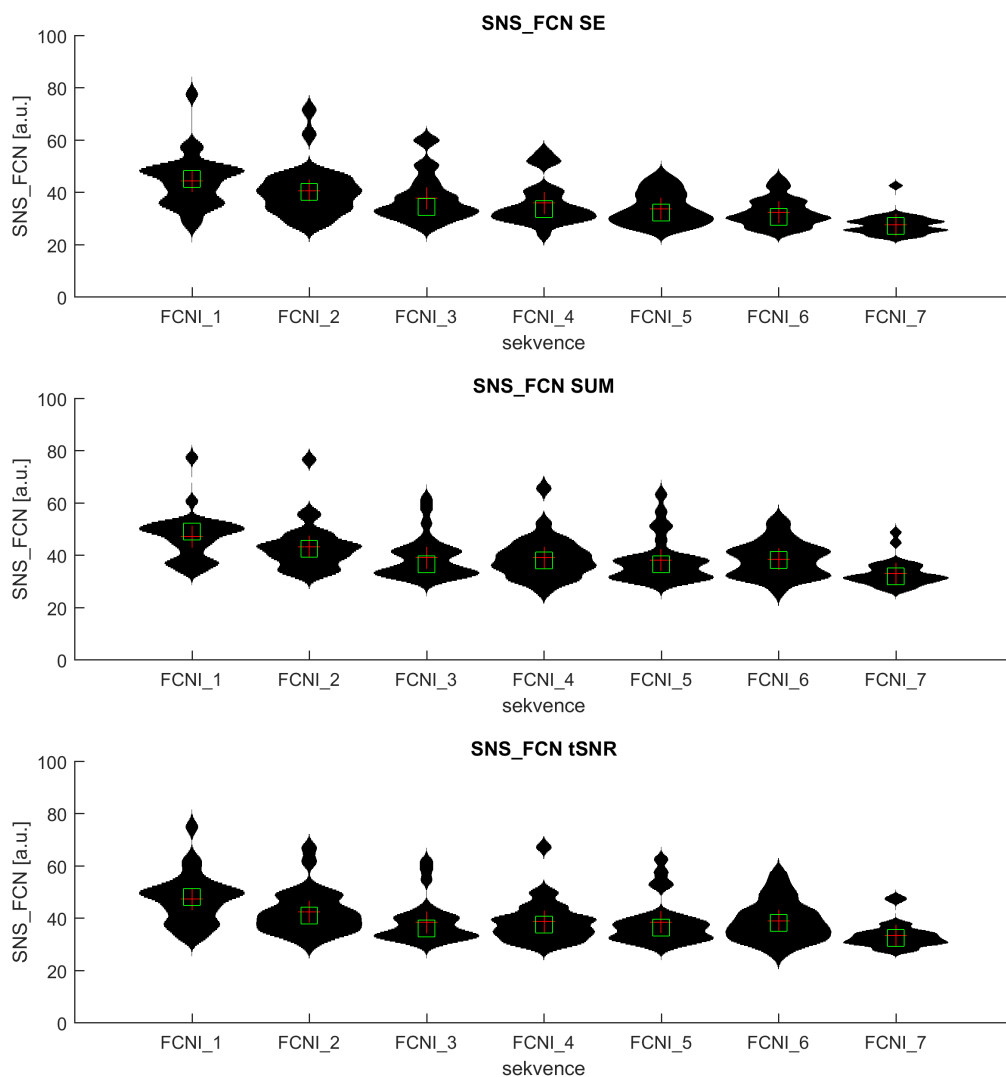


Obr. 4.13: Srovnání hodnot SNS počítaných v rámci funkčních sítí mozku pro jednotlivé sekvence

V tomto případě byla použita metoda výpočtu SNS publikovaná W. R. Shirerem a kolegy [35], která používá data v rámci funkčních sítí mozku, tedy bere v potaz pouze skutečně propojené oblasti.

Z obr. 4.13 je zřejmé, že hodnoty funkčního SNS jsou u multi-echo modelů vždy větší než v případě single echo modelu. Tento rozdíl se s rostoucí rychlostí akvizice zvětšuje, čímž se potvrzuje vhodnost modelu multi-echo pro rychlé sekvence.

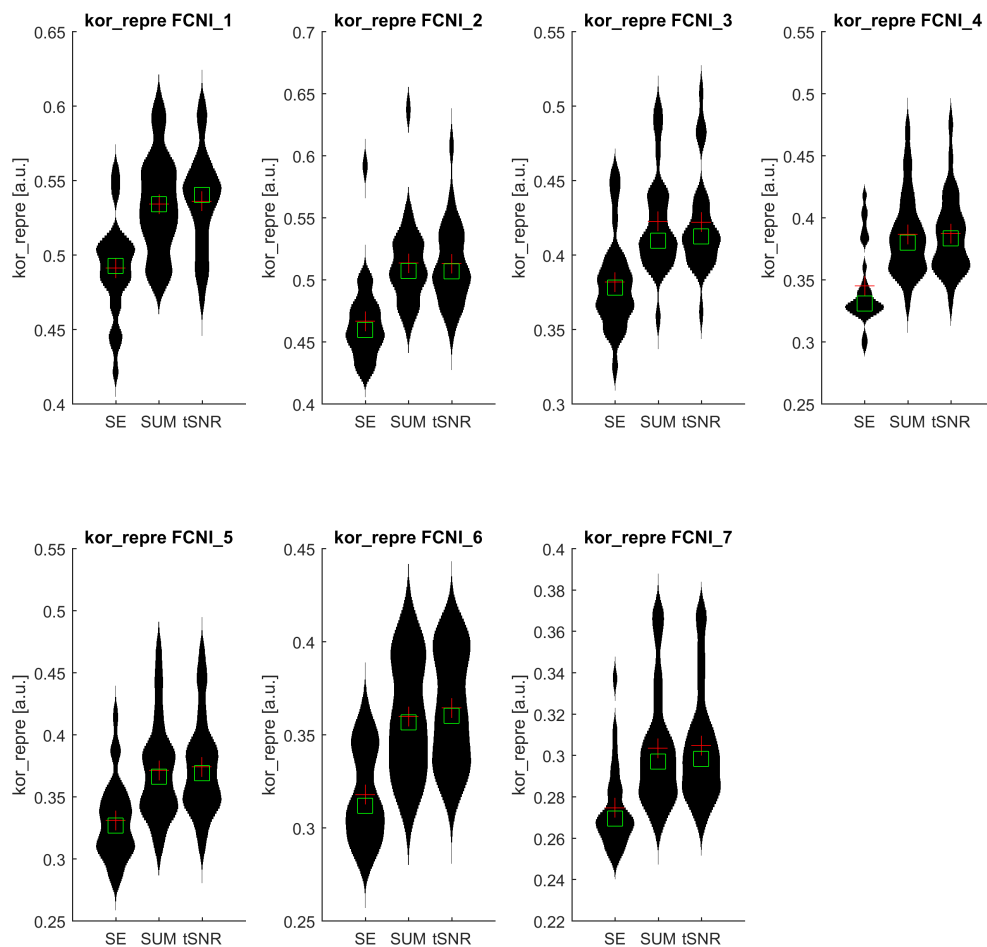
Větší hodnota funkčního SNS, tedy i konektivity, obou modelů multi-echo je patrná i z obr. 4.14. Trend jednotlivých sekvencí modelu single-echo má více klesající charakter, zatímco multi-echo modely zachovávají vyšší hodnotu SNS napříč sekvencemi s MB faktorem (FCNI_3-6).



Obr. 4.14: Srovnání hodnot SNS počítaných v rámci funkčních sítí mozku pro jednotlivé modely zpracování

