

ZASTOSOWANIE FUNKCJONALNEGO REZONANSU MAGNETYCZNEGO W DIAGNOSTYCE MEDYCZNEJ

Optymalizacja pomiarów i analizy sygnałów fMRI

Zofia Drzazga

Zakład Fizyki Medycznej, Uniwersytet Śląski

- Cel badań fMRI
- Podstawy biofizyczne fMRI
- Metodyka badania
- Optymalizacja metodyki badawczej fMRI ścieżki słuchowej
(współpraca z *University Hospital Tübingen*)
- Badanie ośrodków ruchu i mowy u pacjentów przed- i pooperacyjnych
(współpraca z *Centrum Diagnostycznym „Helimed”*)

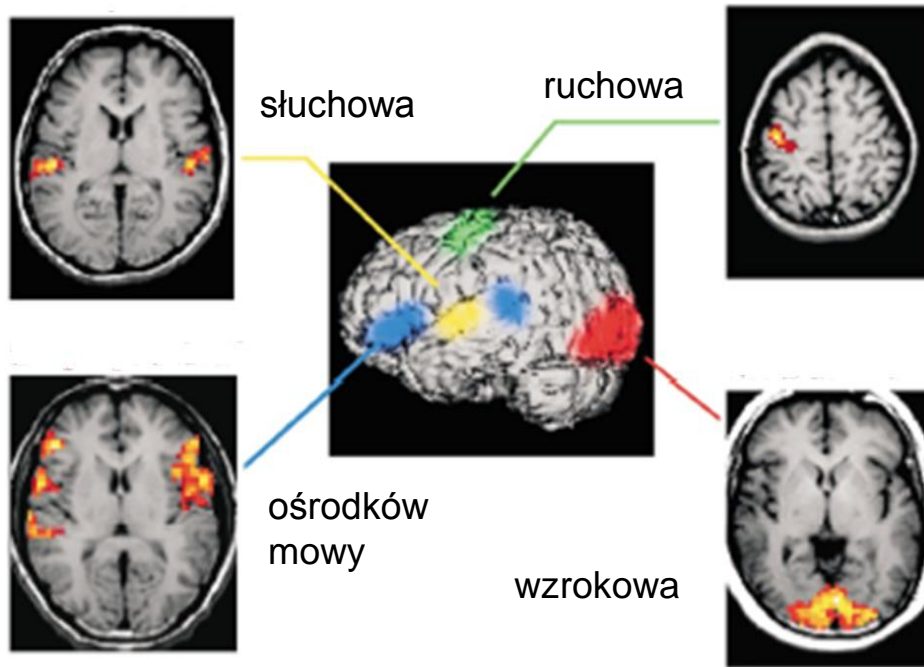
Szkoła Fizyki Medycznej 16-18 września 2016

CZY WARTO ROZWIJAĆ fMRI?

fMRI ma znaczenie poznawcze i praktyczne

1) Badanie fizjologii i funkcji mózgu

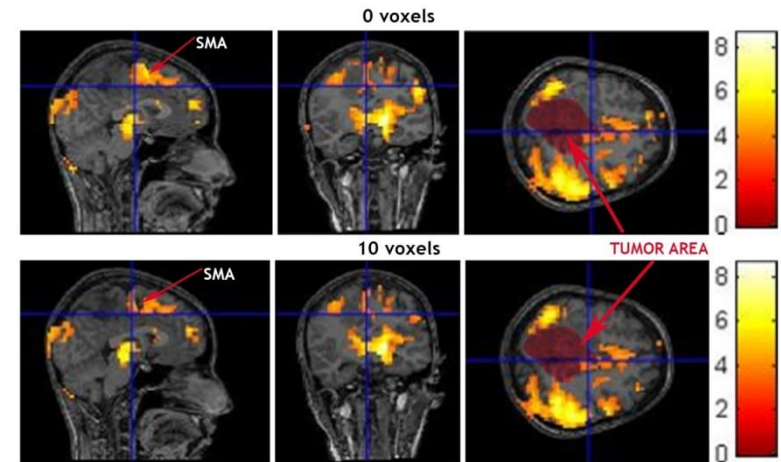
AKTYWACJE



Lokalizacje różnych aktywności mózgu (Brodmann Areas)

2) Diagnozowanie stanów chorobowych,

- planowanie zabiegów operacyjnych tak aby zminimalizować neurologiczną interwencję,
- monitorowanie terapii w różnych patologiach (guzy, udary, choroba Parkinsona, apatia, depresja, ...)



Najczęściej badania kliniczne skupiają się na **ośrodkach mowy i jej zrozumienia** oraz **ośrodkach ruchu**, od których funkcji zależy jakość życia pacjentów

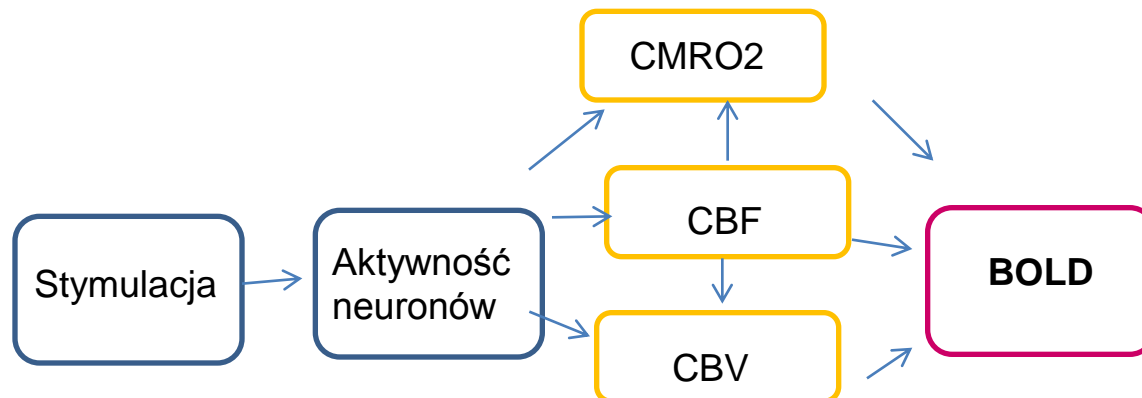
PODSTAWY BIOFIZYCZNE fMRI

Obrazowanie fMRI opiera się na detekcji dyskretnych zmian w między-komórkowym przepływie krwi i zmianami metabolizmu w mózgu związanych z:

- spontaniczną aktywnością mózgu (fizjologiczną, ruchową, czuciową)
- z odpowiedziami wywołanymi różnymi bodźcami: mechanicznymi, świetlnymi, akustycznymi, werbalnymi czy odzwierciadlającymi procesy poznania.

