

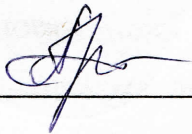
Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Казанский (приволжский) федеральный университет

Институт физики
Направление: 03.03.02 – Физика
Медицинская физика

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(Бакалаврская работа)

Функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга в
состоянии покоя

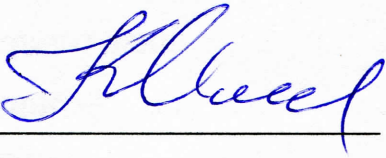
Работа завершена:

"19" июня 2019 г.  (Арюкова Л.Р.)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель

Д.ф.-м.н., профессор

"19" июня 2019 г.  (Ильясов К.А.)

Заведующий кафедрой медицинской физики

Д.х.н., профессор

"19" июня 2019 г.  (Аганов А.В.)

Казань – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
Глава 1 Литературный обзор	5
1.1 Основные принципы функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя	5
1.2 Методы проведения эксперимента	8
1.2.1 Структура эксперимента	8
1.2.2 Получение и подготовка данных к обработке	9
1.2.2.1 Эхо-планарная последовательность.....	11
1.2.3 Предварительная обработка данных.....	12
1.2.4 Анализ данных	15
1.2.4.1 Методы анализа данных: метод главных компонент (РСА) и метод независимых компонент (ICA)	15
1.2.4.2 Функциональная связность.....	18
1.3 Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя	21
Глава 2 Экспериментальная часть	22
2.1 Преобразование матрицы данных.....	22
2.2 Метод главных компонент.....	27
2.3 Анализ данных фМРТп	31
2.4 Проверка достоверности анализа данных фМРТп методом модуляция сигнала	38
Заключение	41
Благодарности	42
Список публикаций	43
Список используемой литературы	44
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	47

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МРТ – магнитно-резонансная томография

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

фМРТп – 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

TE (Time echo) – время эхо

TR (Repetition time) – время повторений

PCA (Principal component analysis) – анализ главных компонент

ICA (Independent component analysis) – анализ независимых компонент

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно несколько различных методов визуализации в медицине, которые способствуют изучению физиологии внутренних органов человека, например, головного мозга. Интерес исследователей привлекают физиологические изменения головного мозга, которые возникают вследствие активации нейронов.

Следует отметить, что все эти методы отражают поведение целых групп нейронов, а не рассматривают один отдельный нейрон. В частности, функциональная магнитно-резонансная томография предоставляет исследователям информацию об изменении потока крови, сопровождаемый нейрональной активностью.

Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя предоставляет нам доступ к исследованию головного мозга. Вследствие чего было получено много новой информации о внутренней работе головного мозга и значительно расширились возможности ранней диагностики различных заболеваний.

Целью данной работы было изучить, смоделировать на практике алгоритмы анализа данных функциональной МР-томографии покоя (фМРТп) и применить их к анализу экспериментальных данных фМРТп.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Основные принципы функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя имеет ту же фундаментальную базу, что и стандартная функциональная магнитно-резонансная томография. Основное отличие – внешнее возбуждение, точнее его отсутствие в экспериментах для фМРТп.

Функциональная магнитно-резонансная томография чаще всего выполняется с использованием BOLD-контраста [1] для изучения локальных изменений концентрации дезоксигемоглобина в головном мозге. Преимущество BOLD-визуализации заключается в разнице между оксигенированным и дезоксигенированным гемоглобином. Каждое из этих состояний создает свое локальное магнитное поле, так как окси- и дезоксигенированный гемоглобин имеют диамагнитные и парамагнитные свойства соответственно. Благодаря парамагнетизму дезоксигемоглобин подавляет сигнал МР, а оксигемоглобин – нет.

Во время постановки задачи некоторая область головного мозга пациента начинает проявлять активность – именно в эту область поставляется большой поток оксигенированной крови и, как следствие, изменяется локальная магнитная восприимчивость и измеренный магнитно-резонансный сигнал [2]. Таким образом, серия изображений фМРТ может использоваться для изучения и определения участков активации серого вещества головного мозга.

Активация нейронов, или гемодинамический ответ, так же называется функцией гемодинамического ответа (HRF) [3]. На рисунке 1 представлена стандартная форма HRF.

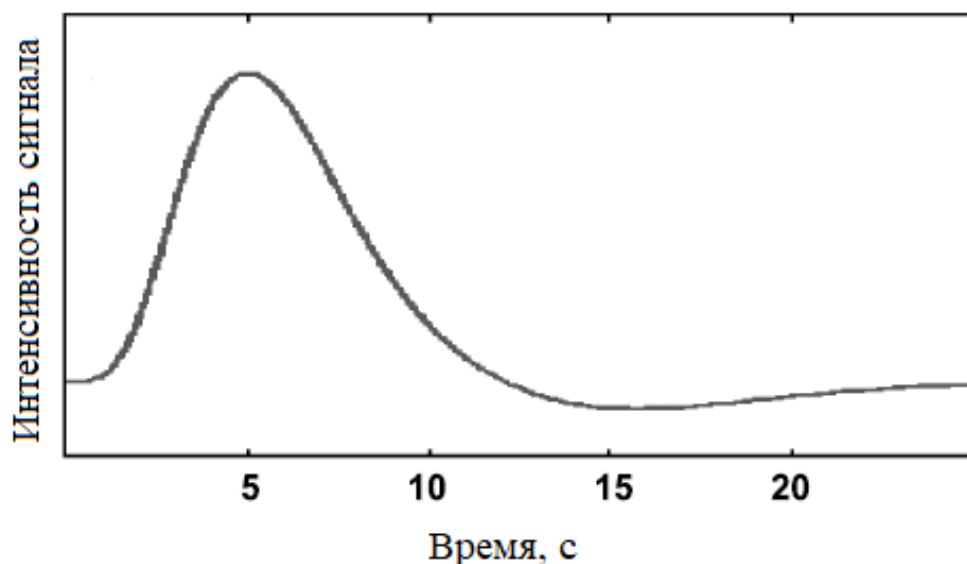


Рисунок 1 – функция гемодинамического ответа [2]

Участок серого вещества головного мозга, который проявляет активность, требует большой объем насыщенной кислородом крови [3]. Так как фактическое потребление кислорода гораздо меньше, чем поступающий поток, то концентрация дезоксигемоглобина снижается и, как следствие, МР-сигнал увеличивается. Сигнал начинает увеличиваться примерно через 2 секунды с момента начала нейронной активности и достигает максимума через 5–8 секунд [4]. По достижении своего максимального значения BOLD-сигнал уменьшается до минимального своего значения. Время жизни этого состояния приблизительно 10 секунд. Данное явление называется постстимульный выброс. Он обусловлен тем, что скорость потока крови уменьшается быстрее, чем объем крови, что позволяет увеличить концентрацию дезоксигемоглобина в ранее активных областях мозга. В некоторых исследованиях было зафиксировано снижение уровня оксигенации крови в течении времени, непосредственно следующее за нейронной активацией, что привело к минимизации BOLD-сигнала в первые 1-2 секунды после активации. Это явление называется начальным отрицательным BOLD-ответом или отрицательным падением [5].

Стоит отметить, что в последнее время всё больше внимания уделяется фМРТ в состоянии покоя (фМРТп). Принцип действия этого метода визуализации остается таким же, как и при классической фМРТ. Отличие состоит в том, что при проведении фМРТп отсутствуют различного рода задания или воздействия по отношению к пациенту. Во время проведения измерений исследователи предлагают пациенту не думать ни о чем конкретном и максимально расслабиться.

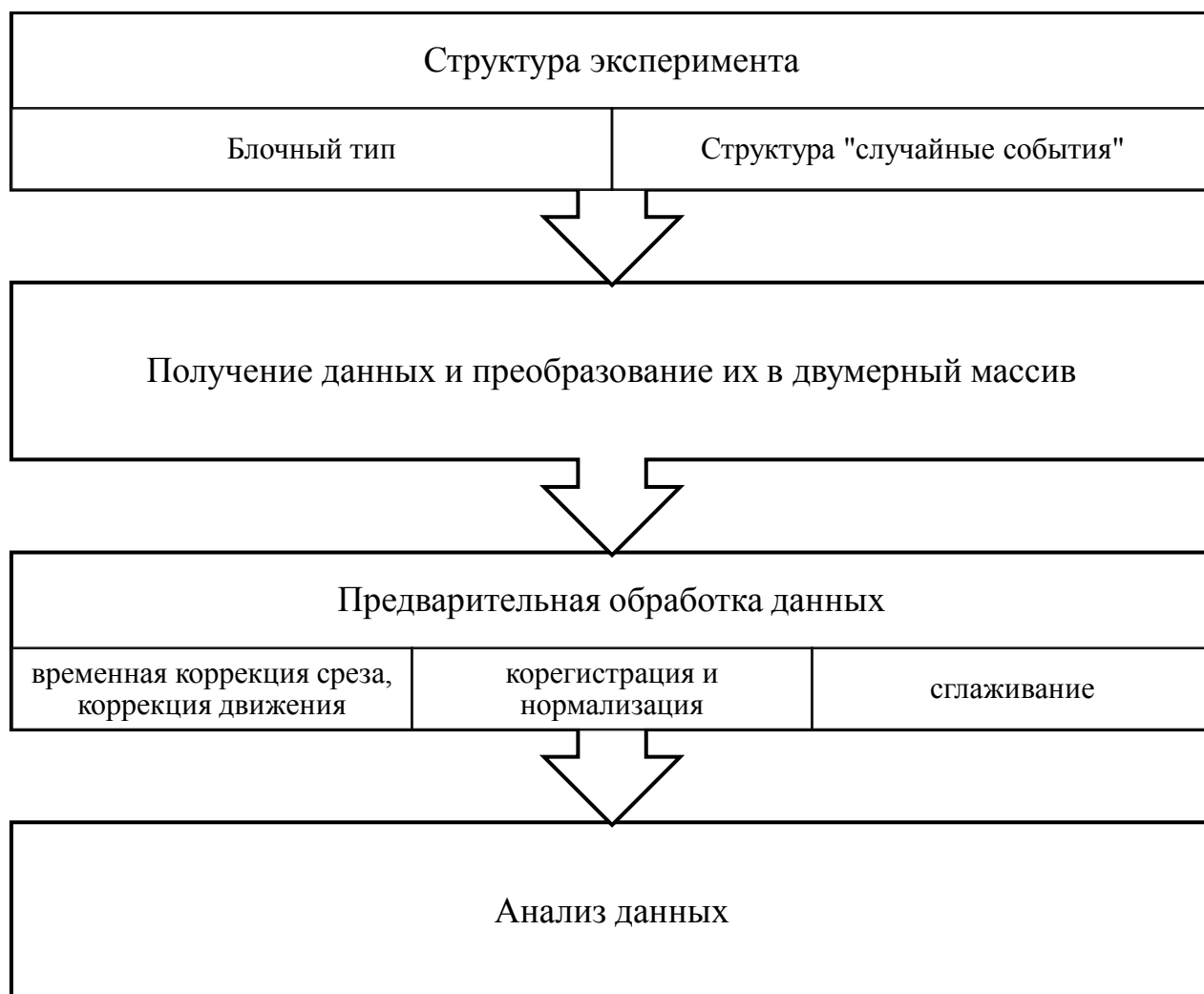
Бхарат Бисвал первым сумел показать, что коэффициенты корреляции BOLD-сигналов участков головного мозга в состоянии покоя достаточно велики (≈ 1) [6].

