

FUNKČNÍ MR ZOBRAZOVÁNÍ: METODICKÝ PŘEHLED A NOVÉ PERSPEKTIVY

FUNCTIONAL MR IMAGING: METHODS AND NEW PERSPECTIVES

přehledový článek

Jaroslav Tintěra
Antonín Škoch
Jan Rydlo
Ibrahim Ibrahim

Základna radiodiagnostiky
a intervenční radiologie, Institut
klinické a experimentální medicíny,
Praha

Přijato: 15. 11. 2017.

Korespondenční adresa:

doc. Ing. Jaroslav Tintěra, CSc.
Základna radiodiagnostiky a inter-
venční radiologie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: jati@ikem.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Institut
klinické a experimentální medicíny –
IKEM, IČ 00023001).

Hlavní stanovisko

Článek přináší přehled metod a technik používa-
ných při funkčním zobrazování magnetickou rezo-
nancí (fMRI) a krátce vysvětluje i základní principy
fMRI. Kromě toho také popisuje moderní přístupy
a nové perspektivy v této vědecké oblasti.

SOUHRN

Tintěra J, Škoch A, Rydlo J, Ibrahim I.
Funkční MR zobrazování: metodický přehled a nové perspektivy

Funkční MR zobrazování (fMRI) patří již déle než dvě dekády mezi metody, které jsou využívány k výzkumu lidského mozku, ale také při sledování funkčních změn ve spojitosti s patologickými procesy. Tento článek krátce osvětluje fyzikální a fyziologickou podstatu metod fMRI, ukazuje její výhody a limitace. Jsou zde také ukázány používané typy měření a vyhodnocení dat fMRI, včetně diskuze o jejich přednostech a omezeních. Na několika příkladech je demonstrována široká variabilita ve využití fMRI počínaje tradičním zobrazením mozkových aktivit až po modernější přístup zkoumání konektivity mozkových sítí jakožto autonomně pracujících oblastí, specializovaných na výkon určitých funkcí. Článek nemá ambice být přehledem literárních výsledků na poli fMRI, ale spíše dává čtenáři určitý návod, jak se v dané problematice zorientovat, včetně nastínění některých nových trendů v této oblasti.

Klíčová slova: funkční MR zobrazování, fMRI, metody fMRI, aplikace fMRI.

Major statement

The article provides a review of methods and techniques used in functional magnetic resonance imaging (fMRI) and briefly also explain basic principles of fMRI. Moreover, modern approach and new perspectives on this scientific field are described.

SUMMARY

Tintěra J, Škoch A, Rydlo J, Ibrahim I.
Functional MR imaging: methods and new perspectives

Functional MR imaging (fMRI) belongs already longer than two decades between methods used for the investigation of the human brain but also for monitoring of functional changes related to pathological processes. This article shortly explains physical and physiological basis of fMRI methods and shows its advantages and limitations. Also, various types of fMRI data acquisition and evaluation are discussed including their benefits as well as restrictions. Using several examples, different approach to fMRI application is demonstrated beginning with traditional visualization of activated regions to more modern way of investigation of the brain network connectivity. This article is not a survey of published results in fMRI field but rather it should help to reader with orientation in entire issues concerning of fMRI including some new trends in this region.

Key words: functional MRI imaging, fMRI, fMRI methods, fMRI applications.

ÚVOD A HISTORICKÝ PŘEHLED

Základní fyziologické předpoklady pro výzkum funkcí mozku, jak ho dnes chápeme, jsou známy přes 100 let (poprvé formuloval principy neurovaskulárního spojení Charles Scherington v roce 1890) (1). Avšak obrovský rozvoj neurovizuálních metod přichází až v posledních dvou dekáдах 20. století díky objevu a rozvoji pozitronové emisní tomografie (PET) a funkční magnetické rezonance (fMRI). Od začátku devadesátých let 20. století narůstá pravidelně počet publikací, které se zabývají výzkumem mozku a využívají jednu ze zmíněných metod. Zejména fMRI se vzhledem ke své dostupnosti stala zdrojem obrovského množství neurofyziologických znalostí a faktů, které dnes známe.

První vědecké práce o fMRI byly publikovány v letech 1990–1992 (2–6), ale velmi rychle se ukázalo, jak významnou roli bude tato metoda hrát pro mapování funkce lidského mozku. Není bez zajímavosti, že Jack Belliveau navštívil v roce 1992 Prahu a během semináře představil zcela novou metodu funkčního MR zobrazování. Zatímco tehdy nám znělo neuvěřitelně, že tato metoda může vůbec fungovat, hned v následujících letech zaznamenala bouřlivý rozvoj a začala opanovávat kongresy množstvím publikovaných příspěvků.

Celá první polovina devadesátých let proběhla ve znamení vývoje a optimalizace metod měření a zejména vyhodnocení funkčních obrazů (např. 7, 8), paralelně probíhala řada teoretických i experimentálních studií, které umožnily lépe pochopit a popsat neurofyziologický proces mozkové aktivity z hlediska dopadů na měřený signál magnetické rezonance (např. 9, 10). Dnes se již hlavní oblast zájmu přenesla na pole využití fMRI k zodpovězení relevantních klinických otázek i otázek spojených s poznáváním funkce mozku (např. otázka funkční konektivity).

Funkční zobrazování mozkové aktivity pomocí MR je tedy velmi atraktivní metodou v rukou radiologů, neurovědců, psychiatrů, ale také řady dalších vědců. Oproti PET, která byla využívána již o několik let dříve při perfuzních a funkčních studiích mozkové aktivity, má fMRI hned několik výhod: lepší časové rozlišení (doba měření jednotlivých obrazů celého mozku může být i kratší než 1 s), lepší prostorové rozlišení (velikost základního voxelu matice může být jen několik mm³) a také umožňuje opakovat několik funkčních měření u stejného subjektu. Metoda totiž nevyužívá ionizující záření ani žádnou externě podanou kontrastní látku. Tento fakt právě činí přes některé praktické problémy (jako např. relativně nízký poměr signál/šum) tuto elegantní metodu velmi atraktivní i pro provádění studií se zdravými dobrovolníky. Pomocí nepřetržitého množství testovacích úloh (tzv. paradigmát) lze studovat téměř libovolné mozkové funkce, provádět časové či srovnávací studie na skupinách vybraných subjektů (např. pacienti versus zdraví dobrovolníci), a to za výhodných etických i ekonomických podmínek.

FYZIKÁLNÍ A FYZIOLOGICKÁ PODSTATA fMRI

Mechanismus umožňující vyšetřování funkční aktivity mozkových center magnetickou rezonancí je založen na rozdílu lokálního krevního zásobení, tedy na změnách v toku a objemu mozkových cév (*Cerebral Blood Flow – CBF*, *Cerebral Blood Volume – CBV*) a také změnách v okysličení krve.

Při aktivaci mozkových buněk dochází ke spuštění hemodynamického procesu, který musí vést k uspokojení zvýšené energetické spotřeby aktivovaných neuronálních buněk. Jinými slovy, v místě neuronální aktivity dojde ke změně v metabolismu glukózy a tím také ke zvýšené spotřebě kyslíku. Kyslík je distribuován pomocí krevního hemoglobinu. Zvýšení dodávky kyslíku je zajištěno procesem, který se nazývá neurovaskulární vazba („neuro-vascular coupling“). Aktivita neuronů přenesla informaci na přilehlé endoteliální buňky arteriol, které způsobí vazodilataci na této (arteriální či kapilární) úrovni, čím se zvýší cévní průsvit, a tedy i průtok krve. Neurovaskulární vazba vede nakonec k lokálnímu zvýšení krevního průtoku (zvýšení CBF), zvýšení krevního objemu (zvýšení CBV) a k vyšší koncentraci oxyhemoglobinu (oproti klidovému stavu). Celou kaskádu dějů ukazuje obrázek 1.