Průměrná korelace reprezentanta v ROI

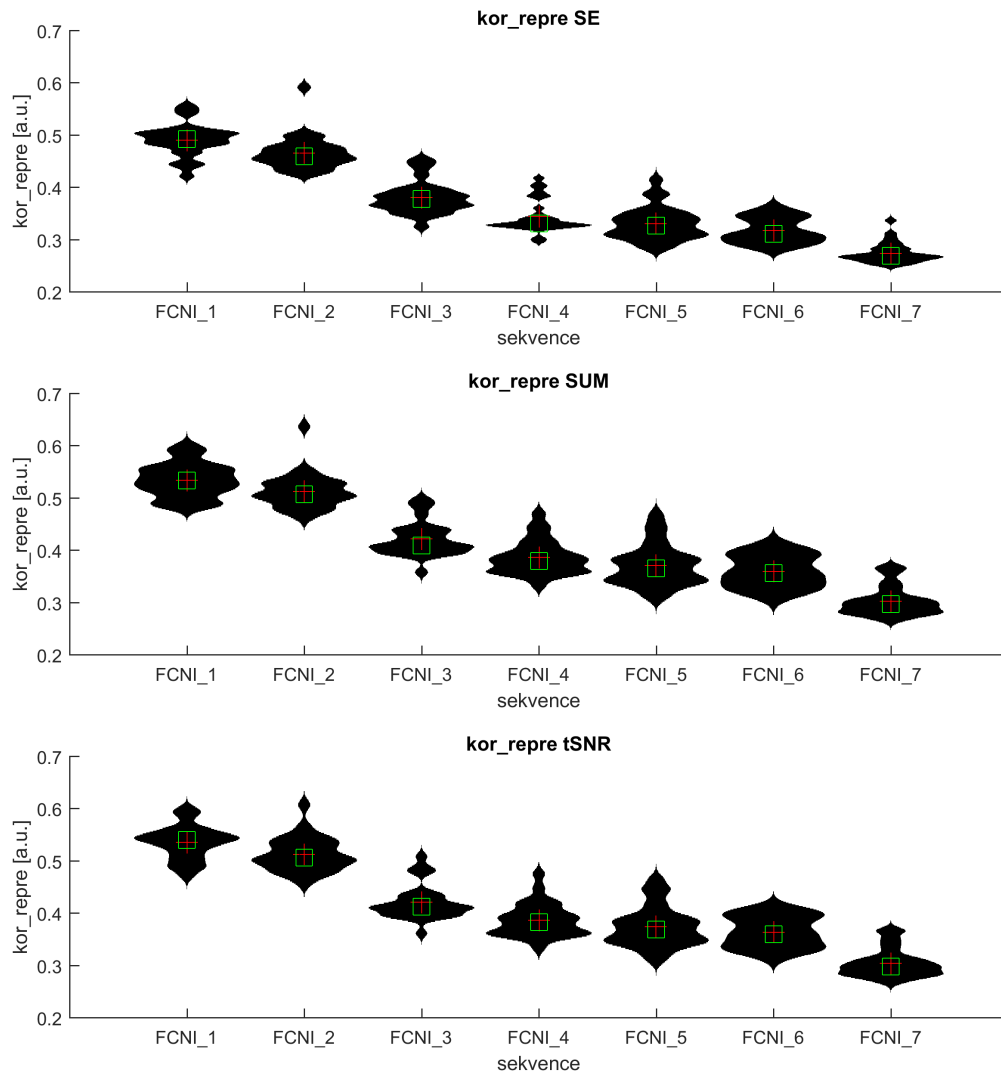
Průměrná korelace reprezentanta v ROI vyjadřuje homogenitu dat voxelů obsažených v jednotlivých ROI. Je spočten reprezentativní signál v dané ROI a následně je spočítána korelace všech voxelů v ROI obsažených s tímto reprezentantem. Výsledná hodnota průměrné korelace reprezentanta v ROI je stanovená napříč korelacemi ve všech voxelech. Vyšší hodnota je lepší z pohledu homogenity oblasti v datech, protože je nižší variabilita dat v jednotlivých voxelech. Z obr. 4.15 je patrné, že hodnota průměrné korelace reprezentanta je lepší u modelů multi-echo než u single-echo. To platí pro všechny sekvence, přičemž relativní rozdíly jsou srovnatelné napříč sekvencemi.



Obr. 4.15: Srovnání hodnot průměrné korelace reprezentanta se všemi voxely v ROI pro jednotlivé sekvence

Na obr. 4.16 je vyhodnocena stejná veličina pro jednotlivé modely zvlášť. Je patrný pokles průměrné korelace reprezentanta v ROI u rychlejších sekvencí. Výsledky

u sekvencí FCNI_4 - FCNI_6 jsou srovnatelné. Sekvence FCNI_1 a FCNI_2 vykazují největší míru korelace.



Obr. 4.16: Srovnání hodnot průměrné korelace reprezentanta se všemi voxely v ROI pro jednotlivé modely zpracování

4.4.3 Analýza oblastí zájmu (ROI)

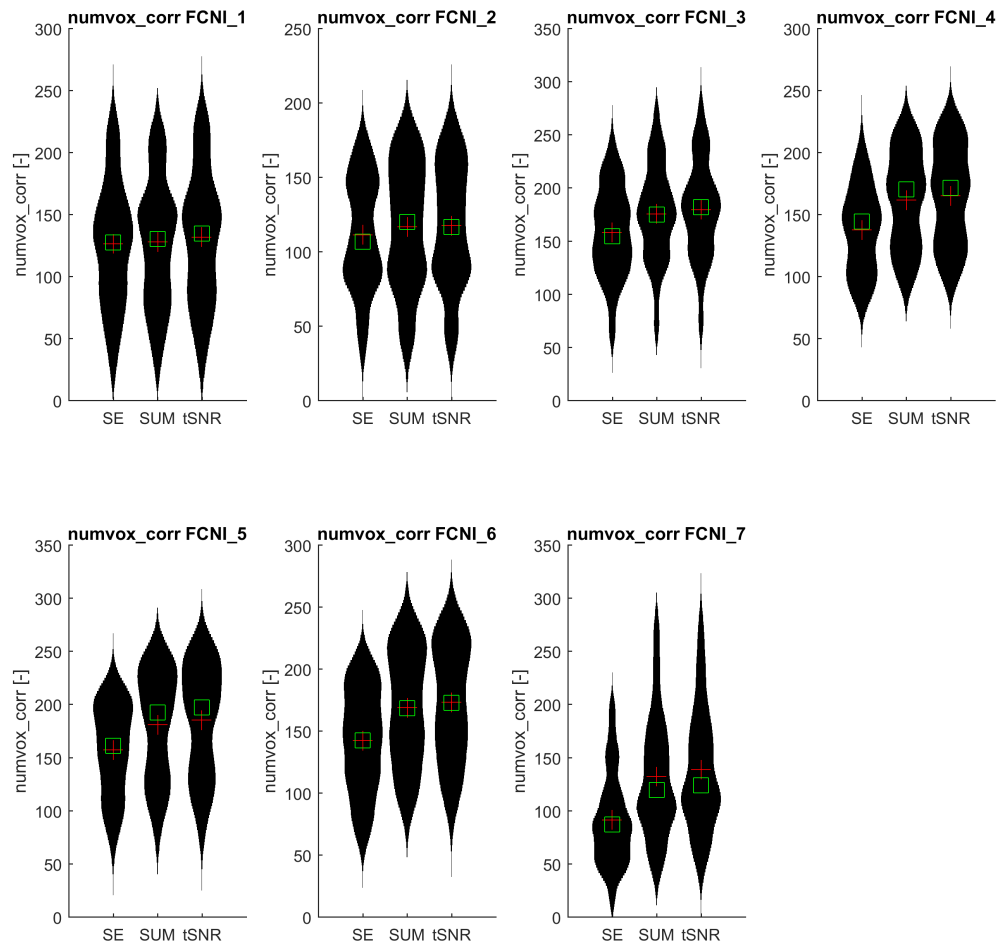
Jak již bylo řečeno v kapitole 4.3.5, oblasti zájmu (ROI) pro další analýzu byly vybrány na základě informace z aktivačních map ze skupinové analýzy. Mapy byly překryty přes šablonu AAL atlasu a vyhodnoceno deset anatomických oblastí, kde byla hodnota aktivace nejvyšší. Jejich seznam je taktéž v kapitole 4.3.5. Tyto oblasti

reprezentují typické lokace, ve kterých by při zvolené úloze měla aktivace mít definovaný charakter. Hodnocení výsledků napříč vybranými ROI poskytne detailnější pohled na výsledky.

Počet nadprahových voxelů

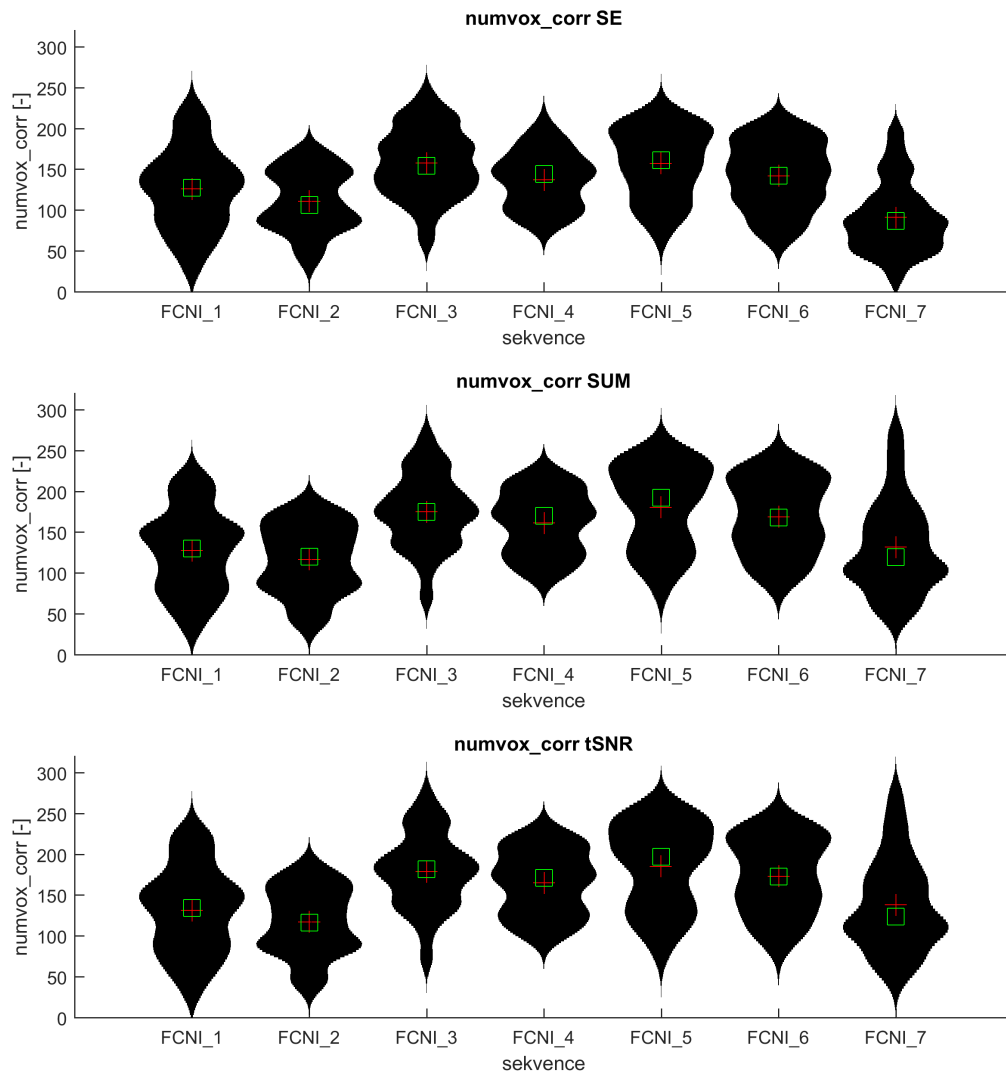
Tato metrika byla spočítána pro každou sekvenci ze všech deset oblastí ROI, přes všechny subjekty v rámci jednotlivých modelů single-echo a multi-echo. Jedná se o počet voxelů s nadprahovou hodnotou v dané ROI, přičemž práh je spočítán na hladině významnosti $p = 0,05$, je tedy označen jako korigovaný.