Посредством обработки полученных временных последовательностей вычисляют коэффициент корреляции временных и частотных характеристик между всеми имеющимися вокселями. Следует отметить, что при анализе сигнала фМРТп интерес представляют только колебания в промежутке 0,01–0,1 Гц, то есть только низкочастотные [7].

Таким образом, фМРТп применяется в основном для построения функциональных карт активации серого вещества головного мозга на основе измерения уровня корреляции между временными последовательностями фМРТп.

1.2 Методы проведения эксперимента

Последовательность действий при исследовании головного мозга методом фМРТп представлена ниже. В последующих разделах каждый шаг будет обсуждаться подробнее [2].



Блок-схема 1 – Этапы стандартного фМРТп эксперимента

1.2.1 Структура эксперимента

Определяет последовательность действий (заданий для испытуемого), их длительность в процессе эксперимента.

➤ Блочный тип.

Блочный тип предполагает различные условия эксперимента, которые разделяются на длительные временные интервалы или блоки. Применяют данный тип эксперимента для более легкого определения зон активации: в отдельном блоке отдельная задача, отдельные умственные процессы.

➤ Структура «случайные события»

В отличие от блочного типа, данная структура эксперимента отличается тем, что стимулы, то есть задачи, случайно разделены во времени. К коротким дискретным задачам могут относиться, например, кратковременные световые лучи.

Структура «случайные события» позволяет оценить ключевые характеристики HRF (начало и ширина). Они необходимы для того, чтобы сделать вывод о времени активации, активации перекрестных условий и о продолжительности активности.

Из недостатков можно выделить низкую эффективность обнаружения активации в сравнении с блочной конструкцией [2].

1.2.2 Получение и подготовка данных к обработке

Для получения серии магнитно-резонансных изображений пациента помещают в постоянное магнитное поле, напряженностью 1,5–7,0 Тесла [8]. Далее применяют импульсную последовательность. На сегодняшний день известно порядка нескольких десятков ИП. Они отличаются последовательностью возбуждающих и рефокусирующих импульсов, а также временем TE и TR. Очень важной характеристикой импульсной последовательности является быстроедействие: чем быстрее будут получены МР изображения, тем комфортнее будет пациенту.

Градиентное эхо – одна из импульсных последовательностей, используемых для получения МРТ изображений. На рисунке 2 приведена схема последовательности РЧ импульсов.

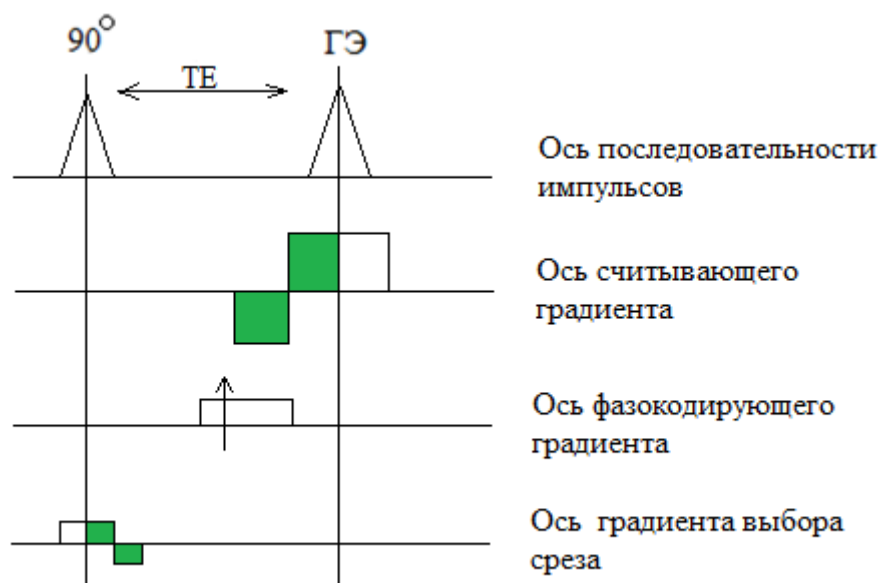


Рисунок 2 – Последовательность градиентное эхо

Чтобы реализовать данную последовательность в первую очередь подается 90-градусный частотоселективный радиочастотный импульс. Он прикладывается в присутствии градиентов магнитного поля. Считывающий и фазокодирующий градиенты отвечают за формирование двумерной матрицы кодирования частот по заданному направлению. В свою очередь с применением градиента выбора среза мы имеем возможность получить данные конкретного среза, либо всего объема исследуемого объекта.

Время съемки, TR и TE определяется временем релаксации. Так, различают T1- и T2-взвешенные изображения.

Для времени спин-решеточной релаксации(T1) характерны следующие параметры TR = 300 – 600 мс и TE = 10-15мс, в то время как для спин-спиновой эти же параметры соответственно 2000-6000 мс и 100-150 мс [9]. Приведённые значения TR и TE характерны для томографа с полем

напряженностью в 3 Тл. Дополнительно можно отметить, что заполненные жидкостью пространства в организме на T1-взвешанном изображении выглядят тёмными, а на T2 светлыми.

Матрица кодирования частот вдоль градиентов называется k-пространство. Другими словами, это «сырые» данные МРТ из которых, посредством Фурье-преобразования, мы получаем МР изображения.

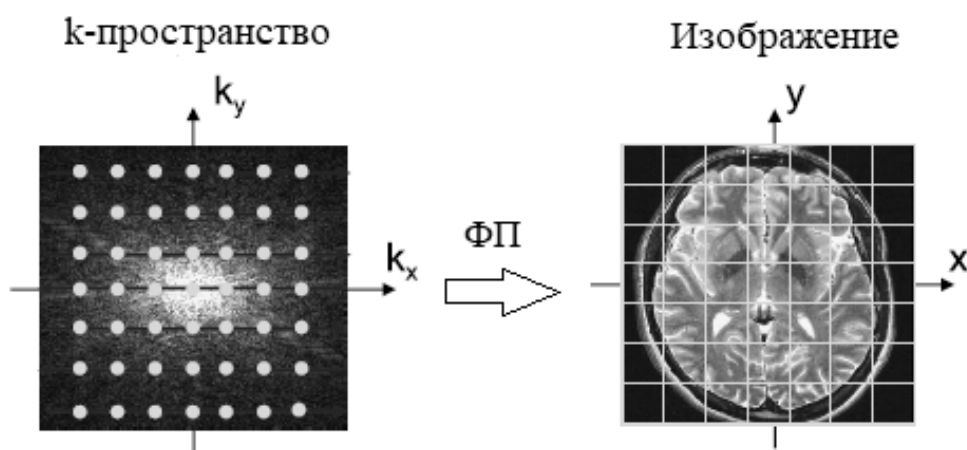


Рисунок 3 – Преобразование k-пространства в изображение [2]

1.2.2.1 Эхо-планарная последовательность

Импульсные последовательности для фМРТ, такие как градиентное эхо или спин-эхо, давно отошли на второй план. Основной причиной можно считать медленное получение изображений. На смену им пришли быстрые последовательности, которые способны выдать целую серию изображений за промежуток времени период TR. Одной из таких импульсных последовательностей является эхо-планарная последовательность (EPI).

На рисунке 4 представлена временная диаграмма эхо-планарной последовательности [10].

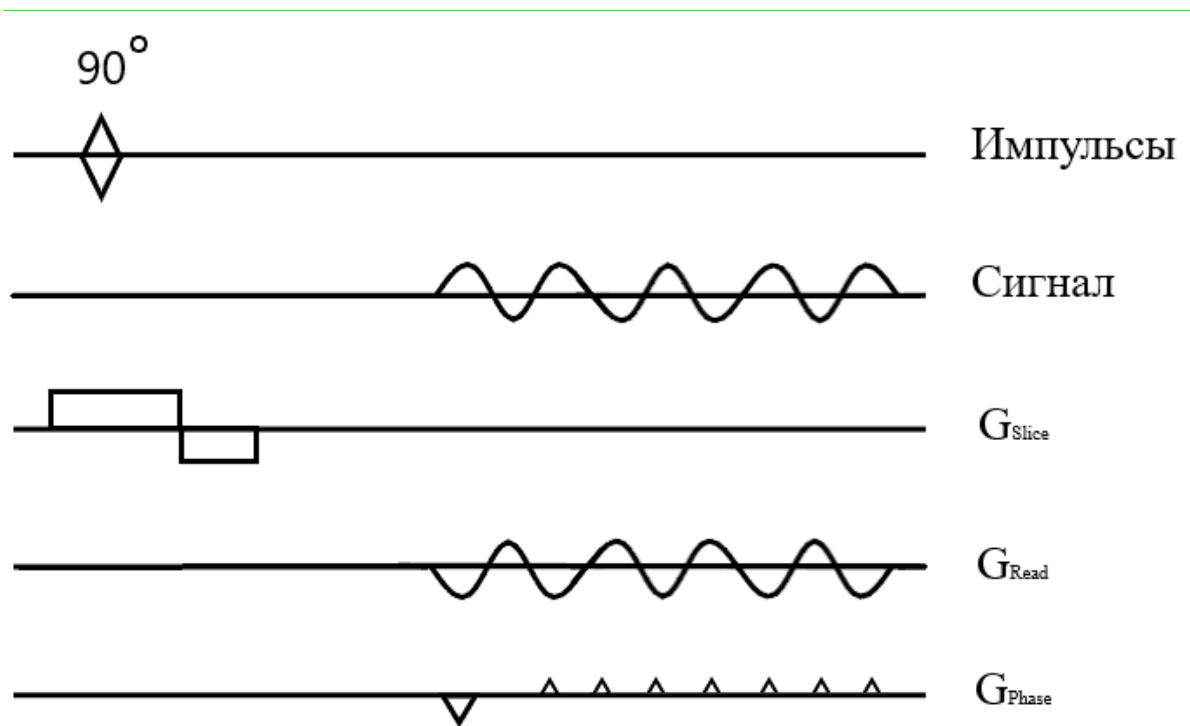


Рисунок 4 – Диаграмма эхо-планарной последовательности

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» [11].

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 [12, 13].

1.2.3 Предварительная обработка данных

Предварительная обработка данных необходима для того, чтобы минимизировать влияние физиологических шумов и других артефактов [2].

Её делают по причине того, что каждый воксел, для любого испытуемого, расположен в одном и том же анатомическом регионе. В

«сырых» данных, без предварительной обработки, воксели могут быть смещены, относительно их фиксированного анатомического положения. В следствие даже незначительного такого смещения полученный статистический анализ будет недействительным.

Основными этапами предварительной обработкой fMRI, являются А) временная коррекция среза, В) коррекция движения, С) корегистрация и нормализация, D) сглаживание [14].

Ниже каждый шаг обсуждается подробно.

А. Временная коррекция среза

Необходима для того, чтобы сдвинуть воксели, относящиеся к «одной и той же» области мозга. Данный шаг необходим по причине того, что изображение снимают не со всего объема мозга сразу, а по срезам. Данную коррекцию можно сделать либо с помощью интерполяции, либо с помощью теоремы Фурье-сдвига.

В. Коррекция движения

Даже незначительное движение пациента головой в ходе эксперимента, становится основным источником погрешностей, если данные правильно не обработать. В момент движения сигнал от конкретного вокселя будет зашумлен сигналом от соседних вокселей, и полученные данные, скорее всего, окажутся бесполезными.