Mózg wymaga ciągłego dostarczania tlenu, aby wytwarzać niezbędną energię do pełnienia swoich funkcji

- Tlen jest dostarczany przez krew, która może występować w różnych formach jako oksyhemoglobina lub deoksyhemoglobina, różniących się własnościami magnetycznymi
- Zwiększenie aktywności neuronalnej powoduje wzrost prędkości metabolizmu **CMRO₂**, zwiększenie przepływu krwi (**CBF**), pewien wzrost objętości naczyń krwionośnych prowadząc do powstania sygnału **BOLD**



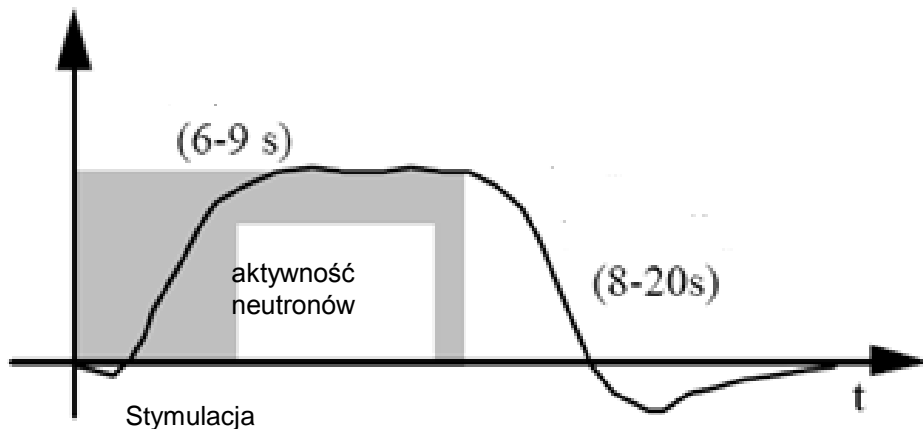
PODSTAWY BIOFIZYCZNE fMRI

Aby uzyskać obszary aktywacji należy przeprowadzić skanowanie mózgu w czasie spoczynku oraz w trakcie pobudzenia funkcji mózgowych wywołanych wykonywaniem określonego zadania lub ekspozycją na stymulację.

Do obrazowania obszarów aktywności neuronalnej mózgu stosuje się zwykle szybką technikę EPI z użyciem sekwencji kontrastującej:

BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)

jest odpowiedzią hemodynamiczną aktywowanych obszarów mózgu



Przykładowy sygnał BOLD

Zmiany utlenowania krwi wolne (sek) podczas gdy zmiany aktywności neuronalnej szybkie (milisek) - duża rozdzielczość przestrzenna i mała czasowa

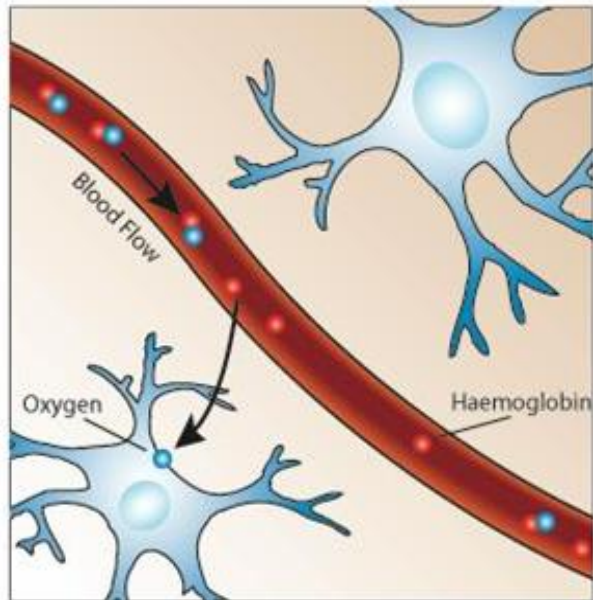
Sygnał **BOLD** stanowi od 1,5-8% sygnału MR co świadczy o skali trudności jego pomiaru i analizy. Pierwsze badania – ostatnie dziesięciolecie XX wieku.

PODSTAWY BIOFIZYCZNE fMRI

SEKWENCJA BOLD

(Blood Oxygenation Level Dependent)

Stan spoczynku

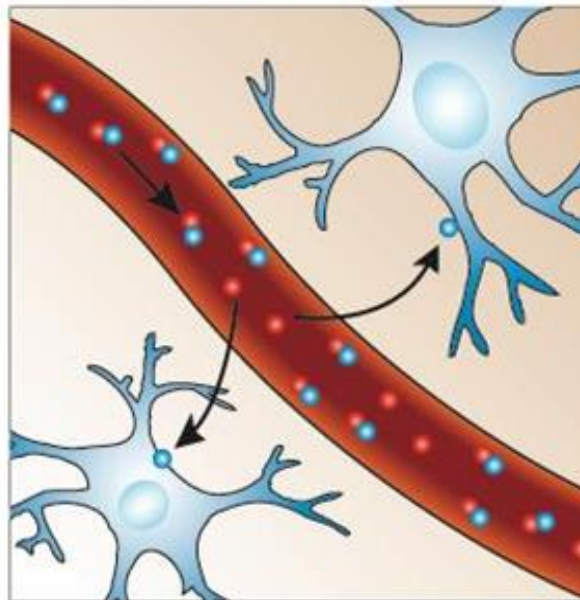


Ustabilizowany przepływ krwi



Szybkie rozfazowanie - niski sygnał MRI

Stan aktywacji



Wzmożony przepływ krwi



Wolne rozfazowanie - wysoki sygnał MRI

Zmiany form hemoglobiny w naczyniach krwionośnych prowadzące do sygnału aktywności neuronalnej

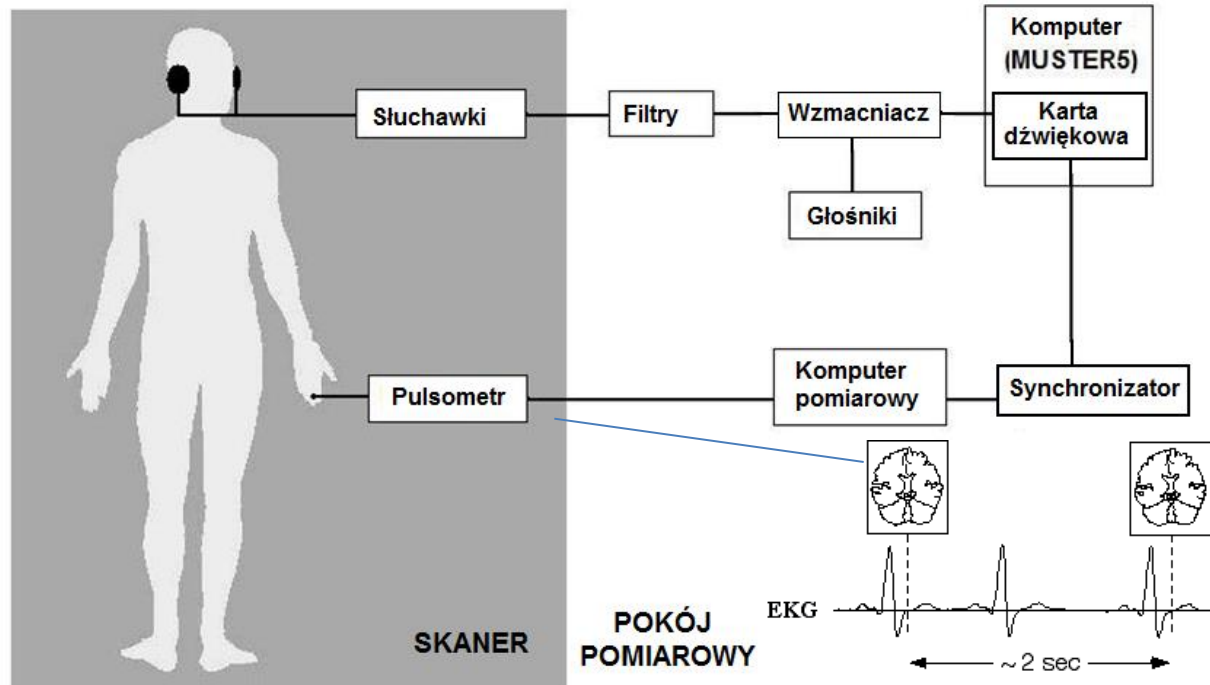
Utlennianie krwi zmienia jej własności magnetyczne. HbO₂ dia-, Hb-paramagnetyk

W stanie spoczynku stosunkowo duża ilość Hb powoduje niejednorodność pola magnetycznego prowadząc do niskiego sygnału MR.