Z obr. 4.17 je patrné, že oba modely multi-echo poskytují větší počet nadprahových voxelů napříč všemi subjekty a deseti oblastmi ROI, tedy mají lepší senzitivitu vůči pozorovanému ději.



Obr. 4.17: Srovnání počtu korigovaných nadprahových voxelů v dané sekvenci pro jednotlivé sekvence

Při srovnání počtu korigovaných voxelů z pohledu jednotlivých modelů zpracování, jak je znázorněno na obr. 4.18, je vidět chování každého modelu napříč všemi sedmi sekvencemi. Trend v datech je u všech tří modelů přibližně stejný, počty korigovaných nadprahových voxelů jsou nejvyšší v sekvencích FCNI_3 - FCNI_5, v šesté sekvenci počty začínají klesat a poslední sedmá sekvence má počet nadprahových voxelů nejnižší. Nicméně oba modely single-echo mají ve všech sekvencích s MB faktorem počet nadprahových voxelů větší, tudíž i vyšší senzitivitu.



Obr. 4.18: Srovnání počtu korigovaných nadprahových voxelů pro jednotlivé modely zpracování

Pro zobrazení a vyhodnocení dalších výsledků v této kapitole byly vybrány čtyři oblasti ROI, které reprezentují všechny významné shluky aktivací napříč celým moz-

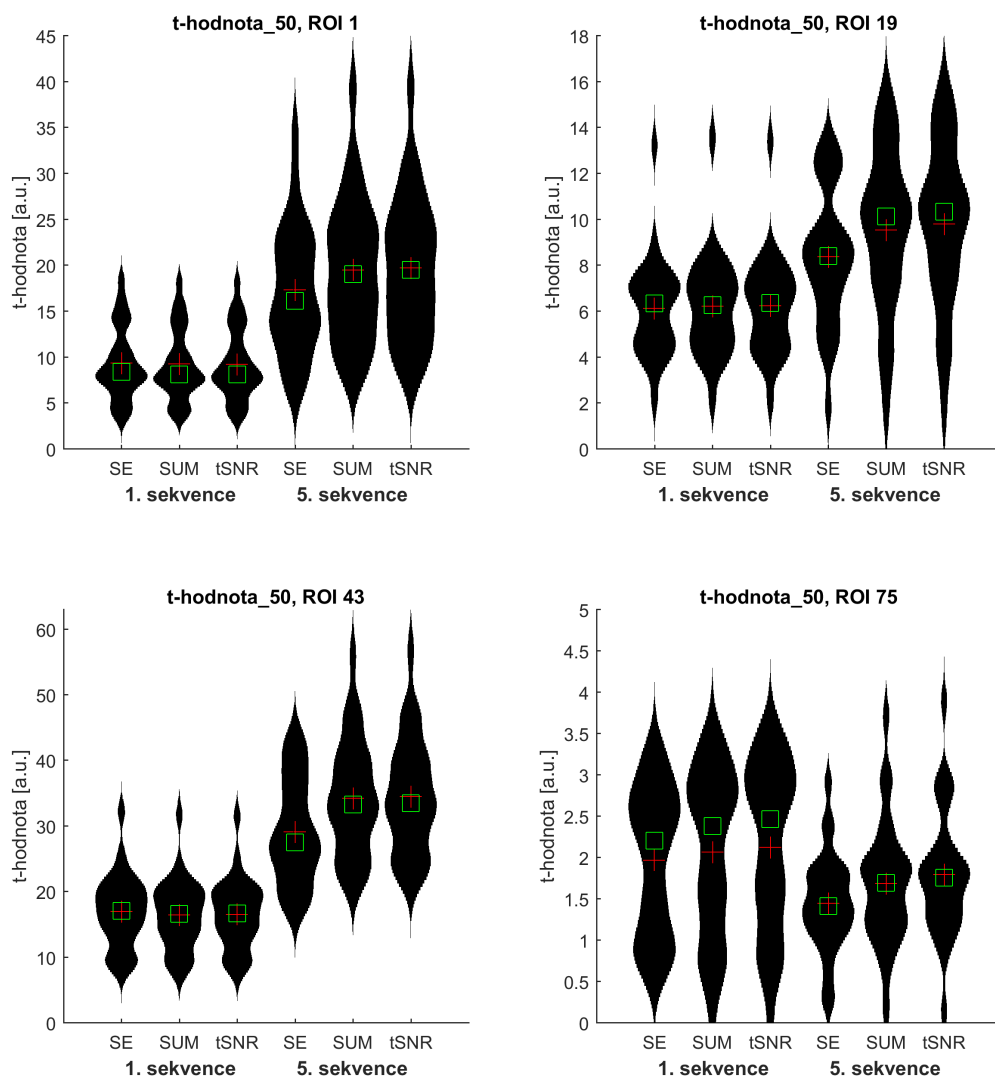
kem se zastoupením okcipitální a primárně motorické oblasti i bazálních ganglií. Motorická aktivace výrazně převažuje v levé hemisféře, proto jsou tyto oblasti vybrány právě z ní. Konkrétně jsou to tyto:

- left precentral gyrus (ind. 1),
- left supplementary motor area (ind. 19),
- left calcarine sulcus (ind. 43),
- left globus pallidus (ind. 75).

Na těchto vybraných ROI, které reprezentují vybrané anatomické lokace budou níže popsány detailní výsledky analýzy. Pro zobrazení dosažených výsledků ve zvolených ROI byly vybrány pouze dvě sekvence coby reprezentanti pomalého a rychlého náběru dat. Dle tabulky 4.1 se jedná o sekvence FCNI_1 a FCNI_5, kdy první sekvence byla zvolena coby reprezentant standardního „pomalého“ náběru dat bez akcelerace, pátá sekvence je pak zástupcem akcelerované akvizice s MB faktorem 6. Zobrazení kompletních výsledků (všech sedm sekvencí, u každé data pro všechny tři modely) by při této detailní analýze bylo nepřehledné a zbytečně obsáhlé. Pro větší reprezentativnost jsou níže uvedené metriky vypočítány z padesáti nejsilnějších voxelů v daných ROI.

