

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ

КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

Направление: 03.04.02 Физика
Профиль: Медицинская физика

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ
ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
СВЯЗЕЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Студент 2 курса группы 06-819
«17» июня 2020 г.



(Аралбаев З.Ф.)

Научный руководитель
д-р. ф-м.н., профессор
«17» июня 2020 г.



(Ильясов К.А.)

Заведующий кафедрой медицинской физики
д.х.н., профессор
«17» июня 2020 г.



(Аганов А.В.)

Казань – 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

MPT – магнитно-резонансная томография

фMPT – функциональная магнитно-резонансная томография

фMPTп – функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя

ИП – импульсная последовательность

BOLD (Blood Oxygen Level Dependency) – зависимость уровня кислорода в крови

HRF (Hemodynamic response function) – функция гемодинамического ответа

ROI (Region of interest) – область интереса

TE (Time echo) – время эхо

TR (Repetition time) – время повторений

PCA (Principal component analysis) – анализ главных компонент

ICA (Independent component analysis) – анализ независимых компонент

CBF (Cerebral blood flow) – церебральный кровоток

CBV (Cerebral blood volume) – объем церебральной крови

CMRO₂ (Cerebral metabolic rate of oxygen) – скорость метаболизма кислорода в головном мозге

VASO (Vascular-Space-Occupancy) – заполнении сосудистого пространства

TFA (Topographic Factor Analysis) – топографический факторный анализ

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	5
1.1 Основные методы исследования мозга	5
1.2 Магнитно-резонансная томография	5
1.2.1 T1 и T2 – релаксация	9
1.2.2 Импульсные последовательности	10
1.2.3 Эхо-планарная последовательность	11
1.3 Общие структуры мозга	12
1.4 Принципы функциональной магнитно-резонансной томографии	14
1.4.1 Контраст уровня кислорода в крови (BOLD)	17
1.4.3 Функция гемодинамического ответа (HRF)	19
1.5 Анализ данных фМРТ	20
1.5.2 Коррекция движения	20
1.5.3 Коррекция среза	21
1.5.4 Коррегистрация	21
1.5.5 Нормализация	22
1.5.6 Пространственное сглаживание	22
1.6 Связи мозга: основные понятия	23
1.6.1 Структурная связь	23
1.6.2 Функциональная связь	24
1.6.3 Взаимосвязь между структурной и функциональной связью	25
2.2 Сравнение реконструированных изображений	28
2.3 Влияние отношения сигнал/шум на зоны активации	32
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	34
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ	35
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	36

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) сильно развивается в качестве метода для изучения функции человеческого мозга. Быстрое развитие информационных технологий позволяет резко увеличить как объем накопленных данных, так и способствует продвижению новых методов анализа этих данных. Работа посвящена исследованию техники проведения виртуального фМРТ эксперимента с помощью математического моделирования. Задача происходит из одной из самых динамично развивающихся областей с интенсивным использованием данных – нейрофизиологии.

Исследования, которые проверяют статистические методы фМРТ данных, часто используют смоделированные данные, чтобы гарантировать, что основополагающая правда известна. Однако моделируемые данные фМРТ почти всегда генерируются с использованием внутренних процедур, поскольку отсутствует общепринятый метод моделирования. В этой работе мы описываем набор инструментов Matlab, который предназначен для моделирования наборов данных функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). С помощью этой программы мы можем сгенерировать данные, и из этих данных получать 2D, 3D изображения с зонами активаций мозга. Набор инструментов также имеет временные зависимости, добавления шума и многое другое.

Целью данной работы является смоделировать виртуальный фМРТ эксперимент, выявить зоны активаций, лежащие в основе этих изображений и проанализировать какие факторы и как влияют на полученный результат.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Основные методы исследования мозга

Самыми основными методами исследования головного мозга относятся:

- 1) позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ),
- 2) электроэнцефалография (ЭЭГ),
- 3) прямая регистрация импульсной активности нервных клеток,
- 4) магнитоэнцефалография (МЭГ),
- 5) функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ),
- 6) диффузная оптическая томография (ДОТ).

1.2 Магнитно-резонансная томография

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) впервые был экспериментально описан Блохом [1] и Перселлом [2] в 1946 году, за что они оба были удостоены Нобелевской премии по физике в 1952 году. После введения сверхпроводящих магнитов, эта техника быстро развивается, позволяет разрабатывать клинические исследования. Мэнсфилд [3] использовал принципы ЯМР для определения физической структуры мозга. С тех пор магнитно-резонансная томография (МРТ) используется во многих биомедицинских, химических и инженерных исследованиях. Первые клинические магнитно-резонансные изображения были получены в Ноттингеме и Абердине в 1980 году, и магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время является широко доступным, мощным клиническим инструментом [4].

Все атомные ядра состоят из протонов и нейтронов с суммарным положительным зарядом. Некоторые атомные ядра, такие как ядро водорода ^1H или ядро фосфора ^{31}P , обладают свойством, известным как «спин», в зависимости от количества протонов. Это можно представить, как ядро,

вращающееся вокруг своей оси, хотя это математическая аналогия. Само ядро не вращается в классическом смысле, но в силу своей природы индуцирует магнитный момент, создавая локальное магнитное поле. Квантово-механическое описание этого дипольного магнита аналогично классической механике вращающихся объектов. Сам диполь аналогичен стержневому магниту, магнитные полюса которого расположены вдоль оси вращения (рисунок 1).

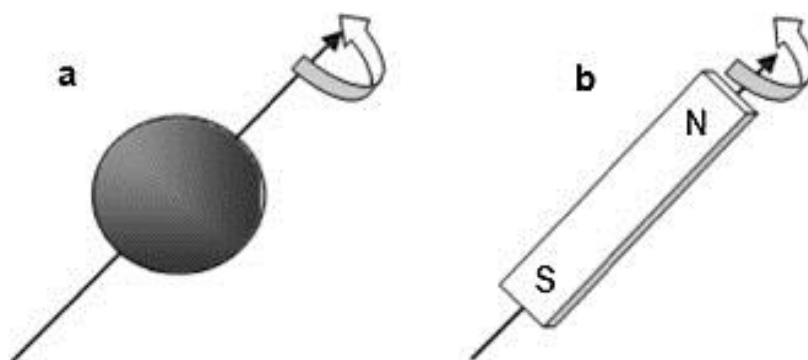


Рисунок 1 – Ядерный спин. «Вращающееся» ядро (а) создает магнитное поле, которое ведет себя как стержневой магнит (б). N север, S. Направления стрелок показывают направление магнитного поля

Приложение сильного внешнего магнитного поля (B_0) ориентирует спин ядра параллельно по или против направления внешнему полю. Образец, содержащий огромное число ядерных спинов, помещенный в поле B_0 , будет содержать ядерные спины в одном из двух энергетических состояний: низкоэнергетическое состояние (ориентированное параллельно магнитному полю) или высокоэнергетическое состояние (ориентированное перпендикулярно направлению магнитного поля). В твердых телах или жидкостях может иметь место избыток спинов в том же направлении, что и в B_0 . Хотя стержневой магнит будет ориентироваться полностью параллельно или антипараллельно полю, ядро имеет момент импульса из-за своего

вращения, поэтому оно будет вращаться или прецессировать вокруг оси B_0 (рисунок 2). Такое поведение часто сравнивают с колебательным движением гироскопа под воздействием магнитного поля Земли и объясняют использование «вращения» для объяснения того, что в действительности является явлением квантовой механики. Скорость вращения вокруг направления поля является ларморовской частотой. Это пропорционально напряженности поля и описывается уравнением Лармора (рисунок 3).

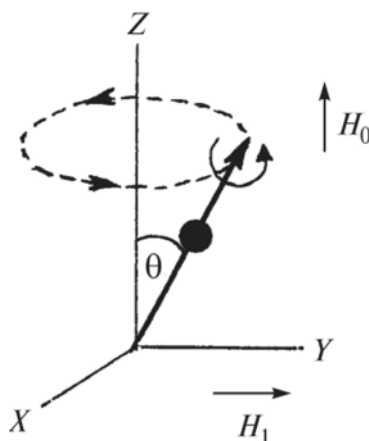


Рисунок 2 – Ядро прецессирует вокруг внешнего магнитного поля (B_0). M_0 - направление чистого намагничивания. x , y и z представляют ортогональные оси

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Рисунок 3 – Уравнение Лармора. ω_0 - угловая частота протонов, γ гиромагнитное отношение, константа для конкретного ядра и B_0 напряженность поля

Гиромагнитное отношение – это отношение дипольного магнитного момента элементарной частицы к ее механическому моменту. Значение гиромагнитного отношения постоянно для каждого вида атомов и для водорода составляет 42,58 МГц/Тл.

Ядра, обладающие спином, могут возбуждаться в статическом магнитном поле, B_0 , путем приложения второго радиочастотного (РЧ) магнитного поля B_1 , приложенного перпендикулярно B_0 . Радиочастотная энергия обычно подается короткими импульсами, длительность каждого микросекунды. Поглощение энергии вызывает переход с более высокого к более низкому уровню энергии и наоборот при релаксации. Энергия, поглощаемая (и впоследствии излученная) ядрами, индуцирует напряжение, которое может быть обнаружено с помощью правильно настроенной катушки, усиливается и отображается как «спад свободной индукции» (FID). В отсутствие продолжительной радиочастотной волны, релаксационные процессы возвращают систему в тепловое равновесие. Следовательно, каждое ядро будет резонировать с характерной частотой, когда находится в одном и том же магнитном поле. [5]

Энергия, которая необходима для того, чтобы вызвать переход между энергетическими уровнями, является разностью энергий между двумя ядерными спиновыми состояниями. Это зависит от напряженности магнитного поля B_0 . Применение радиочастотного импульса на резонансной частоте генерирует FID. На практике несколько РЧ-импульсов применяются для получения нескольких FID, которые затем усредняются для улучшения отношения сигнал/шум (SNR). Спад свободной индукции FID является сигналом во временной области. Он может быть разрешен с помощью математического процесса, известного как преобразование Фурье, в изображение (MRI) или частотный спектр, обеспечивающий биохимическую информацию (рисунок 4).