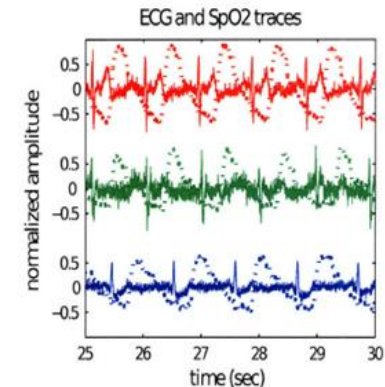
W stanie aktywacji zwiększa się stosunek HbO₂ / Hb oraz przepływ objętościowy krwi w naczyniach włoskowatych prowadząc do wzrostu sygnału MR poprzez zmianę czasu relaksacji T₂

Aktywność neuronalna wyraża się poprzez sygnał **BOLD**, który zależy od stopnia utlenowania międzykomórkowego przepływu krwi i jego wielkości w zmienionej objętości naczyń.

METODYKA POMIARÓW



Dla zadań przekazywanych drogą wzrokową stosuje się ekran z poleceniami lub innymi stymulacjami (obrazy)



Peak signal of oxygen saturation at the fingertip is delayed approximately 400 ms to the R- wave of the ECG.

Schemat badania drogi słuchowej metodą fMRI

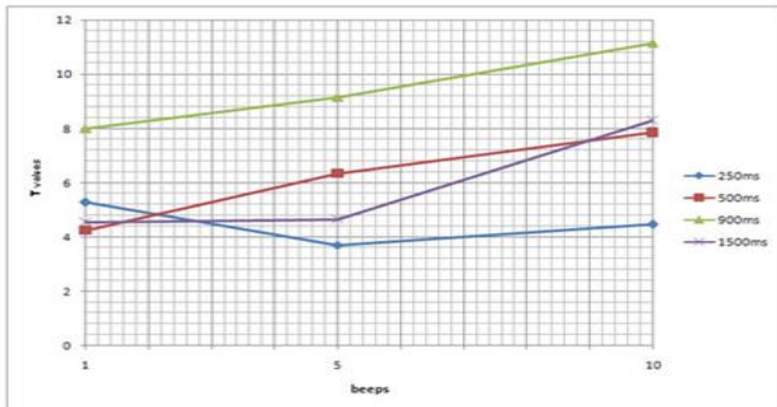
- Badania wymagają skanera MR (3T MR skaner Trio Tim, 3T MR scanner- MAGNETOM Skyra, Siemens) z zastosowaniem odpowiedniego osprzętowania.
- Sygnał rośnie wraz z wielkością przykładanego pola magnetycznego
- Kilkakrotne powtórzenie akwizycji według ustalonego schematu badania zwiększa stosunek sygnału do szumu – przygotowanie paradygmatu

METODYKA POMIARÓW

Przygotowanie paradygmatu

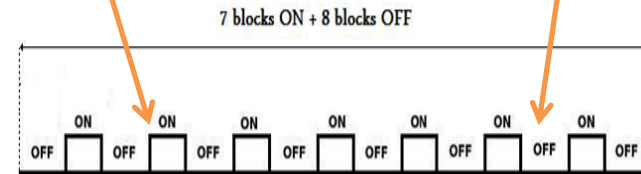
(PsychoPy software) :

- dobór zadania ze względu na rodzaj badania i oczekiwanych wyników sygnały dźwiękowe (mowa), wzrokowe, polecenia ruchowe (palców rak, stóp, czytanie i rozumienie mowy)
- Ilość powtórzeń bloków zadaniowych i czas ich trwania
- Optymalizacja parametrów paradygmatu