Первым шагом в исправлении движения является сопоставление полученного изображения некоторому эталонному. Изображения может быть сдвинуто в плоскости хуз или повернуто. Обычно процесс сопоставления выполняется путем минимизации некоторой оценочной функции (например, суммы квадратов различий), которая оценивает сходство двух изображений.

С. Корегистрация и нормализация

Функциональные данные фМРТп обычно отличается низким пространственным разрешением, вследствие чего мы наблюдаем относительно мало анатомических областей. Поэтому, как правило, сопоставляют экспериментальные данные с эталонными структурными МР-изображениями высокого разрешения.

а. Корегистрацией называется процесс выравнивания структурных и функциональных изображений.

б. Нормализация сопоставляет каждый участок со стандартным «непатологическим мозгом». Для этого обычно используют линейные преобразования для соответствия локальным функциям. Точки исходного изображения отображаются в точки некоторого целевого.

Д. Сглаживание

Сглаживание представляет собой свертывание функциональных изображений с гауссовым ядром, часто описываемое полной шириной ядра на половине его максимальной высоты (FWHM). Общие значения для ширины ядра варьируются от 4 до 12 мм FWHM.

Выделяют ряд причин, наличие которых предполагает применение сглаживания данных фМРТп.

Во-первых, это может способствовать улучшению корегистрации между субъектами и преодолеть ограничения в пространственной нормализации, размывая любые остаточные анатомические различия.

Во-вторых, если пространственная протяженность интересующей области больше, чем пространственное разрешение, сглаживание может уменьшить случайный шум в отдельных вокселях и увеличить отношение сигнал / шум в пределах региона.

Процесс пространственного сглаживания изображения эквивалентен применению фильтра нижних частот к выборочным данным k -пространства перед реконструкцией. Это означает, что большая часть полученных данных отбрасывается как побочный продукт сглаживания, жертвуя временным разрешением.

Некоторая программа «отбрасывания» была разработана для получения изображений при желаемом конечном функциональном разрешении. Это позволяет значительно быстрее получать изображения, поскольку время не расходуется на получение информации, которая будет отброшена в последующем анализе.

После предварительной обработки данные готовы для анализа. Широко распространенные методы на сегодняшний день – это метод региональной гомогенности (ReHo), главных компонент (PCA) и независимых компонент (ICA).

1.2.4 Анализ данных

Выделяют следующие задачи для анализа данных фМРТп: локализация областей серого вещества головного мозга, которые проявляют активность после определенной задачи, определение матрицы функциональной связности областей серого вещества головного мозга, которые соответствуют заранее известным функциям головного мозга и предсказания о психологических или болезненных состояниях.

1.2.4.1 Методы анализа данных: метод главных компонент (PCA) и метод независимых компонент (ICA)

Метод главных компонент – это техника обработки сигналов, которая позволяет сокращать данные [15]. Большие объемы многомерных данных сводятся к компонентам, каждая из которых сохраняет определенную часть

изменений исходных данных в порядке убывания. Другими словами, идентифицируются первые компоненты, которые содержат большую часть всех изменений набора данных, а последующие компоненты содержат в себе все меньше и меньше изменчивости, пока не она вовсе не сведется к нулю. Этот итеративный подход создает ортогональные, по отношению друг к другу, компоненты.

Используя метод анализа основных компонент, мы находим направления во всем объеме данных с наибольшим разбросом, т.е. собственные векторы, соответствующие наибольшим собственным значениям ковариационной матрицы, и проецировать данные на эти направления. Собственные векторы и называются главными компонентами.

Анализ главных компонент и анализ независимых компонент включают в себя разложение $T \times N$ матрицы данных Y на набор пространственных и временных компонентов в соответствии с некоторыми критериями.

РСА позволяет определять пространственные структуры, которые учитывают наибольшую степень изменений во временном ряду изображений. Для этого находят разложение по сингулярным значениям матрицы:

$$Y = USV^T, \quad (1)$$

где U – унитарная матрица размерности $T \times T$;

S – диагональная матрица с неотрицательными элементами размерности $T \times N$;

V – унитарная матрица размерностью $N \times N$.

Столбцы матрицы V содержат веса вокселей, необходимые для создания каждого компонента в матрице U . Столбцы матрицы U представляют собой взвешенную сумму временных рядов от разных вокселей. Таким образом, V представляет собой пространственные компоненты данных фМРТп, а U – временные компоненты. Значения,

составляющие матрицу S , определяют количество изменчивости в единице данных.

Данное разложение может помочь исследователям найти линейно независимые источники наблюдаемого сигнала, а также раскрыть его природу. Кроме того, упорядочение компонентов и разложение сигнала в соответствии с их весом необходимо для того, чтобы отфильтровать нежелательные компоненты или упростить данные. PCA может быть использовано на этапе предварительной обработки данных в качестве инструмента, который позволит сократить данные до необходимой размерности.

Как PCA, так и ICA сокращают данные до более низкого пространственного расширения, фиксируя наиболее заметные изменения в наборе вокселей. В ICA интерпретация результатов усложняется тем фактом, что знак независимых компонентов не может быть определен [16]. Кроме того, независимые компоненты не выстраиваются в порядке появления, и поэтому необходимо просеять все компоненты, чтобы найти те, которые представляют для нас интерес.

ICA можно охарактеризовать как «слепое» разделение сигналов. Такое определение связано с тем, что они нацелены на восстановление сигналов источников из всего объема данных с неизвестными коэффициентами смешивания. Другими словами, ICA - это семейство методов слепого разделения сигналов, сформированных на основе предполагаемой статистической независимости исходных сигналов [17, 18]. Различный характер сигналов, которые вносят вклад в записи ФМРТ, позволяет предположить, что методы слепого разделения сигналов могут быть использованы для изоляции этих различных источников [19].

Пусть сигнал fMRI будет представлен пространственно-временной матрицей измерений $X_{j, t}$, где $j = 1, \dots, J$ (J - количество пикселей / вокселей); и $t = 1, \dots, T$, (T - количество временных точек). В случае

линейного смешивания мы предполагаем, что матрица может быть смоделирована следующим образом:

$$X_{j,t} = \sum_{k=1}^K A_{jk} S_{kt} + E_{jt} \quad (2)$$

где A – независимые компоненты;

S – временные точки соответствующих компонентов;

K – независимые компоненты процесса;

E – пространственный и временной белый шум [20].

При применении ICA к fMRI сигналы независимых источников интерпретируются как сети с одинаковой активностью BOLD. В терминах базовой модели ICA (1) один компонент ICA (скажем, k -й) состоит из пространственно распределенного набора пикселей (A_{jk}), которые активируются ассоциированной временной функцией (S_{kt}).

1.2.4.2. Функциональная связность

Основная цель фМРТп – установить участки головного мозга, коэффициент корреляции между которыми максимален, другими словами – участки, между которыми есть связь, функциональная связь. Это лишь одна из нескольких задач для анализа данных фМРТп. К ним относятся локализация активных областей головного мозга, определение функциональной связности областей головного мозга, которые соответствуют конкретной функции головного мозга.

Метод главных компонент, прежде всего, служит для сокращения многомерного массива данных, сохраняя только те компоненты, в которых происходит наибольшее количество изменений [21]. Все компоненты ортогональны, зависят друг от друга. Это дает возможность составить матрицу функциональной связности.

В данном контексте функциональная связь показывает синхронизацию отдаленных нейронных систем через корреляции в нейрофизиологических измерениях активности мозга [22].

Важным представлением о связности мозга является представление о распределенных функциональных сетях, представленных их пространственными картами [23].

Другой, не менее важный и дополняющий вид - это вид соединений, связывающих локализованные функциональные модули, изображенные в виде графа. Такое представление о связности мозга часто называют функциональным коннектомом [24] и находится в центре интенсивных исследований во всем мире, поскольку оно обещает новые идеи в области познания и патологий.

Термин «функциональная связность» можно определить, как меру синхронизации сигналов в головном мозге [25].

Термином «функциональный коннектом» в этой работе мы называем граф, который отвечает за функциональные взаимодействия в головном мозге, а термин «граф» понимается в его математическом смысле: набор узлов, соединенных друг с другом ребрами.

Узлы графа, а точнее области мозга, соответствуют пространственно-смежным и функционально-когерентным участкам серого вещества головного мозга, а края описывают отдаленные синхронизации между узлами, которые предположительно представлены крупными волоконными путями.

Матрицы функциональной связности областей головного мозга используются для представления активации нейронов, как в исследованиях с постановкой конкретных задач пациенту, а также в исследованиях, что пациента просят лежать неподвижно, в состоянии покоя и ни о чем не думать.

Что касается предварительной обработки данных следует отметить, что в дополнение к стандартной процедуры препроцессинга, выполняемой для

анализа на основе задач (коррекция синхронизации среза, перестройка, пространственная нормализация и, возможно, сглаживание), анализ на основе связности требует дополнительного шумоподавления, чтобы отделить внутреннюю активность от смешанных сигналов. Удаление этих шумов приводит к более контрастным корреляционным матрицам, которые улучшают разграничение функциональных структур.

На рисунке представлен пример карты функциональных связей. По осям обозначены области анатомического атласа. Рассмотрим две разные области. Точка пересечения этих областей характеризует коэффициент корреляции между ними.

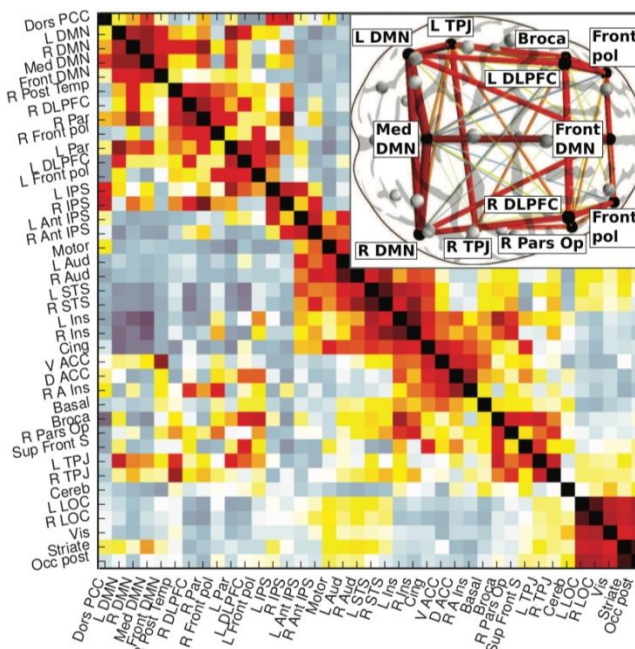


Рисунок 5 – пример матрицы корреляции временных рядов покоя [20]

1.3 Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя

Основным клиническим применением функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя (фМРТп) является диагностика удаления опухолей головного мозга перед операцией. При выполнении подобных хирургических вмешательств большую роль играет точность определения пораженного участка, так как есть риск повредить соседние участки головного мозга, нервных отростков [26].

фМРТ покоя – один из новых методов нейровизуализации, который оценивает колебания исключительно низких частот (вплоть до $<0,1$ Гц) [18] BOLD-сигнала. Проводится анализ значений корреляции различных регионов центральной нервной системы в покое, т.е. при отсутствии задач или стимулов [27].

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1 Преобразование матрицы данных

Функциональная магнитно-резонансной томография в состоянии покоя проводится с целью определения зон активации головного мозга при той или иной его активности. Для проведения первой части эксперимента необходимо было получить данные на томографе Siemens Sonata 1,5T установленном в университетской клинике КФУ. Перед нами стояла задача проанализировать данные измеренные на здоровых добровольцах с целью обнаружения частот флуктуации сигнала в головном мозге и зон где они происходят синхронно.