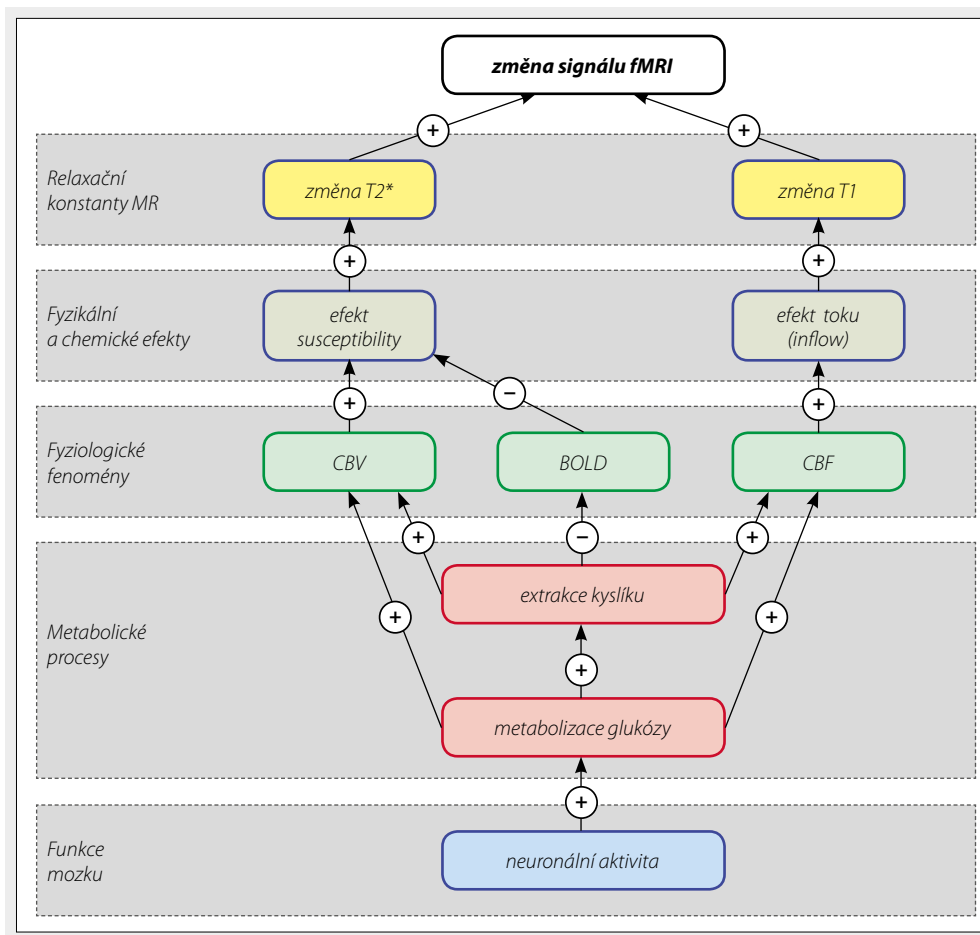
Dynamiku celého procesu lze popsat následujícím způsobem: Krátce po začátku aktivace (řádově několik stovek ms) nastane lokální pokles oxyhemoglobinu v místě aktivace vzhledem k okamžité zvýšené poptávce po kyslíku nárůstem metabolismu glukózy (10). Následně, během zhruba 3–7 s, ale dojde ke zvýšení krevního průtoku (zvýšení perfuze), a tím také k relativnímu nárůstu oxyhemoglobinu v poměru k deoxyhemoglobinu v blízkosti aktivních neuronů. Jinak řečeno, fyziologické zvýšení zásobení kyslíkem nejen kompenzuje zvýšenou spotřebu, ale je natolik „předimenzováno“, že v aktivované oblasti dochází ke změně klidového poměru mezi oxyhemoglobinem a deoxyhemoglobinem ve prospěch oxyhemoglobinu. Doposud není zcela známo, proč dochází k disproporcii mezi zvýšením CBF (a tím i zvýšením koncentrace oxyHb) a spotřebou kyslíku metabolismem glukózy. Podle jedné teorie má „předimenzovaný“ průtok chladicí efekt, podle jiné má za cíl rychlé odplavení metabolických produktů.

Na rozdíl od měření elektrických potenciálů (EEG) či magnetických polí (EMG), které provázejí přímou aktivitu neuronů, v případě využití magnetické rezonance musíme vystačit se zprostředkovaným projevem neuronální aktivity ve formě odpovědi vaskulárního systému. Při vyšetřeních fMRI je tedy možné využít měření změny perfuze (CBF), krevního objemu (CBV) a zejména změny oxygenace krve (tzv. BOLD efekt – „Blood Oxygenation Level Dependent“ efekt), tedy vaskulárních efektů. Obecně musíme říci, že měření takto zprostředkovaných efektů vede k určité ztrátě informací: a) různé typy aktivity neuronů (např. synoptická excitace nebo inhibice) jsou projekovány do jednoduchého pojmu „mozková aktivace“, b) ztráta prostorového rozlišení: k hemodynamické odpovědi dochází v okolí vlastní neuronální aktivity, c) ztráta časového rozlišení: hemodynamická odpověď je řádově pomalejší než změny v elektrických potenciálech při aktivaci neuronů.

BOLD

I když z hlediska logiky fyziologických procesů není projev změny oxygenace krve primární, jeho souvislost s charakterem MR signálu proberme jako první, protože v historii fMRI sehrál určitě nejdůležitější roli a dnes je tento efekt v praxi nejčastěji využíván.

Téměř veškerý kyslík v krvi je vázán k hemoglobinu, na jednu molekulu hemoglobinu mohou být navázány až čtyři molekuly kyslíku. Odkysličený hemoglobin (deoxyhemoglobin, dHb) obsahuje krevní sloučeniny železa ve stavu



Obr. 1

Obr. 1. **Celá kaskáda dějů, které provázejí proces mozkové aktivace.** Na počátku je skutečná neuronální aktivita, která vede ke zvýšené poptávce kyslíku kvůli metabolizaci glukózy. Přes neurovaskulární vazbu dojde v přilehlé oblasti a v krátkém čase (4–7 s) ke zvýšení krevního průtoku (CBF), krevního objemu (CBV) a zvýšení koncentrace oxyhemoglobinu. Každá z těchto změn může mít vliv na velikost MR signálu, pokud je zvolena vhodná metoda měření. Nejčastěji se používá metoda spočívající na detekci změn v oxygenaci krve (BOLD).

Fig. 1. **Cascade of events accompanying the process of the brain activation.** It begins with real neuronal activation which leads to increasing demand for the oxygen due to glucose metabolism. Via neuro-vascular coupling, the increase of the blood flow (CBF), blood volume (CBV) and the increase of the oxyhemoglobin concentration happen in neuronal activity surrounding at the short time (4–7 s). Each of these changes can influence MR signal if proper measurement method is selected. Mostly, the method based on detection of the blood oxygenation changes is used (BOLD).

se čtyřmi nespárovanými elektrony, které tak tvoří značný magnetický moment. Důsledkem je paramagnetické chování dHb na rozdíl od oksyločeného hemoglobinu (Hb), který nemá žádný magnetický moment a je diamagnetický. Rozdíl v magnetických vlastnostech látek je vyjádřen rozdílnou susceptibilitou. Plně odkysličená krev má susceptibilitu o 0,2 ppm vyšší než plně oksyločená krev (11–13). Mapování subtilních změn magnetického pole v důsledku oxygenace krve ukazují lineární souvislost mezi susceptibilitou a oxygenací krve, měřenou při 1,5 T (13). Relativní rozdíl v susceptibilitě paramagnetického dHb a okolní tkáně tvoří lokální nehomogenity magnetického pole, které ovlivňují signál MR.

Poprvé byla možnost studovat změny v oxygenaci krve pomocí MR ověřena na velmi vysokém magnetickém poli (7 a 8,4 T) a při experimentu na hlodavcích (2, 3). Ogawa nazval naměřený efekt „Blood Oxygen Level Dependent“ (BOLD). Tyto esenciální studie ukázaly, že venózní signál v obraze MR dobře koresponduje se stupněm oxygenace vdechované směsi, a tedy také vaskulární oxygenace. První úspěšné zobrazení aktivity lidského mozku následně ukázali Belliveau et al. pomocí optické stimulace (4).

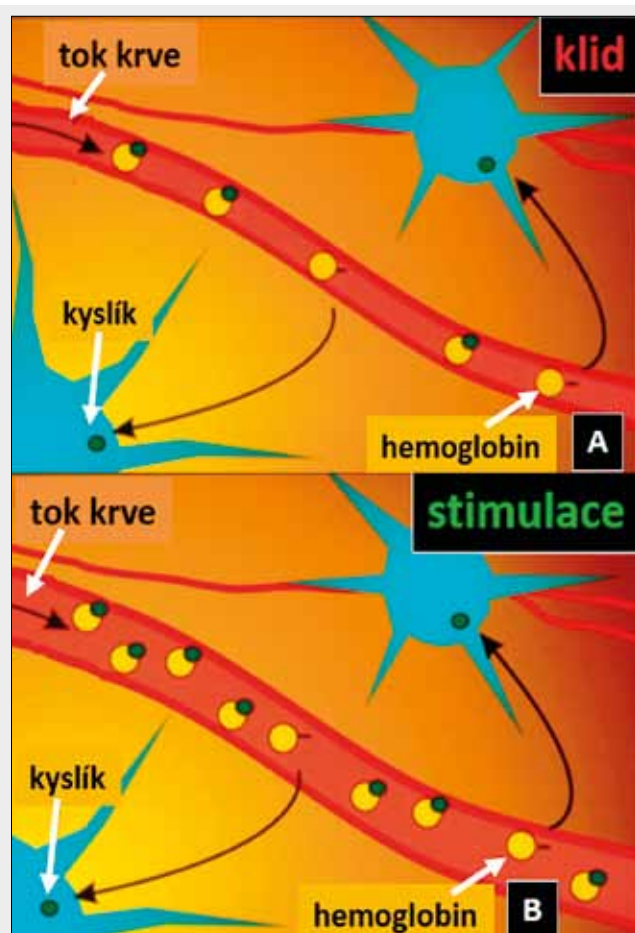
V běžných podmínkách MR je obtížné kvantitativně navázat změnu signálu MR na stupeň oxygenace krve, ale lze pomocí několika měření za různých podmínek neurologické aktivity zmapovat relativní lokální změny oxygenace krve. Obrázek 2 demonstruje modelovou představu dvou stavů s rozdílnou koncentrací oxy- a deoxyhemoglobinu. Že se při těchto měřeních jedná o paramagnetické efekty spojené se stupněm oksyločení krve, potvrzuje využití techniky citli-

vé právě na změny susceptibility, tedy sekvence gradientního echa.