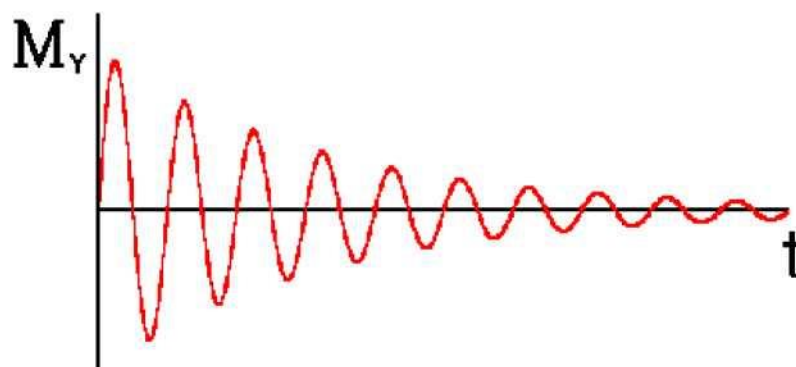


Рисунок 4 – Спад свободной индукции (FID) и преобразование Фурье для генерации МРТ изображений или ЯМР спектров

1.2.1 T1 и T2 – релаксация

Релаксация – это термин, используемый для описания процесса, при котором ядерный «спин» возвращается к тепловому равновесию после поглощения радиочастотной энергии. Существует два типа релаксации: продольная и поперечная релаксации, и они описываются постоянными временами T1 и T2 соответственно [6].

T1 также известен как «спин-решеточная релаксация», где «решетка» - это окружающая среда ядра. При продольной релаксации энергия рассеивается в решетке. T1- время, необходимое системе для возврата к тепловому равновесию на 63% после РЧ-импульса как экспоненциальная функция времени. T1 можно манипулировать, изменяя время между РЧ-импульсами, время повторения (TR). Вода и спинномозговая жидкость (CSF) имеют длинные значения T1 (3000–5000 мс), и таким образом, они выглядят темными на T1- взвешенных изображениях, в то время как жир имеет короткое значение T1 (260 мс) и изображение выглядит ярким на T1 - взвешенные изображения.

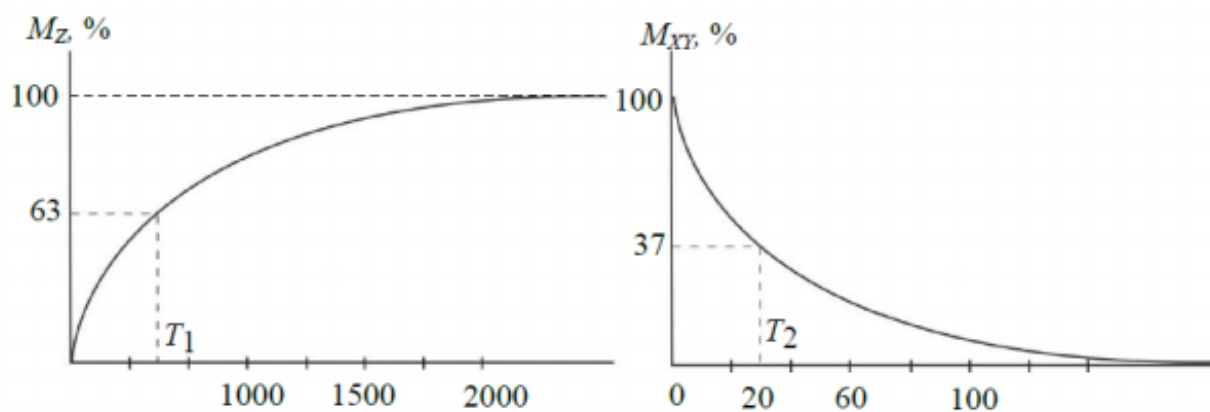


Рисунок 5 – T1- и T2- релаксация, порядок определения времени релаксации

Релаксационные процессы могут также перераспределять энергию между ядрами внутри спиновой системы без потери всей спиновой системы. Таким образом, когда применяется РЧ-импульс, ядра ориентируются преимущественно вдоль оси приложенной энергии. При релаксации происходит дефазировка ориентации ядер по мере того, как энергия передается между ядрами, и в результате не будет ни одного вектора, совпадающего по направлению. T2, называется поперечной релаксацией, потому что это мера того, как быстро спины обмениваются энергией в плоскости «ху». T2 также известен как спин-спиновая релаксация [6].

1.2.2 Импульсные последовательности

Импульсная последовательность – последовательность действий, необходимых для получения МРТ изображения. Эти действия: РЧ импульсы, переключение градиента и прием сигнала.

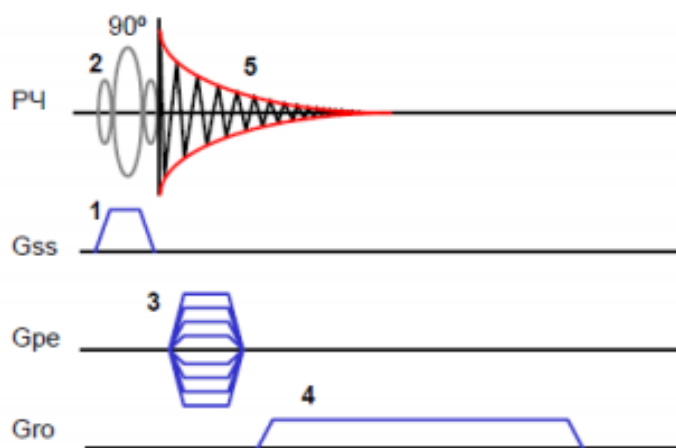


Рисунок 6 – Диаграмма последовательности действий при ИП [7]

- (1) (GSS) - включение срезо-селективного градиента
- (2) Применение 90° РЧ импульса (для 'переворачивания' суммарной намагниченности в плоскость X-Y).
- (3) (GPE) – включение фазо-кодирующего градиента (для выполнения первого шага кодирования фазы).
- (4) (GRO) – подача частотно-кодирующего или считывающего градиента (в течение которого принимается FID).
- (5) (Free Induction Decay - FID) - сигнал спада свободной индукции.

1.2.3 Эхо-планарная последовательность

Достижения в технологии градиента и сбора цифровых данных позволили получать отдельные срезы МРТ за период времени 50-100 мс, что сводит к минимуму влияние движения пациента. Этот режим сбора данных известен как эхо-планарная визуализация (EPI).

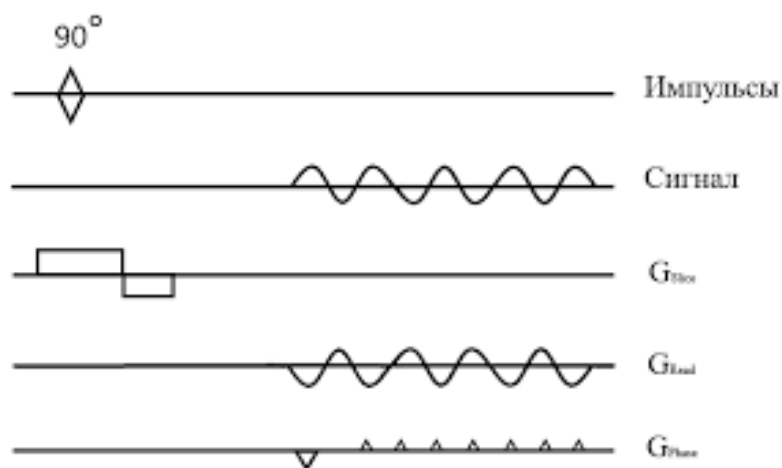


Рисунок 7 – Диаграмма эхо-планарной последовательности [8]

В первую очередь подается 90-градусный радиочастотный импульс, который прикладывают вместе с градиентом выбора среза (G_{slice}). Считывающие градиенты (G_{read}) представляют собой синусоиды, а фазокодирующие (G_{phase}) – короткие импульсы «блипы» [9]. Когда впервые была разработана эхо-планарная томография, считалось, что она будет иметь решающее значение в получении изображений в реальном масштабе времени. Ее наиболее важным применением является функциональная МРТ мозга [10, 11].

1.3 Общие структуры мозга

Человеческий мозг имеет объем около 1200 см^3 и средний вес 1,5 кг. Он состоит из нейронов, глиальных клеток и кровеносных сосудов. Глиальные клетки отвечают за структурную и метаболическую поддержку нейронов. Около 86 миллиардов нейронов обрабатывают и передают информацию с помощью электрических и химических сигналов [12]. Информация передается по нейрону посредством потенциалов действия (также называемых пиками), которые являются кратковременными электрическими импульсами, в которых электрический мембранный потенциал клетки быстро возрастает и падает.

Нейрон (рисунок 8) имеет клеточное тело (так называемое сома), множество областей для получения информации от других нервных клеток (так называемых дендритов) и часто от аксона (нерва) для передачи информации другим клеткам. Нейроны связываются друг с другом через химические синапсы, где конец аксона одной клетки сталкивается с дендритом другого нейрона, сомой или, реже, аксоном. Нейроны могут иметь более 1000 ветвей дендрита, соединяясь с десятками тысяч других клеток. Синапсы могут быть возбуждающими или тормозящими и увеличивать или уменьшать активность в нейроне-мишени. Некоторые нейроны также связываются через электрические синапсы, которые являются прямыми электропроводящими соединениями между клетками.

