MR zobrazování: Moderní aplikace v neurovědách

Jaroslav Tintěra IKEM

Obecný úvod do MRI

Funkční MR zobrazování

Mozkové sítě a konektivita

Základní fenomén

Jaderný spin <==> magnetický moment



Jaderný spin - magnetický projev jednoho jádra

Podmínka pro NMR: hodnota spinu = (celé číslo) × ¹/₂ (vodíková jádra mají spin = ¹/₂)



Celkovým projevem všech jader je magnetizace

Vektorový součet všech spinů v malém objemu: vektor magnetizace M



V magnetickém poli $\mathbf{B} = \mathbf{0}$ je magnetizace $\Rightarrow \mathbf{M} = \mathbf{0}$



Orientace spinů v magnetickém poli: vznik magnetizace

> V magnetickém poli $\mathbf{B} \neq \mathbf{0}$ je magnetizace $= > \mathbf{M} \neq \mathbf{0}$

(to vše při teplotě vyšší než absolutní nula)



Spinový soubor v magnetickém poli

Orientace populace spinů v magnetickém poli

V magnetickém poli $\mathbf{B} \neq \mathbf{0} \Longrightarrow \mathbf{M} \neq \mathbf{0}$

Boltzmanův zákon
$$\frac{n_{+}}{n_{-}} = \exp(-\frac{2\mu B_{0}}{kT})$$

Spinová polarizace:

~ 5 ppm v 1,5 T





Magnetizace v magnetickém poli

Precese s Larmorovou frekvencí $\omega_{\rm L} = \gamma \cdot B$

Frekvence je přímo úměrná magnetickému poli ...

a konstanta úměrnosti γ (gyro-magnetický poměr) je vlastností daného jádra (prvku)

Spiny vodíkových jader vykonají ~ 42 milionů otáček za vteřinu v magnetickém poli 1 T

Dodáním energie = sklápění magnetizace



Radio-frekvenčním pulsem s frekvencí @L



Vývoj magnetizace po excitaci

Relaxace magnetizace



Rychlost relaxace závisí na fyzikálních vlastnostech tkáně

Každá z obou komponent magnetizace (příčná a podélná) relaxuje jinak rychle: oba děje jsou na sobě nezávislé

Příčná složka (měřená) relaxuje s časovou konstantou T2

Podélná složka relaxuje s časovou konstantou **T1** Relaxační děje …

chovají se exponenciálně

Příčná složka $M_{\perp} \rightarrow 0$ T2 a T2* relaxační děj



T2 bio-tkáně: 80-200 ms

Podélná složka $M_{//} \rightarrow M_0$ T1 relaxační děj



T1 bio-tkáně: 700-2000 ms

Co vše ovlivňuje MR signál a kontrast obrazů

- Protonová hustota (hustota jaderných spinů)
- T1 relaxace (biochemické vazby tkáně)
- T2 relaxace (biochemické vazby tkáně + vliv nativ. param. látek)
- **Proudění spinů** (krev v cévách)
- Difuze spinů (Brownův pohyb hlavně v extra-celulárním prostoru)
- Perfuze spinů (mikrocirkulace v kapilárách)

MR obrazy: vynikající kontrast, komplexní informace









Výhoda vysokého magnetického pole

Kontrast / šum ~ 26

1**,57**

Kontrast / šum ~ 67

3

rozlišení: 0,45 x 0,45 x 4 mm

Proudění spinového systému

makroskopické



MR angiografie

mikroskopické



Perfúzní mapy ASL: normální perfúze

PICORE Q2T



MAGNETOM Flash · 1/2008 · www.siemens.com/magnetom-world



Morfometrie: rozlišení: 0,7 x 0,7 x 0,7 mm





Morfometrie: tloušťka šedé hmoty









Obecný úvod do MRI

Funkční MR zobrazování

Mozkové sítě a konektivita

O čem je funkční zobrazování fMRI: Které funkce jsou kde uloženy?

 Zobrazení funkční topologie
 Zobrazení funkční konektivity
 Sledování vlivu "neuro-intervence" (farmaka, vnořené elektrody apod.)