Dá se očekávat, že změny MR signálu spojené s mozkovou aktivací nebudou příliš vysoké a budou záviset i na velikosti základního magnetického pole. Ukazuje se, že BOLD efekt roste přibližně lineárně s velikostí magnetického pole, takže je jasné, že funkční zobrazování na MR systémech s vysokým polem má své velké výhody. Na druhé straně však zásadním zdrojem šumu je „fyziologický šum“ způsobený pulzací mozku, dýcháním, případně také dalšími náhodnými pohyby, tedy efekty na velikosti magnetického pole nezávislémi, jejichž projev však může být výraznější při vyšším magnetickém poli (práce (14) uvádí kvadratickou závislost fyziologického šumu na velikosti magnetického pole).

PERFUZNÍ METODY fMRI

Jak již bylo uvedeno výše, aktivaci mozkových neuronů doprovází zvýšení krevního zásobení – perfuze v místě zvýšené aktivity. V případě využití změn v perfuzi (CBF) je použita technika, kdy je krev přitékající do mozku označována pomocí RF pulzů. Metoda je také podle své podstaty nazývána Arterial Spin Labeling (ASL) a od prvních publikovaných prací (15, 16) se stala alternativou k metodě BOLD. Molekuly vody v kapilárním řečišti zobrazované mozkové tkáně jsou neustále vymývány molekulami, které jsou dopravovány arteriální krví. Techniky ASL využívají označení spinů přitékající arteriální krve většinou pomocí inverzního 180° RF pulzu. Poté,



▲ Obr. 2

Obr. 2. Modelová představa změn při dilataci kapilár, zvýšeném průtoku a koncentraci oxyhemoglobinu během aktivace. A – klidový stav; B – stav během aktivace

Fig. 2. Model of changes during capillary dilatation, increased flow and oxyhemoglobin concentration. A – rest state; B – during activation

co „označené“ molekuly vody dosáhnou kapilár, procházejí tkání a modifikují tak její celkovou magnetizaci, a tedy signál MR. Je tedy zřejmé, že podobně jako metoda BOLD je i ASL kompletně neinvazivní a nevyžaduje podání kontrastní látky.

Metody ASL lze rozdělit na kontinuální (nebo také tzv. „steady state“), kdy „značení“ spinů inverzí je realizováno speciálně lokalizovanou RF cívkou s kontinuální transmisí, a na pulzní, kdy inverzní pulz je realizován stejnou RF cívkou jako měření obrazových dat. Pulzní metody jsou díky menší hardwarové náročnosti a snadnější klinické realizaci mnohem používanější. Do této skupiny patří techniky publikované jako EPISTAR (17), FAIR (18, 19) a QUIPSS (20). Nejčastěji se sleduje rozdíl dvou stavů: 1. radiofrekvenční pulz „označí“ spiny přitékající arteriální krví do zobrazované oblasti a 2. v kontrolním skenu jsou buď stejně „označeny“ veškeré spiny z celého objemu (FAIR), nebo naopak žádné (EPISTAR). Subtrakcí těchto dvou stavů získáme signál, do kterého přispívají pouze přitékající spiny do měřené vrstvy – tedy informaci o perfuzi.

ZMĚNY V KREVNÍM OBJEMU (CBV)

Fyziologické změny při mozkové aktivitě doprovází vazodilatační efekt, který způsobí nejen nárůst CBF a změnu oxygenace krve, ale také logicky zvýší objem krve (CBV) v objemu tkáně s aktivací neuronů. Metoda založená na měření změny CBV byla autory nazvána jako VASO (Vascular Space Occupancy). Samotné měření je založeno na rozdílné hodnotě podélné relaxační doby T_1 krve a šedé hmoty mozkové (21). Pro měření změn v T_1 je použita varianta sekvence inversion recovery, kdy v čase TI po inverzním pulzu následuje vlastní excitace s náběrem dat obrazu. Inverzní čas je vybrán tak, aby signál krve byl v čase TI právě roven nule (konkrétní hodnota TI závisí na hodnotě T_1 , a ta je funkcí velikosti použitého magnetického pole). Při aktivaci dojde vazodilataci ke zvýšení objemu krve v dané oblasti, a tím tedy k poklesu signálu MR, protože aktivovaná oblast obsahuje vyšší podíl krve, která nepřispívá k signálu (je nulována vhodným nastavením TI).

Potenciální výhodou ASL a VASO v porovnání s BOLD je o něco bližší vazba na neuronální aktivitu, tedy vyšší specifita. Avšak změny signálu během aktivace jsou výrazně nižší než u metody BOLD, a tak jejich společnou nevýhodou je nízký poměr S/Š. Z tohoto důvodu jsou také mnohem méně používány při klinických, ale i vědeckých fMRI experimentech.

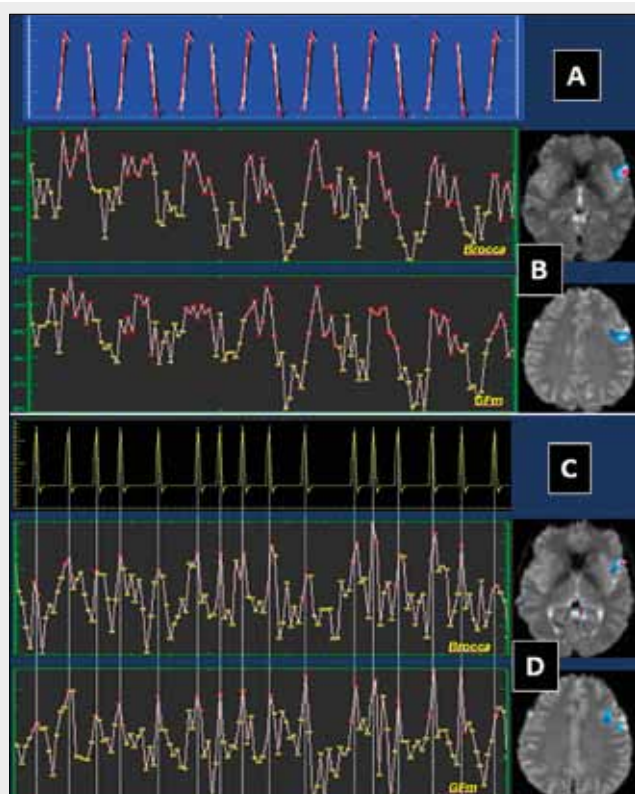
VYŠETŘENÍ fMRI

Měření dat

Valná většina všech vyšetření fMRI tedy využívá metodu BOLD, která je založena na subtilním rozdílu v susceptibilitě méně či více okysličené krve. Pro měření dynamických změn signálu v souvislosti se stavem okysličení krve je logicky využíváno sekvencí citlivých na variace lokálního magnetického pole, jenž změny susceptibility krve v kapilárách vyvolávají. Proto bylo navrženo několik typů sekvence gradientního echa (GRE), z nichž dnes je nejvíce rozšířena kombinace GRE s rychlou akvizicí pomocí echo-planar imaging (EPI). To má několik výhod: dostatečnou citlivost na BOLD efekt (závisí hlavně na délce času echa TE), rychlost akvizice umožňující sledování změn signálu s relativně malým ovlivněním fyziologickou pulzací mozku a také širokou dostupnost sekvence na komerčních skenerech. Optimální délka TE je přibližně rovna T_2^* krve, takže je závislá na velikosti magnetického pole (kolem 50 ms na 1,5 T a 30 ms na 3 T).

Samotné měření funkčních změn mozku vždy probíhá jako náběr dynamické série obrazů s maximálním počtem v rozsahu akceptovatelné délky měření (obvykle 5–10 minut), měřených s maximálním časovým rozlišením (podle možností skeneru bývá repetiční čas TR přibližně 1–3 s). Celkový počet naměřených obrazů má zásadní význam pro následné statistické vyhodnocení funkčních aktivací, časové rozlišení zase hraje důležitou roli v odstranění vlivu pulzace mozku vlivem srdeční činnosti a dýchání.

