



Paradygmaty w fMRI

Paradigms in fMRI

Natalia Leksa, Adrian Truszkiewicz, David Aebisher, Dorota Bartusik-Aebisher

Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych, al. Rejtana 16c, 35-959 Rzeszów, tel. +48 17 871 68 55, e-mail: atruszkiewicz@gmail.com

Wprowadzenie

Historia funkcjonalnego Rezonansu Magnetycznego (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) została zapoczątkowana w roku 1980 przez Seiji Ogawę [1]. Prowadził on badania mózgu myszy. Celem badania była poprawa kontrastu obrazu, jak również wskazanie komponenty sygnału mającej korelację ze stanem fizjologicznym mózgu. Analiza otrzymanych wówczas obrazów wykazała różnice w postaci ciemnych linii w pobliżu naczyń żylnych pomiędzy żywą a martwą myszą. Wówczas to ciemne linie wokół naczyń krwionośnych zinterpretowane zostały jako lokalna podatność wywołana zmiennością pola wokół naczyń krwionośnych transportujących czerwone krwinki zawierające deoksyhemoglobinę. Deoksyhemoglobina w przeciwieństwie do oksyhemoglobiny wykazuje właściwości paramagnetyczne.

Odkrytą zależnością pomiędzy poziomem tlenu we krwi a kontrastem obrazu zjawisko otrzymano nazwę „BOLD” – Blood Oxygenation Level Dependent. Zjawisko to stało się podstawą nieinwazyjnej techniki badania aktywności mózgu, jaką jest fMRI.

fMRI początki

- 1990 rok – Ogawa obserwuje efekty sekwencji BOLD w obrazach T_2^* – wówczas naczynia żyłne krwi stały się bardziej widzialne wraz z obniżeniem stężenia tlenu.
- 1991 rok – Beliveau zapisał pierwsze obrazy fMRI z użyciem związków kontrastowych.
- Ogawa i Kwong publikują pierwszą pracę z pomiarów fMRI przy użyciu BOLD.

110

Streszczenie

Funkcjonalny Rezonans Magnetyczny (fMRI) jest nieinwazyjną techniką badawczą, która daje wgląd w procesy zachodzące w mózgu pacjenta. Przy jego pomocy ocenia się zarówno miejsca odpowiedzialne za motorykę, jak i funkcje poznawcze. Ta metoda badawcza oparta o własności magnetyczne oksyhemoglobiny i deoksyhemoglobiny zapewnia identyfikację ośrodków mózgowia w sposób do tej pory niemożliwy. Jej stosowanie jest ważne nie tylko w procesie poznawczym, ale również w procesie leczenia, w szczególności w procesie przygotowywania pacjentów do zabiegów operacyjnych. fMRI należy do diagnostyki szczególnie wymagającej współpracy ze strony pacjenta, ponieważ najczęściej musi on realizować zadania narzucone przez personel badający. To właśnie od właściwego zaprojektowania tychże zadań i schematu czasowego ich realizacji i oceny wyników zależy właściwa diagnostyka. Celem niniejszej pracy jest prezentacja wybranych paradygmatów stosowanych w fMRI.

Słowa kluczowe: fMRI, paradygmaty, funkcjonalny rezonans magnetyczny

Abstract

Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) is a non-invasive research technique that gives insight into the processes in the patient's brain. With its help, both the places responsible for motor skills and cognitive functions are assessed. This research method based on the magnetic properties of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin ensures identification of brain centers in a way that has not been possible so far. fMRI use is important not only in the cognitive process, but also in the treatment process, in particular in the process of preparing patients for surgery. fMRI belongs to the diagnostics particularly demanding cooperation on the part of the patient, because he most often has to carry out tasks imposed by the research staff. It is the proper design of these tasks and the time schedule of their implementation and evaluation of results that determine the correct diagnosis. The purpose of this work is to present selected paradigms used in fMRI.

Key words: fMRI, paradigms, Functional Magnetic Resonance Imaging

otrzymano / received:

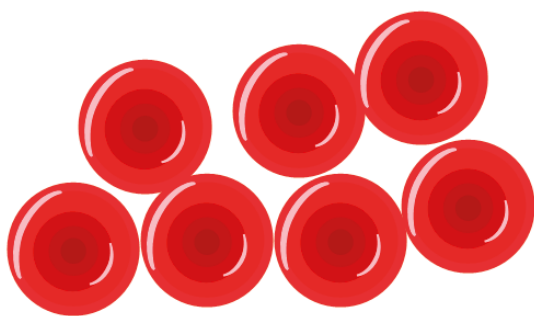
04.03.2020

poprawiono / corrected:

18.03.2020

zaakceptowano / accepted:

02.04.2020



Rys. 1 Komórki krwi - grafika

Technika ta zakłada, iż zmiana aktywności określonych rejonów mózgu związana jest ze zmianą zapotrzebowania tkanki na tlen, a co za tym idzie – z magnetycznymi właściwościami oksyhemoglobiny i deoksyhemoglobiny [2]. Cechą charakterystyczną mózgu jest jego wysoka aktywność metaboliczna. Przy masie wynoszącej ok. 2% masy ciała zużywa ok. 25% tlenu wykorzystywanego w organizmie. Mimo tak dużego zapotrzebowania w trakcie ewolucji nie zostały wykształcone mechanizmy pozwalające na gromadzenie w tym organie ani tlenu, ani glukozy. Dlatego też jakiegokolwiek zmiany związane z przepływem krwi są natychmiast widoczne.

FMRI podstawowe informacje

- Pierwsze informacje o fMRI pojawiły się w 1990 roku.
- Metoda jest oparta na technologii MRI.
- Mierzy aktywność mózgu.
- Mierzy parametry tkanek związane z utlenieniem krwi i aktywnością układu nerwowego.

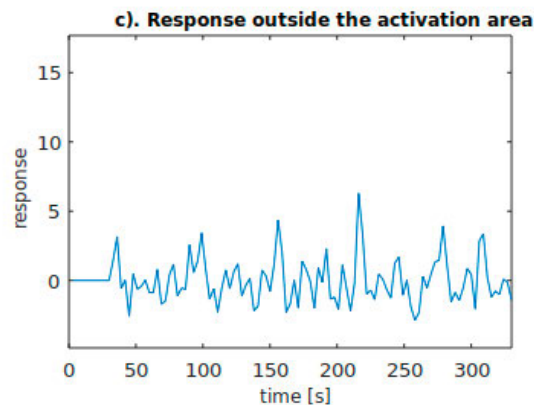
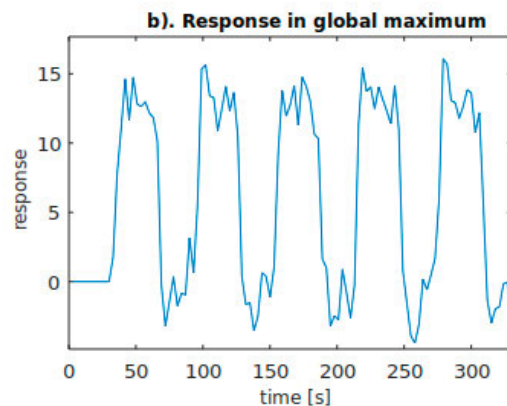
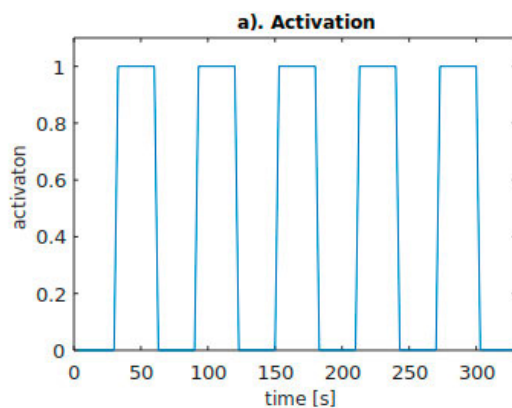


Rys. 2 Ośrodkowy Układ Nerwowy - grafika

A co z przyszłością fMRI?

- Inteligentne środki kontrastowe?
- Rozdzielczość czasowa i przestrzenna – mikrony/milisekundy?
- Wapń i gadolin?

Paradygmatem w fMRI nazywany jest schemat czasowo-zdaniowy. Polega on na zadawaniu bodźca pobudzającego określony rejon mózgowia w ściśle określonych przedziałach czasowych. Całość eksperymentu fMRI składa się z naprzemiennie



Rys. 3 a) Schemat czasowy stosowany w badaniu fMRI, b) odpowiedź hemodynamiczna w obszarze pobudzonym, c) odpowiedź hemodynamiczna w obszarze niepobudzonym

Źródło: Opracowanie własne.

występujących blokach pobudzeń i odpoczynku. Wykonywaniu określonych czynności (np. ruch, zapamiętywanie, mówienie) towarzyszy pobudzenie odpowiedzialnych za nie rejonów mózgu – aktywnie pracujące neurony wykazują zwiększone zapotrzebowanie na tlen. Wzrasta lokalny przepływ krwi, a co za tym idzie – ilość oksyhemoglobiny w tym obszarze, a to pozwala na uzyskanie zmiany w sygnale MR z tej okolicy.