I PARADYGM

Powtarzane bloki zadaniowe Czas bez stymulacji



II PARADYGM

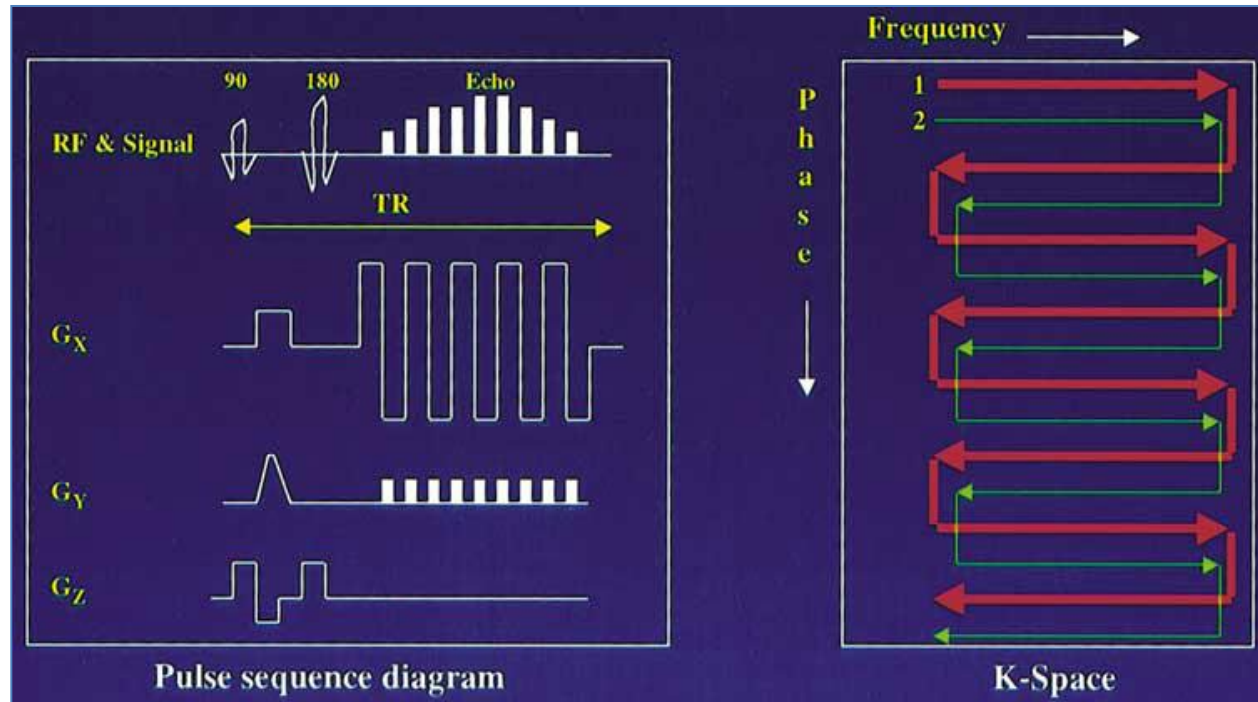
Stymulacja ciągła : muzyka, obrazy



Średnie wartości t-map w funkcji powtórzeń dźwięku o różnych częstotliwościach

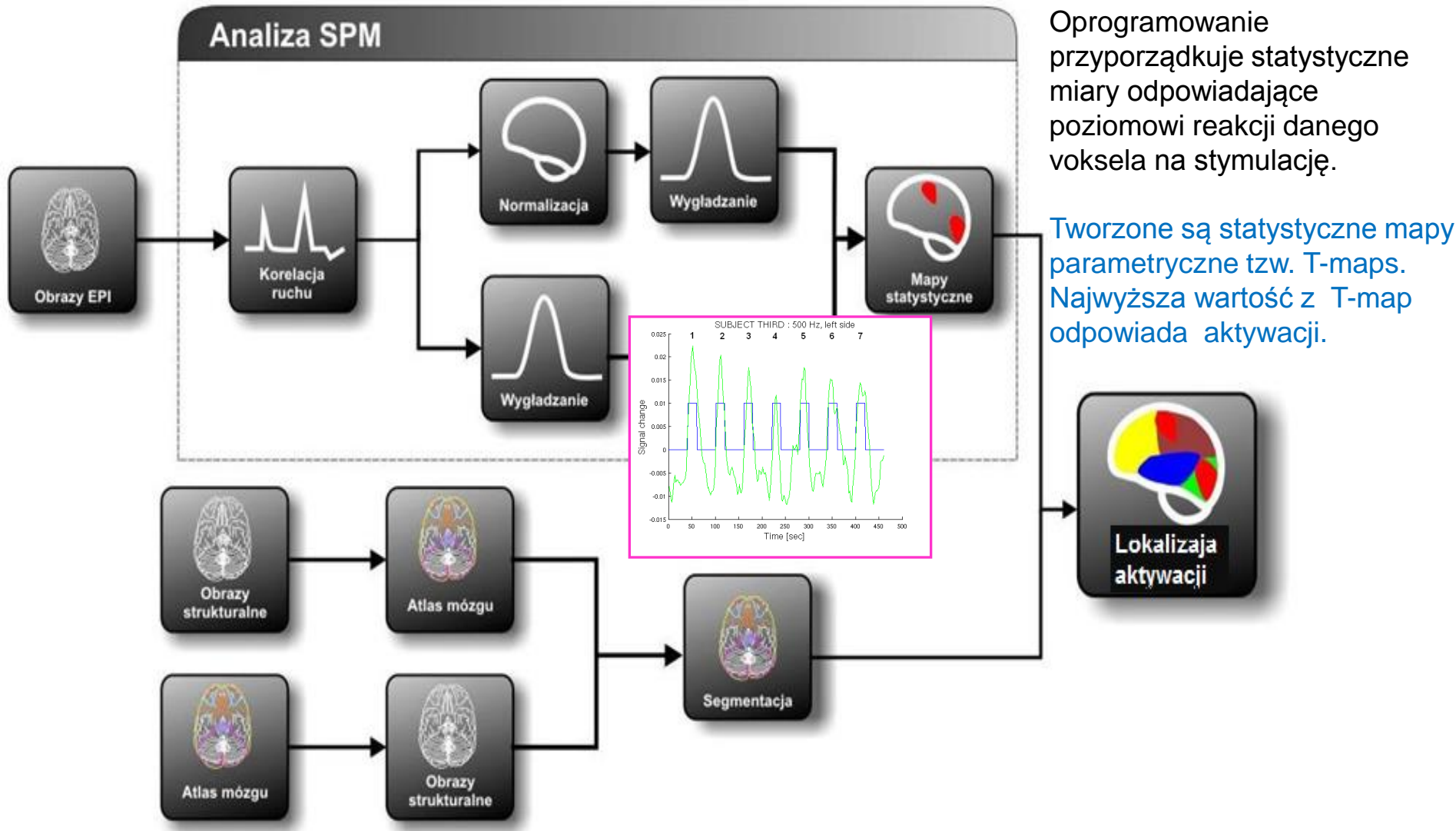
METODYKA POMIARÓW

- Przed właściwym eksperymentem stosuje się sekwencję anatomiczną ST1
- Sygnał BOLD mierzony z użyciem szybkich sekwencji typu EPI, PRESTO, EVI, MP RAGE



Sekwencja Spiral EPI i jej obraz w przestrzeni k-space

DEDEKCJA I ANALIZA DANYCH



Schemat analizy obrazów badania fMRI w pakiecie SPM

Optimization of Pulse-Triggered fMRI Measurement Delay with Acoustic Stimulation*

A. Król^{1,2}, Z. Drzazga^{1,2} and U. Klose²

¹ Department of Medical Physics, A Chelkowski Institute of Physics, University of Silesia, Katowice, Poland

² Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany

Equipment

The examinations were conducted on a 3 T MR scanner- MAGNETOM Skyra, Siemens using a 32- channel head array coil. Necessary additional equipment was used: insert earphones Model S14, fingertip pulse oximeter, PC workstations.

Auditory stimuli

consisted of two types of music: classical music - Mozart Overture 'The marriage of Figaro' and rock music - 30 Seconds To Mars 'Closer To The Edge'. Both classical and rock music were converted to the WAV files format and were presented via earphones.

Subjects

In five healthy, right- handed volunteers (the mean ages $25,4 \pm 2,8$ years old), musical stimuli were presented binaurally in a block design.

Blocks design

During an acoustic activation, the paradigm consisted of music turned on in 10 MR pulses (equilibrium 10 trigger pulses) after 10 MR pulses rest blocks. The total number for active blocks was 7 and for rest blocks 8.

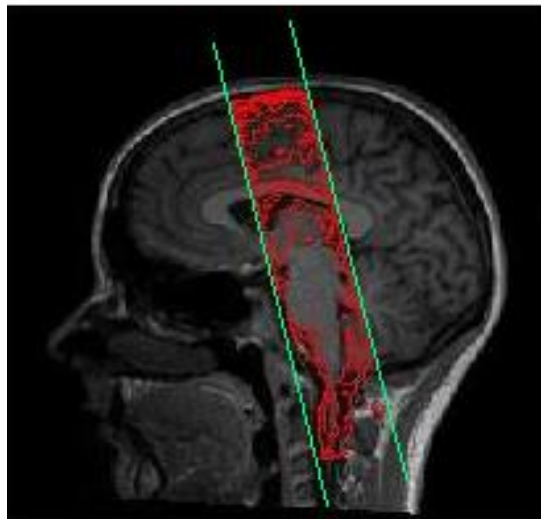
This paradigm was chosen to present an activation as well as possible between the examinations without cardiac gating and those acquired by various trigger delay times of CG.

*A. Król, Z. Drzazga, U. Klose, Proc.World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7-12, 2015, Toronto, Canada, Springer International Publishing Switzerland, 51, 2015 103-106

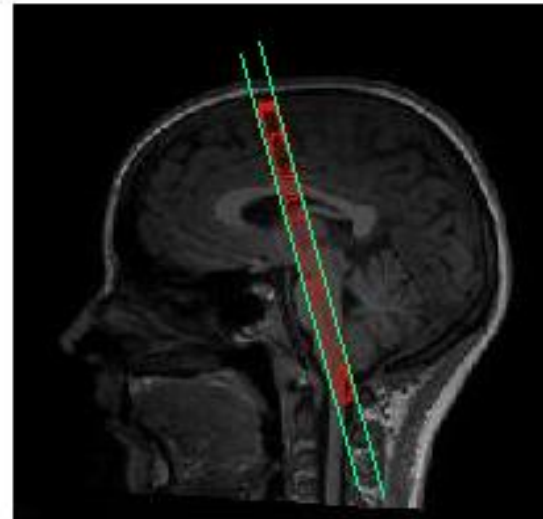
Optimization of Pulse-Triggered fMRI Measurement Delay with Acoustic Stimulation

- Functional image data was collected using a T2* weighted **gated and ungated EPI sequence in each session.**
- **Four sessions** of the fMRI measurements were performed.
- In the first session data from the whole brainstem and auditory cortex was examined with **10 slices**, which were acquired with a TR= 2000 ms and **without cardiac gating.**
- The second session contains **gated examination of 10 slices**, with TR= 2*PP.
- The third session **without cardiac gating** contained images acquired with a reduced number of **3 slices**, for the area with the expected highest activation.
- The last session contained **gated examinations of 3 slices, and various TD times.**