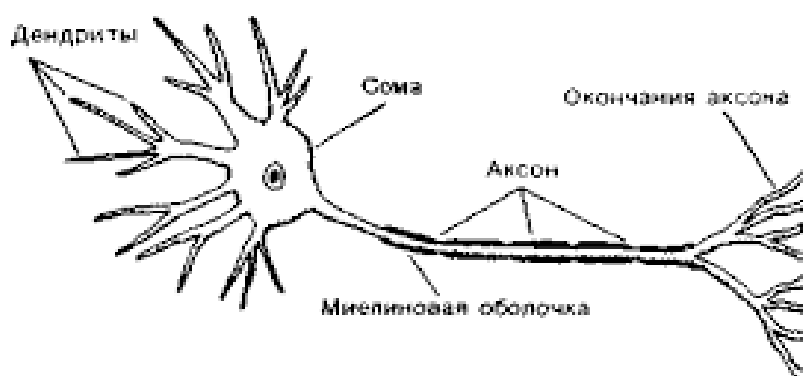


Рисунок 8 – Схематическое изображение нейрона

Человеческий мозг можно разделить на две части: белое вещество, которая состоит из нервов и серого вещества, состоящего из тел нервных клеток. Поверхность человеческого мозга представляет собой 6-слойную структуру с высокой степенью циркуляции, так называемой неокортексом (корой головного мозга). Этот слой складывается таким образом, что увеличивает количество поверхности, которое не может вписаться в доступный объем. Кортикальная складка называется борозда, а область между двумя бороздами называется извилина.

Кору человеческого мозга делят на четыре доли: лобная доля, теменная доля, височная доля и затылочная доля (рисунок 9). Левое и правое боковое полушарие в целом схожи по форме. Некоторые области, однако, показывают сильную латерализацию, например, области, которые отвечают за воспроизведение речи, расположенные в подавляющем большинстве предметов в левом полушарии.

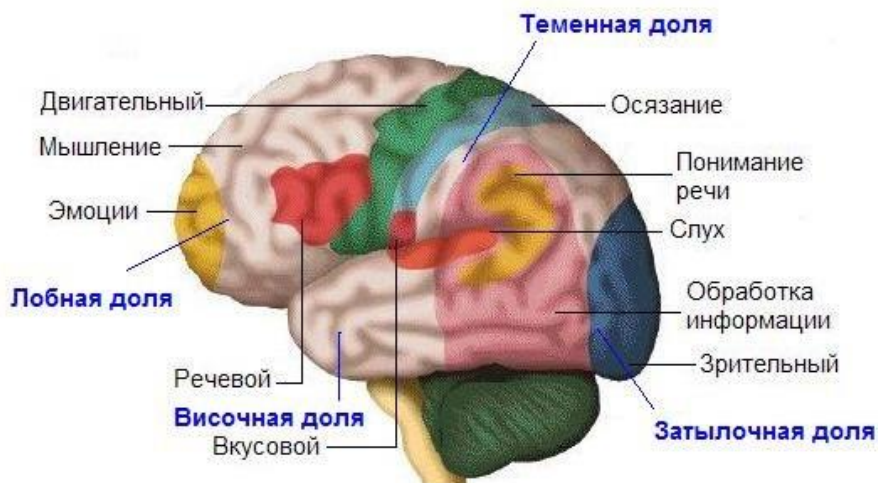


Рисунок 9 – Доли и некоторые функциональные области мозга человека

1.4 Принципы функциональной магнитно-резонансной томографии

Около двадцати лет назад было продемонстрировано, что магнитно-резонансная томография может использоваться для неинвазивного картирования изменения нейронной активности в мозге. В 1990 году Огава [13] показал, что кровь содержащий различные уровни кислорода модулировала контраст во временном ряду МРТ-изображения мозга крысы. Этот эффект, зависящий от уровня кислорода в крови (BOLD), был воспроизведен у людей [14].

Функциональная магнитно-резонансная томография на основе BOLD (фМРТ) быстро стала основным инструментом исследования функции мозга человека. За последние двадцать лет фМРТ использовалась для исследования

всего, начиная от активности первичных сенсорных и моторных кортикальных функций и заканчивая когнитивными функциями, включая внимание, речь и память, до нарушений головного мозга - от болезни Альцгеймера до аутизма и т. д. (Например, [15]).

Прежде чем углубляться в подробности, важно отметить, что эксперименты BOLD фМРТ не измеряют нейронную активность напрямую, а измеряют различия в сигнале ЯМР, связанные с изменениями оксигенации крови вблизи мест повышенной нервной активности. Полное описание изменений сигнала, связанных с BOLD зависит от сложных взаимодействий между несколькими физиологическими факторами, включая церебральный кровоток (CBF), объем церебральной крови (CBV) и скорость метаболизма кислорода в головном мозге (CMRO2). (Рисунок 10) схематически иллюстрирует эти отношения. Механизмы, лежащие в основе большинства экспериментов BOLD ФМРТ, можно описать следующим образом. Во-первых, метаболический процесс, связанный с нейрональной активностью, превращает диамагнитный оксигемоглобин (Hb), обладающий магнитными свойствами сходными с тканевыми, в парамагнитный дезоксигемоглобин (dHb), который обладает магнитными свойствами отличается от ткани.

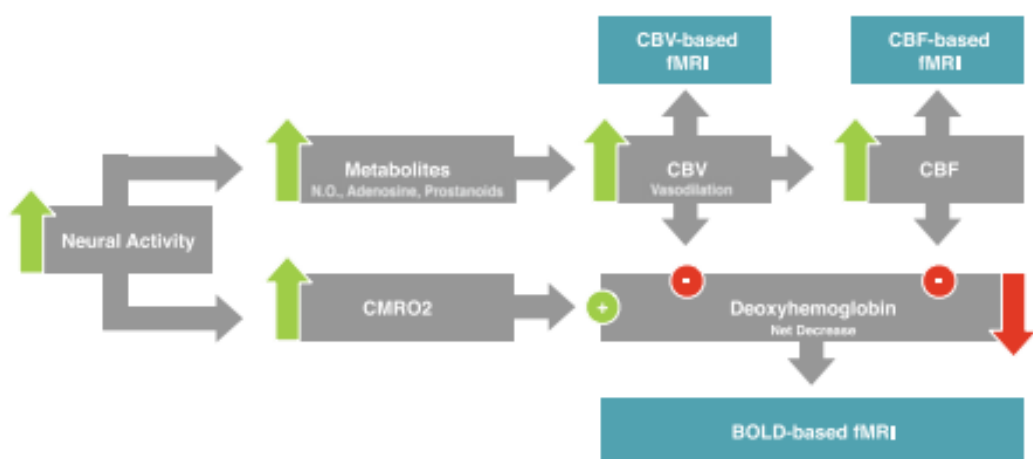


Рисунок 10 – Схематическое представление механизмов, лежащих в основе различных видов функциональной МРТ (CBV, CBF и BOLD) [15]

Различия в магнитной восприимчивости ($\Delta\chi$) между областями, которые содержат dHb (эритроциты в кровеносных сосудах), и областями, которые содержат только насыщенный кислородом Hb, создают небольшие градиенты магнитного поля, которые приводят к смещению локальных спинов и сокращению T2 возле участка активации. Во-вторых, повышение нервной активности вызывает значительное увеличение области мозгового кровотока (CBF) и объема церебральной крови (CBV) без соразмерного увеличения областной скорости потребления кислорода (CMRO2) [16]. Когда оксигенированная кровь поступает в место повышенной активности, уже метаболизированный парамагнитный dHb вымывается, и локальная концентрация диамагнитного Hb в венах и капиллярах значительно увеличивается. Это, в свою очередь, приводит к значительному увеличению локального T2*; который длится в течение нескольких секунд и на изображениях отображается как повышенная интенсивность, чувствительный по T2* (или T2).

На рисунке 11 показано, что CBF и CBV могут использоваться в качестве измерения мозговой активности. Измерение CBF основано на радиочастотной маркировке протонов воды в артериальной крови и часто называется артериальной маркировкой спина (ASL). В частности, ASL использует воду из артериальной крови с магнитной меткой в качестве эндогенного индикатора [17].

Также возможно получать CBV-взвешенные изображения с использованием контрастного вещества или без него. Подход без контрастного вещества обнаруживает изменения в заполнении сосудистого пространства (VASO) путем получения изображений, когда сигнал крови выборочно обнуляется [18]. Он предоставляет средства для измерения относительных изменений в CBV при активации мозга.