Při výběru průběhu měření se volí mezi třemi typy schémat: 1. střídání klidové úlohy a stimulace v opakujících se blocích s trváním 10–20 s (blokované schéma), 2. stimulace jednotlivými krátkými podněty („event-related“ schéma, ER) a 3. klidový náběr bez jakékoliv stimulace („resting state“ – RS). Bloko-



▲ Obr. 3

Obr. 3. Porovnání blokového a ER schématu stimulace na příkladu fMRI s testem verbální fluence (vytváření slov začínajících zadaným písmenem). A – časový průběh blokového schématu s konstantní délkou epoch stimulace a „klidu“. Modelový průběh hemodynamické odpovědi (HRF) je vykreslen přes křivku bloků stimulace červeně. C – časový průběh ER schématu zároveň s modelovou HRF pro jednotlivé stimuly (v tomto případě generování jednoho slova). Na B a D jsou vidět časové průběhy signálu (červené body během stimulace, žluté během klidu) ve dvou oblastech spojených s verbálním procesem (Broccova oblast v levém gyrus frontalis inferior (GFI) a gyrus frontalis medius (GFM)) a zároveň tyto oblasti aktivací.

Fig. 3. A comparison of the block and ER schema of the stimulation using verbal fluency test. A – a time course of the block schema with constant length of epochs with alternation of rest and stimulation. Model time course of the hemodynamic response function (HRF) is superimposed over blocks with red color. C – a time course of the ER schema with model HRF for all single stimuli (generation of the single word). In B and D are shown signal time courses in two regions of the verbal process (Brocca region in left gyrus frontalis inferior (GFI) and gyrus frontalis medius (GFM)), both regions are also shown.

vé schéma dává nejrobustnější výsledky v zobrazení mozkové aktivity a je nejčastěji používáno v klinických měřeních. Tam, kde hledáme odezvu na krátký stimul bez efektu habitace, je možné použít ER schéma, i když je pak o něco složitější získat relevantní funkční mapy. Zejména v posledním desetiletí se využívá RS schéma, které vyžaduje minimální spolupráci ze strany vyšetřovaného subjektu. Tato metoda je atraktivní zejména v psychiatrii nebo pro neurovědní studie.

V případě stimulace (ať již blokovým, nebo ER schématem) hledáme v časové sérii obrazů změny signálu odpovídající zvolenému průběhu podnětů, a pokud jsou tyto změny statisticky významně korelující se schématem stimulace, jsou vyhodnoceny jako mozková aktivace odpovídající danému podnětu. Příklad stimulace blokovým a ER schématem ukazuje obrázek 3. Obrázek je zároveň historickou vzpomínkou

na dobu, kdy jsme používali pro vyhodnocení funkční aktivity vlastní program (22), s jehož využitím byla také publikována pravděpodobně první práce o fMRI v České radiologii (23).

U klidového měření je přístup odlišný už jen proto, že žádná stimulace během měření neprobíhá. V tomto případě nás zajímají korelace náhodných fluktuací signálu v různých oblastech mozku. Pokud ve více oblastech mozku probíhá změna signálu koherentně (tedy významně koreluje), mluvíme o propojení těchto oblastí do sítě. Konkrétně jde tedy o sledování pomalých změn mozkové aktivity (pomalejších než 0,15 Hz). Konektivita jednotlivých mozkových sítí je v posledních letech velmi studovaným tématem. Lze to také vystihnout vývojem zájmu o studium „segregovaného“ mozku (aktivace jednotlivých oblastí) k propojenému mozku, který se funkčně skládá z několika sítí. Přehled jednotlivých publikovaných mozkových sítí ukazuje obrázek 4 (24).

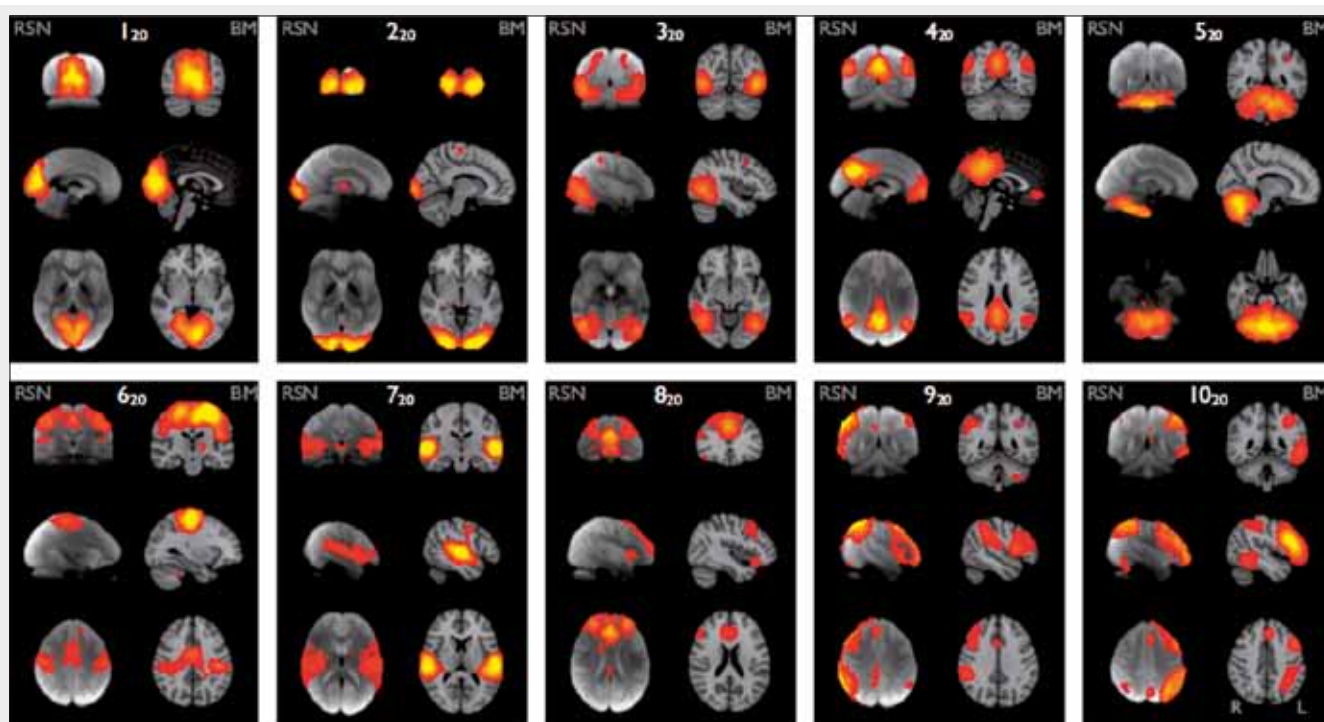
VYHODNOCENÍ OBRAZŮ fMRI

První část vyhodnocení (nazývaná často jako pre-processing) je prakticky shodná pro všechny typy používaných schémat, v dalším statistickém vyhodnocení se však většinou liší. Během přípravné fáze je třeba odstranit vliv pohybu hlavy (používá se tzv. realignment), zajistit správné umístění v časové ose pro jednotlivé nabírané vrstvy („slice timing“), funkční data jsou koregistrována s morfologickými a naměřené obrazy jsou většinou vyhlazeny prostorovou filtrací hlavně za účelem zvýšení poměru S/Š. Pokud chceme provádět porovnání mezi různými skupinami subjektů (pacienti-kontroly, ženy-muži apod.), je třeba naměřená data normalizovat do standardního prostoru (používá se tzv. MNI-152). V současnosti dostupné programy pro fMRI nabízejí možnost automatizace všech zvolených kroků pre-processingu do tzv. pipe-line, které si uživatel buď sám sestaví, nebo vybere z nabídky.

Větší různorodost je při výběru vhodného statistického přístupu pro výpočet aktivčních map. Začneme případy, kdy je během měření aplikován nějaký způsob stimulace. Vzhledem k malé velikosti signálových změn, které můžeme očekávat při porovnávání dvou neurofyzilogických stavů, je nutné pro získání relevantních aktivací použít vhodný typ statistické metody. Tyto metody lze v zásadě rozdělit do dvou základních skupin: 1. univariální metody, které využívají znalosti časového schématu stimulace (tzv. modelové funkce) a 2. multivariální metody, které nevyžadují žádnou znalost o časovém modelu. Do první skupiny patří např. t-test, korelační analýza (7) nebo tzv. obecný lineární model (general linear model – GLM) (25), do druhé pak např. analýza nezávislých komponent (independent component analysis – ICA) (26, 27).

Univariální statistické metody jsou výhodné při a priori znalosti modelové funkce, tedy v případech, pokud máme dobrý předpoklad o průběhu hemodynamické odpovědi mozku (HRF) na použité stimulační schéma. Avšak zejména při složitých kognitivních úkolech či testech se může stát, že vlastně dobře nevíme, jaký je časový průběh hledaných změn signálu odpovídajících těmto úkolům. Pak je možné použít některou z multivariálních metod, nejčastěji (a to i při analýze dat klidových měření) se používá ICA.

Prostý t-test nebo korelační analýzu lze použít v případě, kdy je během měření použit pouze jeden typ stimulace (např.