t-hodnoty statistiky

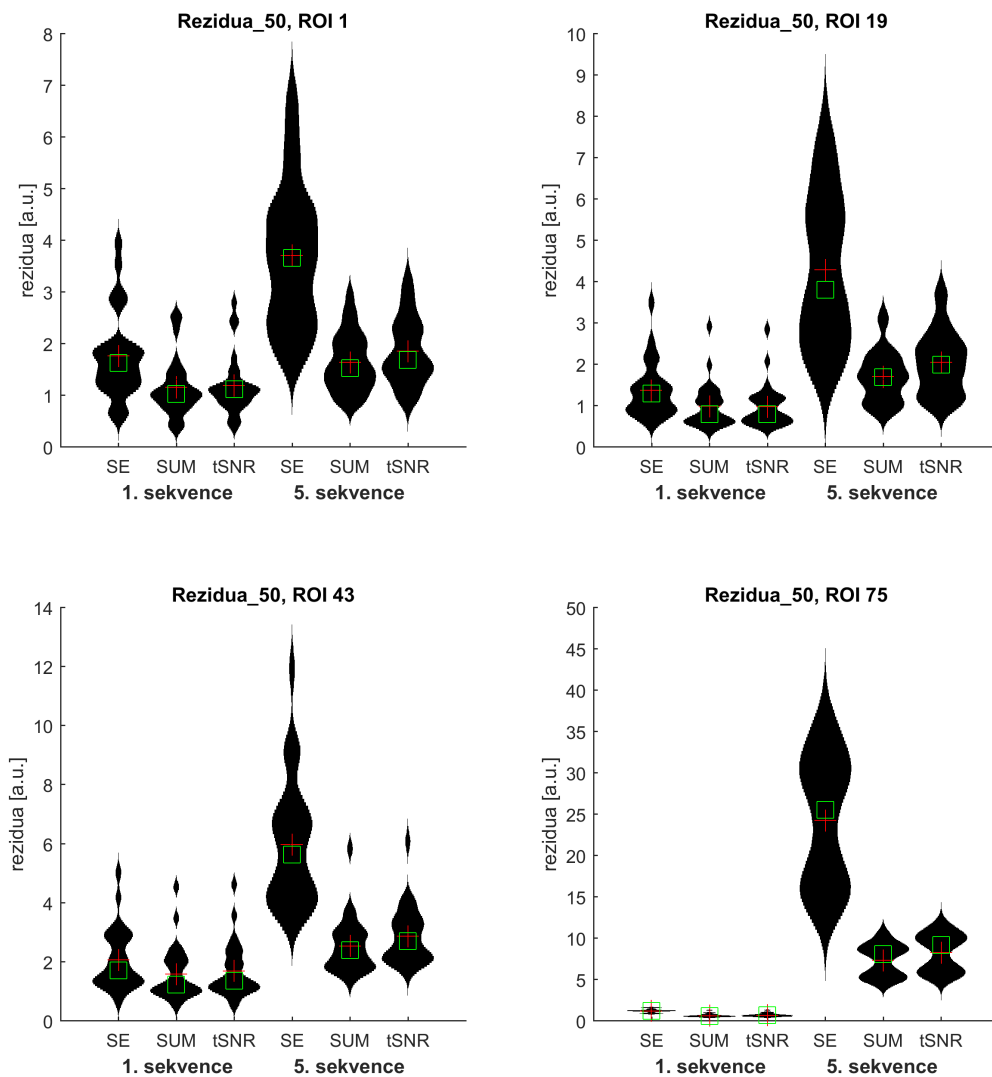
Vypočítané t-hodnoty statistiky na zvolené hladině významnosti (v tomto případě 0,05) odpovídají testovanému kontrastu. Na obr. 4.19 lze pozorovat, že t-hodnota je v prvních třech ROI výrazně nižší v první sekvenci, kde není prakticky rozdíl mezi modelem single-echo a multi-echo. V páté sekvenci t-hodnota výrazně stoupá a modely multi-echo poskytují značně lepší výsledek než model single-echo. V případě čtvrté ROI je vyšší t-hodnota v první sekvenci, kde modely multi-echo mají mírně lepší výsledek a propad nastává u páté sekvence. Ovšem i tady jsou lepší modely multi-echo. Tato odlišnost čtvrté ROI může být způsobena tím, že oblast globus pallidus je narozdíl od ostatních tří uložena hlouběji v mozku, tudíž zde může být větší zastoupení fyziologických, pohybových a susceptibilních artefaktů. Taktéž to může být ovlivněno hardware, jelikož citlivost 64-kanálové cívky je jiná pro povrch mozku než pro hlouběji uložené struktury.



Obr. 4.19: Srovnání t-hodnot 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI

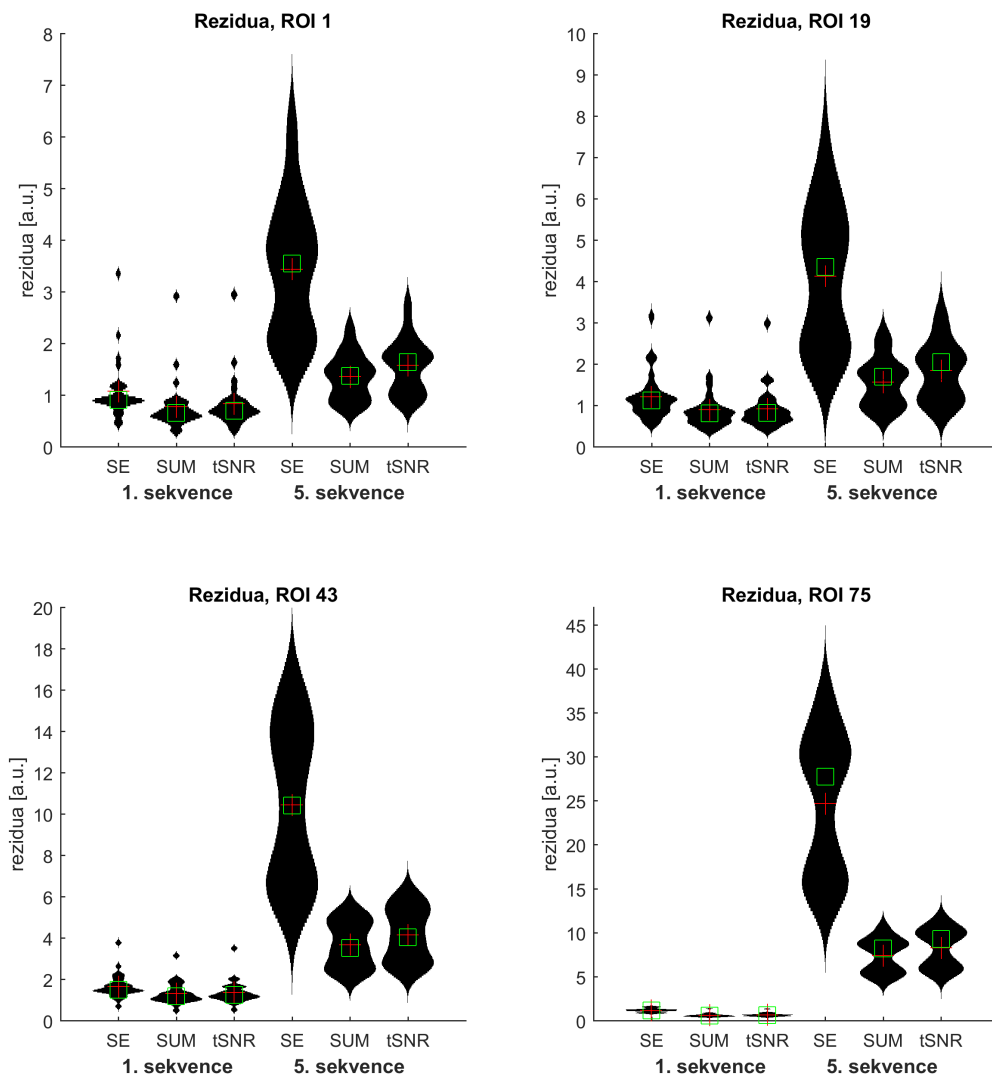
Reziduální šum

V případě reziduálního šumu přináší modely multi-echo výrazně lepší výsledky než model single-echo. V první sekvenci není tento rozdíl tak patrný, zato markantnější je to u páté sekvence, kde je tento rozdíl mezi single-echo a multi-echo pro 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI mnohem větší, jak je patrné z obr. 4.20.



Obr. 4.20: Srovnání reziduálního šumu z 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI

Pro ilustraci je zde uveden i graf reziduálního šumu ve stejných čtyřech ROI, ale vypočítaný ze všech voxelů, nikoliv jen z padesáti nejsilnějších. Informace z něj je stejná, tedy potvrzuje, že varianty akvizice multi-echo poskytují data se značně nižší úrovní reziduálního šumu především při rychlých sekvencích než standardní varianta single-echo.