В эксперименте участвовало 2 добровольца, в дальнейшем именуются «пациент А» и «пациент Б». Для отработки методики анализа данных и ввиду аппаратных и программных ограничений имеющегося томографа нами использовалась импульсная последовательность градиентное эхо.

С помощью программного пакета MATLAB был визуализирован полученный сигнал и выполнено двумерное преобразование Фурье, для спектрального анализа временной эволюции сигналов от мозга человека. Результаты проведенного нами анализа представлены на рисунках 6-9.

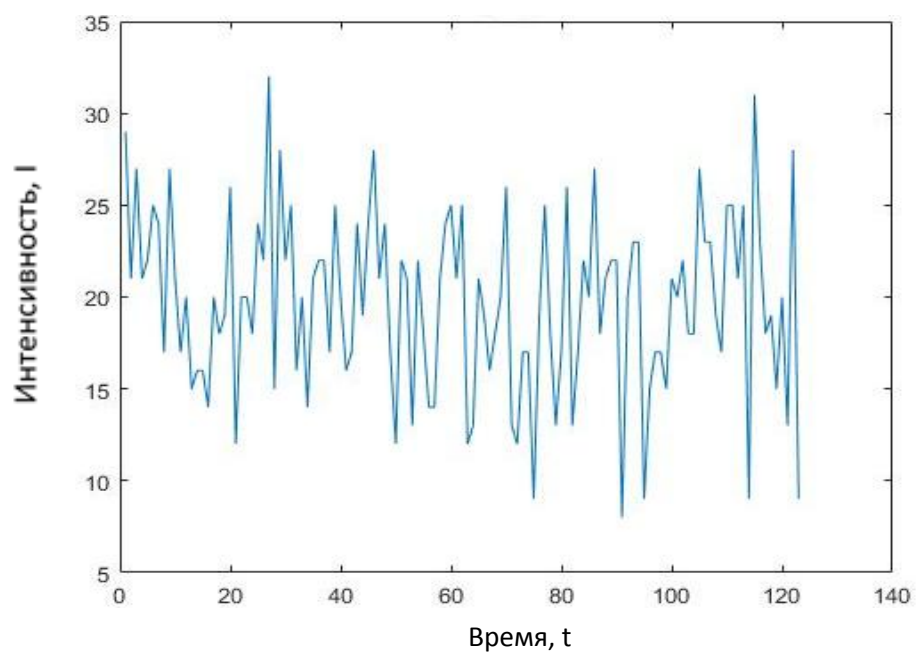


Рисунок 6 – Изменение сигнала во времени. Пациент А

Аналогичные операции были проведены для временной серии пациента Б.

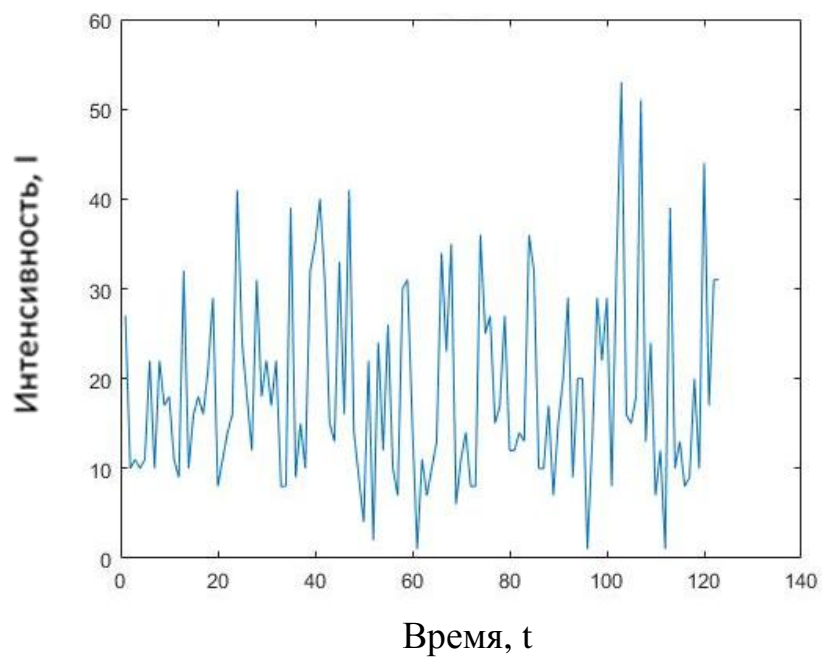


Рисунок 7 – Изменение сигнала во времени серии пациента Б

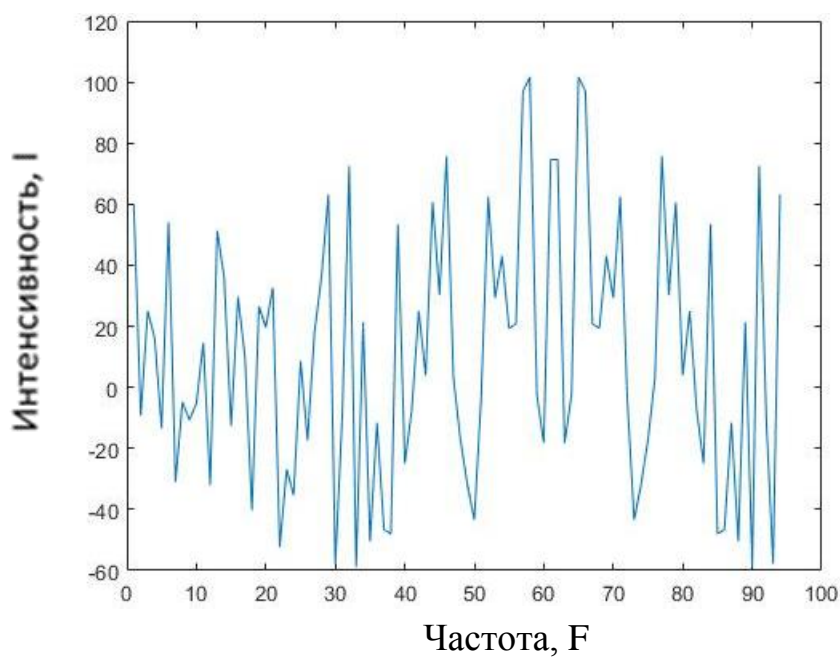


Рисунок 8 – Фурье преобразование сигнала для серии пациента А

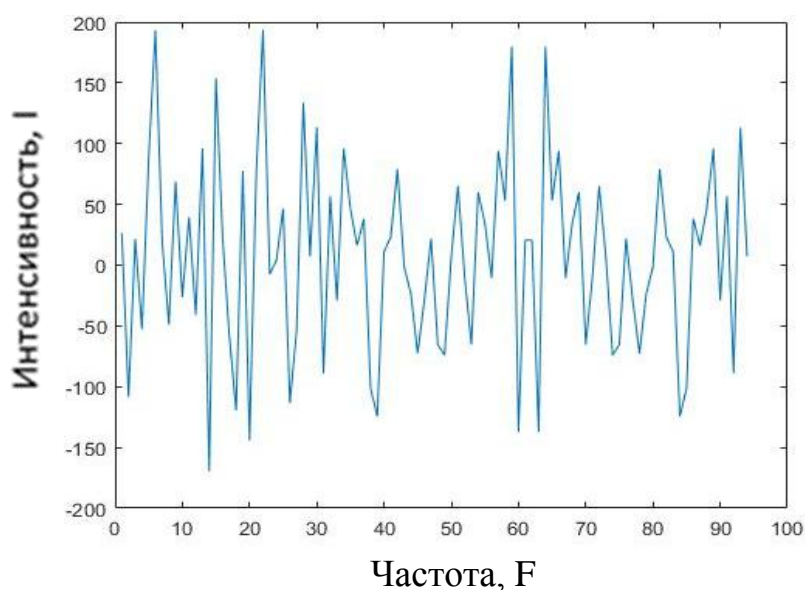


Рисунок 9 – Фурье преобразование сигнала серии пациента Б

Приведенные на рисунках 6-9 данные во временной области не несут достаточной информации о физиологических изменениях в объеме головного мозга. На рисунках 8-9, не представляется возможным выделить коррелирующие частоты, так как сигнал загрязнен шумами и выраженные

пики не обнаружены. Более информативными будут данные в пространственно-временном области.

Таким образом следующий шаг – визуализация изображений. Выполненное Фурье преобразование позволило получить распределение амплитуды сигнала по координатам. Значение интенсивности сигнала сопоставляется шкале серого цвета – минимум интенсивности обозначается черным цветом, максимум – белым.

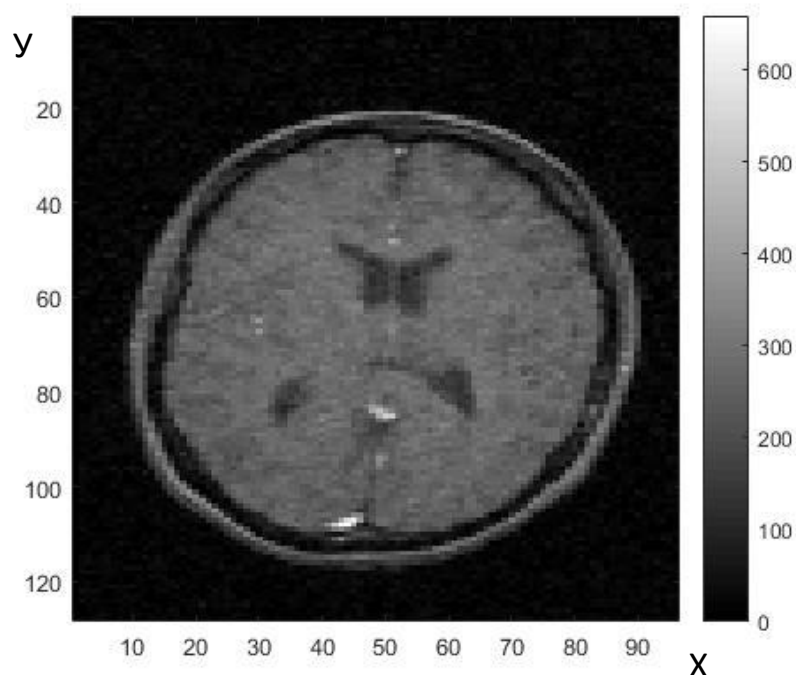


Рисунок 10 – Визуализация среза головного мозга в аксиальной проекции серии пациента А

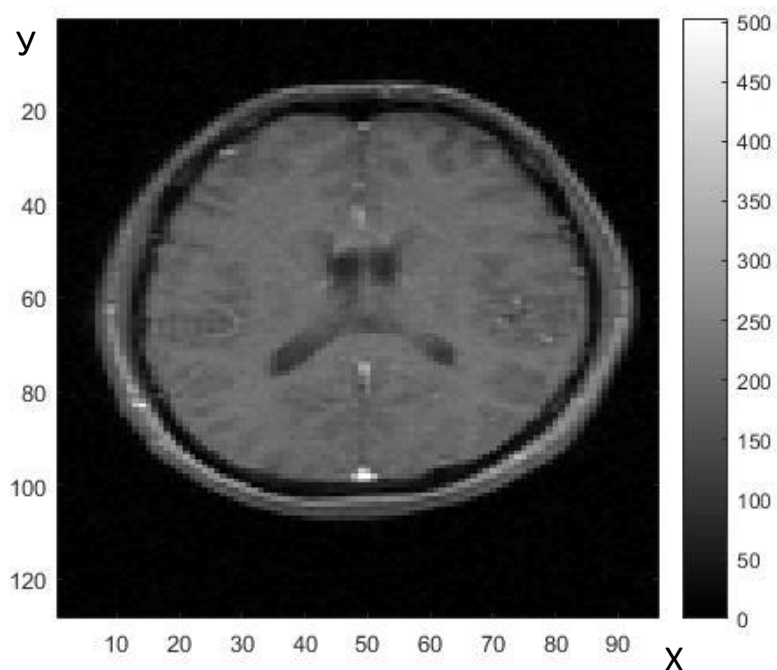


Рисунок 11 – Визуализация среза головного мозга в аксиальной проекции серии пациента Б

Сравнивая результаты изображений пациентов А и Б можно проследить артефакты движения на изображения полученных от пациента А. Даже незначительные движение исследуемого во время МРТ измерения ведет к снижению качества серии изображений. Во избежание этой проблемы проводится предварительная обработка данных фМРТп. Следует отметить, что в рамках проведенного мной эксперимента для обеспечения максимального временного разрешения измерения проводились только для одного среза, поэтому полноценная коррекция движения в таком случае не выполняема. Можем отметить только, что изображение получилось более «шумным», относительно изображения пациента Б.