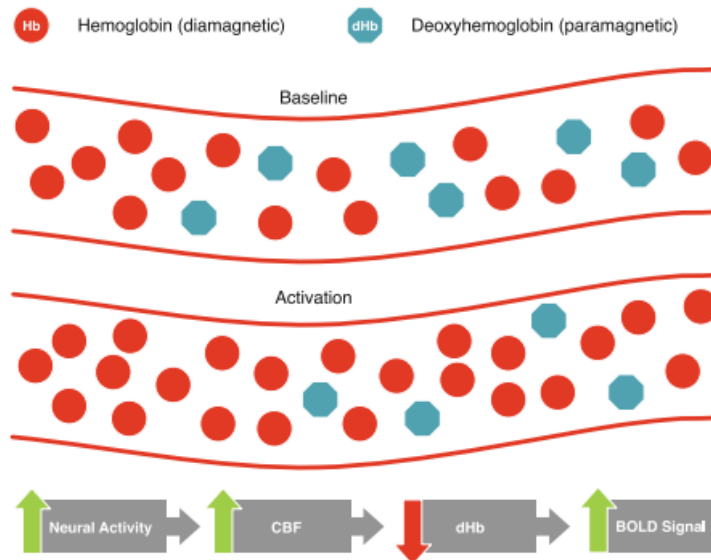


Рисунок 11 – Иллюстрация сосуда в состоянии покоя и в активном состоянии внутри кровеносных сосудов вблизи места нейронной активности [15]

1.4.1 Контраст уровня кислорода в крови (BOLD)

Именно магнитные свойства самого гемоглобина делают неинвазивной технику функциональной МРТ. С тех пор, как локальное состояние оксигенации крови было связано с изменениями интенсивности сигнала, метод BOLD-контраста стал революцией в функциональной визуализации [13]. Методика зависит от того факта, что дезоксигемоглобин является парамагнитным, таким образом, вызывает локальное снижение уровня сигнала в кровеносных сосудах и окружающих тканей. В частности, когда оксигенация крови уменьшается, $T2^*$ также сокращается. Однако, когда область коры головного мозга становится активной, кровоток мозга и объем крови увеличиваются, что приводит к возможному снижению частоты выделения кислорода в крови - то есть, кровоснабжение увеличивается, вызывая возможное снижение уровня дезоксигемоглобина. Когда количество дезоксигемоглобина уменьшается, парамагнитные эффекты устраняются, и измеряется увеличение интенсивности сигнала. Следовательно, при BOLD-

визуализации активированная область коры будет проявлять повышение интенсивности сигнала.

1.4.2 Экзогенный контраст

Подобно методу BOLD, описанному выше, использование экзогенного контрастного вещества в функциональной визуализации зависит от возможного изменения локальной концентрации магнитно-активного вещества. В клинко-диагностических целях используется широкий спектр контрастных веществ, причем гадолиний - соединение, которое давно известно, влияет на скорость магнитной релаксации - возможно, является наиболее распространенным [19]. Суперпарамагнитные вещества на основе оксида железа, такие как Ferridex, также используются для визуализации тканей органов, но также могут быть легко адаптированы в качестве функционального контраста. Недавно был разработан вещество MION специально для МРТ и демонстрирует улучшения по сравнению с другими контрастами оксида железа с точки зрения пространственного и временного [20]. В этом случае, когда участки коры мозга становятся активными, сосудистая сеть расширяется с увеличением объема церебральной крови и приводит к тому, что данный объем мозга содержит относительно больше контрастного вещества. Эта концентрация оксида железа создает неоднородность в магнитном поле сканера. Ядра, затронутые этой фазой неоднородности, быстро вызывают падение $T2^*$. Подобно эффектам дезоксигенированной крови, увидим снижение интенсивности сигнала. Важно отметить, что это противоположный эффект сигнала BOLD, при использовании контрастного вещества на основе оксида железа увеличение активации приводит к уменьшению интенсивности сигнала.

1.4.3 Функция гемодинамического ответа (HRF)

Одна из трудностей, связанных с исследованиями МРТ, заключается в том, что сигнал BOLD не увеличивается мгновенно после стимула и не возвращается к исходному уровню сразу после окончания стимула. Вместо этого сигнал BOLD достигает пика примерно через 5 секунд после стимуляции.

Функция гемодинамического ответа (HRF) представляет собой идеальный, бесшумный отклик на бесконечно краткий стимул. Большинство пакетов программного обеспечения представляют HRF как сумму двух функций плотности гамма-вероятности, где первая функция плотности гамма-вероятности моделирует форму начального отклика на стимул, а вторая функция плотности гамма-вероятности моделирует выброс.

$$h(t) = \frac{t^{\alpha_1-1} \beta_1^{\alpha_1} e^{-\beta_1 t}}{\Gamma(\alpha_1)} - c \frac{t^{\alpha_2-1} \beta_2^{\alpha_2} e^{-\beta_2 t}}{\Gamma(\alpha_2)}, \quad (1)$$

где Γ – гамма-функция; α_1 , α_2 , β_1 , β_2 управляют формой и масштабом соответственно.

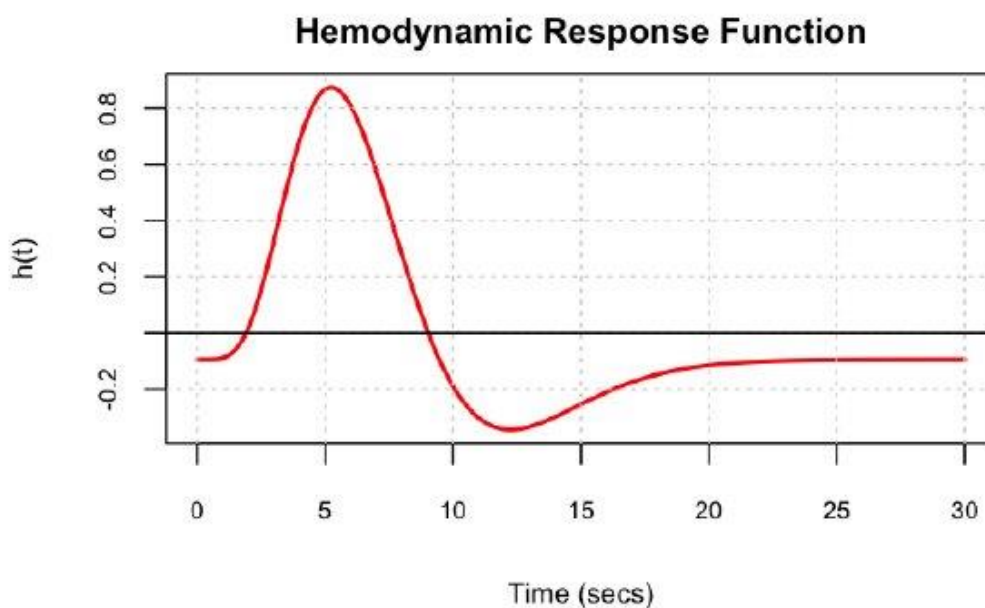


Рисунок 12 – функция гемодинамического ответа [21]

1.5 Анализ данных фМРТ

Сильная сторона фМРТ заключается в том, она может формировать связь между изменением сигнала BOLD. Это может быть достигнуто путем анализа сигнала фМРТ статистическими и математическими методами. Однако многие артефакты и источники шума могут нарушить целостность данных МРТ; поэтому мы должны убирать артефакты, прежде чем начать основной анализ данных. Этот анализ данных известен как предварительная обработка.

1.5.1 Предварительная обработка

Целью процедуры предварительной обработки является уменьшение небольших изменений в экспериментальных данных и повышение достоверности статистического анализа. Некоторые общие этапы обработки данных фМРТ включают в себя: коррекцию движения для обеспечения регистрации во временном ряду изображений, которые могут быть собраны в течение нескольких минут [22]; «Коррекция срезов» коррекция разностей фаз между срезами, полученными в значительно различающиеся моменты времени при многослойных сборах, таких как EPI [23, 24]; коррегистрация для обеспечения адекватной регистрации функциональной активности для соответствующих анатомических изображений [25, 26] и пространственное сглаживание для увеличения SNR изображения и улучшения возможностей обнаружения сигнала за счет информации об активации для конкретного объекта.

1.5.2 Коррекция движения

Коррекция движения направлена на то, чтобы каждый воксел оставался в одном и том же пространственном положении в течение всего времени сбора данных. Поскольку размер и форма мозга не меняется (он просто смещается и

вращается при движении головы), методы трансформации твердого тела часто используются для ретроспективной коррекции движения головы. В каждом из основных пакетов анализа данных МРТ (SPM [27], FSL [28], AFNI [29]) реализован собственный подход к коррекции движения. В случаях чрезмерного движения (сдвиги порядка несколько вокселей) данные могут быть непригодны для дальнейшего анализа.

1.5.3 Коррекция среза

В данное время получения объема данных МРТ (обычно 1-3 с), срезы в объеме собираются либо последовательно, либо с чередованием (например, нечетные срезы, за которыми следуют четные срезы). Если относительное время получения каждого среза не принимается во внимание, временные ходы для каждого среза могут существенно отличаться если основная деятельность идентична. Для решения этой проблемы часто используются алгоритмы временной интерполяции (в основном, sinc- интерполяции). Эти алгоритмы используют информацию о соседних слайсах для оценки сигнала, который был бы получен одновременно с стандартным слайсом. Интерполированный момент времени обычно выбирается как $TR/2$, чтобы минимизировать относительные ошибки по каждому TR.

1.5.4 Коррегистрация

Процесс выравнивания структурных и функциональных изображений называется коррегистрацией. Она направлена на выравнивание временных рядов фМРТ со структурным МРТ-изображением высокого разрешения. Поскольку на структурных изображениях размер, форма и бороздчатые структуры головного мозга гораздо более различимы, полезно использовать

информацию из этих изображений для определения области активации и для нормализации функциональных изображений.

1.5.5 Нормализация

Мозг человека отличается по размеру, форме и формированию корковых структур. Чтобы сравнить области активации, мы должны быть в состоянии изучить такую активацию в общей пространственной системе координат. Этот процесс, известный как нормализация, является формой совместной регистрации, которая использует математическое растяжение, сжатие и деформацию, чтобы привести мозг в общую систему координат.

1.5.6 Пространственное сглаживание

Свертывание фМРТ данных с гауссовым ядром называется пространственным сглаживанием. Обычно используется гауссово сглаживающее ядро с полной шириной и половиной максимума высоты. Пространственное сглаживание может увеличить SNR и обеспечить более чистые карты активации, оно делает это за счет пространственного разрешения и возможности связать данную область деятельности с определенной анатомической особенностью. Степень пространственного сглаживания во многом зависит от желаемого применения. Любое уменьшение случайного шума на изображении улучшит способность статистического метода обнаруживать истинные активации. Пространственное сглаживание каждого из изображений улучшает отношение сигнал / шум (SNR), но уменьшает разрешение в каждом изображении, поэтому необходимо найти баланс между улучшением SNR и поддержанием разрешения функционального изображения.