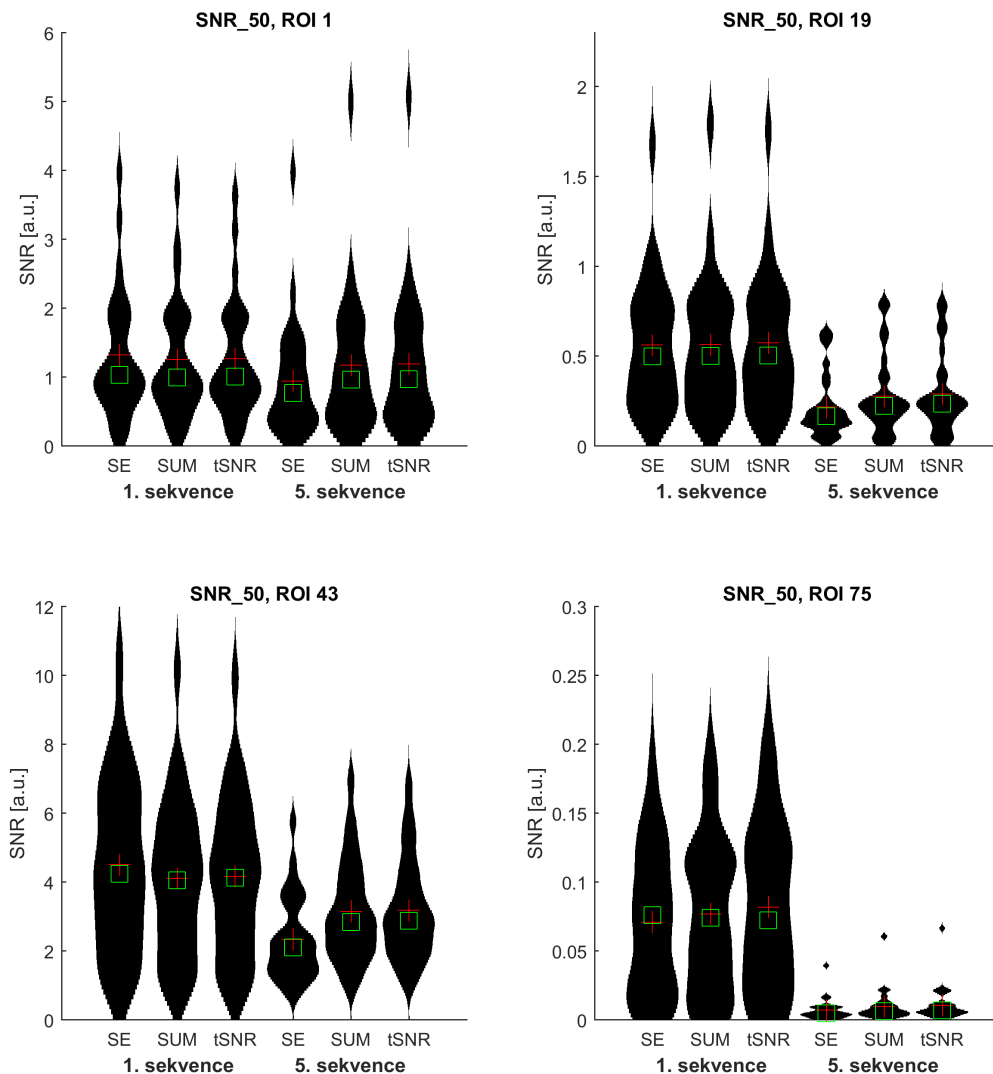


Obr. 4.21: Srovnání reziduálního šumu ze všech voxelů daných ROI

Z grafů reziduálního šumu plyne závěr, že při použití rychlých sekvencí (vyšší hodnoty MB faktoru) je vhodné použít multiecho zpracování, protože pouze díky získané informaci z jednotlivých TE je možné lépe vysvětlit měřený signál použitým statistickým modelem (GLM). Při využití rychlých sekvencí a single-echo zpracování jsou hodnoty reziduí příliš vysoké, tedy pro další zpracování nevyhovující. Při použití dlouhých časů TR (1. sekvence) je sice hodnota reziduí menší než v případě rychlých sekvencí, nicméně rozdíl není natolik významný, aby musel být brán v potaz. Navíc v případě použití rychlejších sekvencí dochází také k mnohem lepšímu časovému vzorkování BOLD signálu, což se projeví také lepší hodnotou SNR (viz dále).

SNR (Signal to Noise Ratio)

Tato metrika je zde vypočítána jako poměr rozptylu signálu příslušejícího odezvě na aktivaci z 50 nejsilnějších voxelů v dané ROI ku rozptylu reziduálního šumu. Obecný předpoklad je, že s rychlejší sekvencí klesá SNR, jak je vidět na obr. 4.22. V případě 1. ROI není rozdíl mezi první a pátou sekvencí tak velký jako u zbylých tří ROI. První sekvence poskytuje ve všech případech přibližně stejnou hodnotu SNR jak u modelu single-echo, tak u obou modelů multi-echo. Rozdíl nastává v páté sekvenci, kdy hodnota SNR výrazně klesne napříč všemi modely, nicméně lze pozorovat, že oba modely multi-echo mají lepší výsledky než single-echo. To je dáno tím, že multi-echo poskytuje kvalitnější signál díky tomu, že kombinuje data ze tří TE, a zároveň menší úroveň reziduálního šumu.

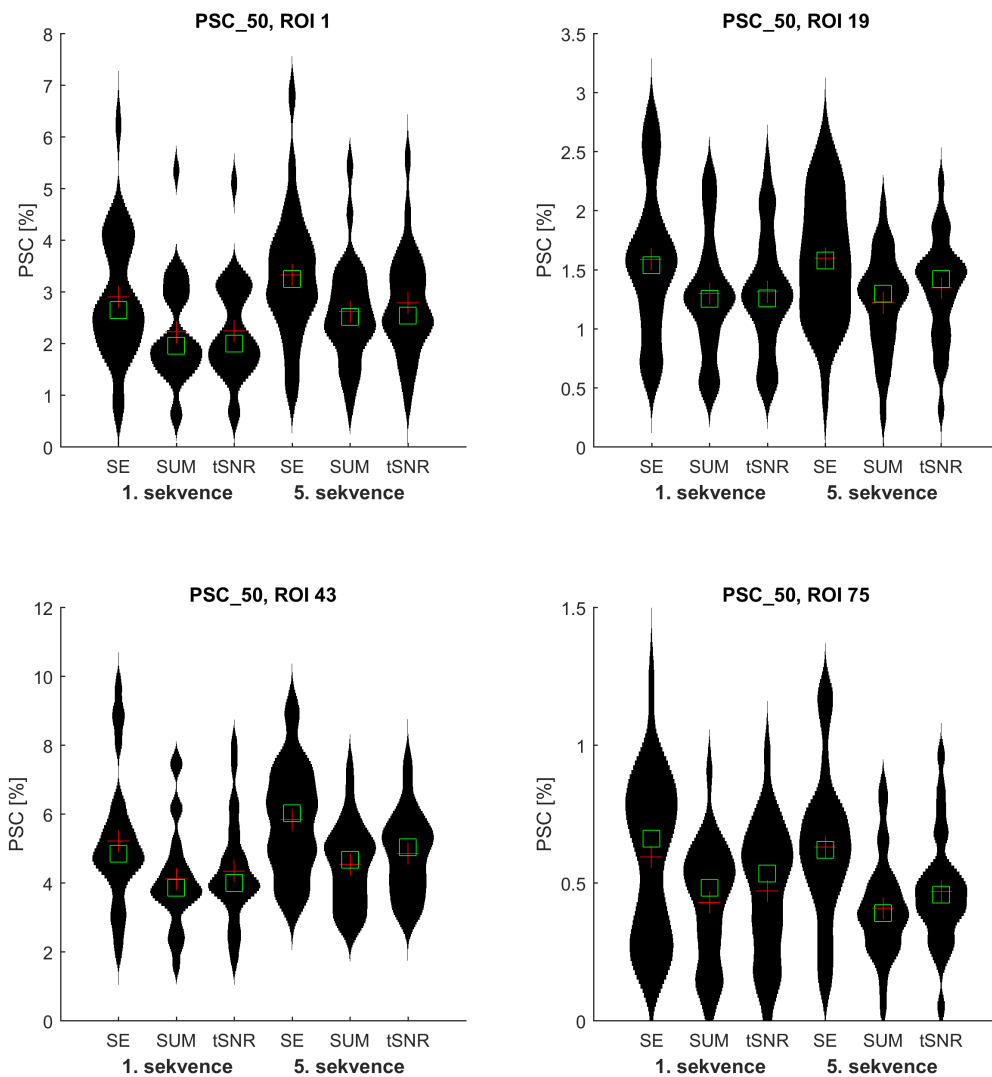


Obr. 4.22: Srovnání SNR z 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI

PSC (Percent Signal Change)

Tato metrika (někdy označovaná též jako CNR - Contrast to Noise Ratio) poskytuje informaci o kontrastu způsobeném změnou poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu při pasivním a aktivním stavu. PSC udává, jakou změnu signálu vyvolá použitá stimulace (tedy rozdíl mezi signálem v aktivním bloku a klidovém bloku) vztahovaná procentuálně ku střední hodnotě signálu v daném místě (voxelu). Střední hodnota je určena pomocí regresoru $beta_8$, pro určení výchylky signálu způsobené aktivací je třeba zjistit hodnotu $beta_1$ (udává koeficient uplatnění prvního regresoru ve vysvětlení dat, přičemž první regresor modeluje odezvu na stimulaci) a vynásobit jí amplitudu stimulační změny použitou v prvním regresoru. Tak získáme reálnou změnu signálu odpovídající odezvě na aktivní stimulaci. PSC je vypočtena individuálně v každém voxelu a následně je provedena sumace pro celou ROI nebo vybranou podmnožinu 50 voxelů s nejsilnější statistikou.

Níže na obr. 4.23 je ze srovnání patrné, že hodnota PSC je v případě jak první, tak páté sekvence vyšší u modelu single-echo. Tento jev však neodpovídá předpokladu, že PSC bude v případě multi-echo modelů beze změny.



Obr. 4.23: Srovnání PSC z 50 nejsilnějších voxelů v daných ROI

Parametrický párový t-test

Vzhledem k tomu, že téměř ve všech sledovaných metrikách modely multi-echo poskytovaly lepší výsledky než model single-echo, je žádoucí, aby tyto rozdíly byly statisticky otestovány a byla určena jejich případná statistická významnost. Pro tyto účely byl zvolen parametrický párový t-test. Aby mohl být proveden, bylo třeba otestovat, zda data pocházejí z normálního rozložení. K tomu byl použit Kolmogorovův-Smirnovův test, což je metoda matematické statistiky, která umožňuje otestovat, zda má daná proměnná předpokládané (normální) rozložení. Normální rozložení dat bylo potvrzeno, parametrický párový t-test mohl být tedy použit.