Rysunek 1a) pokazuje schemat najczęściej stosowanego paradygmatu. Jest on oparty na stosowaniu naprzemiennie bloków kontrolnych i aktywacyjnych w równych odstępach czasu. Wykres pokazany na rysunku 1b) przedstawia sygnał odpowiedzi



w miejscu aktywacji, natomiast rysunek 1c) prezentuje odpowiedź w miejscu, w którym nie doszło do aktywacji mózgu bodźcem. Wyraźnie widać korelację, jak również wzrost sygnału z aktywowanej części mózgu z przebiegiem sygnału aktywującego.

Badanie fMRI wymaga przygotowania zarówno pacjenta, jak również personelu. Paradymat musi być dobrany zarówno do celu eksperymentu oraz do stanu pacjenta. Dobrze przygotowane badanie musi być oparte o odpowiednio skomplikowany paradymat w celu wymuszenia właściwego poziomu aktywacji. Z drugiej strony nie może być trudny dla osób chorych. Może się bowiem okazać, iż osoba badana ze względu na swój stan chorobowy nie jest w stanie wykonywać poleceń. Często zdarza się, iż przygotowywany zestaw poleceń jest wykonywany bez trudu przez osoby zdrowe, natomiast dla osób ze schorzeniami staje się niewykonalny.

Przed badaniem należy dokładnie poinstruować badanego zarówno o celu, jak również o sposobie badania. Wskazane jest też przećwiczenie z osobą biorącą udział w badaniu, a w szczególności z osobą chorą czynności, jakie będzie ta osoba wykonywać w czasie eksperymentu. Pozwoli to na uniknięcie zdenerwowania czy też niewłaściwie wykonywanych poleceń, co w konsekwencji może całkowicie zniweczyć samo badanie. W niektórych przypadkach, szczególnie takich, kiedy osoba prowadząca badanie poszukuje odpowiedzi na pytanie: „Które rejony mózgu odpowiadają za wykonanie zadania?”, takie dodatkowe zmiany mogą powodować błędy interpretacyjne.

Samo badanie polega na umieszczeniu pacjenta w magnesie, wykonaniu skanu lokalizacyjnego, a po wybraniu warstw w rejonie zainteresowania wykonanie sekwencji EPI, w czasie której generowany jest warunek eksperymentalny w celu pobudzenia badanego ośrodka. Czas trwania zarówno bloków pobudzających, jak i kontrolnych wynosi kilkanaście do kilkudziesięciu sekund. Dodatkowo wykonywana jest sekwencja pozwalająca na otrzymanie dokładnego obrazu strukturalnego mózgowia.

W wyniku badania otrzymuje się serię kilkuset lub nawet kilku tysięcy obrazów zapisanych w formacie DICOM. Serię tę stanowi szereg czasowy ukazujący zmiany zachodzące w mózgu. Z uwagi na swój charakter oraz amplitudę konieczne są bardzo szczególne i wyrafinowane działania pozwalające na wyłowienie interesującej badającego informacji. Wstępna obróbka sygnału ma za zadanie zminimalizować wpływ zakłóceń, które wpływają na obraz. Najważniejszymi źródłami zakłóceń są:

- ruchy głowy czy też całego ciała,
- artefakty przepływowo powstające w pobliżu dużych naczyń krwionośnych,
- szum generowany przez aparaturę pomiarową,
- zakłócenia powstałe w wyniku obecności elementów metalowych w ciele pacjenta,
- zakłócenia badań powstałe w wyniku działania systemu MR i jego oddziaływania na pacjenta.

Sama obróbka pozyskanych w trakcie akwizycji danych jest różna w zależności od producenta systemu czy też

oprogramowania. Złożoność tego procesu oraz brak standaryzacji powoduje, iż występują duże rozbieżności w wynikach otrzymywanych danych. Utrudniona jest również odtwarzalność eksperymentów. Czynniki te mają przełożenie na wymianę informacji pomiędzy ośrodkami, a nawet na weryfikację wyników badań.

Przykładowym paradymatem może być pobudzenie kory ruchowej poprzez ruch np. palców. Na początku badania wykonuje się kilka bloków kontrolnych bez pobudzeń. Następnie w odpowiedzi na umówiony sygnał dźwiękowy lub wizualny pacjent wykonuje ruch palcami przez określony czas. Ważne, aby ruch ten nie był jednorazowy, ale występował w całym okresie aktywacji. Okresy aktywacji i odpoczynku są równe i wynoszą 30 s. Ten rodzaj paradymatu posłużyć może badaniu w zakresie pierwszorzędowej lub drugorzędowej kory ruchowej.