10 slices



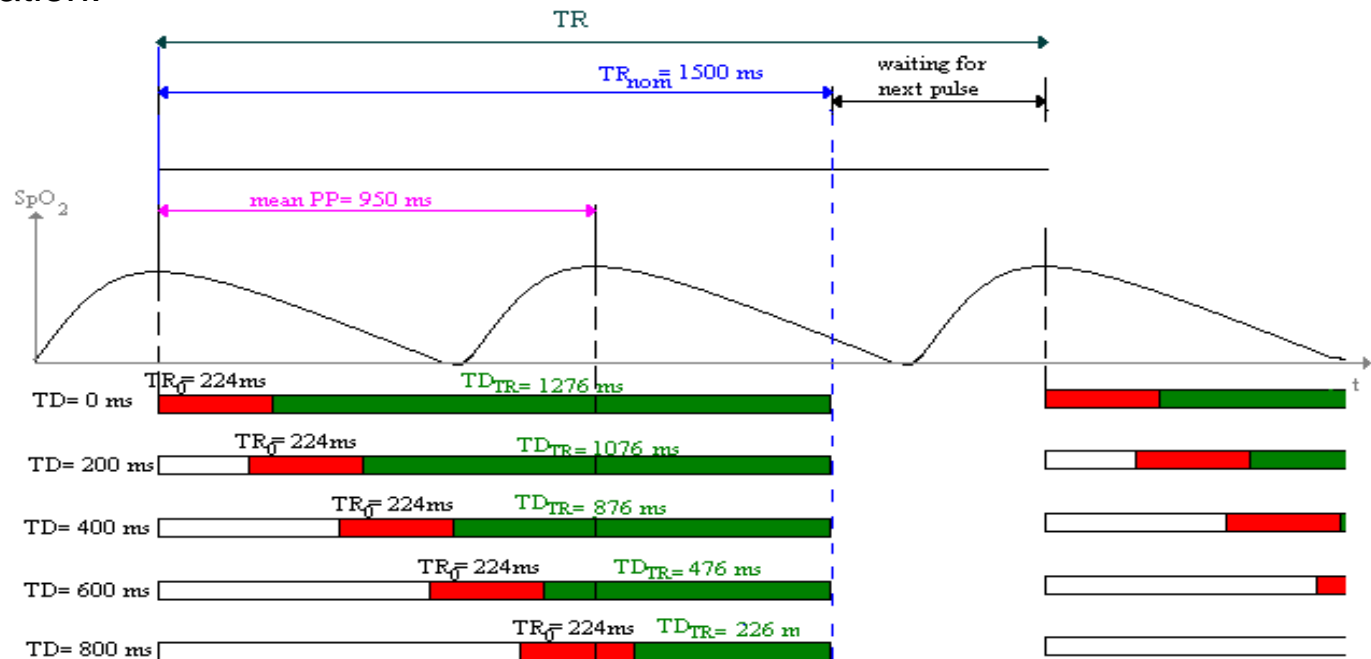
3 slices



Optimization of Pulse-Triggered fMRI Measurement Delay with Acoustic Stimulation

For gated examinations, the real TR depended on the pulse of the subjects and the nominal TR_{nom} , which was described in the sequence protocol.

The duration of TR_{nom} was described by three parameters: TR_0 contains the measurement time, TD_{TR} - describes the delay in TR_0 and TD describes the trigger delay which was chosen in each examination.

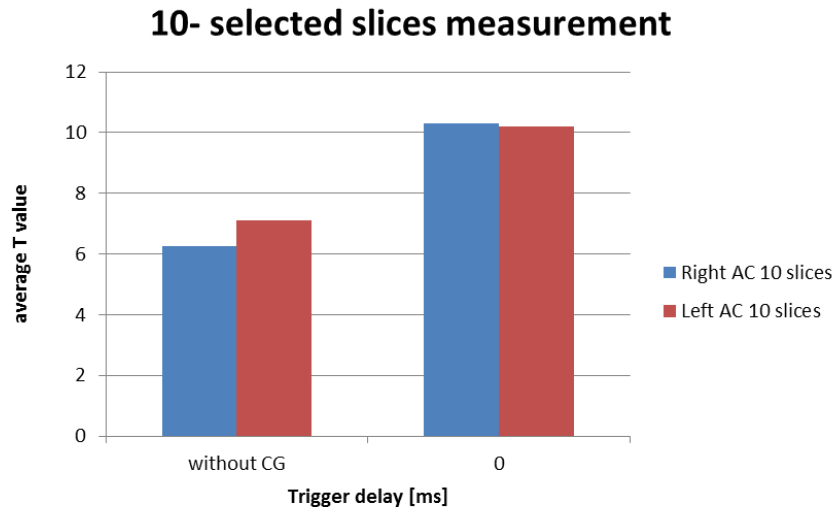


The relationship between TR_0 , TD_{TR} and TD in pulse-triggered measurements (for the last session).

After one pulse excitation, the excitation started after the time TR_{nom} and the following time until the next pulse wave. The intention was, that Tr_{nom} should be approximately 2x mean PP. Within this value, we expected a realised TR of 2xPP even those cases, when the actual PP was up to 30% shorter or longer than PP.

Optimization of Pulse-Triggered fMRI Measurement Delay with Acoustic Stimulation

The average t- levels of 3 slices comparing with the average t- levels of 10 slices in both right and left hemispheres of the AC (threshold $p < 0.001$).



The comparison ungated and gated measurements with 10 -selected slices in R and i L hemispheres of the AC.

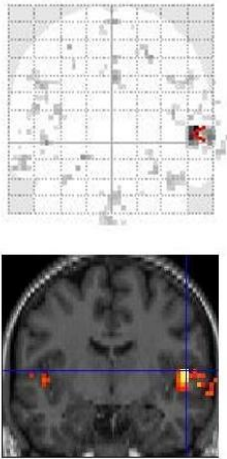
The detected brain activations proved that better activation maps are obtained, when the measurement is synchronized with the cardiac function of the subjects.

	Right AC		Left AC		
TD [ms]	average t- level	standard deviation	average t- level	standard deviation	
without CG	6,370	1,010	7,625	2,146	3 slices
0 with CG	7,315	2,378	8,119	1,876	
200 with CG	8,383	2,332	10,058	3,876	
without CG	6,26	2,189	7,118	1,743	10 slices
0 with CG	10,319	1,866	10,211	1,923	

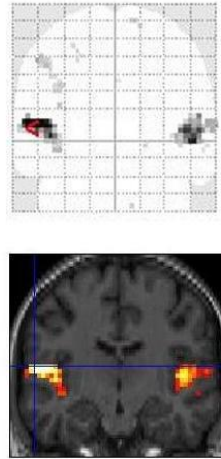
The results obtained for measurements containing 10 slices and 3 slices volume of auditory cortex indicate that manipulation of the number of slices almost has not changed the height of activation detection .