Výsledky t-testu pro jednotlivé testované metriky jsou v tabulkách 4.2, 4.3 a 4.4 níže. Nejdříve jsou v tabulkách uvedeny střední hodnoty modelu single-echo a multi-echo (zde uveden pouze model váhovaný tSNR) pro každou z deseti ROI vybraných pro analýzu (viz 4.3.5) napříč subjekty. Následně je v tabulce uvedena p-hodnota z provedeného párového t-testu. Byly analyzovány t-hodnoty, reziduální šum a SNR v ROI pro sekvence FCNI_1 a FCNI_5 opět pro lepší srovnání jako reprezentanti standardní akvizice bez akcelerace a akvizice s MB faktorem = 6.

Použitá hladina významnosti $p = 0,05$ vyjadřuje, s jakou pravděpodobností nastane nulová hypotéza, která zní, že oba výběry napříč všemi subjekty pochází ze stejného rozdělení (se stejnou střední hodnotou). Pokud je tedy výsledná p-hodnota t-testu menší než použitá hladina významnosti $p = 0,05$, zamítáme nulovou hypotézu a výsledek t-testu lze považovat statisticky významný. Pokud je výsledná p-hodnota větší než hladina významnosti, nelze zamítnout nulovou hypotézu.

V případě tab. 4.2 pro testované t-hodnoty jsou v první sekvenci až na ROI 20, 52 a 57 všechny rozdíly t-hodnot single-echo a multi-echo modelu statisticky významné. U páté sekvence vyšel statisticky nevýznamně rozdíl pouze v ROI 76. Lze tedy konstatovat, že při použití modelu multi-echo dochází k významnému navýšení hodnoty signálu oproti single-echo.

Tab. 4.2: Výsledky párového t-testu pro t-hodnoty statistiky

ROI	1. sekvence			5. sekvence		
	SE	ME_tSNR	p-hodnota	SE	ME_tSNR	p-hodnota
1	9,367	9,233	0,0072	17,304	19,778	1,00E-10
19	6,124	6,240	0,0040	8,382	9,809	1,02E-07
20	5,145	5,174	0,4640	6,630	7,687	1,30E-06
43	17,034	16,577	0,0002	29,148	34,566	1,23E-11
44	15,748	15,440	0,0024	26,456	32,032	5,14E-13
51	13,882	13,665	0,0443	21,986	26,055	1,01E-13
52	11,604	11,437	0,0991	16,455	20,279	3,83E-15
57	8,719	8,760	0,3772	15,727	17,814	3,51E-09
75	1,972	2,128	0,0197	1,450	1,799	4,36E-04
76	1,612	1,764	0,0427	1,260	1,367	0,3327

Další testovanou metrikou byl reziduální šum, výsledky t-testu jsou níže v tab. 4.3. Opět bylo provedeno srovnání první a páté sekvence, kde v obou případech všechny rozdíly single-echo a multi-echo modelu vyšly jako statisticky významné. Je tedy statisticky potvrzený závěr z grafů 4.20 a 4.21, že model multi-echo významně snižuje hodnotu reziduálního šumu u všech použitých sekvencí, což je důležité zejména při akceleraci akvizice.

Tab. 4.3: Výsledky párového t-testu pro rezidua

ROI	1. sekvence			5. sekvence		
	SE	ME_tSNR	p-hodnota	SE	ME_tSNR	p-hodnota
1	1,766	1,197	2,57E-08	3,709	1,857	4,93E-12
19	1,379	0,989	6,54E-09	4,292	2,049	4,12E-10
20	1,345	0,972	1,35E-09	4,233	1,952	6,25E-11
43	2,085	1,704	2,40E-09	5,992	2,880	2,50E-12
44	1,876	1,535	1,11E-07	5,351	2,625	6,16E-15
51	1,070	0,846	1,69E-06	3,295	1,562	5,91E-13
52	0,890	0,724	5,99E-09	3,462	1,565	5,78E-16
57	1,464	0,989	2,24E-08	3,338	1,662	2,07E-13
75	1,224	0,719	2,67E-20	24,317	8,289	1,14E-13
76	0,853	0,513	3,91E-20	21,934	7,600	3,76E-13

Poslední testovanou metrikou je SNR z vybraných deseti oblastí ROI, výsledky t-testu jsou v tab. 4.4. V případě první sekvence vyšel rozdíl single-echo a multi-echo modelů statisticky významně ve všech ROI, kromě ROI 19, 20 a 57. Rozdíly v páté sekvenci jsou všechny statisticky významné, až na ROI 76. U pomalé sekvence lze paradoxně vidět velmi nepatrný pokles SNR u modelu multi-echo, který je ale prakticky nevýznamný. V případě uplatnění Bonferroniho korekce na počet souběžně prováděných testů by u první sekvence vycházely téměř všechny rozdíly statisticky nevýznamné (s výjimkou oblastí ROI 1, 43 a 43). V případě páté sekvence by všechny rozdíly zůstaly statisticky významné (s výjimkou oblastí ROI 75 a 76).

Tab. 4.4: Výsledky párového t-testu pro SNR

ROI	1. sekvence			5. sekvence		
	SE	ME_tSNR	p-hodnota	SE	ME_tSNR	p-hodnota
1	1,322	1,264	0,0009	0,947	1,194	9,90E-06
19	0,562	0,574	0,1294	0,219	0,291	3,14E-06
20	0,424	0,428	0,5877	0,135	0,179	3,58E-05
43	4,515	4,171	3,31E-05	2,347	3,197	9,74E-10
44	3,735	3,520	3,00E-05	1,951	2,754	1,30E-10
51	2,940	2,807	0,0105	1,365	1,861	2,46E-09
52	2,029	1,939	0,0129	0,773	1,133	1,36E-10
57	1,108	1,102	0,6689	0,757	0,941	1,43E-05
75	0,071	0,082	0,0025	0,007	0,011	0,0048
76	0,060	0,071	0,0499	0,005	0,007	0,1474

4.4.4 Zhodnocení dosažených výsledků

V rámci diplomové práce byla analyzována multi-echo fMRI data naměřená na 3T MR tomografu Siemens Prisma v laboratoři MAFIL na CEITECu MU. Výsledky aktivačních map skupinového modelu prokázaly největší hodnoty aktivací napříč všemi subjekty a modely single-echo a multi-echo ve zrakových a primárně motorických oblastech, kde se rozsah aktivací v sekvenci bez akcelerace téměř nelišil. Avšak v případě rychlejší sekvence ($TR = 600$ ms) bylo již možné pozorovat rozdíly zejména v oblasti bazálních ganglií, kde oba modely multi-echo dosahovaly větší míry aktivace.

Pro zhodnocení jednotlivých sekvencí v rámci jednotlivých modelů byly použity globální metriky tSNR, SNS a průměrná korelace reprezentanta v ROI. Metrika tSNR popisuje kvalitu naměřených fMRI dat a byl potvrzen předpoklad, že její hodnota klesá s větší rychlostí akvizice. Oba modely multi-echo zde přináší lepší výsledky než model single-echo. Při přepočítání tSNR dle S. M. Smitha a kol. [37] už nebyl pokles signálu napříč sekvencemi tak strmý a vyloženě slabá byla pouze poslední sedmá sekvence. Další globální metrika, SNS, publikovaná W. R. Shirerem a kol. [35] popisuje kvalitu konektivity uvnitř mozku a její hodnota je ve všech sekvencích nižší pro single-echo model. Při srovnání sekvencí v rámci modelů je patrné, že hodnota SNS v případě modelu single-echo klesá napříč sekvencemi, zatímco oba modely multi-echo zachovávají vyšší hodnoty v rámci všech sekvencí. Posledním globálním ukazatelem je srovnání průměrných korelací reprezentantů v ROI jednotlivých modelů pro jednotlivé sekvence. I zde přináší oba modely multi-echo lepší výsledky, tedy variabilita dat v jednotlivých voxelech je nižší než u modelu single-echo, čili mají větší homogenitu oblastí.