Innym przykładem jest dość prosta na pozór czynność, a mianowicie wymyślanie słów rozpoczynających się na określonej literę prezentowaną na monitorze przez okres kilku sekund. Liczba okresów w trzydziestosekundowym paradymacie może wynosić 8-10. Tutaj należy zwrócić uwagę, aby osoba nie wypowiadała słów z uwagi na pobudzenie kory odpowiedzialnej za mięśnie twarzy, co może prowadzić do mylnych interpretacji wyników eksperymentu.

W 2015 roku opracowany został paradymat będący zadaniem wyszukiwania symboli do analizy szybkości przetwarzania poznawczego u osób starszych [3]. Osoby badane miały wskazać, czy w prezentowanym obrazie znajduje się zadany wcześniej symbol. Schemat czasowy także opierał się na trzydziestosekundowych przedziałach czasowych.

Paradymat pozwalający badać reakcje neuronalne na emocjonalny wyraz twarzy został zaproponowany przez badaczy w pracy [4]. Badanemu pacjentowi pokazywano trzy twarze wyrażające różne emocje. Paradymat fMRI składał się z 24 bloków eksperymentalnych, po 6 dla każdego stanu. Każdy blok składał się z czterech bodźców dwudziestosekundowych i rozpoczynających się krótką trzysekundową instrukcją: „Porównaj twarze”.

W roku 2017 Amerykańskie Towarzystwo Neuroradiologii Funkcjonalnej [5] zaproponowało powszechne przyjęcie paradymatów stosowanych w fMRI jako pierwszego kroku do stworzenia punktów odniesienia do porównywania, odtwarzania i oceny wiarygodności badań funkcjonalnych. Użyte tam porównanie do „kamienia z Rosetty” dobrze oddaje skalę i wagę problemu w dążeniu do poprawy sytuacji w tej materii. Prace zespołu dotyczyły głównie paradymatów związanych z ośrodkami mowy. Obszar ten stanowi niewielki wycinek możliwych zastosowań funkcjonalnego rezonansu mózgowego. Autorzy zaproponowali gotowe paradymaty wraz z podstawowymi parametrami sekwencji obrazowych, które według nich zapewniają optymalne wyniki badań. Uzupełnieniem prac jest propozycja zadania polegającego na wstrzymaniu oddechu. Paradymat ten, polegający na przemiennym wstrzymywaniu oddechu i oddychaniu normalnym, pozwala według badaczy na ocenę w szybki i łatwy sposób reaktywności naczyniowo-mózgowej.



Tabela 1 Wybrane paradigmaty oraz aktywowane rejony mózgu

Zadanie	Aktywowane rejony mózgu związane zadaniem
Zadanie polegające na uzupełnieniu zdania	ośrodek Wernicke i ośrodek Brocka
Zadanie cichego generowania słów	zakręt czołowy dolny, grzbietowo-boczna kora przedczołowa, zakręt czołowy górny,
Zadanie rymowania	ośrodek Brocka i ośrodek Wernicke, płat ciemieniowy dolny, grzbietowo-boczną korę przedczołową i zakręt boczny tylny
Zadanie nazywania obiektów	zakręt czołowy dolny, zakręt czołowy środkowy, kora potyliczno-skroniowa, zmienna aktywacja w korze skroniowo-ciemieniowej
Zadanie wymyślenia antonimu	zakręt czołowy dolny, zakręt czołowy środkowy, kora przedczołowa, tylna część górnego płata skroniowego
Pasywne słuchanie opowieści	obustronnie – zakręt skroniowy górny, obustronnie – zakręt czołowy górny, zakręt skroniowy tylny lewy
Zadanie ruchy kończyn lub mimika twarzy	kora ruchowa

Źródło: [5].

Jak mierzyć aktywność neuronalną

Fizjologia aktywności neuronalnej obejmuje wiele złożonych czynności. MR ma zdolność pomiaru parametrów związanych z kilkoma neuronowymi funkcjami fizjologicznymi, w tym zmianami metabolizmu fosforu i metabolicznymi produktami ubocznymi. Można określać:

- przepływ krwi,
- objętość krwi,
- dotlenienie krwi.