Optimization of Pulse-Triggered fMRI Measurement Delay with Acoustic Stimulation

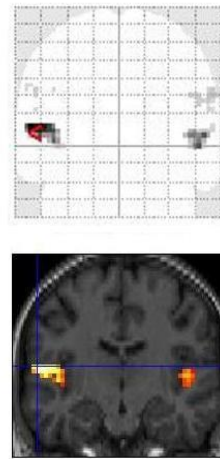
active 3 slices TD=0 ms



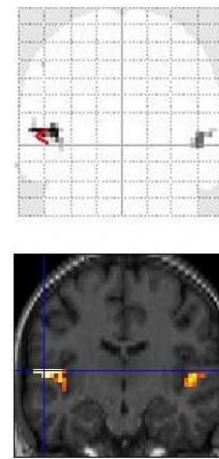
active 3 slices TD= 200 ms



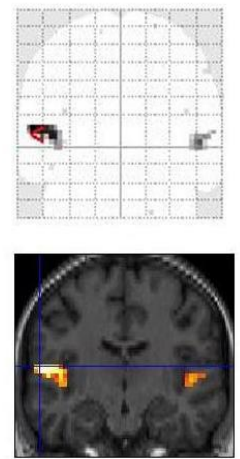
active 3 slices TD=400 ms



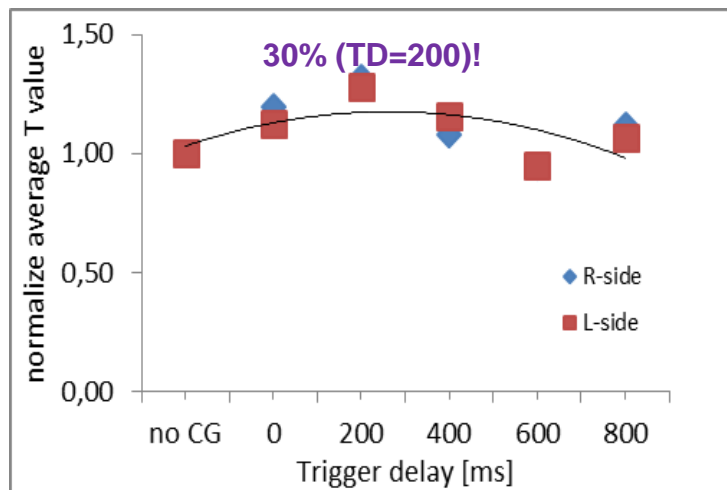
active 3 slices TD=600 ms



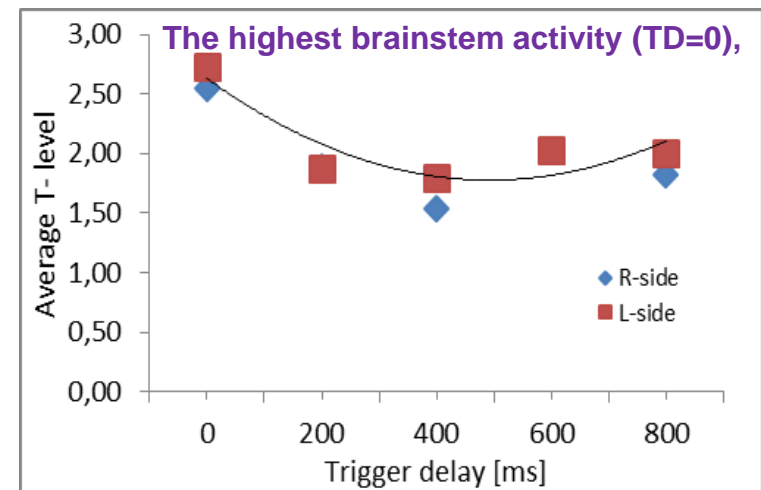
active 3 slices TD=800 ms



The size of activation in auditory cortex for different trigger delay times.



The dependence of the average activation on trigger delay for both hemispheres of auditory cortex



The dependence of the average T-level of brainstem nuclei for right and left side

Optimization of Pulse-Triggered fMRI Measurement Delay with Acoustic Stimulation: Conclusions

- The manipulation of the trigger delay time changes the degree of activation because the introduction of TD can reduce the influence of anatomical movement, thereby increase the activation.
- The highest activation of auditory cortex, which is located in the temporal lobe, at the end of the auditory pathway, was achieved from trigger delay 200 ms.
- Detection of brainstem nuclei achieved the best results with TD= 0 ms. For TD= 800 ms the efficacy of detected activities was the highest (95%).
- Reduction of the number of acquired slices from 10 to 3 does not cause a decrease in the height of brain activity and the examination takes less time.
- For the examination of auditory cortex with 3 slices volume presents complete.
- If the brainstem is considered, then number of slices should be bigger (some areas could be beyond selected slices).

Optimalizacja metodyki pomiarowej zmniejsza czas i koszt pomiarów fMRI co korzystne jest dla pacjenta i bardzo przydatne w diagnostyce przed- i pooperacyjnej

Optimization analyses of Functional Magnetic Rezonance Imaging of Motors Areas in Pre- and Postoperative Patients*

Ilona Karpiel¹, Zofia Drzazga¹, Patrycja Mazgaj¹, Paweł Ulrych², Aldona Giec-Lorenz²

¹ Department of Medical Physics, Institute of Physics, University of Silesia, Uniwersytecka 4, 40-007 Katowice

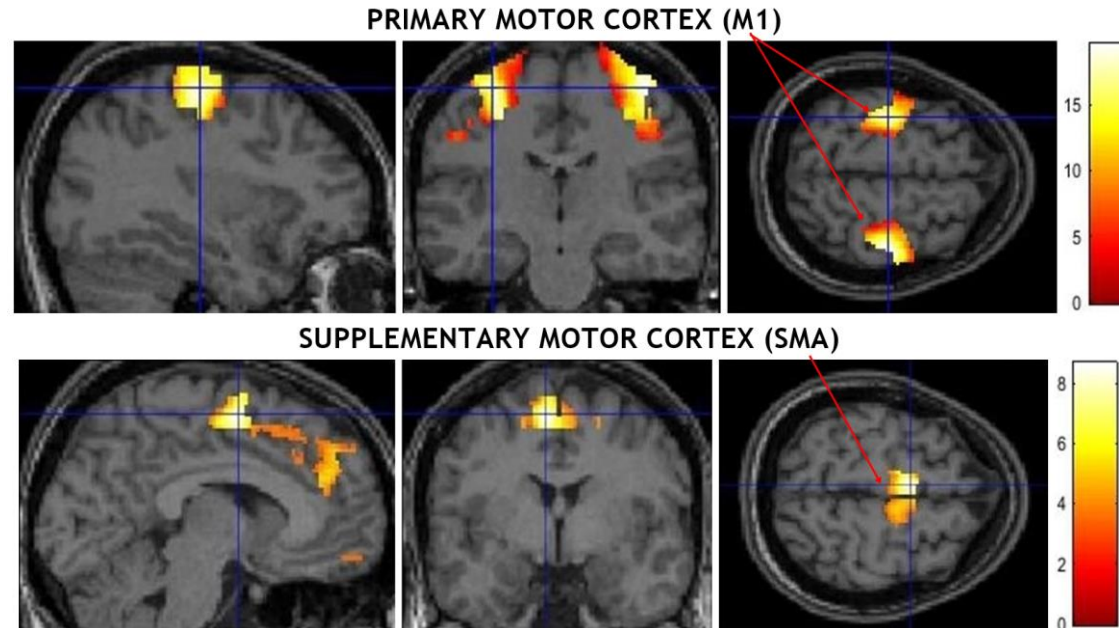
² Helimed Diagnostic Imaging Laboratory of Magnetic Resonance Imaging, ul Medyków 14, 40-752 Katowice

- fMRI method gives the possibility to locate the relevant functional areas of the brain responsible for movement and speech, which are often adjacent to the tumor. The success of any experimental fMRI depends not only on the quality of the collected image data **but also appropriate selection of the parameters (Gaussian kernel (σ), level of significance (p) and also the voxel number so as to maximize statistical power.**
- In our studies we focused on activations of motor cortex - primary (M1), premotor (PMA) and supplementary (SMA), which are important in terms of life quality - ability of movement and process of speech. Brain movement areas known as BA 1-4,6,8, are located in frontal lobe and parietal lobe [6], which are connected with cerebellum.