Dále byla provedena analýza deseti vybraných ROI, zvolených na základě jejich míry aktivace. Pro všech sedm funkčních sekvencí byly určeny počty nadrahových voxelů v jednotlivých modelech napříč subjekty a ROI. Hodnoty modelů multi-echo byly vyšší než single-echo, tudíž lze konstatovat, že multi-echo modely poskytují lepší senzitivitu. Další metriky byly vypočítány z hodnot padesáti nejsilnějších voxelů v daných ROI. Pro lepší přehlednost byly jejich výsledky zobrazeny pouze pro čtyři oblasti ROI, vybrané coby reprezentanti všech významných aktivačních shluků. Síla t-statistiky byla dle očekávání opět vyšší u modelů multi-echo, což ale neplatilo ve čtvrté zobrazené ROI. Možné vysvětlení je to, že tato oblast je uložena hlouběji v mozku, tudíž může být více postižena fyziologickými a susceptibilními artefakty. Hodnoty reziduálního šumu byly nižší v případě všech ROI u obou modelů multi-echo, výrazný rozdíl oproti single-echo modelu byl zřejmý v páté sekvenci. Stejný charakter měly i grafy vykreslené ze všech hodnot reziduálního šumu v daných ROI. Výsledky metriky SNR vyšly dle předpokladu, že její hodnota klesá s rych-

lostí akvizice. V první sekvenci jsou hodnoty SNR všech modelů srovnatelné, přínos multi-echo modelů lze pozorovat v případě páté sekvence, kde dosahuje vyšších hodnot signálu než single echo díky nižší úrovni reziduálního šumu. Jediná metrika, jejíž výsledky nedopadly dle očekávání, je PSC. Nebyl potvrzen předpoklad, že její hodnoty budou u multi-echo modelů napříč sekvencemi beze změny. Bohužel zatím nebylo nalezeno vysvětlení, proč tomu tak je.

Následně byl na t-hodnotách, hodnotách reziduálního šumu a SNR proveden parametrický párový t-test pro single-echo a jeden multi-echo model. Hodnoty rozdílů mezi modely jsou sice malé (ve srovnání středních hodnot pro jednotlivá ROI), ale celkově hodnoty napříč subjekty vykazují dobrou konzistenci a téměř ve všech případech vyšly rozdíly mezi modely jako statisticky významné.

Závěrem lze konstatovat, že ve všech sledovaných metrikách přináší model multi-echo lepší výsledky. Výrazné je to zejména v rámci reziduálního šumu, kde jsou hodnoty oproti single-echo výrazně nižší a vypovídají o vyšší senzitivitě multi-echo dat. Z nižšího reziduálního šumu plyne i vyšší hodnota SNR, což je klíčové zejména při rychlejších sekvencích. Obecně je tedy zásadní přínos modelu multi-echo hlavně pro rychlejší sekvence, kdy single-echo model poskytuje již výrazně horší výsledky. Průměrováním dat ze tří TE lze do jisté míry eliminovat šum, pohybové artefakty a získat tak lepší hodnoty signálu. Toto platí pro všechny použité akcelerované sekvence, kromě poslední FCNI_7, kde je kvalita naměřených dat velice nízká a ani použití modelu multi-echo ji již nezlepšilo na úroveň předchozích sekvencí. Práce tedy potvrdila předpoklad publikovaný v článku B. A. Posera a kol. [32], že multi-echo model přináší vyšší senzitivitu pro rychlejší akvizice. Dílčí výsledky této práce byly prezentovány na XIV. mezinárodním workshopu fMRI v Olomouci v dubnu 2018.

Srovnání kvality dat z hlediska použitého FA v jednotlivých sekvencích (dle práce Gonzalles-Castillo a kol. [18] by měl být v datech menší obsah fyziologického šumu při zachování procentuální změny BOLD signálu) je nad rámec této diplomové práce, nicméně bude provedeno v rámci navazujícího doktorského studia. K dispozici jsou elektrofyziologická data (EKG, dechová křivka), která přispějí k charakterizování množství fyziologického šumu v datech.

5 ZÁVĚR

Téma této práce vzniklo ve spolupráci s laboratoří MAFIL na CEITECu MU. Cílem této práce byla optimalizace akvizičních parametrů pro single-echo a multi-echo BOLD fMRI, tedy nalezení vhodného kompromisu mezi rychlostí snímání a kvalitou výsledných dat, který by bylo možné zavést v praxi při měření v MAFIL.

Teoretická část práce se věnuje úvodu do neurozobrazování, obsahuje stručný princip zobrazování pomocí magnetické rezonance a popisuje rozdíl s funkční magnetickou rezonancí. Je zde vysvětlen vznik a snímání BOLD signálu, potažmo hemodynamické odezvy. Dále jsou charakterizovány různé typy fMRI experimentu a sekvence používané při funkčním neurozobrazování. Zde je rešerše zaměřena především na popis akceleračních technik akvizice, akvizičních parametrů a možností jejich optimalizace. Součástí rešerše jsou i metody předzpracování fMRI dat, následné statistické analýzy a analýzy konektivity.

V kapitole věnované praktické části je pak popis testované skupiny subjektů a charakteristika funkčních sekvencí použitých v našem měření, včetně tabulky s konkrétními parametry jednotlivých sekvencí. Ty byly voleny s ohledem na doporučení uvedená v rešerši a na články (Gonzalles-Castillo [18], Triantafyllou [40]). Taktéž je zde popsána struktura úkolu pro měřené subjekty během akvizice. V části věnované analýze dat je podrobně popsán proces předzpracování naměřených dat, včetně názorného schématu celého procesu a ilustračních obrázků snímků. Následuje vysvětlení procesu statistické analýzy na úrovni jednotlivců i skupin doplněné opět o názorné schéma. Závěr této kapitoly je věnován analýze konektivity a objasnění výběru deseti oblastí ROI, na kterých je provedena závěrečná analýza, výpočet potřebných sledovaných metrik a vyhodnocení výsledků experimentu.

V závěru praktické části jsou zobrazeny výsledky skupinových aktivací, na jejichž základě bylo vybráno deset oblastí ROI pro další analýzu. Dále jsou zde uvedeny jednotlivé metriky hodnotící rozdíly mezi single-echo a multi-echo modely. Jsou zde globální metriky spočítané pro všech 116 oblastí ROI, a také metriky popisující charakter dat pouze ve vybraných oblastech ROI s největší aktivací. Tyto jsou spočítány vždy z padesáti voxelů s největší silou t-statistiky v dané ROI. Pro zhodnocení statistické významnosti byl na t-hodnotách, hodnotách reziduálního šumu a SNR modelů single-echo a multi-echo proveden parametrický párový t-test, jehož výsledky jsou uvedeny v příslušných tabulkách.

Z výsledků práce jasně vyplývá přínos modelů multi-echo pro rychlé fMRI sekvence. Tento fakt byl dokázán pomocí všech hodnotících kritérií - skupinových aktivizačních map, globálních metrik i detailní analýzou ve vybraných ROI. Nárůst kvality signálu oproti standardnímu modelu single-echo byl ověřen jako statisticky významný.

LITERATURA

- [1] BERNSTEIN M. A., KING K. F., ZHOU Z. J. *Handbook of MRI pulse sequences*. Boston: Academic Press, 2004. ISBN 978-0120928613.
- [2] BRETT, M. *The MNI brain and the Talairach atlas*. [online]. NeuroImaging Lab, 2002. [cit. 2017-10-28]. Dostupné z: <<http://www.nil.wustl.edu/labs/kevin/man/answers/mnispace.html>>.
- [3] BREUER F. A., BLAIMER M., HEIDEMANN R. M., MUELLER M. F., GRISWOLD M. A., JAKOB P. M. Controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration (CAIPIRINHA) for multi-slice imaging. *Magnetic Resonance In Medicine*. 2005, roč. 53, č. 3, s.684-91. DOI: 10.1002/mrm.20401. ISSN 0740-3194.
- [4] BUXTON R. B., WONG E. C.,a FRANK L. R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic resonance in medicine*. 1998, roč. 39., č. 6., s. 855-64. ISSN 0740-3194.
- [5] DESHMANE A., GULANI V., GRISWOLD M. A., SEIBERLICH N. Parallel MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012, roč. 36, č. 1, s. 55-72. DOI: 10.1002/jmri.23639. ISSN 10531807.
- [6] DRASTICH, Aleš. *Tomografické zobrazovací systémy*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a informatiky, Ústav biomedicínského inženýrství, 2004. ISBN 80-214-2788-4.
- [7] ELSTER A. D. *Questions and Answers in MRI*. Noise in PI [online] Winston-Salem, 2017. [cit. 2017-12-29]. Dostupné z: <<http://mriquestions.com/noise-in-pi.html>>
- [8] ELSTER A. D. *Questions and Answers in MRI*. BOLD Pulse Sequences [online] Winston-Salem, 2017. [cit. 2017-12-29]. Dostupné z: <<http://mriquestions.com/bold-pulse-sequences.html>>
- [9] ERNST R. R., ANDERSON W. A. Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance. *Review of Scientific Instruments*. 1996, č. 37, s .93–102. DOI: 10.1063/1.1719961. ISSN 0034-6748.
- [10] FEINBERG D. A., SETSOMPOP K. Ultra-fast MRI of the human brain with simultaneous multi-slice imaging. *Journal of Magnetic Resonance* 2013, vol. 229, č. 4, s. 90-100. DOI: 10.1016/j.jmr.2013.02.002. ISSN 10907807.