Funkční mapování mozku: tradiční metody







EEG & MEG rozlišení - prostorové: nízké - časové: vysoké

- neuronální aktivita

PET rozlišení - prostorové: nižší - časové: nízké

- metabolická aktivita

fMRI rozlišení - prostorové: vysoké - časové: adekvátní

hemodynamická odezva

fMRI a Neuro-yaskulární yazba



Céva

Zvýšení metabolismu urychluje produkci a uvolnění vaso-aktivních substancí

Transport od neuronů a astrocytů k endotheliálním buňkám Uvolnění svalových vláken arteriol

Zvýšení lokálního průtoku krve

1890:

Coupling of Blood Flow and Metabolism was first described (Roy and Sherrington)

Model regulace průtoku krve v mozku



zvýšení lokální perfúze zvýšení koncentrace oxy-Hb

stimulace

Nejčastěji používaný efekt pro fMRI: Blood Oxygen Level Dependent kontrast



Ogawa, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 87, 9867-9872, (1990)

 $\Delta \chi = 0.08 \text{ ppm}$



Vztah mezi aktivací neuronů (spiking) a BOLD?

• BOLD je vázán i na metabolické změny astrocytů



velmi komplexní proces a nelze přesně říci, která substance se více či méně uplatňuje

Nature. 2010 Nov 11;468(7321):232-43.

Glial and neuronal control of brain blood flow.

Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA

Časové průběhy: Hemodynamic response function (HRF)

- Total Neural Activity
- Oxygen extraction fraction
- CBF
- CBV

time [s]

• BOLD

BOLD: hemodynamic response function (HRF)



Fyziologická omezení (rušení)





Field maps (B.Wowk et al.)

Hlavní zdroje fyziologického šumu:

- pulzace mozku se srdečním rytmem
- pulzace modulovaná dýcháním
- spontánní mozková aktivita "default mode"

Klidová oxygenace a BOLD efekt



H. Lu et al., MRM 2008

Pokles ΔS_{BOLD} s vyšší úrovní oxygenace: na 10% nárůstu Y je pokles ΔS_{BOLD} o 0,37%

Variabilita BOLD signálu

- klidová oxygenace
- vazodilatační schopnost (kofein, insulin)

Závislost BOLD signálu na magnetickém poli

Avanto 1,5 T: TE = 50 ms

Trio 3 T: TE = 30 ms



test verbální fluence

Blokové schéma – 5 písmen (100 obrazů, TR = 3 s) voxel = 2 x 2 x 2 mm, smooth na 6 x 6 x 6 mm GLM s p = 0,05 FWE korekce

Blokové schéma stimulace a akvizice



Blokové schéma je optimální z hlediska fyziologie a velikosti efektu



Event-related design umožňuje analyzovat mozkovou aktivaci při odpovědi na jednotlivý stimulus

Náhled na jednoduché blokové schéma



Průběh zpracování dat fMRI: Pre-processing



Průběh zpracování dat fMRI: Statistika



Výsledné fMRI



Alternativní vyhodnocení fMRI

 Obecný lineární model (GLM)
 předpokládá modelovou funkci HRF
 signál je lineární superpozicí jedné či více HRF a "náhodné" fluktuace



Analýza nezávislých komponent (ICA)

- nepředpokládá žádnou modelovou funkci
- předpokládá prostorové korelace voxelů a možnou časovou koherenci
- rozloží data do několika (~ 20) ortogonálních (nekorelujících)
 časových průběhů a prostorových typů chování

Skupinová (2nd level) statistika

SPM*mip* [40.3341, -23.51, 12]









Auditory stim: **music**









Auditory stim: White noise

subjects: 21 p = 0.01, corrected








Jaké jsou nejčastější klinické aplikace fMRI

Předoperační plánování:

- 1) motorika (senso-motorika)
- 2) verbální procesy a paměť
- 3) visuální kortex
- 4) sluchový kortex

Psychiatrie: kognitivní testy

Testování vlivu farmak: kognitivní testy

Neurovědy: všechno možný



Motorický kortex

- Pohyb prstů (ruka), jednoduchý pohyb (noha):
- Silný a reprodukovatelný efekt
- Jak standardizovat?