▲ Obr. 4

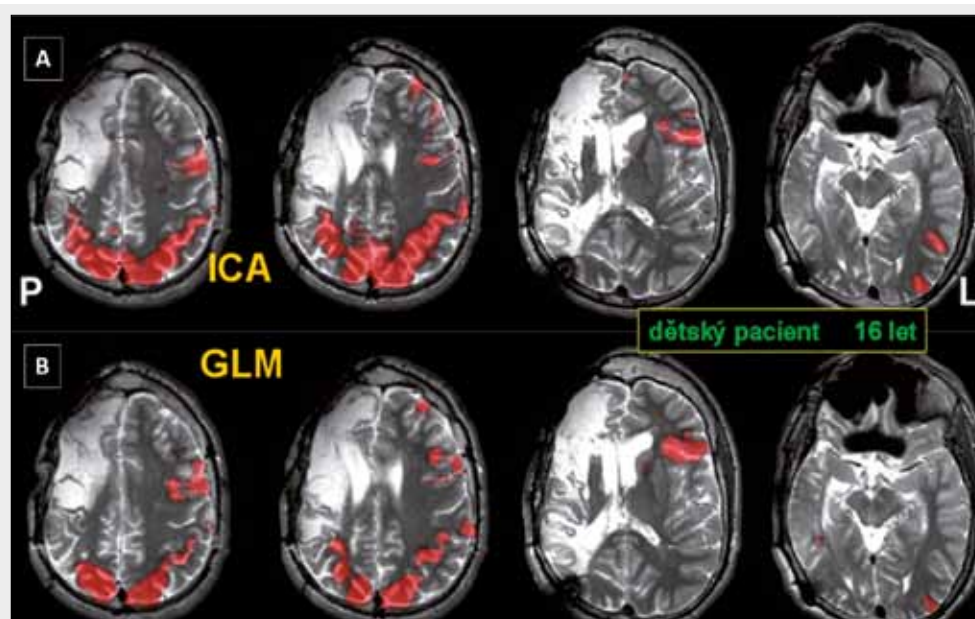
Obr. 4. **Zobrazení mozkových sítí pomocí klidové fMRI.** Mapy 1, 2 a 3 odpovídají vizuální síti, 4 je defaultní síť (DMN), 5 mozečková síť, 6 senzomotorická síť, 7 sluchová síť, 8 exekutivní síť, 9 a 10 frontoparietální síť, která zajišťuje kognitivní a řečové funkce (převzato z 24).

Fig. 4. **Visualization of brain networks measured using resting state fMRI.** 1, 2 and 3 show visual network, 4 default mode network (DMN), 5 cerebellum network, 6 senso-motoric network, 7 auditory network, 8 central executive network, 9 and 10 fronto-parietal network serving for cognitive and verbal functions (adopted from 24).

pohyb prstů pouze jedné končetiny). Pokud však chceme kombinovat ve stejném měření více podmínek (typů stimulů), je nutné použít obecný lineární model (v případě univariální statistiky). Obecný lineární model vychází z předpokladu, že časová závislost signálu fMRI v každém voxelu se dá rozložit do lineární kombinace modelových funkcí popisujících

teoretickou souvislost s použitým paradigmatickým a zbytkové náhodné fluktuace signálu (zobecněný šum). Je tak vlastně zobecněním korelační analýzy, kdy připouštíme, že průběh signálu je popsán více nezávislými modelovými funkcemi.

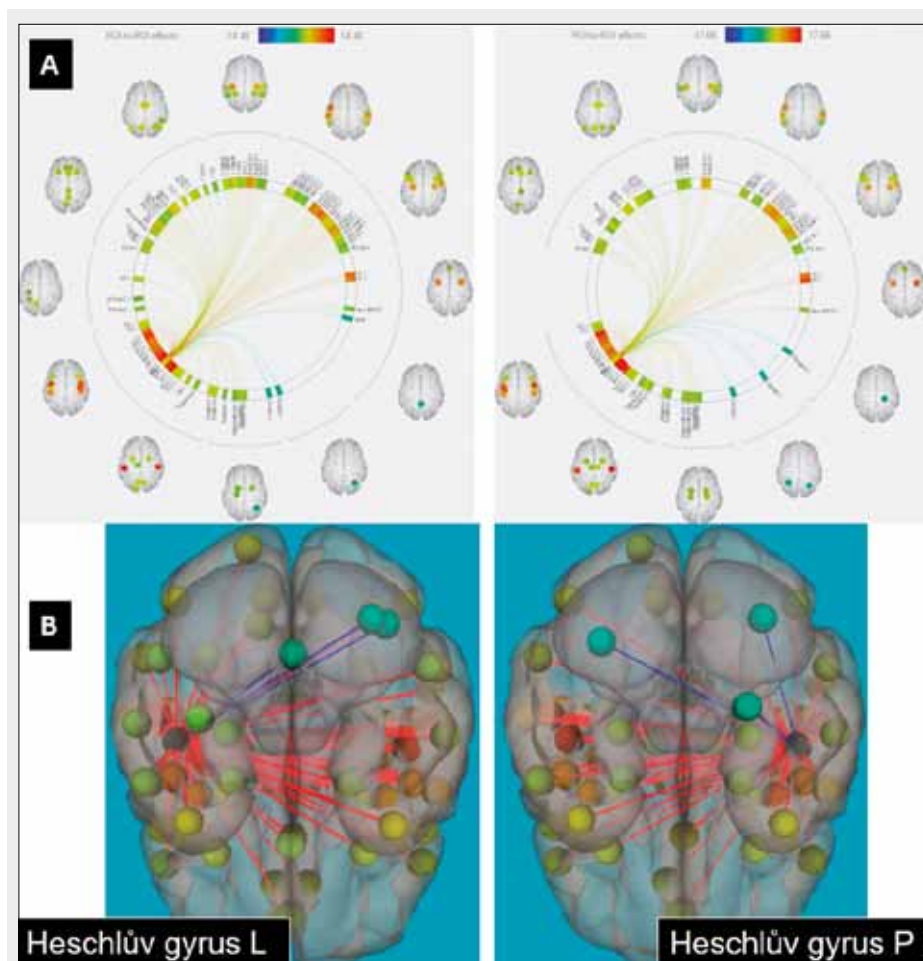
Multivariální metody (ICA) využívají zásadního faktu, že výše popsané fyziologické děje a také techniky měření dat



◀ Obr. 5

Obr. 5. **Srovnání použití ICA (A) a GLM (B) u dětského pacienta s rozsáhlým pooperačním poškozením pravé hemisféry.** Aktivace u testu verbální fluence se při použití obou analýz shodují v levém frontálním laloku, ale ICA ukazuje navíc také aktivaci v levém temporálním laloku (Wernickeovo centrum).

Fig. 5. **Comparison of the use of ICA (A) and GLM (B) in young patient with extensive post-operation damage of the right hemisphere.** Activations during verbal fluency test are similar in both analyzes in left frontal lobe but ICA shows additional activation in left temporal lobe (Wernicke region).



Obr. 6

Obr. 6. Příklad vizualizace konektivity mezi mozgovými oblastmi naměřené pomocí klidové fMRI na skupině devíti pacientů s roztroušenou sklerózou. Jako startovací oblast byl použit levý a pravý Heschlův gyrus. V horní části (A) je ukázka výstupu ve formě „konektomu“, kde jsou ukázány jednotlivá propojení podle výčtu oblastí (jejich sílu ukazuje barevná škála), ve spodní části je vidět anatomické propojení oblastí se signifikantně významnou konektivitou (B).

Fig. 6. An example of the visualization of the connectivity between brain regions acquired with resting state fMRI in group of 9 multiple sclerosis patients. As a seed region was used left and right Heschl's gyrus. Upper part (A) shows "connectome" graphical representation where all single connections are shown according to list (strength of connection shows color bar), in bottom part are showed all regions with significant connectivity in anatomical representation (B).

fMRI předurčují charakter těchto dat. Dá se předpokládat, že při mozkové aktivaci existují určité oblasti mozku, které tvoří soubory prostorově i časově korelujících signálů, tedy oblastí s velmi podobným časovým chováním (např. motorický kortex v jedné hemisféře bude vysoce korelovat se stejnou oblastí v protilehlé hemisféře). Právě tohoto základního faktu tyto tzv. „data driven“ metody využívají. Jako první byla v oblasti vyhodnocení fMRI použita analýza principiálních komponent (Principal Component Analysis – PCA). V posledních letech se však nejvíce uplatňuje analýza nezávislých komponent (ICA). Práce (26) ukazuje, že multivariantní metody mohou být za určitých podmínek efektivnějšími detektory než univariantní.

Při klinických vyšetřeních méně spolupracujících nebo dětských pacientů může vyhodnocení pomocí ICA např. u testu verbálních funkcí sehrát pozitivní roli. Vzhledem k charakteru provádění testu během fMRI (subjekt provádí pouze mentální činnost) nemáme přímou kontrolu nad skutečným průběhem HRF a předpokládaná modelová funkce může být odlišná od reálné. V těchto případech má ICA velkou potenciální výhodu. Obrázek 5 umožňuje porovnání s vyhodnocením univariantní statistikou pomocí GLM.