1.2 Метод главных компонент

Для анализа фМРТ сигнала можно использовать метод PCA. Анализ главных компонент был выполнен с целью определения областей, где происходит наибольшее количество изменений при той или иной активности головного мозга. Текст программы для PCA представлен в Приложении 2. На рисунках 10-13 показаны результаты:

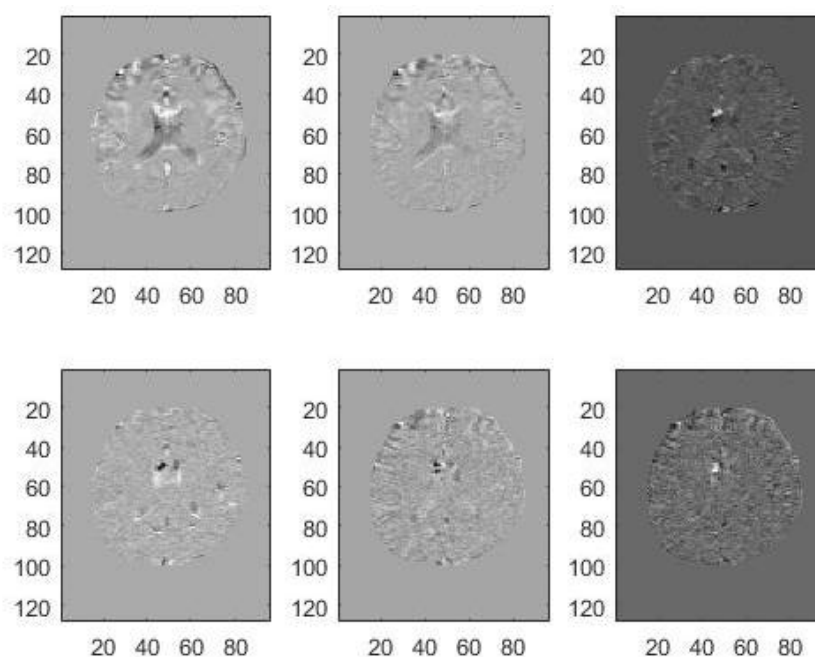


Рисунок 12 – PCA временной серии пациента А

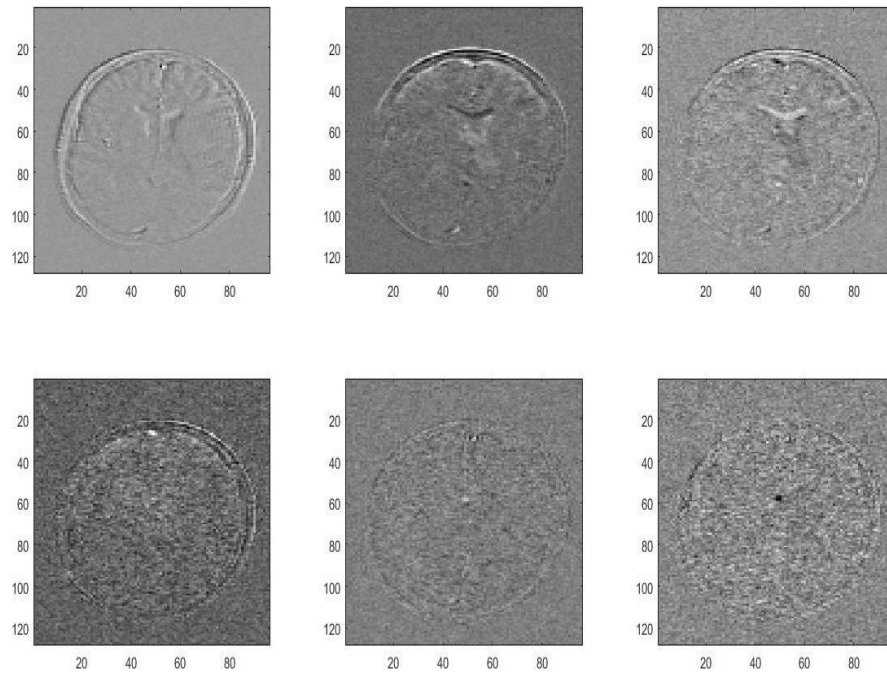


Рисунок 13 – PCA для временной серии пациента Б

Сравнивая рисунки 12 и 13, можно увидеть, что изображение срезов добровольца Б гораздо более шумные, чем у добровольца А. Это связано с движением головы добровольца Б.

Также на 14 и 15 рисунках выделенные области на всех 6 изображениях. В данном случае метод PCA находит в данных области головного мозга где происходит изменение сигнала, связанное с некоторыми физиологическими процессами, на этих изображениях это участки где наблюдается пульсация крови в сосуде.

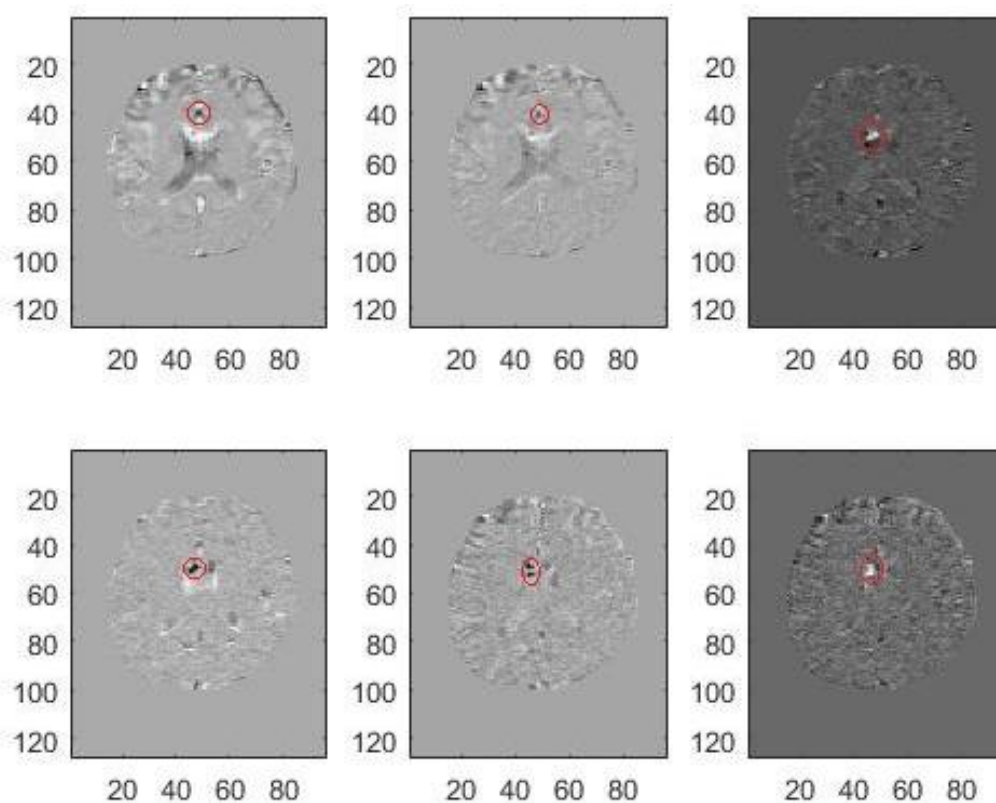


Рисунок 14 – Выделенные области на изображениях пациента А

На временной серии второго добровольца область, где происходит наибольшее количество изменений не очевидна из-за искажения данных шумами. Поэтому был использован метод сравнения теоретической области активации и реальной, полученной из эксперимента. Так как эти области совпали, то можно сделать вывод, что практически мы правильно нашли место, где происходят физиологические процессы данных второго добровольца.

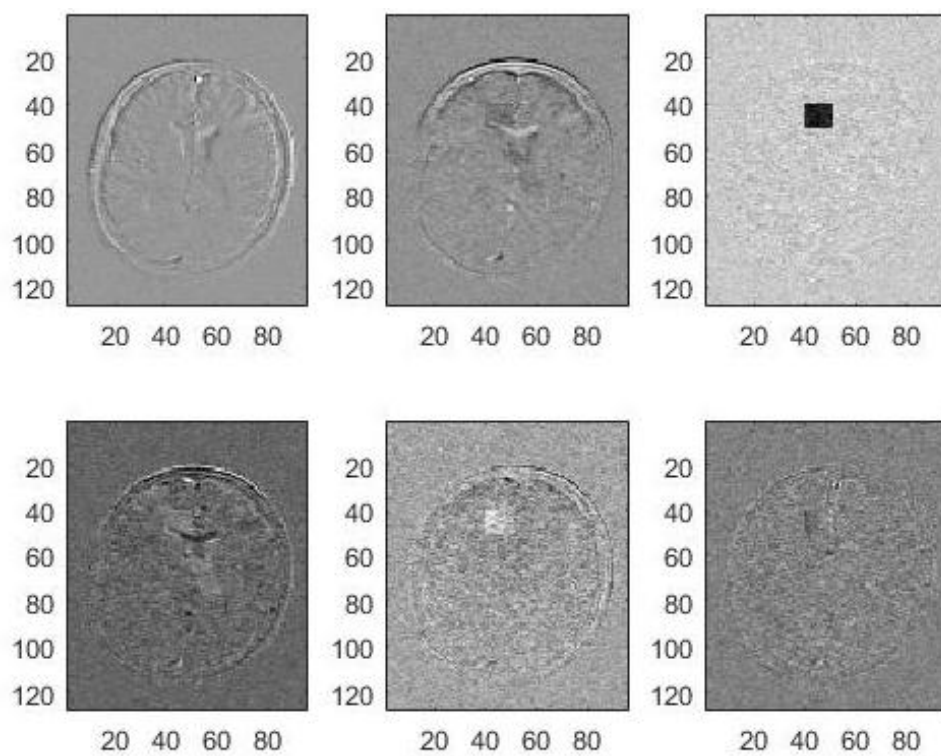


Рисунок 15 – Выделенные области на изображениях пациента Б

1.3 Анализ данных фМРТп

Для измерений Функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя наиболее интересны сигналы на частотах от 20 Гц и ниже. Большинство клинических МРТ аппаратов не позволяют проводить измерения всего головного мозга с такой высокой частотой. Кроме того, для получения достаточного эффекта необходимо поле напряженностью как минимум в 3Т. В университетской клинике КФУ и в г. Казани на данный момент нет таких томографов для проведения фМРТп экспериментов на таком экспериментальном уровне, поэтому данные для анализа нами были взяты из открытой базы данных проекта «The WU-Minn Human Connectome Project».¹ Эти данные были измерены на томографе Siemens 3T “Connectome Skyra” оборудованным сверхбыстрой градиентной системой и многоканальной системы регистрации данных что позволило получать изображения от всего объема головного мозга с временным разрешением TR= 0.7 с при пространственном разрешении 2x2x2 мм³.