Motorický kortex



měření: 2x2x2 mm vyhlazení: 4x4x4 mm

Vizuální kortex



Vizuální kortex: pacient



Frekvenční topologie sluchového kortexu



Topologie sluchu – frekvenční závislost



fMRI u pacientů s tinititem



Rozdíl mezi stimulací čistým a zašumněným slovem

Extent threshold k = 8 voxels

fMRI řečového procesu

4 hlavní funkce:

- 1. fonetika: produkce a percepce zvuku
- 2. fonologie: pravidla produkce a percepce
- 3. semantika: proces významu slov
- 4. syntaktika: tvorba vět ze slov





Mapování mozkových center verbálních funkcí

Praváci: 95% populace 99% levá hemisféra domina 1% pravá hemisféra domina Leváci: 5% populace 63% levá hemisféra domina 13% pravá hemisféra domi 24% bilaterální reprezenta

11 zdravých praváků













Klinický příklad: kombinace více stimulací



Stimulace:

motorika prstů PHK motorika prstů LHK test verbální fluence

Obecný úvod do MRI

Funkční MR zobrazování

Mozkové sítě a konektivita

Segregace versus integrace



BRAIN CONNECTIVITY Volume 1, Number 1, 2011 © Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/brain.2011.0008

Functional and Effective Connectivity: A Review

Karl J. Friston

Resting state: žádná stimulace

Využití spontánní mozkové aktivity a koherence nízko-frekvenční fluktuace signálu v rámci propojených oblastí – mozkových sítí.



Vysoká korelace časových průběhů signálu

Konektivita: definice



Strukturální konektivita

morfologické propojení oblastí – měření směru difúze (DTI)

Funkční konektivita

korelace časových průběhů signálu v různých oblastech

Efektivní konektivita

testování kauzality propojení vybraných oblastí

Funkční konektivita

Funkční konektivita

Startovací oblast (Seed)

korelační analýza



Analýza nezávislých komponent (ICA)

- nepředpokládá žádnou modelovou funkci
- předpokládá prostorové korelace voxelů a možnou časovou koherenci
- rozloží data do několika (20 70) komponent ortogonálních (nekorelujících)

časových průběhů a prostorových typů chování



ICA TC at Max Voxel ICA TC at Min Voxel ICA TC at Current Voxe





Funkční sítě identifikované pomocí funkční konektivity a resting-state fMRI



Sensorimotor network (Cordes et al., 2000. AJNR)



Visual network (Lowe et al., 1998. Neuroimage)





Auditory network (Cordes et al., 2000. AJNR)



Attentional network (Fox et al., 2006. PNAS)

DMN (Greicius et al., 2003. PNAS)

t-score

Základní sítě mozku



Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest

Stephen M. Smith^{a,1}, Peter T. Fox^b, Karla L. Miller^a, David C. Glahn^{b,c}, P. Mickle Fox^b, Clare E. Mackay^a, Nicola Filippini^a, Kate E. Watkins^a, Roberto Toro^d, Angela R. Laird^b, and Christian F. Beckmann^{a,e}

Základní neuro-kognitivní sítě

Central executive network







Y = -58



Fronto-parietální CEN: pracovní paměť pozornost

Z=36

Salience network

Default-

mode network







Z = -6

SN: detekce a mapování významových externích podnětů a interních událostí

X = -2

Y = 10



DMN: self-referenční mentální aktivita

Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model

X = -4

Y = -12

Z=28

Vinod Menon^{1,2,3,4*}

Regional Homogeneity (ReHo)

Similarity or coherence of the time courses within a functional cluster (*Zang et al.*, 2004)





Rest > Motor

Motor > Rest

a) Higher ReHo in bilateral primary motor cortices during motor task

b) Higher ReHo in default mode network (PCC, MPFC, IPL) during rest

Chao-Gan YAN, Ph.D

(Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003)