1.6 Связи мозга: основные понятия

Чтобы лучше понять концепцию функциональной связи, необходимо различать функциональную связь и структурную связь.

1.6.1 Структурная связь

Структурная связь определяется как набор физических связей между нейронами. Физические анатомические связи относительно стабильны на коротких временных масштабах (секунды или минуты), однако на больших временных масштабах они подвержены значительным морфологическим изменениям вследствие нейропластичности. Тем не менее, приобретение этих «статических» изображений микроструктуры, лежащей в основе мозга, имеет большое значение в нейронауке и клинических исследованиях. В настоящее время структурная связь исследуется с помощью разных методов. Технический прогресс в МРТ высокого разрешения проложил дорогу для исследования коры головного мозга человека *in vivo* с разрешением до 300 микрон.

Работа Hanh [30], посвященная влиянию диффузии молекул на сигнал магнитного резонанса, стала важной событием в исследованиях ядерного магнитного резонанса. В течение десятилетия Stejskal и Tanner представили градиенты импульсного магнитного поля для измерения диффузии молекул [31]. Позже они смогли включить градиент диффузионного сенсibiliзирующего магнитного поля в МРТ [32]. Это привело к созданию нового метода, который получил широкое применение при анализе микроструктуры головного мозга (диффузионная МРТ).

Диффузионная МРТ основана на измерении случайного броуновского движения молекулы воды в вокселе ткани. В 1994 году Basser предложил простой метод количественной оценки броуновского движения молекул воды с использованием тензорных моделей (ДТ МРТ) [33]. Модель Бессера с одним тензором является наиболее популярной. Дальнейшие исследования по

применению тензорной модели привели к внедрению методов трактографии (ДТТ, Диффузионно-тензорная трактография). Отслеживая путь главного собственного вектора в одном вокселе, исследователи теперь смогли неинвазивно реконструировать различные тракты белого вещества. Однако введенные модели диффузионного тензора имели ограниченное число степеней свободы и предполагали, что функция плотности вероятности была гауссовой.

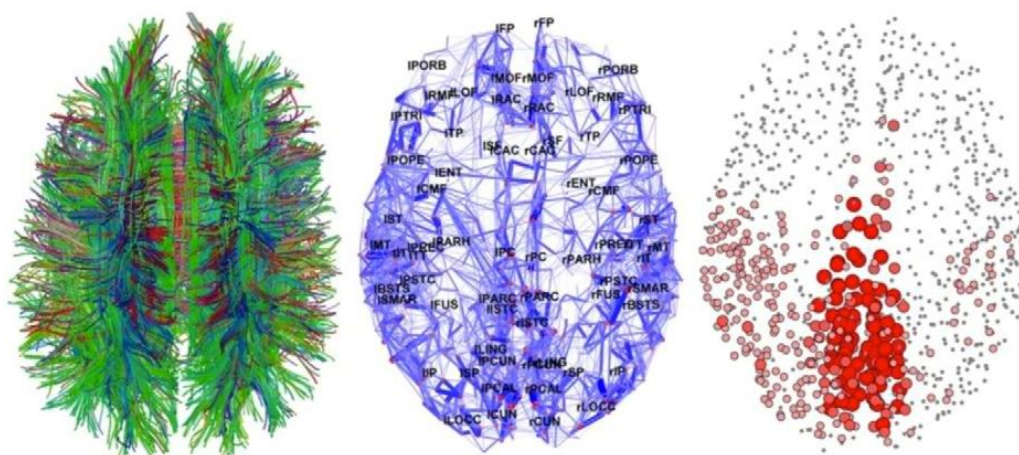


Рисунок 13 – ДТ МРТ(слева), график связности (в центре), функциональная связность (справа) [34]

1.6.2 Функциональная связь

Функциональная связь (ФС) может быть исследована с помощью различных аналитических методов, которые включают электроэнцефалограмму (ЭЭГ), инфракрасную спектроскопию, фМРТ покоя. Извлекая измерения корреляции из временных рядов, можно получить информацию о функциональной связности. Функциональная связность по сути является статистической концепцией [35]. В отличие от анатомической связности, она описывает физические пути обмена информацией, функциональная связность описывает корреляцию пространственно удаленных областей во временной области. Зависимость рассчитывается между всеми элементами системы, независимо от того, связаны ли эти элементы прямыми или косвенными

структурными связями. Функциональная связь зависит главным образом от традиционных методов МРТ, но использует небольшие колебания частоты BOLD для изучения внутренней активности мозга. Функциональные сети, созданные с использованием этого метода, получили название «сети в состоянии покоя». Приблизительно 60-80% метаболического потребления мозга обусловлено внутренней активностью этих сетей.

1.6.3 Взаимосвязь между структурной и функциональной связью

В настоящее время неизвестно, сколько сетей, обнаруженных в покое, состоят из прямых анатомических связей между областями коры. Также непонятно могут ли области, не имеющие прямых анатомических связей, иметь функциональную связь. Участки белого вещества могут рассматриваться как информационные магистрали, которые позволяют осуществлять обмен функциональной информацией между пространственно удаленными областями. В этой ситуации высокая временная корреляция между пространственно удаленными областями должна отражать сильную связь. Временная корреляция между двумя областями подразумевает наличие анатомических связей, которые облегчают передачу информации. Наличие более четкой картины анатомического строения имеет решающее значение для анализа функциональной динамики. Однако структурная связность не дает никакой информации о временной организации обмена информацией между областями. Поэтому важно отметить, что, хотя функциональная связь подразумевает структурную связь, это не означает, что две области связаны напрямую. Например, было показано, что первичная зрительная кора имеет сильные функциональные связи между левым и правым полушариями головного мозга, хотя между этими областями отсутствуют основные связи белого вещества [36].

Наблюдается, что функциональные взаимодействия в поведении всего организма могут оказывать сильное влияние на структурные паттерны

посредством различных механизмов, что показывает, как структурная и функциональная взаимосвязь связаны.

Исследования, в которых использовались методы ЭЭГ для изучения спонтанной активности нейронов, показали сходные корреляции паттернов, проявляющиеся в состоянии фМРТ покоя. Природа спонтанной динамики нейронов является потенциальным индикатором наличия «критического состояния», подобно динамическому режиму, который характеризуется разнообразным набором внутренних состояний нейронов, которые дают ответы на внешние нарушения. Эти непротиворечивые модели активации и деактивации областей мозга во время перехода из задачи и состояния покоя привели к обнаружению состояния режима по умолчанию, так называемый, сеть пассивного режима работы мозга (DMN), которое является непротиворечивым в многочисленных исследованиях rs-fMRI и / или ЭЭГ. [37].

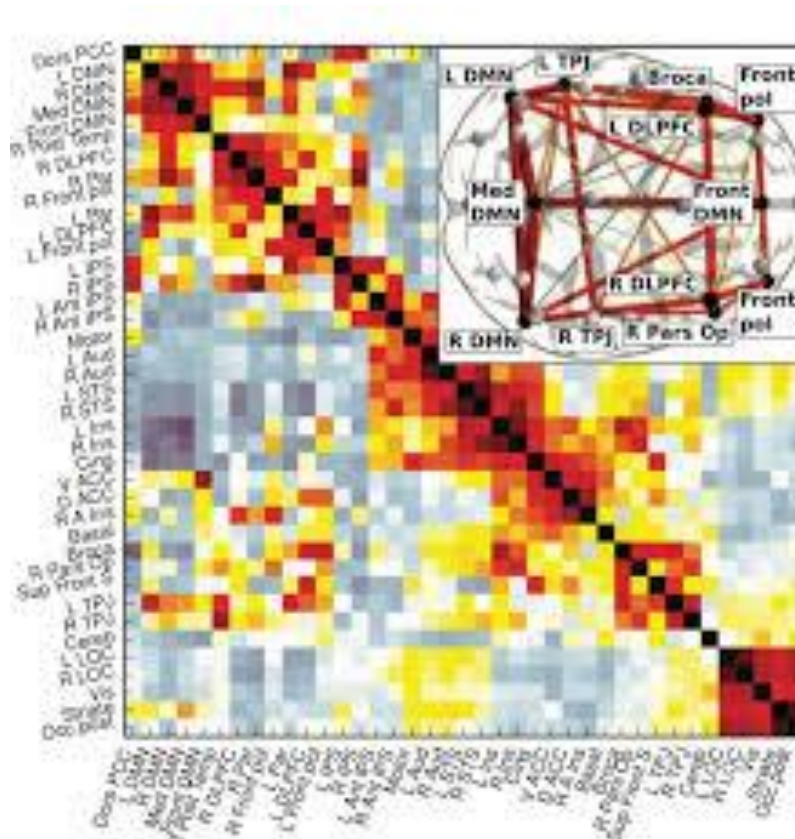


Рисунок 14 – пример матрицы корреляции временных рядов покоя [38]

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Эксперимент был проведен на платформе MATLAB с использованием набора инструментов для генерации синтетических данных. Для проведения виртуального эксперимента мы воспользовались с готовыми данными которые были получены в [40]. Набор данных содержит данные от 9 участников. Каждому из них показали 6 презентаций, по 60 рисунков. Рисунки были представлены в случайном порядке. Во время эксперимента участникам было предложено думать о значении слова, связанного с каждым рисунком, во время просмотра. Рисунки были выбраны из 12 категорий: животные, части тела, здания, части здания, одежда, мебель, насекомые, предметы кухни, предметы, созданные человеком, инструменты, овощи и транспортные средства. Мы использовали программу, которая основана на методе TFA (Topographic Factor Analysis) [39].