Основное преимущество метода анализа главных компонент является сокращение размерности исходных данных. В нашем случае PCA позволил сократить временную размерность данных с 300 временных точек до 50 точек в некотором пространстве сокращенной размерности, что облегчило последующий анализ данных.

¹ Открытая база данных проекта «human connectome project» / URL: <https://db.humanconnectome.org> (дата обращения: 09.10.2018)

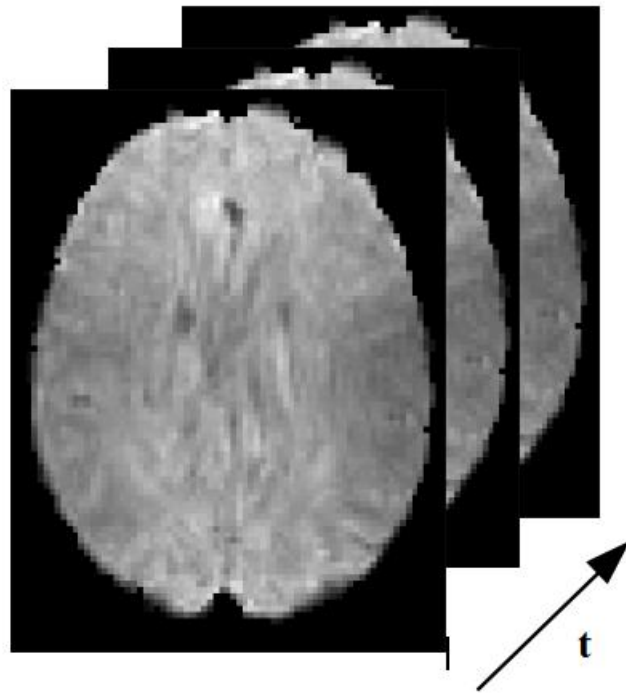


Рисунок 16 – Исходные данные

Метод был реализован нами в программном пакете MatLab. На рисунке 17 представлены матрицы данных сокращенной размерности для первых 4 главных компонент.

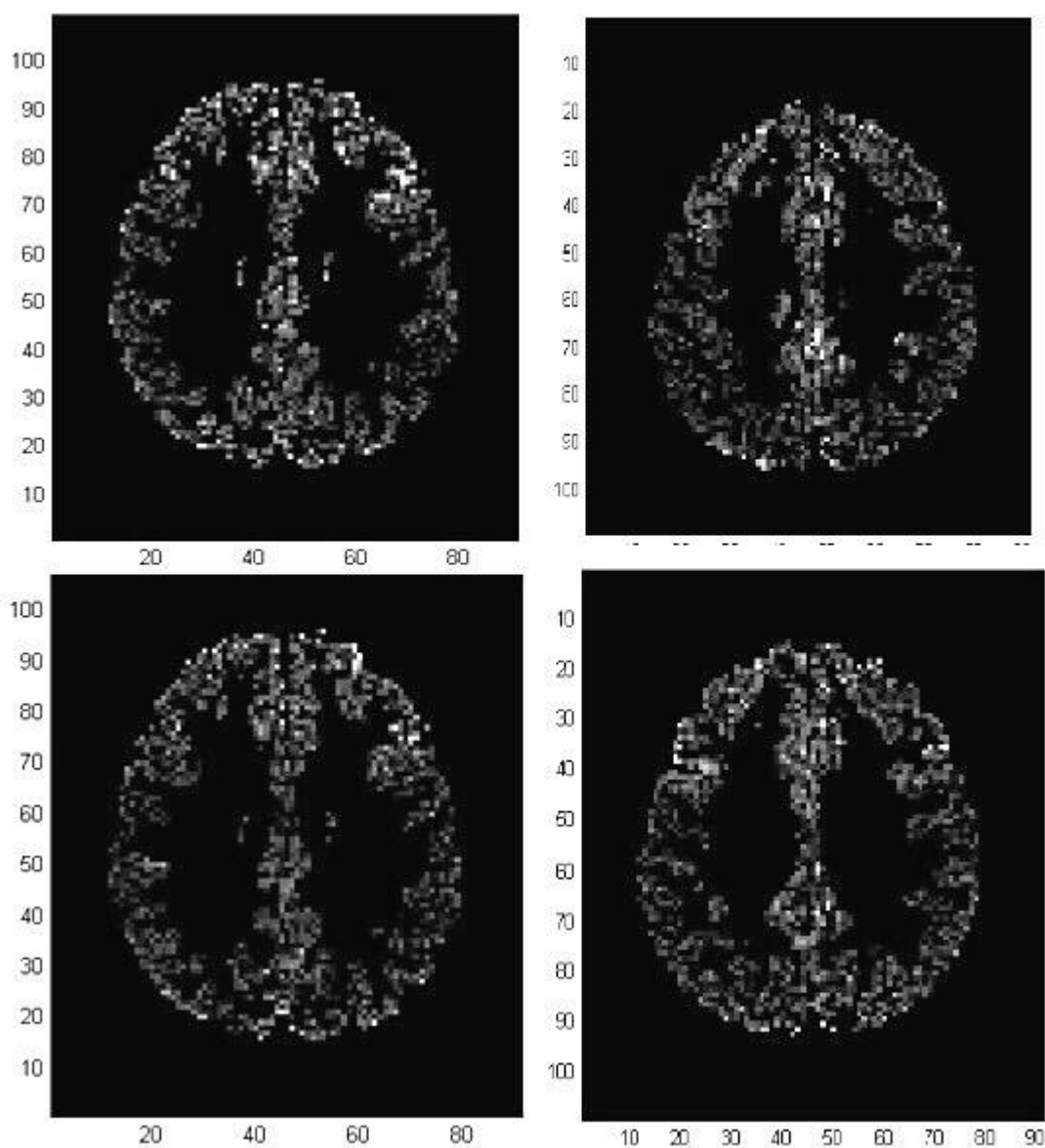


Рисунок 17 – Матрицы данных сокращенной размерности для первых 4 главных компонент

Полученная матрица сокращенной размерности была использована для анализа независимых компонент.

Стоит отметить, что метод главных компонент, прежде всего, служит для сокращения многомерного массива данных, сохраняя только те компоненты, в которых происходит наибольшее количество изменений.

Независимый компонентный анализ является методом слепого разделения сигналов источников, то есть ICA позволяет извлекать

неизвестные сигналы источников, которые линейно смешиваются друг с другом.

На рисунках 18–20 приведена реализация ИСА: если существует возможность записи различных линейных комбинаций некоторых исходных независимых сигналов, то при помощи метода анализа независимых компонент можно выделить исходные независимые сигналы.

В результате проделанной работы был освоен и воспроизведён метод независимых компонент. Реализацию данного метода можно представить на следующем примере: если существует возможность записи различных линейных комбинаций некоторых исходных независимых сигналов, то при помощи метода анализа независимых компонент можно выделить исходные независимые сигналы.