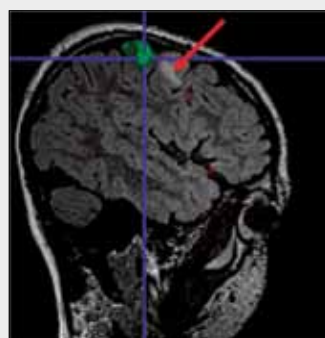
O přijetí jednotlivých voxelů jako aktivních rozhoduje úroveň statisticky významného prahu nebo také dovolený rozsah chyby I. typu („type I error rate“). I v případě fMRI se používají obvyklé hladiny významnosti např. $p = 0,001$. Hodnota p udává pravděpodobnost falešně pozitivní aktivity, kterou připouštíme v rámci statistického vyhodnocení. Je

to tedy pravděpodobnost, že ve skutečnosti neaktivní voxel je vyhodnocen jako aktivní.

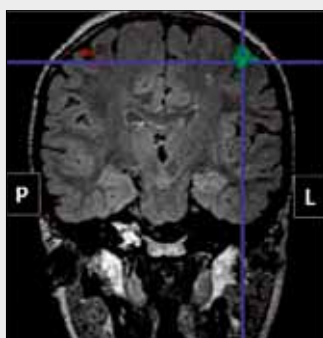
Při mapování mozku je měřen velký počet voxelů (jako příklad uveďme $100 \times 100 \times 44 = 440\,000$ voxelů) a každý je nezávisle testován. Pokud přijmeme uvedenou hladinu významnosti pro každý voxel, připouštíme tak 440 náhodných voxelů, které budou klasifikovány jako aktivní, ačkoliv ve skutečnosti nejsou. Všeobecně známý problém je nazýván problémem multiplicity a nastává vždy, když je současně uplatněn vícečetný test stejné hypotézy. Tento jednoduchý důsledek vyžaduje zavést určitou korekci p pro prahování jednotlivých voxelů. Existuje celá řada korekčních algoritmů a teoretických rozborů, které jednotlivé algoritmy odůvodňují za konkrétních podmínek. Velmi užívaný koncept řešení problému multiplicity je tzv. „family wise error rate“ (FWE). U klinických fMRI, ale také při porovnávání aktivit u skupin subjektů při vědeckých experimentech se bohužel často stává, že po aplikaci korekce na p žádné významné aktivity či rozdíly nevycházejí, protože výsledný statistický práh po korekci je prostě příliš silný s ohledem na relativně malé efekty měřené s nízkým poměrem S/Š.

Možnost, jak „oslabit“ kritérium FWE je limitovat počet voxelů, tedy předem vybrat jen určitou testovanou oblast. To však má nevýhodu v nutnosti a priori volbě této oblasti, která pak musí být dodržena během celého vyhodnocení.

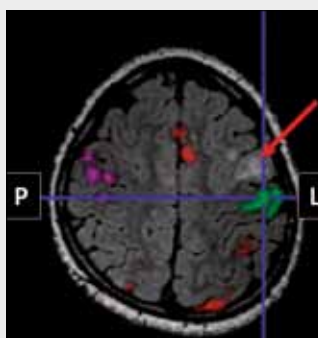
Problematika prahování statistických map fMRI je velmi komplexní a také kontroverzní téma. Svědčí o tom i vloni publikovaná práce (28), která dokonce uvádí v pochybnost řadu



▲ Obr. 7A



▲ Obr. 7B



▲ Obr. 7C

Obr. 7. Příklad aktivace M1 PHK (zelená oblast), LHK (fialová oblast) a SMA (červeně) u dětského pacienta s epilepsií v důsledku kortikální displazie (červené šipky). Funkční MRI bylo provedeno v rámci přípravy na neurochirurgický zákrok.

Fig. 7. An example of the M1 activation for right hand (green color), left hand (violet color) and SMA (red) in children patient with epilepsy due to cortical dysplasia (red arrows). Functional MRI was performed as the planning of neurosurgical operation.

publikovaných prací, jejichž výsledky by mohly být ovlivněny výběrem statistického prahu, vedoucího k vysoké pravděpodobnosti falešně pozitivních aktivací.

ANALÝZA FUNKČNÍ KONEKTIVITY

Předchozí odstavce se zabývaly vyhodnocením topologie funkčních oblastí mozku a v této části budou probrány metody analýzy funkční organizace mozku, nebo-li konektivity jednotlivých oblastí. Konektivitu chápeme nejen jako prosté propojení, ale obecněji ve smyslu funkční interakce či spolupráce jednotlivých oblastí. Nebo také jako mapování celých sítí vzájemně propojených center. Pokud mluvíme o mozkové konektivitě, můžeme mít na mysli a) strukturální konektivitu, b) funkční konektivitu nebo c) efektivní konektivitu. Strukturální konektivita je výrazem postihujícím anatomické propojení jednotlivých mozkových oblastí neuronálními traktů v bílé hmotě a její měření se provádí prostředky MR zobrazení difuze (tzv. DTI). Funkční konektivitou chápeme propojení oblastí do funkčních sítí na základě časové korelace signálu v těchto oblastech, ale z těchto vyhodnocení nemůže být zřejmý jejich kauzální vztah, tedy, která oblast je řídicí a která řízená. Naproti tomu analýzy efektivní konektivity jsou založeny na využití statistického modelu, který obsahuje anatomicky motivované předpoklady. Takové modely se omezují na určitý předem vybraný počet oblastí, u kterých je propojení předpokládáno. Analýza je pak založena na testování hypotézy konektivity těchto oblastí včetně její kauzality („síly a směru“ konektivity). Někdy se také můžeme setkat s charakteristikou efektivní konektivity jako tzv. „hypothesis-driven“ analýza na rozdíl od „data-driven“ analýzy u funkční konektivity. V literatuře můžeme najít tři metody vyhodnocení efektivní konektivity: „Structural Equation Modeling“ (SEM), „Multivariate Autoregressive Modeling“ (MAR) a „Dynamic Causal Modeling“ (DCM) (29).

Jak již vyplývá z předchozího textu, při vyhodnocení funkční konektivity je často využívána korelační analýza, kdy algoritmus vyhledává všechny oblasti, v nichž je signál koherentní se signálem ve vybrané startovací oblasti (síti). Odlišný způsob vyhodnocení nevyužívá a priori volby oblasti zájmu, ale vychází z předpokladu existence sítí (komponent), které jsou charakterizovány společným časovým chováním a prostorovou spojitostí. Starší analýzy tohoto typu používaly analýzu principiálních komponent (PCA), aby se naměřená data

rozložila do souboru módů, které obsahují vzájemně časově a prostorově korelující voxely (30). Později byla ke stejným účelům použita i analýza nezávislých komponent ICA (31).

V posledních letech se pro posouzení síly konektivity využívá řada různých vypočtených parametrů. Přirozeně se nabízí velikost korelačního koeficientu při korelační analýze, ale ten není zdaleka jediný. Používá se také stupeň centrality (nebo jen centralita), který je tím vyšší, čím signál daného voxelu koreluje s větším počtem signálů v jiných voxlech. Toto měřítko konektivity ukazuje, zda je daný voxel (spíše pak cluster voxelů) uzlem (hubem), který propojuje řadu ostatních oblastí (vysoký stupeň centrality je charakteristický pro zásadní křížení propojující oblasti sítě). Jiný používaný parametr je tzv. regionální homogenita (ReHo). V tomto případě získá voxel vysokou hodnotu ReHo, pokud jeho signál koreluje s velkým počtem sousedních voxelů. Tento parametr tedy popisuje sílu lokálního propojení oblasti, tedy jistým způsobem její vzájemnou „aktivovanost“. Bylo by zřejmě mimo rozsah tohoto příspěvku uvádět další méně často používané parametry konektivity, za zmínku zde snad stojí využití metod teorie grafů. Ukázku grafického výstupu při zobrazení konektivity je možno vidět na obrázku 6. V tomto případě jde o skupinové vyhodnocení konektivity se startovní oblastí v Heschlově gyru u devíti pacientů s roztroušenou sklerózou.

VYUŽITÍ fMRI

Použití fMRI pro mapování funkčních mozkových center v procesu přípravy na neurochirurgický zákrok je jednou z nejstarších, nejpraktičtějších a nejpřímějších aplikací této metody. Určení lokalizace adekvátních funkcí a jejich vztahu (vzdálenosti) k resekované patologii je pro chirurga cennou znalostí a dovoluje naplánovat operaci tak, aby došlo k co nejmenšímu poškození funkční mozkové tkáně.

V případě přítomnosti patologického ložiska však může být fyziologická situace natolik změněna, že výsledky aktivací fMRI metodou BOLD se výrazně odlišují od zdravého mozku (32). Podle typu patologie může být disfunkce BOLD způsobena různými mechanismy. Např. při změnách hemodynamiky cévního řečiště u arteriovenózních zkratů (AVM) je možné, že vazodilatační vlastnosti kapilár jsou vzhledem k vysokému tlaku a rychlosti proudění krve výrazně změněny. V případě expanzivních procesů (nádory, edém) dochází



▲ Obr. 8A

▲ Obr. 8B

▲ Obr. 8C

Obr. 8. Příklad aktivace M1 PHK (zelená oblast), LHK (fialová oblast) u dětského pacienta s arteriovenózní malformací (AVM) v levém frontálním laloku. Rozdílná velikost aktivace v levé a pravé hemisféře je zřejmě právě důsledkem AVM. Funkční MR byla provedena v rámci přípravy na neurochirurgický zákrok.