2.1 Topographic Factor Analysis

Этот метод предназначен для автоматического обнаружения областей мозга, которые изменяют свою активацию во время эксперимента, и выявления связи между областями мозга.

TFA предполагает, что изображения фМРТ отражают деятельность конечного числа источников, распределенных по всему мозгу (рисунок 15). Интуитивно, источник может отражать определенную структуру мозга или набор близлежащих структур мозга, которые ведут себя аналогично или выполняют аналогичные вычисления во время эксперимента. Каждый источник в TFA формально определяется набором параметров пространственной функции.

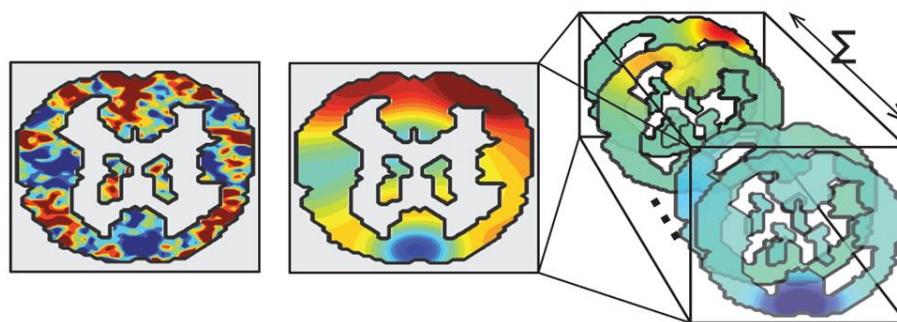


Рисунок 15 – Разложение изображения на взвешенную комбинацию источников [39]

Таким образом, каждый источник может быть указан с использованием центра и ширины. При таком определении источники, которые TFA находит, будут выглядеть «сферическими», что означает, что они уменьшают свою активацию с увеличением расстояния от центра источника.

2.2 Сравнение реконструированных изображений

В ходе эксперимента была поставлена задача, сравнить реконструированные изображения при разных количествах зон активаций. Для начала было сгенерировано исходное изображение без применения TFA (рисунок 16). Чтобы сравнить реконструированные изображения мы сгенерировали изображения с определенными зонами активации (10, 30, 60, 80, 100).

Чтобы создать восстановленное изображение, мы вычислили исходные центры, ширины и веса, которым была назначена наибольшая вероятность после применения TFA к данным. Полученные изображения, выглядят качественно и аналогично соответствующему исходному изображению (рисунок 16), что указывает на то, что процедура вывода приблизилась к разумному локальному оптимуму. Сравнение изображений визуально показывает, что реконструкция сохранила информацию низкой

пространственной частоты, но не информацию высокой частоты, в исходном изображении. Способность TFA вписывать информацию с высокой пространственной частотой в данный набор данных ограничена формой источников и количеством источников, которые мы хотим разместить (Рисунок 22).

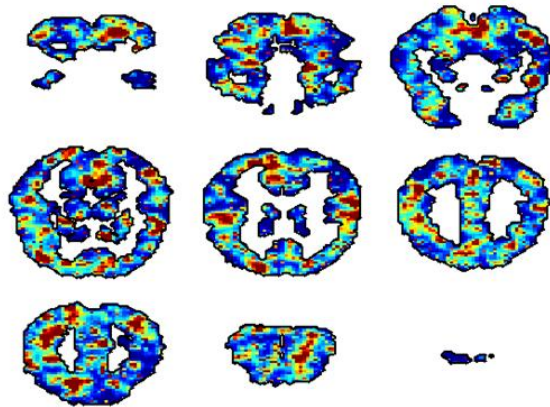


Рисунок 16 – Исходное изображение. Набор корональных срезов

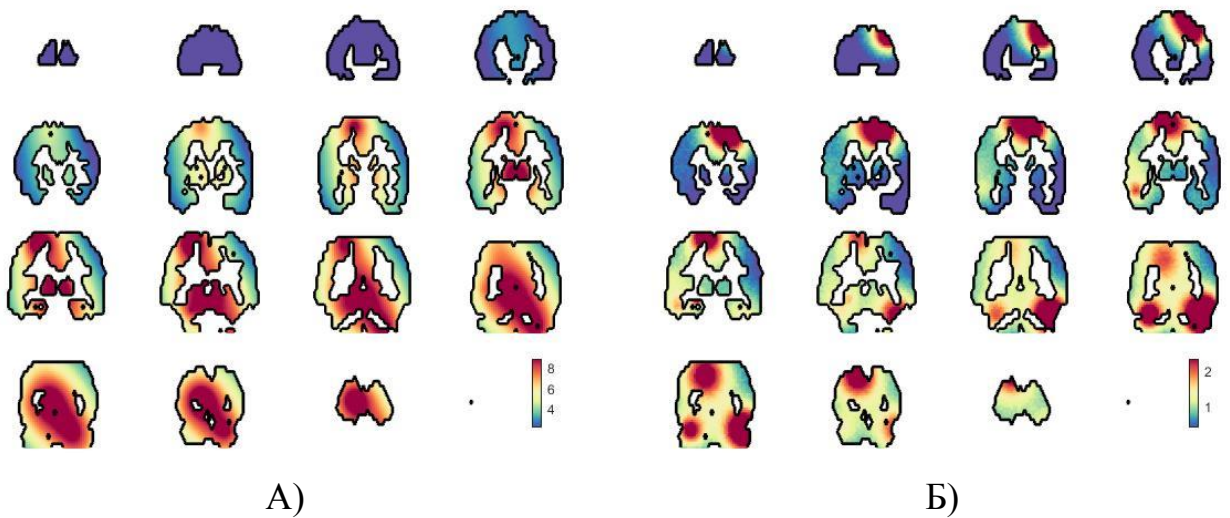


Рисунок 18 – Реконструированное изображение с использованием $K=10$ источников А) 2D изображение с высоким SNR, Б) 2D изображение с низким SNR

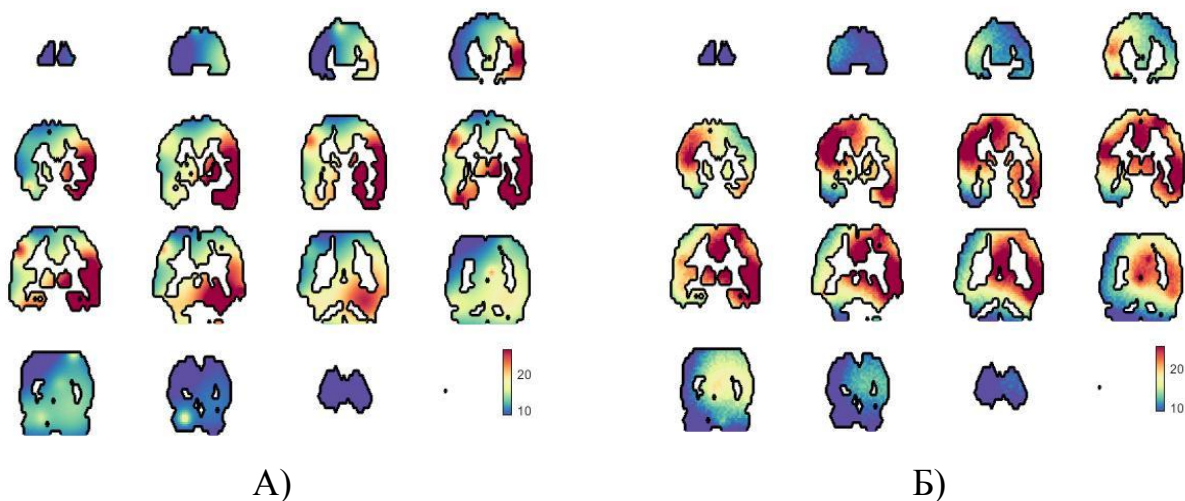


Рисунок 18 – Реконструированное изображение с использованием $K=30$ источников А) 2D изображение с высоким SNR
 Б) 2D изображение с низким SNR

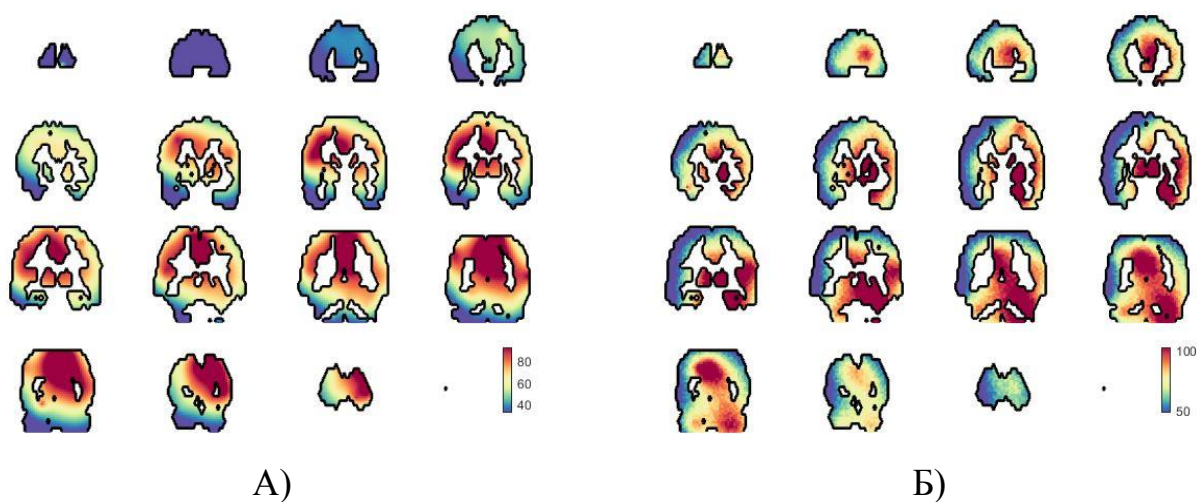


Рисунок 19 – Реконструированное изображение с использованием $K=60$ источников А) 2D изображение с высоким SNR
 Б) 2D изображение с низким SNR