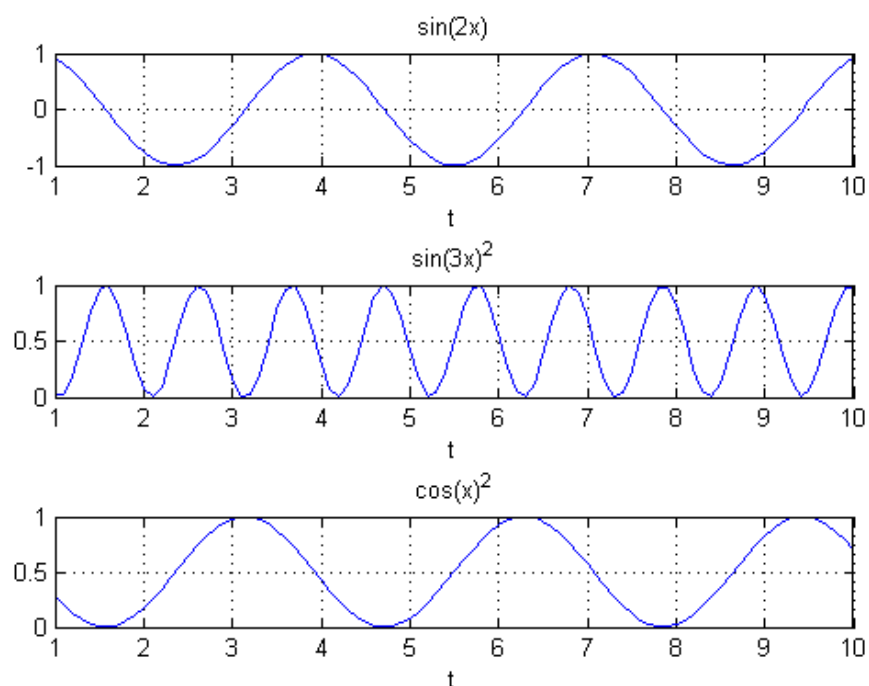


Рисунок 18 – Исходные сигналы

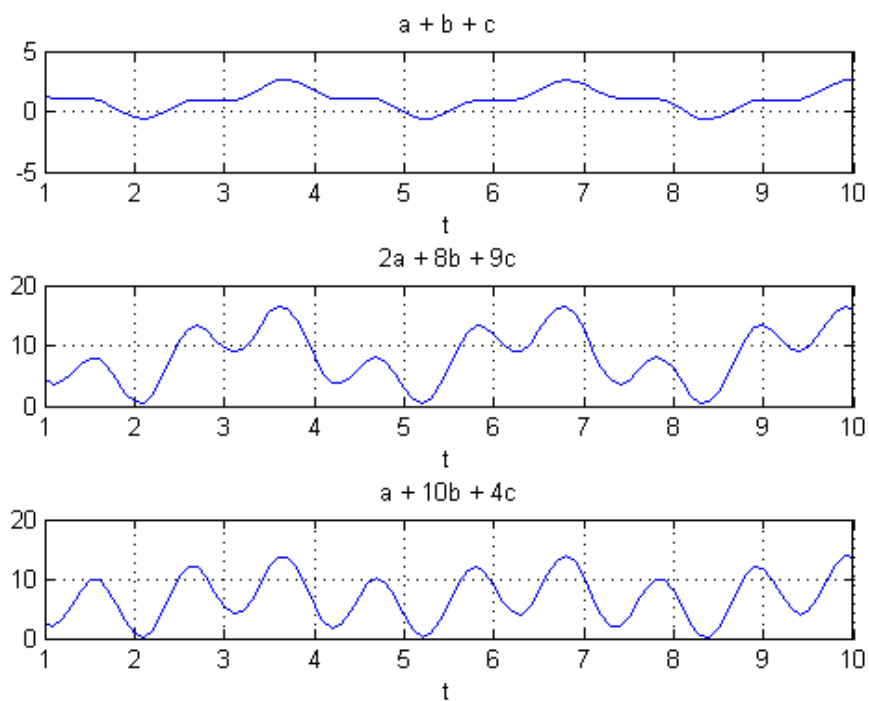


Рисунок 19 – Линейная комбинация сигналов

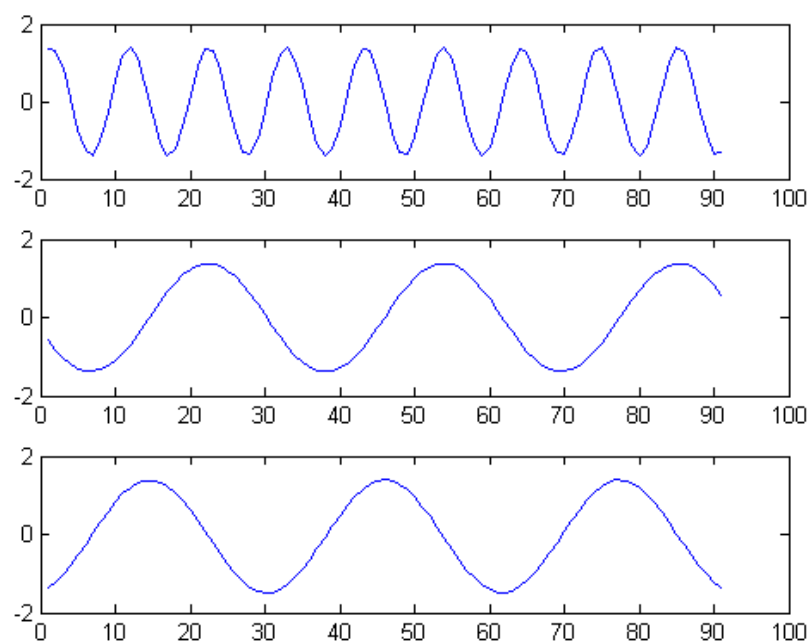


Рисунок 20 – Результат работы программы: возвращение к исходным сигналам

На реальных данных фМРТп результат анализа методом ICA выглядит следующим образом: Исходные данные были сокращены, выделены 50

первых главных компонент, и затем выбраны для анализа только те данные, которые относятся к серому веществу, что еще больше сократило размерность данных.

С помощью программы Fastica² из матрицы данных сокращенной размерности были выделены независимые компоненты.

Возвращаясь к четырехмерной размерности данных получаем визуализацию главных компонент.

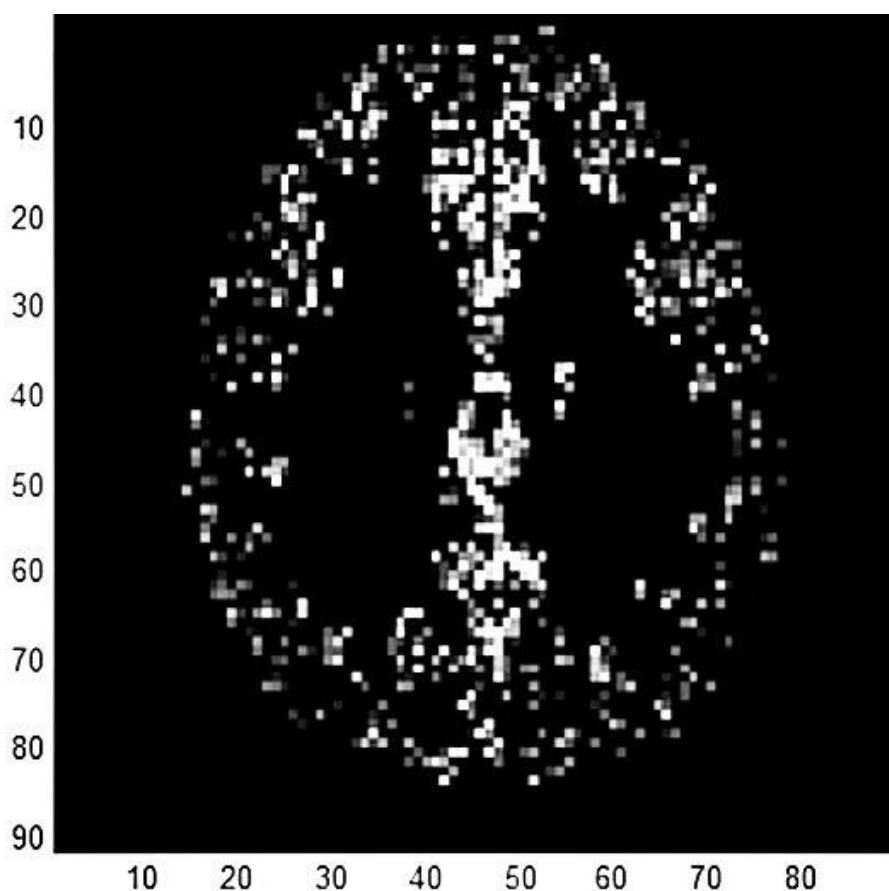


Рисунок 21 – Визуализация независимых компонент

Полученный массив данных используем для анализа функциональных связей между областями серого вещества головного мозга. Для реализации

² Пакет FastICA для MATLAB / URL: <https://research.ics.aalto.fi/ica/fastica/> (дата обращения: 18.01.2019).

данной задачи был взят анатомический атлас, состоящий из 90 выделенных областей в сером веществе головного мозга. Коэффициенты корреляции между полученными точками в пространстве сокращенной размерности для каждой пары областей были записаны в матрицу связности. Высокие значения коэффициента корреляции в матрице связности позволяют предположить наличие функциональной связи между областями.

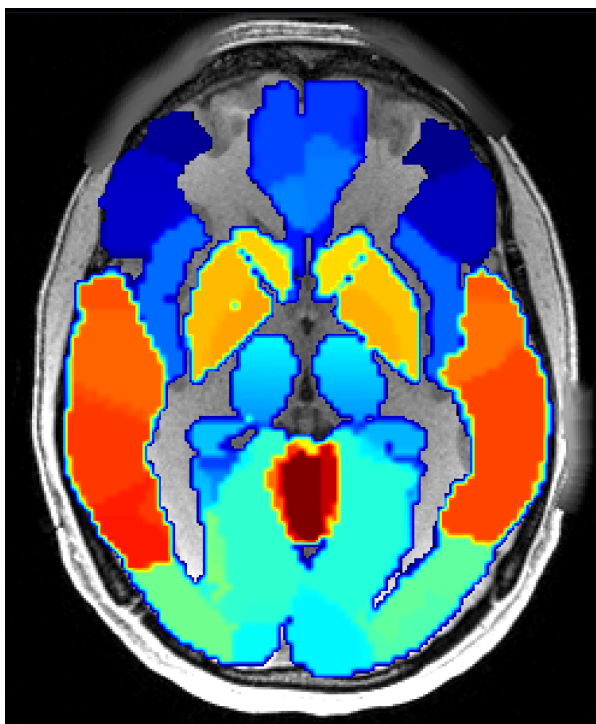


Рисунок 22 – Электронный анатомический атлас³

³ Веб-платформа для анализа медицинских изображений / URL: <http://www.nora-imaging.com> (дата обращения: 20.12.2018)

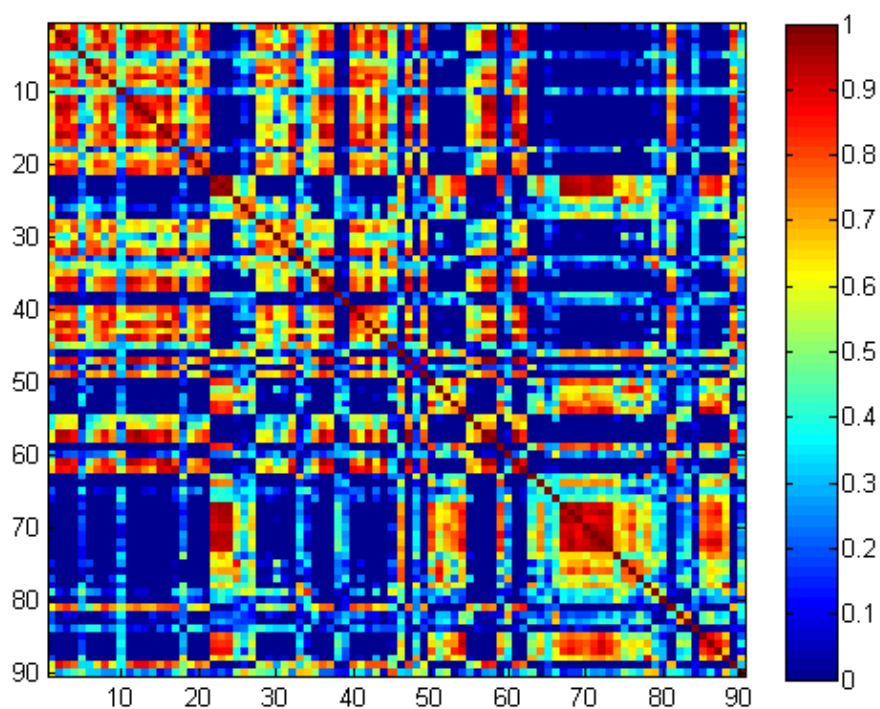


Рисунок 23 – полученная в результате анализа Матрица функциональной связности для областей анатомического атласа. По осям x, y отмечены области электронного анатомического атласа.

2.4 Проверка достоверности анализа данных фМРТп методом модуляция сигнала

Для верификации метода с целью проверки правильности работы наших методов анализа данных для нахождения зон активации в определенные области серого вещества головного мозга была искусственно добавлена модуляция сигнала.

Была смоделирована следующая ситуация - в двух областях коры головного мозга сигнал на МРТ изображениях был дополнительно промодулирован функцией вида $x(i) = 10000 \cdot \sin(0.1 \cdot i \cdot \pi / 4)$, где $x(i)$ интенсивной сигнала от соответствующего пиксела на МРТ изображения, а

начальные фазы синусоид для данных двух участков отличались на 180-градусов.