- [11] FEINBERG D. A., REESE T. G., WEDEEN V. J. Simultaneous echo refocusing in EPI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2002, roč. 48, č. 1, s. 1-5. DOI: 10.1002/mrm.10227. ISSN 0740-3194.
- [12] FMRI Brno: *Výzkumná skupina při LF MU v Brně* [online]. Brno: 2004 [cit. 2017-09-20]. Dostupné z: <<http://fmri.mchmi.com/>>.
- [13] FRISTON, K. J. *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Boston: Elsevier/Academic Press, 2007. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [14] FRISTON K. J., HARRISON L., PENNY W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*. 2003, roč. 19, č. 4, s. 1273-1302. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00202-7. ISSN: 1053-8119.
- [15] FRISTON K. J. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*. 2011, roč. 1, č. 1, s. 13-36 DOI: 10.1089/brain.2011.0008. ISSN 2158-0014.
- [16] Analysis Group. *FMRIB Software Library v5.0* [online]. Oxford [cit. 2018-05-17]. Dostupné z: <<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>>
- [17] GOERKE U., MÖLLER H. E., NORRIS D. G., SCHWARZBAUER C. A comparison of signal instability in 2D and 3D EPI resting-state fMRI. *NMR in Biomedicine*. 2005, roč. 18, č. 8, s. 534-42. DOI: 10.1002/nbm.987. ISSN 0952-3480.
- [18] GONZALEZ-CASTILLO J., ROOPCHANSINGH V., BANDETTINI P. A., BODURKA J. Physiological noise effects on the flip angle selection in BOLD fMRI. *NeuroImage*. 2011, roč. 54, č. 4, s. 2764-2778. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.020. ISSN 1053-8119.
- [19] GRISWOLD M. A., JAKOB P. M., HEIDEMANN R. M. *a další*. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic Resonance In Medicine*. 2002, roč. 47, č. 6, s. 1202-10. DOI: 10.1002/mrm.10171. ISSN 0740-3194.
- [20] HAMILTON J., FRANSON D., SEIBERLICH N. Recent advances in parallel imaging for MRI. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2017, vol. 101, s. 71-95. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2017.04.002. ISSN 00796565.
- [21] HORNAK J. P. *The Basics of MRI* [online]. Rochester, NY: Rochester Institute of Technology, 1996 – 2017 [cit. 2017-12-28]. Dostupné z: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>

- [22] HUETTEL S A., SONG A. W, MCCARTHY G. *Functional magnetic resonance imaging*. Druhé vydání. Sunderland, Mass., USA: Sinauer Associates, 2008. ISBN 978-0-87893-286-3.
- [23] IBRAHIM I., TINTĚRA J. Teoretické základy pokročilých metod magnetické rezonance na poli neurověd. *Česká radiologie* [online]. Praha: Galén, 2013, roč. 67, č. 1, s. 9-18. Dostupné z: <http://www.cesradiol.cz/download/CesRad_1301_9_18.pdf>.
- [24] JEZZARD P., MATTHEWS P. M., SMITH S. M. *Functional MRI: an introduction to methods*. New York: Oxford University Press, 2001. ISBN 0192630717.
- [25] KUNDU, P., VOON V., BALCHANDANI P., LOMBARDO M. V., POSER B. A. *a další*. Multi-echo fMRI: A review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals. *NeuroImage*. 2017, roč. 154, s. 59-80. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.03.033. ISSN 10538119.
- [26] LAMOŠ, M., MIKL M., JAN, J. Hemodynamický model v analýze efektivní mozkové konektivity pomocí fMRI. In: *Sborník konference Trendy v biomedicínském inženýrství 2011*. Ostrava: 2011, s. 187-190. ISBN 978-80-248-2475-8.
- [27] LAZAR, N. A. *The statistical analysis of functional MRI data*. New York: Springer, c2008. Statistics for biology and health. ISBN 978-0-387-78190-7.
- [28] LINDQUIST, M. A. The Statistical Analysis of fMRI Data. *Statistical Science* [online] 2008, roč. 23, č. 4, s. 439–464. DOI: 10.1214/09-STS282. ISSN 0883-4237.
- [29] MIKL, M. *Zkoumání vlivu nepřesností v experimentální stimulaci u fMRI*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2009. 137 s. Vedoucí dizertační práce doc. Ing. Aleš Drastich, CSc.
- [30] MOELLER S., XU J., AUERBACH E., YACOUB E., UGURBIL K. Signal leakage (l-factor) as a measure of parallel imaging performance among simultaneously multislice (SMS) excited and acquired signals. In: *Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM*. Melbourne, Australia: 2012, p. 519.
- [31] *MRI Physics: Pulse Sequences* [online]. 2014 [cit. 2017-12-12]. Dostupné z: <<http://xrayphysics.com/sequences.html>>.

- [32] POSER, Benedikt A., Maarten J. VERSLUIS, Johannes M. HOOGDUIN a David G. NORRIS. *BOLD contrast sensitivity enhancement and artifact reduction with multiecho EPI: Parallel-acquired inhomogeneity-desensitized fMRI*. DOI: 10.1002/mrm.20900. ISBN 10.1002/mrm.20900. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.20900>
- [33] PRUESSMANN K. P., WEIGER M., SCHEIDEGGER M. B., BOESIGER P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magnetic Resonance In Medicine*. 1999, roč. 42, č. 5, s. 952-962. ISSN 0740-3194.
- [34] Rainer Goebel. *Brain Voyager* [online]. Maastricht [cit. 2018-05-17]. Dostupné z: <https://www.brainvoyager.com>
- [35] SHIRER W. R., JIANG H., PRICE C. H., NG B. a GREICIUS M. D. Optimization of rs-fMRI Pre-processing for Enhanced Signal-Noise Separation, Test-Retest Reliability, and Group Discrimination. *NeuroImage*. 2015, roč. 117, s. 67-79. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.015. ISSN 10538119.
- [36] SLAVÍČEK, T. *Software pro výběr pacientů a oblastí mozku vhodných k analýze konektivity z fMRI dat*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2012. 54 s. Vedoucí diplomové práce prof. Ing. Jiří Jan, CSc.
- [37] SMITH, Stephen M., Christian F. BECKMANN, Jesper ANDERSSON, et al. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage*. 2013, **80**, 144-168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.039. ISSN 10538119.
- [38] SPORNS O., CHIALVO D., KAISER M., HILGETAG C. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004, roč. 8, č. 9, s. 418-25. DOI: 10.1016/j.tics.2004.07.008. ISSN 13646613.
- [39] The FIL Methods group. *SPM Software*. [online] Londýn, 1991. Poslední změna 27-1-2017. [cit. 2017-12-29]. Dostupné z: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>
- [40] TRIANTAFYLLOU C., WALD L. L., HOGE R. D. a BAKER C. I. Echo-Time and Field Strength Dependence of BOLD Reactivity in Veins and Parenchyma Using Flow-Normalized Hypercapnic Manipulation. *PLoS ONE* [online]. 2011, roč. 6, č. 9, [cit. 2018-01-03]. DOI: 10.1371/journal.pone.0024519. ISSN 1932-6203.

- [41] TZOURIO-MAZOYER, N. a kol.: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI singlesubject brain. *NEUROIMAGE*, Jan 2002, roč. 15, č. 1: s. 273–289, ISSN 1053-8119.
- [42] WALEK P., LAMOŠ M. a JAN J. *Analýza biomedicínských obrazů: Počítačová cvičení*. [online]. Brno, 2013. ISBN 978-80-214-4792-9. [cit. 2017-10-28]. Dostupné z: <<http://www.dbme.feec.vutbr.cz/sites/default/files/news/fabo.pdf>>.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AAL	Anatomical Automatic Labeling
AC-PC	Anterior commissure - Posterior commissure
ACS	Autocalibration Signal
ANOVA	Analysis of Variation
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CAIPIRINHA	Controlled Aliasing in Parallel Imaging Results in Higher Acceleration
CSF	Cerebrospinal Fluid (mozkomíšní tekutina)
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DP	Dolní propust
EEG	Elektroencefalografie
EPI	Echo-planar Imaging
FA	Flip Angle (sklápěcí úhel)
FDR	False Discovery Rate
FID	Free induction decay
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
FOV	Field Of View
FWE	Family Wise Error
FWHM	Full Width At Half Maximum
GE	Gradient-echo
GLM	General Linear Model (obecný lineární model)
GRAPPA	Generalized Autocalibrationg Partially Parallel Acquisition
HP	Horní propust
HRF	Hemodynamic Response Function (hemodynamická odezva)
ICA	Independent Component Analysis (analýza nezávislých komponent)
IR	Inversion-recovery
MATLAB	Matrix Laboratory
MBF	Multiband Factor
MEG	Magnetoencefalografie
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetic Resonance
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PAT	Parallel Acquisition Technique

PCA	Principal Component Analysis (analýza hlavních komponent)
PD	Proton Density (protonová hustota)
PET	Positron emission tomography (Pozitronová emisní tomografie)
PSC	Percent Signal Change
RF	Radiofrekvenční
ROI	Region of Interest (oblast zájmu)
SE	Spin-echo
SENSE	Sensitivity Encoding
SER	Simultaneous Echo Refocused
SIR	Simultaneous Image Refocused
SMS	Simultaneous Multi-Slice
SNR	Signal to Noise Ratio
SNS	Signal to Nois Separation
SPECT	Single-photon emission computed tomography (jednofotonová emisní výpočetní tomografie)
SPM	Statistical Parametric Mapping (Statistické parametrické mapování)
SR	Saturation-recovery
TE	Echo Time (echo čas)
TR	Repetition Time (repetiční čas)
tSNR	temporal-SNR