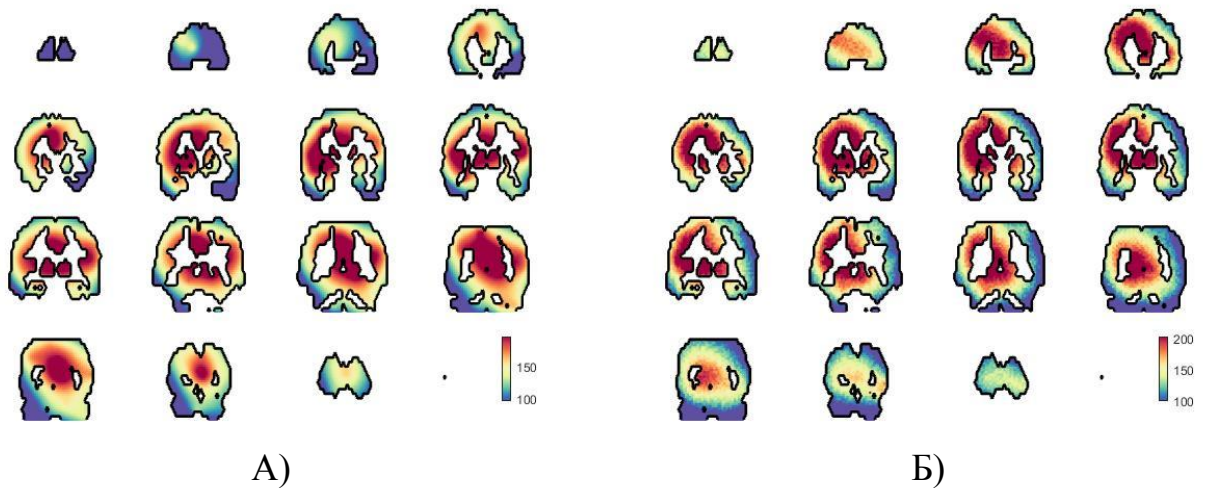


Рисунок 20 – Реконструированное изображение с использованием $K=80$ источников А) 2D изображение с высоким SNR
 Б) 2D изображение с низким SNR

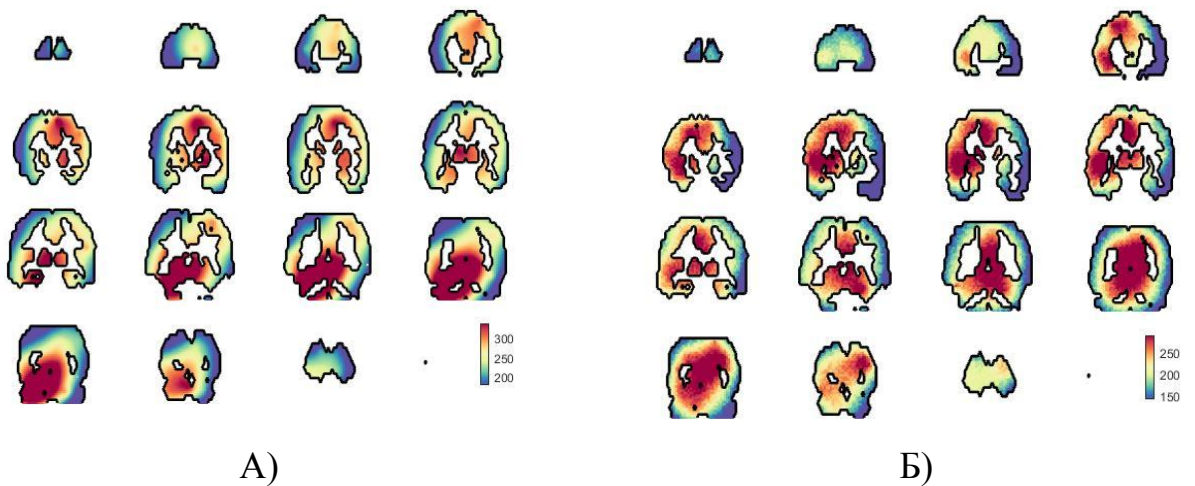


Рисунок 21 – Реконструированное изображение с использованием $K=100$ источников А) 2D изображение с высоким SNR
 Б) 2D изображение с низким SNR

Наглядный пример соответствующей реконструкции TFA с использованием указанного количества источников показана на рисунке 22

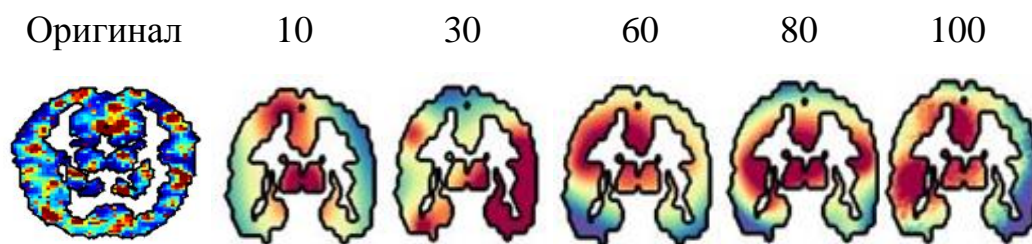


Рисунок 22 – Образцы реконструкций с использованием разного количества источников

Анализируя эти изображения можно сказать, что при изменении количество источников, реконструкция ТФА меняется.

2.3 Влияние отношения сигнал/шум на зоны активации

В фМРТ отношение сигнал/шум является одним из основных факторов влияния на полученный результат. Чтобы понять, как поведут себя зоны активации после изменения SNR, мы сгенерировали изображения с разными отношениями сигнал/шум. Чтобы упростить наблюдение, мы выбрали только один источник активации (рисунок 23)

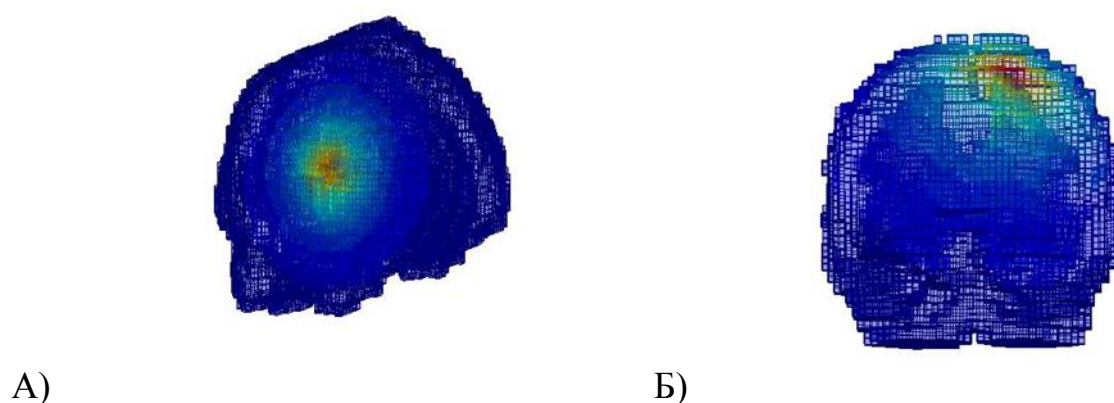


Рисунок 23 – А) 3D изображение с высоким SNR

Б) 3D изображение с низким SNR

На рисунке 23(а) мы видим, что граница зоны активации четко виден и сам сигнал достаточно сильный. А на рисунке 23(б) видим, что в центре источника активация сильная, но площадь зоны активации маленькая. Это также можно увидеть в 2D изображении (рисунок 24).

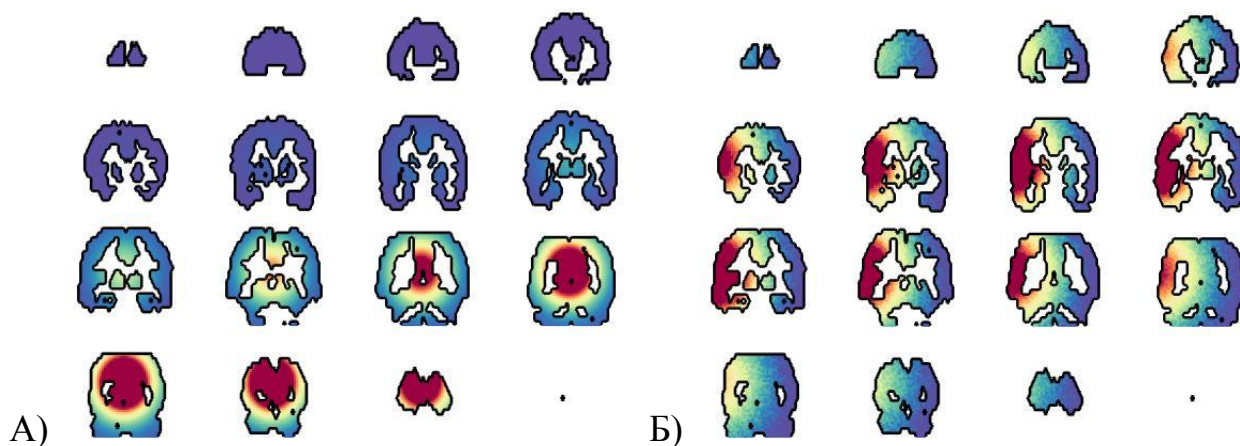


Рисунок 24 – А) 2D изображение с высоким SNR

Б) 2D изображение с низким SNR

Анализируя эти изображения можно сказать, что SNR достаточно сильно влияет на зоны активации. Это может привести к неправильному анализу данных и дать недостоверную информацию при обработке данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по полученным данным можно сказать, что с помощью моделирования можно проводить виртуальные эксперименты фМРТ, также анализировать некоторые влияющие факторы на эксперимент, не проводя реальные эксперименты с пациентами.