Optimization analyses of Functional Magnetic Rezonance Imaging of Motors Areas in Pre- and Postoperative Patients

- Five preoperative patients with different lesions were included in the study, comprising 3 females of age $24,3 \pm 4,7$ years and 2 males (a mean age 37 ± 4 years). For comparison, healthy volunteer (24 years old) has been taken into consideration.
- Brain imaging studies were performed with 1.5T MAGENTOM Aera scanner (Siemens, Erlangen, Germany), equipped with a 20-channel head-neck coil in Helimed Diagnostic Imaging Center in Katowice as part of normal clinical work. Ultrafast Gradient Echo 3D sequence (3D T1-MPRAGE) and axial EPI SE sequence.
- For activation motor cortex we used paradigms (4 active and 5 rest blocks): finger tapping and ankle flexion using a computer coupled projector.
- **Scanner software containing syngo.MR Neuro 3D Engine allowed to preview the results of the study (activation) in real time.**
- Analysis in SPM12 package in MATLAB environment.

Optimization analyses of Functional Magnetic Rezonance Imaging of Motors Areas in Pre- and Postoperative Patients

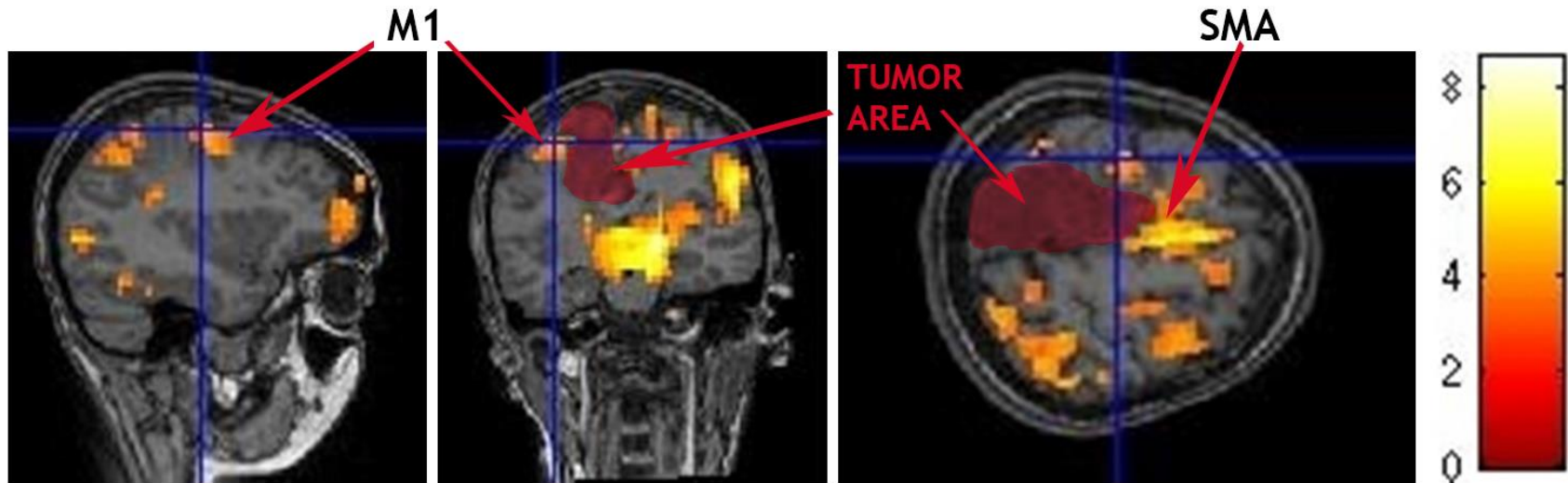


Activations in primary (a) and supplementary (b) motor cortex in healthy volunteer. Applied paradigm: both hands finger tapping. Parameters: kernel 5, 10 voxels, $p < 0.001$.

Activation of BA 1- 4 located in primary motor cortex (prefrontal gyrus) and activations of supplementary motor cortex (BA 6,8) located in midline surface of the hemisphere anterior to the M1 were obtained in line with expectations.

Reference regions of activation of motor cortex reveal high space resolution and are symmetrical.

Optimization analyses of Functional Magnetic Rezonance Imaging of Motors Areas in Pre- and Postoperative Patients



Activations of M1 and SMA in direct adhesion to the lesion in preoperative patient. Applied paradigm: both hands finger tapping. Parameters: kernel 6, 10 voxels, $p < 0.001$

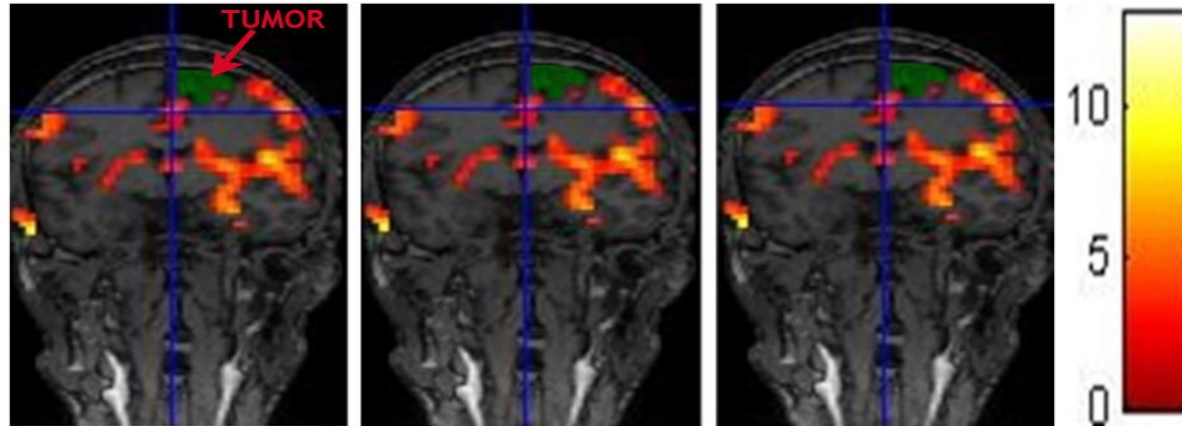
Occurrence of the expansive lesion on the left side of hemisphere in the direct adhesion or even overlapping partly with potential regions of activation caused paresis of right upper.