Zang et al., 2004



Chao-Gan YAN, Ph.D

Kvantifikace funkční konektivity

- ALFF Amplitude of Low Frequence Fluctuation
- Intrinsic connectivity (Martuzzi et al. 2011), Degree (network) centrality
 - the strength of the connectivity pattern between each voxel and the rest of the brain
 - root mean square of the correlation coefficient values
- Global correlation
 - average of the correlation coefficient values
- ReHo (Regional Homogeneity), Local correlation
 - the average correlation between each voxel and its neighbors
- Radial correlation (Goelman, 2004)
 - the spatial asymmetry of the local connectivity pattern between each voxel and its neighbors
 - Radial similarity (Kim et al. 2010)
 - the global similarity between the connectivity patterns of neighboring voxels

MPVA (Multi-Voxel Pattern Analyses)

variability in connectivity patterns



Problémy

- Experiment settings
- Head motion
- Linear trend
- Global signal regression
- Standardization
- Temporal undersampling
- And many many more...

Podmínky při měření

Different resting conditions?



Functional connectivity strength was **significantly diminished** for eyes closed rest (ECR) when compared with the fixation (fix)

Van Dijk et al., 2010. J Neurophysiol

Chao-Gan YAN, Ph.D

Head motion matters

Pohyb



Funkční konektivita: variabilita





Broadmanova area 42 L sluchový kortex M 5



M 3

Efektivní konektivita

Efektivní konektivita

Statické modely Structural equation modeling – SEM Dynamické modely Lineární modely: Granger causality mapping – GCM Nelineární modely: Dynamic causal modeling – DCM Seed voxel approach, PPI etc. Dynamic Causal Models

timeseries (neuronal activity)

 $\frac{\mathsf{DCM}_{x(t)_2}}{x(t)_1}$

Friston, 2011 Brain

Dynamic causal modeling

Funkční a efektivní konektivita



Directionality Causality (directed network)

Directionality



Efektivní konektivita: DCM





Vyjádření síly a směru vazby při uvažovaném modelu



Strukturální konektivita

MR zobrazování molekulární difúze: DWI



Ve volném prostoru: difuzní koeficient V biologické tkáni: aparentní difuzní koeficient (ADC) nenulová pravděpodobnost průchodu buněčnou membránou

DWI: časná ischemie

Změny na DWI

jsou pozorovatelné již během prvních hodin Akutní fáze (< 11 dní): hyper-intenzita na DWI Chronická fáze (> 11 dní): hypo-intenzita na DWI



Směrovost difúze - Anizotropie ADC v bílé hmotě směr hlavní difúze ↔ směr drah neuronových svazků

- Anizotropie difuze popsána tenzorem (DTI)
 - Hlavní (radiální) směr dán λ_1
 - Axiální směry λ₂ a λ₃





Elipsoid tensoru difuze
Strukturální konektivita

Výpočet hlavních směrů tenzoru difuze Propojení do MR traktografie





Strukturální konektivita

MR traktografie

Deterministické metody rekonstrukce
Probabilistické metody rekonstrukce



Distribuce pravděpodobnosti existence dráhy
 Možnost odhadu existence či validity dráhy





FA – míra integrity svazků BH...









male > female

We have found lower FA and higher MD in female subjects.

FA analyses by ROI also showed higher values for males subjects. The differences were statistically significant in the splenium of corpus callosum, and bilateral superior longitudinal fasciculi.

We have not identified any areas with higher FA in females.

















Are Male and Female Brains Wired Differently? A DTI Study of Healthy Subjects Tomas Melicher^{1,2}, M.D., Filip Spaniel^{2,3}, M.D., PhD, Jaroslav Tintera^{4,} PhD, Ibrahim Ibrahim^{4,} MSc., PhD



 The University of Texas
 1. Department of Psychiatrix and Behavioral Sciences, The University of Texas Medical School at Houston & Harris County Psychiatric Center, Houston, Texas, U.S.A.