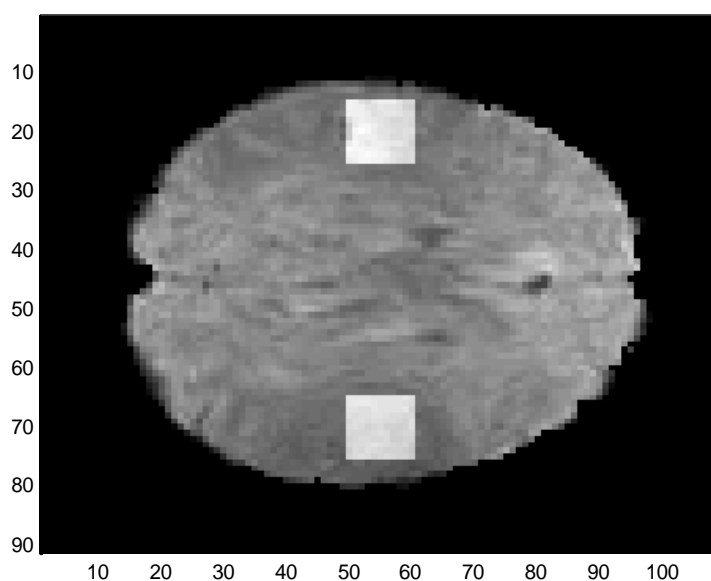


Рисунок 24 – модуляция сигнала в двух областях коры головного мозга для сигнала с модуляцией $x(i)=10000*\sin(0.1*i*\pi/4)$, где фазы синусоид не совпадают

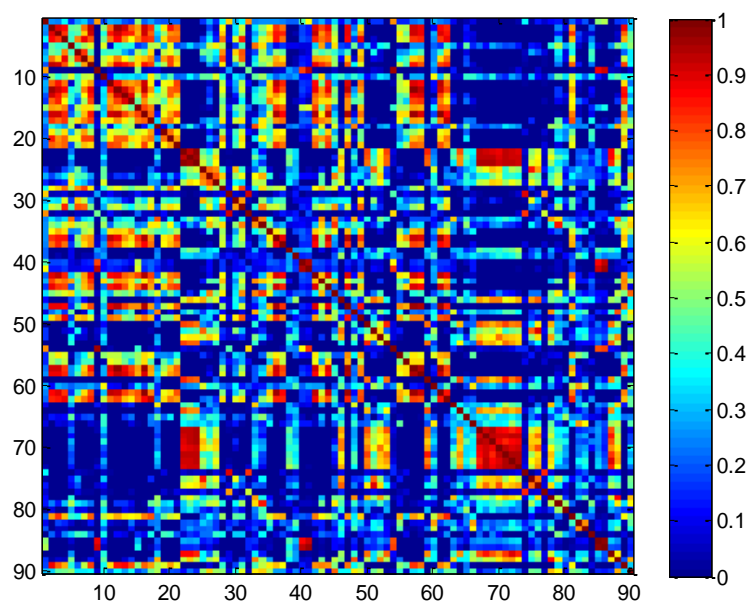


Рисунок 25 – матрица функциональной связности для областей анатомического атласа, для данных с дополнительной модуляцией сигнала, приведенной на рисунке 24

Сравнивая результаты анализа двух наборов данных – с модуляцией и без, можно сделать вывод, что количество выраженных зон корреляции сократилось. Этот факт свидетельствует о внесении изменений в исходный МР сигнал и подтверждает правильность результатов получаемой нашей программой анализа.

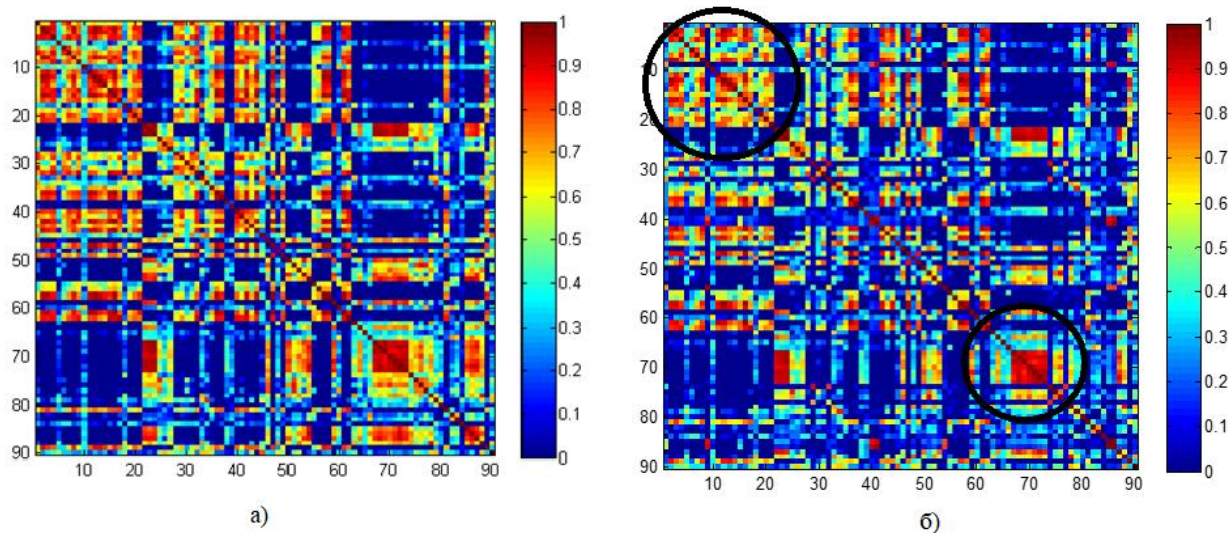


Рисунок 26 – сравнение матриц корреляции, полученных в результате анализа: а) исходных данных; б) данных с модуляцией сигнала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере модельных МРТ данных на добровольцах, полученных в университетской клинике КФУ, и экспериментальных данных фМРТп, полученных и доступных в рамках американского национального проекта NIH «The WU-Minn Human Connectome Project», реализованы алгоритмы анализа данных методами главных компонент (РСА) и методом независимых компонент (ICA).

На основе разработанных нами алгоритмов вычислены матрицы функциональной связности областей головного мозга, позволяющие находить в данных фМРТп участки мозга, работающие синхронно.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность аспирантке Коноплевой Л.В. за помощь в выполнении работы.

Публикация

Арюкова, Л.Р. Функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя / Л.Р. Арюкова // Сборник тезисов итоговой научно-образовательной конференции студентов КФУ. – Казань: Изд-во Казанского университета, 2019. [В печати]

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Ogawa, S. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields [Text] / S.Ogawa, T.M. Lee, A.S. Nayak, et al// Magnetic Resonance. – 1990. – V.14. – P. 68-78.
- [2] Martin, A. Lindquist. The Statistical Analysis of fMRI Data [Text] / A. Martin // Statistical Science. – 2008. – V. 23. – P. 439–464.
- [3] Aguirre, G. The variability of human, BOLD hemodynamic responses [Text] / E. Zarahn, M. D’Esposito // NeuroImage. - 1998.- V.8. – P. 360–369.
- [4] Ogawa, S. Bold based functional mri at 4 tesla includes a capillary bed contribution: Echo-planar imaging mirrors previous optical imaging using intrinsic signals. [Text] / R. Menon, X. Hustrupp, J. Andersen, K. Ugurbil// Magnetic Resonance in Medicine. – 1995. - V. 33. – P. 453–459.
- [5] Biswal, B. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [Text] / B. Biswal, F.Z Yetkin, V.M. Haughton, et al.//Magnetic Resonance Medicine. – 1995. - V. 34. – P. 537–41.
- [6] Ogawa, S Biophysics Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation [Text] / S.Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, D. W.Tank // Proceedings of the National Academy of Sciences .- 1990. - V.87. – P. 9868-9872.
- [7] Летягин, А.Ю. Магнитно-резонансная томография: возможности современной визуализационной технологии в клинической диагностике [Текст] / А. Ю. Летягин, А.А.Тулупов, А.А. Савелов, А.М. Коростышевская. – М.: Изд-во НГУ, 2004. – 63с.
- [8] Ильясов, К.А. Методы получения изображения в магнитно-резонансной томографии. Учебное пособие. [Текст] / К.А. Ильясов – Казань: изд-во Каз. ун-та 2014. – 13 с.
- [9] Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине [Текст] / П.А. Ринк. – Oxford, 1993. – 147 с.

- [10] 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: 10.09.2017)
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Glasser, M.F. The Minimal Preprocessing Pipelines for the Human Connectome Project [Text] / M.F. Glasser, et al.// NeuroImage. - 2013. - V. 80. – P. 105–124.
- [15] Viviani, R. Functional Principal Component Analysis of fMRI Data [Text] / R. Viviani, G. Georg, S. Manfred // Human Brain Mapping. – 2005. - V. 24. – P. 109 –129.
- [16] McKeown, M. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? [Text] / M. McKeown, L. Hansen, T. Sejnowski // Current Opinion in Neurobiology. – 2010. - V. 13. – P. 620–629.
- [17] Brown, G. Independent component analysis at the neural cocktail party [Text] / S. Yamada, T. Sejnowski// Trends Neuroscience. – 2001. - V. 24. – P. 54–63.
- [18] Biswal, B. A Review of Resting-State Analysis Methods [Text] / K. Azeezat, B.S. Azeez, Bharat, B. Biswal// Neuroimaging Clinics of North America. - 2017. – V. 27. – P. 581–592.
- [19] Hyvarinen, A. Independent Component Analysis [Text] / J. Karhunen, E. Oja// Neural Networks. - 2000. - V. 13. – P. 411-430.

- [20] Varoquaux, G. Learning and comparing functional connectomes across subjects [Text] / R. Cameron Craddock // *NeuroImage*. - 2013. - V. 80. – P. 405-415.
- [21] Cordes, D. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data [Text] / V. Haughton, J.D. Carew, K. Arfanakis, K. Maravilla// *Magnetic Resonance Imaging*. - 2002. - V. 20. – P. 305–317.
- [22] Ogawa, S. Intrinsic Signal Changes Accompanying Sensory Stimulation: Functional Brain Mapping with Magnetic Resonance Imaging [Text] / S. Ogawa // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. - 1992. - V.89. – P. 5951–5955
- [23] Power, J.D. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion [Text] / J.D. Power, et al. // *Neuroimage*. - 2011. - V. 59. – P. 2142–2154.
- [24] Smith, S.M. Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity [Text] / S.M. Smith, et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. - 2012. - V. 109. – P. 3131–3136.
- [25] Biswal, B. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [Text] / B. Biswal, F.Z Yetkin, V.M. Haughton, et al.//*Magnetic Resonance Medicine*. – 1995. – V. 34. – P. 537–41.
- [26] Belyaev, A. Clinical Application of Functional Magnetic Resonance Imaging [Text] / A. Belyaev, K. Peck Kyung, N. Brennan, A. Holodny// *Russian Electronic Journal Of Radiology*. – 2014. – V. 4. – P. 14-23.
- [27] Jaspan, O. Compressed sensing MRI: A review of the clinical literature [Text] / Jaspan O.N., Fleysheer R., Lipton M.L.// *British Journal of Radiology*. – 2015. – №88. – P. 1056.

**Фрагмент программы для обработки данных для выполнения PCA и
построения корреляционной матрицы**

```

idx=(sum(M1,2)>0 & double(M2/255)>0.5);
L=M1(sum(M1,2)>0 & double(M2/255)>0.5,:);
L=double(L-repmat(mean(L,2),[1 size(L,2)]));
[U, D]=svd(corr(L));
U=U(:,1:numcomp);
U = U ./ repmat(eps+sqrt(sum(abs(U).^2)),[size(U,1) 1]);
U = U ./ repmat(eps+sqrt(sum(abs(U).^2,2)),[1 size(U,2)]);

...
pts = [];
points.radius=1;
roinumb=unique(roi.img);
roinumb=roinumb(2:end)';
siz=zeros(size(roinumb,2),1);
img1=reshape(roi.img,[prod(sz(1:3)) 1]);

for r=1:size(roinumb,2)

    ids=find(img1==roinumb(r));
    pts{r}=ids';

end

roivol = img.img(:,:,:,1)*0;

%%
np = size(pts,2);
im = reshape(img.img,[prod(sz(1:3)) sz(4)]);
nanim = sum(isnan(reshape(img.img,[prod(sz(1:3)) sz(4)])),2);
F= zeros(np,size(im,2));
for k = 1:length(pts),
    roivol = img.img(:,:,:,1)*0;
    p = pts{k};
    roivol(p) = 1;
    v = roivol(:)>0 & nanim==0;
    F(k,:) = mean(double(im(v(:),:)),1);
end

```