Optimization analyses of Functional Magnetic Resonance Imaging of Motors Areas in Pre- and Postoperative Patients

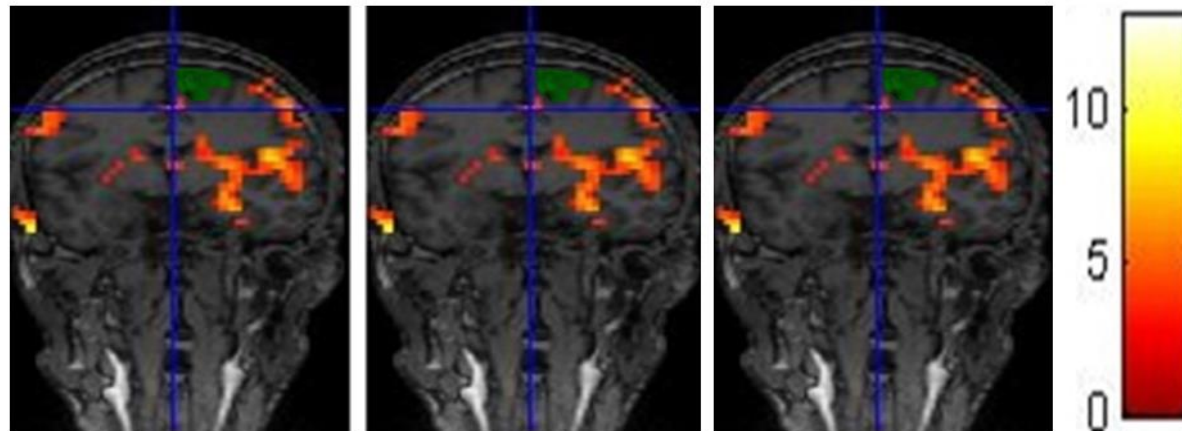
KERNEL: 0

4

8



$p < 0.01$



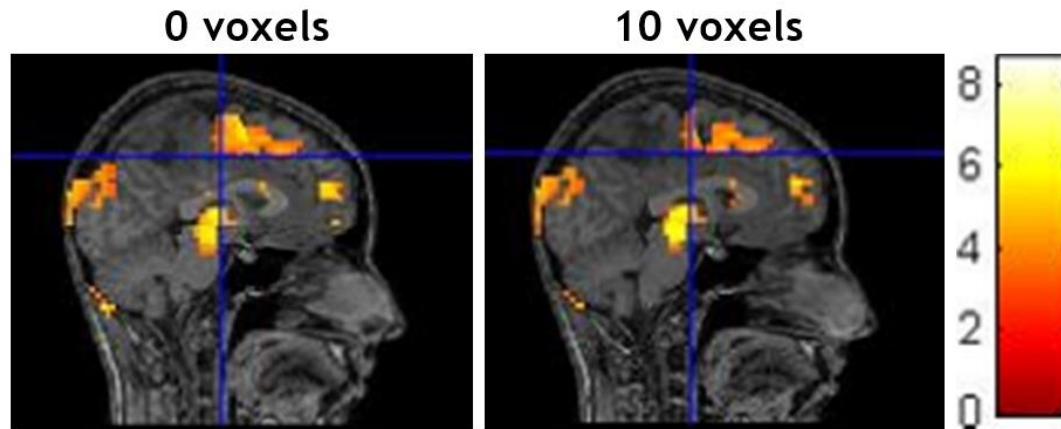
$p < 0.001$

Imaging of activations on SMA for 10 voxels with different kernel and significance level. Used paradigm: both hands finger tapping.

Activations are achieved nearly in the same locations. However, for $p < 0.001$ areas of activations are better resolution than for $p < 0.01$, especially in M1 and PMA

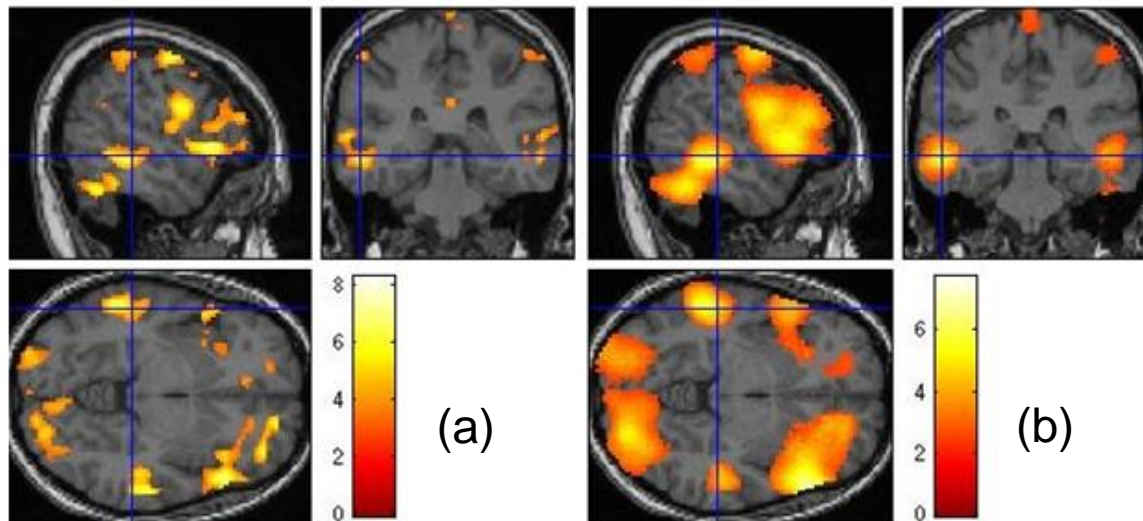
However, it should be also noted that the small activation occurring in SMA areas may go unnoticed during the analysis for $p < 0.001$ unlike $p < 0.01$. Therefore, it seems that the analysis of the lower significance p-value ($p < 0.01$) can be helpful in preliminary estimating of activations as well as finding the weak activations.

Optimization analyses of Functional Magnetic Rezonance Imaging of Motors Areas in Pre- and Postoperative Patients



Motor activity is displayed with better space resolution for 10 voxels than 0 because of omissions 'spike' activations, probably.

Activity areas induced by right ankle flexion focused on SMA (coordinates: -8, -7, 58) for voxels 0 and 10, $p < 0.001$.



Wernicke area is displayed with better space resolution for kernel 6 (a) niż kernel 15 (b) that the imaging is more blurred.

Imaging of activations of understanding the speech with the indicated Wernicke area. ($p < 0.001$ and 10 voxels Coordinates: -53, -33, -6) : a) kernel 6, b) kernel 15

Optimization analyses of Functional Magnetic Rezonance Imaging of Motors Areas in Pre- and Postoperative Patients

- **fMRI is very helpful and a supportive tool for the diagnosis of pre- and postoperative brain.**
- **Is best to use two different procedures that application more than one paradigm increases the reliability of interpretation of results and their convergence with the medical descriptions.**
- **We suggest to perform a preliminary analysis using $p < 0.01$ and in a further steps to modify parameters in the analysis of SPM to yield a balance between smoothing the image and retaining detail.**
- **The activated regions for every patient should be analyzed individually taking into account his pathology - personalized medicine.**

Kierunki rozwoju fMRI?

1) *Personalizacja diagnostyki fMRI*

2) *Nowe aplikacje fMRI:*

- ***resting stage-fMRI*** rozumiany jako funkcjonalny rezonans magnetyczny bez stymulacji zadaniowej: zużywa 70 -80% energii do utleniania glukozy w celu podtrzymywania sygnalizacji w obszarach korowych, co jest uważane jako niezbędne dla istnienia świadomości. Szczególnie przydatny w badaniach dzieci i osób słabo lub niereagujących na stymulacje.
- ***fMRS*** - funkcjonalna spektroskopia wykorzystująca spiny wodoru lub **węgla C¹³** .
 - ✓ Badania 1H fMRS ujawniły ważną rolę mleczanów w metabolizmie energetycznym szczególnie w pierwszych minutach intensywnej aktywności mózgu .
 - ✓ 13C MRS umożliwia pomiar ważnych neurofizjologicznych przepływów *in vivo* w czasie rzeczywistym. Dostarcza informacji ilościowych odnośnie dynamiki glukozy , które nie mogą być uzyskane z 1H fMRS , ze względu na niskie stężenie glukozy w mózgu oraz cyklu TCA, kompleksu glutaminian/glutamina (GLx) i poboru tlenu.

Dziękuję za uwagę !