 Health Science Center at Houston
 2.3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic & National Institute of Mental Health, Klegany, Czech Republic

 Medical School
 4. Institute of Mental Health, Klegany, Czech Republic

 4. Institute of Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

SOBP Annual Meeting, Atlanta, GA May 12-14, 2016



Strukturální konektivita

Tract Based Spatial Statistic (TBSS): Frakční anizotropie, střední, axiální kurtuosita

zvýšení

snížení

EPI < kon

EPI > kon



Střední kurtuosita

Axiální kurtuosita

Diffusional kurtosis imaging reveals a distinctive pattern of microstructural alternations in idiopathic generalized epilepsy

Lee C-Y, Tabesh A, Spampinato MV, Helpern JA, Jensen JH, Bonilha L. Diffusional kurtosis imaging reveals a distinctive pattern of microstructural alternations in idiopathic generalized epilepsy. Acta Neurol Scand 2014: 130: 148–155. © 2014 John Wiley & Sons Ltd. Bonilha^{2,3}

Pacienti s generalizovanou epilepsií

Jak je mozek organizován: Small world theory



Funkční konektivita

Magn Reson Mater Phy (2016) 29:451–462 DOI 10.1007/s10334-016-0546-3

RESEARCH ARTICLE

In vivo functional connectome of human brainstem nuclei of the ascending arousal, autonomic, and motor systems by high spatial resolution 7-Tesla fMRI

Marta Bianciardi¹ · Nicola Toschi^{1,2} · Cornelius Eichner¹ · Jonathan R. Polimeni¹ · Kawin Setsompop¹ · Emery N. Brown³ · Matti S. Hämäläinen¹ · Bruce R. Rosen¹ · Lawrence L. Wald¹



Stimulace: zašuměné slovo

subj. 1

Resting state: Funkční konektivita

HG P



pacient s tinitem













pacienti s RS: skupinová analýza (9 pacientů)

Korelace mezi strukturální a funkční konektivitou



Relating structural and functional connectivity for large N: How far can one get with basic methods?



J. Hlinka^{1,2} A. Škoch^{2,3} F. Děchtěrenko^{1,4} D. Řezníček² N. Jajcav I. Ibrahim³ J. Rydlo^{2,3} J. Tintěra^{2,3} R. Španiel² J. Horáček² ¹ Institute of Computer Science, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic ²National Institute of Mental Health, Klecany, Czech Republic ³ Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic ⁴ Institute of Psychology, The Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

This study was supported by the Czech Science Foundation project No. 13-23940S





Ultra-high field 7T: nové možnosti

SIEMENS



Max Planck Institute, Leipzig, Germany

Unrestricted © Siemens Healthcare GmbHr2016 rrently under development; is not for sale in the U.S. and other countries. Its future availability cannot be guaranteed.

Magnetic Resonance

Sub-milimetrové fMRI na 7T: zvýšení sensitivity i prostorové specificity





Submillimeter BOLD fMRI due to increased SNR and CNR

- Higher MR signal due to 7T
- Increased BOLD due to shorter T2*

Max Planck Institute, Leipzig, Germany

Unrestricted © Siemens Health care Gmbur 2016 rrently under development; is not for sale in the U.S. and other countries. Its future availability cannot be guaranteed.

Magnetic Resonance

DTI na 7T: křížení neuronálních svazků





Resolve crossing fibers in brainsubregions

- Tracks calculated with spherical deconvolution based on diffusion-weighted EPI acquisitions
- 1 mm isotropic resolution covering the whole brain

Max Planck Institute, Leipzig, Germany

Unrestricted © Siemens Healthcare Comburged formently under development; is not for sale in the U.S. and other countries. Its future availability cannot be guaranteed. Magnetic Resonance

Vysoké rozlišení na 7T: neuro-anatomie hypokampů





Maastricht University and Scannexus, Maastricht, The Netherlands

TSE with 3 averages $(0.25 \times 0.25 \times 1 \text{ mm}^3)$

Unrestricted © Siemens Healtheare GmbHr2916 rrently under development; is not for sale in the U.S. and other countries. Its future availability cannot be guaranteed. Magnetic Resonance

SWI na 7T: zobrazení žil s vysokým rozlišením



Provide details with high spatial resolution and improved tissue contrast.

SIEMENS

University Hospital, Erlangen, Germany

Unrestricted © Siemens Healthcare Combunder and the development; is not for sale in the U.S. and other countries. Its future availability cannot be guaranteed. Magnetic Resonance

Horizont 2020 ???