Badacze w pracy [6] w bardzo dobry sposób pokazali szereg uwarunkowań związanych nie tylko z paradigmatami, ale również z samym wykonaniem i analizą badania. Autorzy zwracają uwagę, że wybór zadania może znacznie wpłynąć na lokalizację funkcji. Jako przykład podają zadanie związane z czytaniem ciągu liter i naciskaniu przycisku, jeśli pojawi się konkretne słowo. Tutaj może nastąpić zamaskowanie ruchu ręki. Na wynik badania bardzo duży wpływ ma stan pacjenta i jego współpraca z badaczem. Dodatkowo jego ruch może doprowadzić do całkowitej niemożności prowadzenia eksperymentu albo dać wrażenie aktywacji rejonu, w którym ona nie występuje. Jest to związane bezpośrednio z analizą matematyczno-statystyczną obrazów i różnic na poszczególnych skanach. Z punktu widzenia uzyskiwania wiarygodnych informacji wskazane jest wydłużanie czasu badania o kolejne bloki. Takie działanie może doprowadzić do mimowolnego ruchu pacjenta i dużych różnic w sąsiednich czasowo akwizycjach. Wydłużanie czasu badania może również powodować dyskomfort pacjenta, co ma szczególne znaczenie u pacjentów chorych mających problemy z przebywaniem przez dłuższy czas w pozycji leżącej. Badanie MRI począwszy od jego rozpoczęcia aż do skończenia wymaga leżenia w bezruchu przez kilkadziesiąt minut.

Projektując eksperyment fMRI, trzeba pamiętać o zależnościach czasowych wynikających z tzw. odpowiedzi hemodynamicznej. Aktywność nerwowa wzrasta po ok. 2 s i swoje maksimum osiąga po 4-6 s. Trzeba mieć na uwadze, iż poddane analizie obrazy MRI mogą doprowadzić do pojawienia się obszarów aktywacji poza tymi, które są właściwe. Ma to związek z samym zadawaniem bodźca (aktywacja kory wzrokowej w wyniku zadziałania monitora, na którym pojawia się polecenie) czy też wpływem systemu (wpływ generowanego dźwięku samych cew gradientowych).

Rola fMRI w optymalizacji opracowywania leków na OUN

Techniki fMRI mogą być częścią sekwencji, które mogą wspomóc proces opracowywania leków na zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) poprzez dynamiczne badanie układów mózgowych i ich funkcjonalnej aktywacji. Wyzwanie polega na pomiarze funkcjonalnych konsekwencji w interakcji z tkanką mózgu. fMRI może pomóc zoptymalizować odkrywanie leków na choroby OUN, zapewniając technikę, która już zdobyła zaufanie. Ponadto wpłynie korzystnie na ten proces, zmniejszając ryzyko, czas i koszty opracowywania leków.

Podsumowanie

Od wyboru paradigmatu może zależeć wynik badania. Źle dobrany schemat czasowo-zdarzeniowy może mieć konsekwencje w braku lub, co gorsza, w uzyskaniu fałszywej odpowiedzi. Dlatego tak ważne jest posiadanie wiedzy na temat pacjenta i jego schorzenia. Dopiero te informacje pozwolą na właściwe zaprojektowanie eksperymentu fMRI – jednej z najbardziej czułych na błędy metody MR. 

Podziękowania

Dorota Bartusik-Aebisher otrzymała Grant OPUS-13 z Narodowego Centrum Nauki (Nowy system dostarczania leków – MRI Numer 2017/25/B/ST4/02481).

Literatura

1. S. Ogawa: *Finding the BOLD effect in brain images*, NeuroImage, 62, 2012, 608-609.
2. D.G. Nair: *About being BOLD*, Brain Research Reviews, 50, 2005, 229-243.
3. S.W. Liebel, U.S. Clark, X. Xu, H.H. Riskin-Jones, B.E. Hawkshad, N.F. Schwarz, D. Labbe, B.A. Jersey, L.H. Sweet: *An fMRI-compatible Symbol Search task*, J Int Neuropsychol Soc., 21(3), 2015, 231-238.
4. A. Schmitt, J.A. Martin, S. Rojas, R. Vafa, L. Scheef, H.K. Strüder, H. Boecker: *Effects of low- and high-intensity exercise on emotional face processing: an fMRI face-matching study*, Soc Cogn Affect Neurosci, 14(6), 2019, 657-665.
5. D.F. Black, B. Vachha, A. Mian, S.H. Faro, M. Maheshwari, H.I. Sair, J.R. Petrella, J.J. Pillai, K. Welker: *American Society of Functional Neuroradiology-Recommended fMRI Paradigm Algorithms for Presurgical Language Assessment*, AJNR Am J Neuroradiol., 38(10), 2017, E65-E73.
6. M.A. Silva, A.P. See, W.I. Essayed, A.J. Golby, Y. Tie: *Challenges and techniques for presurgical brain mapping with functional MRI*, Neuroimage Clin., 17, 2018, 794-803.