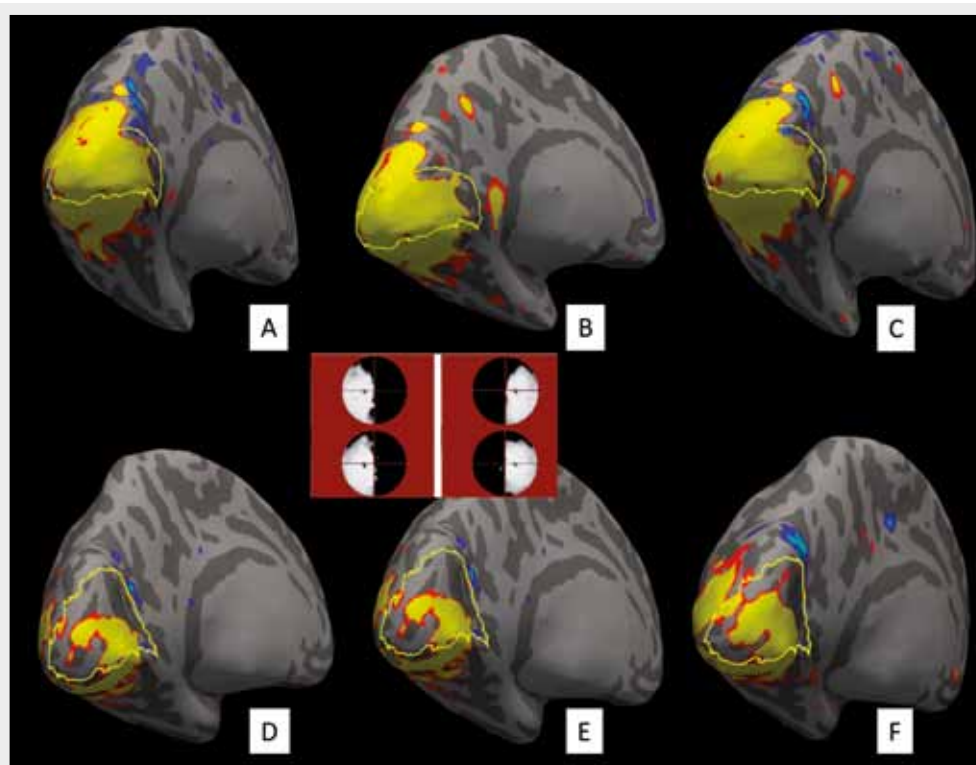
Fig. 8. Young patient with AVM in left frontal lobe and activation of M1 for right hand (green color) and left hand (violet color). Different size of the activation can be as a consequence of the presence of AVM. Functional MRI was performed as the planning of neurosurgical operation.

také často ke stlačení tkáně a tím k omezení normální perfuze mozku či k defektu autoregulace. V případě obou zmíněných typů patologií může navíc sehrát negativní roli zvýšená úroveň susceptibilitních artefaktů způsobených lokálním krvácením (paramagnetický hemosiderin). Vazodilatační schopnosti kapilárního systému jsou také modifikovány aplikací některých medikací: antihistamika potlačují BOLD efekt, naopak kofein tento efekt zesiluje a vliv má i např. kokain či některé medikační preparáty.

Funkční mapování se provádí pomocí fMRI již prakticky od zavedení metody začátkem devadesátých let a se zlepšováním technologie MR se provádí podobně dodnes. Existuje řada navržených paradigmat za účelem stimulace různých oblastí mozku a různých funkčních center. Většinou se používá blokové schéma stimulace, které je v těchto klinických podmínkách robustnější a jednodušší. Vzhledem k obrovskému počtu publikovaných prací na téma aplikace různých

typů paradigmat nemá cenu všechny vyjmenovávat, ale lépe bude soustředit se na paradigmat, která byla během uplynulých 20 let používána na našem pracovišti, a ukázat pár praktických příkladů jejich využití. Tato schémata se ostatně až na pár výjimek nijak nevymykají širokému použití na řadě dalších pracovišť.

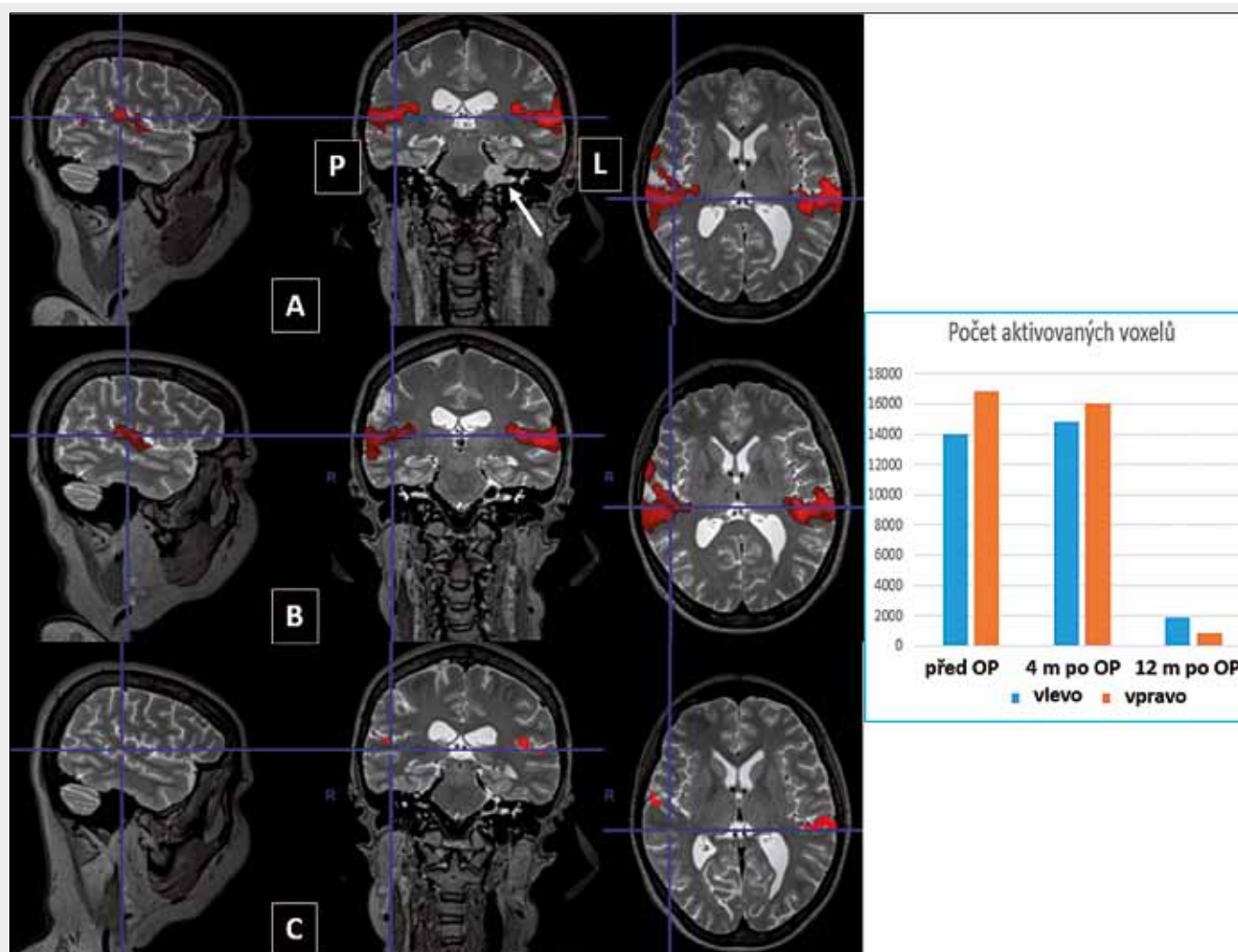
Z mapování motorických center v rámci předoperační přípravy zde uvedme dva příklady, které dobře dokumentují výhody i slabiny fMRI. V prvním případě se jedná o dětského pacienta s epilepsií v důsledku kortikální dysplazie (na obr. 7 označena červenou šipkou). Funkční MRI ukazuje dobře zobrazená motorická centra pro obě horní končetiny (zelené oblasti pro pravou horní končetinu (PHK), fialové pro levou horní končetinu (LHK)). Pro srovnatelnost byla stimulace obou rukou prováděna během jednoho měření a v tomto případě je vidět, že metoda detekovala přibližně stejně rozsáhlé oblasti v levé i pravé hemisféře.



◀ Obr. 9

Obr. 9. Porovnání topologie aktivací zrakových center u zdravého dobrovolníka (A–C) a pacienta s binazální hemianopsií (D–F). Ke stimulaci byla použita koncentrická černobílá šachovnice, jejíž alternace (negativ-pozitiv s frekvencí 2 Hz) stimulovala obě oči (A, D), pravé oko (B, E) a levé oko (C, F). Obrázek ukazuje planární reprezentaci zrakového kortexu levé hemisféry.