Сделали сравнение реконструированных изображений. Было установлено, что TFA раскрывает расположение и размеры источников мозговой активности, которые лежат в основе набора данных фМРТ, а также взаимодействия между этими источниками. А также рассмотрели, как влияет отношение сигнал/шум на зоны активации.

Был создан инструмент виртуального моделирования фМРТ для последующей отладки цепочки обработки и анализа результатов фМРТ измерений.

Поставленная цель выполнена и анализ из полученных результатов проделан.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Аралбаев, З.Ф Выявление проводящих путей и функциональных связей методом фМРТ / З.Ф Аралбаев // Сборник тезисов итоговой научно образовательной конференции студентов КФУ. – Казань: Изд-во Казанского университета, 2020. [В печати]
2. Аралбаев, З.Ф Выявление проводящих путей и функциональных связей методом фМРТ / З.Ф Аралбаев // Сборник статей II Международной научно-практической конференции. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2020. – Вып. 2, ч. Ч. 1. – С.110–112

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bloch, F. Nuclear induction [Text]/ Hansen, W. Packard M // Phys Rev. – 1946. – V. 69. – P. 125 – 127.
2. Matsuzaka, Y. A Motor Area Rostral to the Supplementary Motor Area (Presupplementary Motor Area) in the Monkey: Neuronal Activity During a Learned Motor Task [Text]/ Aizawa, H. Tanji, J // Neurophysiol. – 1992. – V. 68. – P. 653-662.
3. Friston, K. Movement-Related Effects in fMRI Time-Series [Text]/ S. Williams, R. Howard, R. Frackowiak, R. Turner. // Magn. Reson. Med. – 1996. – V. 35. – P. 346-355.
4. Hawkes, R.C. Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the brain: a preliminary clinical assessment with demonstration of pathology [Text] / G.N. Holland, W.S. Moore, B.S. Worthington // J Comput Assist Tomogr. – 1980. –V. 4(5). – P. 577–586.
5. Ринк, П.А. Магнитный резонанс в медицине. Основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу [Текст]/ П.А. Ринк//Пер. Э.И. Федина. – Oxford: Blackwell Scientific Publications. –1995. – С. 247.
6. Westbrook, C. 4th edition [Текст] / Roth C.K., Talbot J. // Inc.; London. – 2011. – MRI in Practice.
7. Блинк, Э. Основы магнитно-резонансной томографии: Физика [Текст]/ Э. Блинк // Переведено на русский язык Макаровой Екатериной – 2000. – С. 76.
8. Хорнак, П. Основы МРТ [Текст] / Джозеф П. // URL: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-12/chap-12-r.htm#12.1> (дата обращения: 25.04.2020).
9. Mansfield, P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes [Text] / P. Mansfield // Journal of Physics C: Solid State Physics. - 1977. - V.10. – P. 55–58.
10. Feinberg, D.A. Multiplexed Echo Planar Imaging for Sub-Second Whole Brain FMRI and Fast Diffusion Imaging [Text] / D.A. Feinberg, et al. // PLoS ONE. – 2010. – V. 5. – P. 15710.

11. Moeller, S. Multiband multislice GE-EPI at 7 Tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI [Text] / S. Moeller, et al. // *Magnetic Resonance Medicine*. – 2010. – V. 63. – P. 1144–1153.

12. Frederico, A.C. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain [Text] / R.B. Carvalho, L.T. Grinberg, J.M. Farfel, E.L. Renata. // *The Journal of Comparative Neurology*. – 2009. – V. 513(5). – P. 532–541.

13. Ogawa, S. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging [Text] / D.W. Tank, R. Menon, J.M. Ellermann, S.G. Kim, H. Merkle, K. Ugurbil // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1992. – V. 89. – P. 5951–5955.

14. Kwong, K.K. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation [Text] / J.W. Belliveau, D.A. Chesler, I.E. Goldberg, R.M. Weisskoff, B.P. Poncelet, D.N. Kennedy, B.E. Hoppel, M.S. Cohen, R. Turner // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1992. – V. 89. – P. 5675–5679.

15. John, A. Functional Magnetic Resonance Imaging [Text] / G.D. Sexton, Zhihao Li, B. Christopher, P. Glielmi, P. Xiaoping // *The book of Neural Engineering*. – 2013. P. 26.

16. Fox, P.T. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity [Text] / M.E. Raichle, M.A. Mintun, C. Dence // *Science*. – 1988. – V. 241. – P. 462–464.

17. Hoge, R.D. Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption the deoxyhemoglobin dilution model. [Text] / J. Atkinson, B. Gill, G.R. Crelier, S. Marrett, G.B. Pike // *Magn Reson Med*. – 1989. – V. 42(5). – P. 849–863.

18. Lu, H. Functional magnetic resonance imaging based on changes in vascular space occupancy [Text] / X. Golay, J.J Pekar, Z. Van // *Magn Reson Med*. – 2003. – V. 50(2). – P. 263–274.

19. Bernheim, R.A. Temperature dependence of proton relaxation times in aqueous solutions of paramagnetic ions [Text] / T.H. Brown, H.S. Gutowsky, D.E. Woessner // *Journal of Chemical Physics*. – 1959. – V. 30. – P. 950–956.
20. Shen, T. Monocrystalline iron oxide nanocompounds (MION): physicochemical properties [Text] / R. Weissleder, M. Papisov, A. Bogdanov, T.J. Brady // *Magn Reson Med*. – 1993. – V. 29. – P. 599-604.
21. Andrea, S, *The R Journal* // 2014. – V6(2). – P. 5–15.
22. Friston, K.J, Movement-related effects in fMRI time-series [Text] / S. Williams, R. Howard, R.S. Frackowiak, R. Turner // *Magn Reson Med*. – 1996. – V. 35(3). – P. 346–55.
23. Friston, K.J. Nonlinear event-related responses in fMRI [Text] / O. Josephs, G. Rees, R. Turner // *Magn Reson Med*. – 1998. – V. 39(1). – P. 41–52.
24. Van De Moortele, P.F. Respiration-induced B0 fluctuations and their spatial distribution in the human brain at 7 Tesla [Text] / J. Pfeuffer, G.H. Glover, K. Ugurbil, X. Hu // *Magn Reson Med*. – 2002. – V. 47. – P. 888–895.
25. Jezzard, P. Sources of distortion in functional MRI data [Text] / S. Clare // *Hum Brain Mapp*. – 1999. – V. 8. – P. 80–85.
26. Hutton, C. Image distortion correction in fMRI: a quantitative evaluation [Text] / A. Bork, O. Josephs, R. Deichmann, J. Ashburner, R. Turner // *Neuroimage*. – 2002. – V. 16. – P. 217–240.
27. Huettel, S.A. *Functional Magnetic Resonance Imaging* [Text] / A.W Song, G. McCarthy // Sunderland. – 2004.
28. Menon, R.S. Post-acquisition suppression of large-vessel BOLD signals in highresolution fMRI [Text] / *Magn Reson Med*. – 2002. – V. 47(1). – P. 1–9.
29. Rowe, D. Modeling both the magnitude and phase of complex-valued fMRI data [Text] / *Neuroimage*. – 2005. – V. 25(4). – P. 1310–1324.
30. Hahn, E.L. Nuclear Induction Due to Free Larmor Precession [Text] / *Phys. Rev.* – 1950. – V. 80. – P. 580-594.

31. Stejskal, E.O. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient [Text] / J.E. Tanner // The Journal of Chemical Physics. – 1965. – V. 42. – P. 288-292.
32. Le Bihan, D. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders [Text] / E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, M. Laval-Jeantet // Radiology. – 1986. – V. 161. – P. 401–407.
33. Basser, P.J. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging [Text] / J. Mattiello, D. LeBihan // J Biophys. – 1994. – V. 66. – P. 259-267.
34. Hagmann, P. Mapping the structural core of human cerebral cortex [Text] / L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C.J. Honey, V.J. Wedeen, O. Sporns // PLoS Biology. – 2008. – V. 6(7). – P. 159.
35. Friston, K.J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis [Text] / Hum. Brain Mapp. – 1994. – V. 2. – P. 56-78.
36. Damoiseaux, J.S. Consistent resting-state networks across healthy subjects [Text] / S.A. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C.J. Stam, S.M. Smith // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2006. – V. 103. – P. 13848-13853.
- 37 Andrews-Hanna, J.R. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network [Text] / J.S. Reidler, J. Sepulcre, R. Poulin, R.L. Buckner // Neuron. – 2010. – V. 65. – P. 550-562.
38. Varoquaux, G. Learning and comparing functional connectomes across subjects [Text] / R. Cameron Craddock // NeuroImage. - 2013. - V. 80. – P.405-415.
39. Manning, J.R. Topographic Factor Analysis: A Bayesian Model for Inferring Brain Networks from Neural Data [Text] / R. Ranganath, K.A. Norman // Blei DM PLoS ONE. – 2014. – V. 9(5). – P. 4914.
40. Mitchell, T. Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns [Text] / S. Shinkareva, A. Carlson, K. Chang, V. Malave // Science. – 2008. – V. 320. – P. 1191.