Fig. 9. Comparison of the visual activation topography in healthy volunteer (A–C) and patient with complete binasal hemianopia (D–F). Presentation of the concentric black-white checkerboard with positive-negative alternation (with frequency of 2 Hz) was used for bilateral (A, D), right eye (B, E) and left eye (C, F) stimulation. Figure shows planar representation of the left hemisphere visual cortex.



▲ Obr. 10

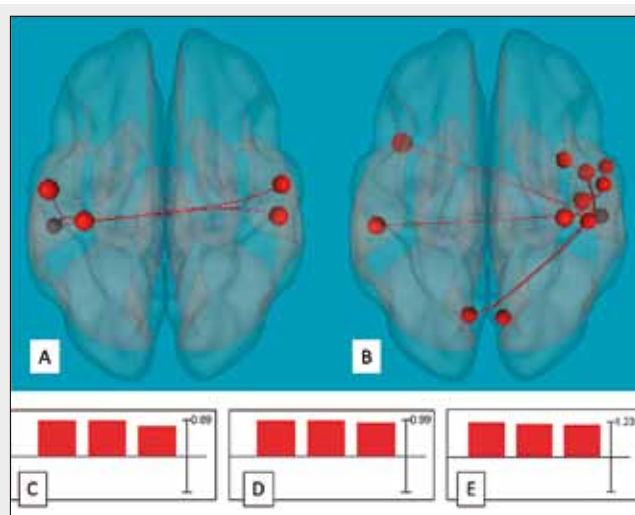
Obr. 10. Individuální případ pacienta (A) před operací a po operaci (B, C) schwannomu na levém sluchovém nervu (bílá šipka). Z hlediska funkční aktivity (stimulace „babble“ šumem) se situace 4 měsíce příliš nemění (B), dramatický pokles aktivity registrujeme až při vyšetření po 1 roce od operace (C). Na obrázku vpravo je tento fakt dokumentován výrazným zmenšením počtu aktivovaných voxelů, zejména pak v kontralaterální hemisféře. Fig. 10. Individual case of the patient (A) before and (B, C) after surgical resection of schwannoma of the left auditory nerve (white arrow). Functional activation with babble noise stimulation remains very similar still 4 months after surgery (B), however the strong decrease of the activation can be seen after one year (C). This fact is also documented by decreased number of activated voxels, especially in contralateral hemisphere.

Obrázek 8 ukazuje také případ léze v levé hemisféře, avšak tentokrát se jedná o arteriovenózní malformaci (AVM). Stejnými barvami jsou opět zdůrazněny oblasti detekovaných aktivací pro PHK a LHK. Tentokrát však rozsah aktivity u PHK je výrazně menší než u LHK, přestože jako v předešlém případě byly stimulace obou rukou prováděny během stejného měření. K poklesu změny signálu došlo v tomto případě pravděpodobně právě v důsledku přítomnosti AVM, která jako zkrat mezi tepenným a žilním řečištěm může výrazně ovlivnit stupeň klidové oxygenace, perfuze a možná i vazodilatační vlastnosti kapilárního řečiště v přilehlé mozkové oblasti. Právě tento typ patologie odkrývá limitace BOLD metody fMRI, ale neměli bychom to brát jako selhání metody, spíše jako stvrzení principů, na kterých je metoda založena.

Při zobrazování topologie aktivací vizuálního kortexu je výhodnější použít planární reprezentaci než tradičnější prostorovou, a to kvůli gyrifikaci (zakřivenosti) kortexu, kdy prostorově blízké aktivity mohou být funkčně relativně vzdálené. Při planární rekonstrukci je celý kortex roztažen do plochy,

na kterou jsou projekovány aktivity (obr. 9). Na tomto obrázku je možné porovnat aktivity v okcipitálním laloku levé hemisféry u zdravého dobrovolníka (nahore) a pacienta s binazální hemianopsií (dole), na obrázku je také vidět poškozené vizuální pole pacienta (33).

Použití fMRI při sledování auditorních aktivit u pacienta se schwannomem ukazuje obrázek 10. Horní řada demonstruje stav před operací schwannomu (viz šipka na frontální projekci), prostřední stav 4 měsíce po odstranění nádoru a dolní řada přibližně 1 rok po operaci. Graf vpravo ukazuje pokles aktivací při roční kontrole, vyjádřený počtem statisticky signifikantně aktivovaných voxelů v pravé a levé hemisféře (větší pokles je zaznamenán v kontralaterální hemisféře oproti lokalizaci původního schwannomu). Pro akustickou stimulaci byl v tomto případě použit tzv. „babble“ šum, avšak pro akustické stimulace je možné použít mnoha typů stimulů (slova, zašuměná slova, hudba, bílý nebo jiný typ šumu). Specifikou těchto vyšetření je vliv akustického hluku MR skeneru, takže často je při těchto vyšetřeních používán tzv. „zředěný“ typ akvizice,



▲ Obr. 11

Obr. 11. Výsledek vyhodnocení konektivity u pacienta se schwannomem (viz obr. 10). Statisticky významně propojené oblasti s A – levým planum temporale (PT) a B – pravým PT jsou ukázány v horní části. V dolní části je vyjádřena „síla“ konektivity mezi PT a Heschlovým gyrem (C) vlevo, (D) vpravo a (E) mezi oběma PT vlevo a vpravo. Je vidět (v souladu se stimulovanou fMRI) pozvolný pokles v konektivitě uvedených sluchových oblastí.

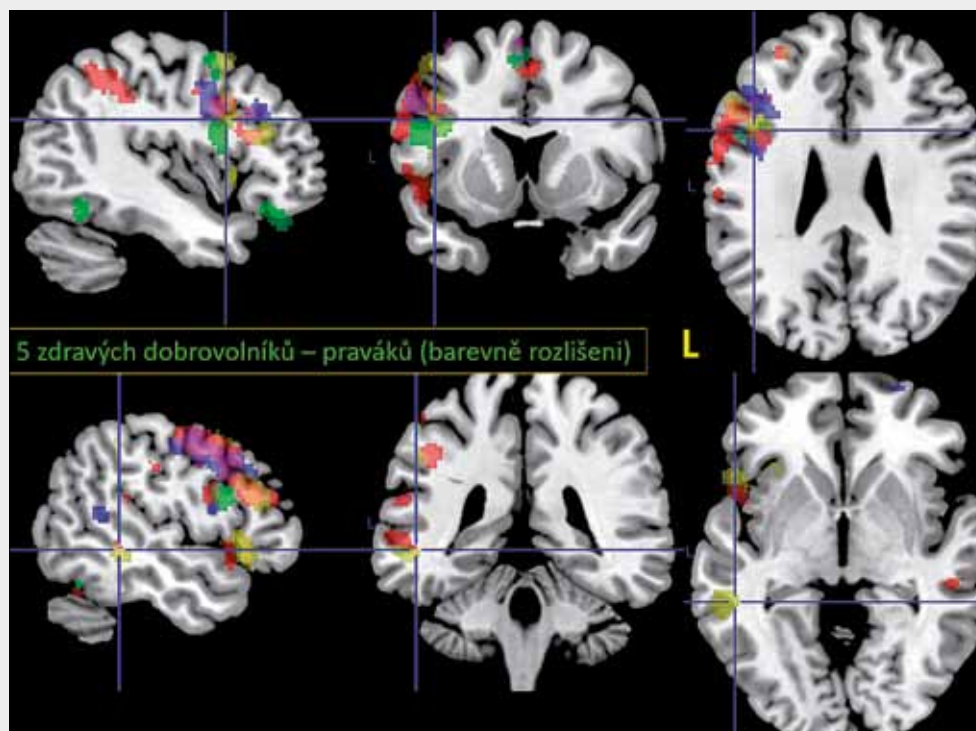
Fig. 11. Result of the resting state connectivity evaluation of the patient with schwannoma (see fig. 10). All regions with statistically significant connectivity with A – left planum temporale (PT) and B – right PT are shown in upper part. In bottom part, connectivity strength between Heschl's gyrus (C) left, (D) right and (E) between both PT left and right. It can be seen (in accordance with stimulated fMRI) slow decrease in connectivity of the involved auditory brain regions.

kdy TR je výrazně delší než trvání akvizice vrstev, a do klidového (tichého) intervalu je použita akustická stimulace. Tento způsob však bohužel vede k prodloužení času měření.

Jestliže je u pacienta po operaci schwannomu vidět zřejmá změna v aktivaci sluchového kortexu, naskytá se otázka, zda je tento vývoj také provázen změnami v parametrech konektivity, která byla měřena v klidovém stavu. Obrázek 11 dokumentuje pozvolný pokles konektivity mezi planum temporale (PT) a Heschlovým gyrem v levé a pravé hemisféře, a mezi PT vlevo a vpravo.

Specifickou doménou je vyšetření různých kognitivních funkcí, řeči nebo paměti. Stimulace jsou v těchto případech prováděny mnoha více nebo méně standardizovanými testy. Poměrně častý způsob stimulace řečové paměti je test verbální fluence (subjekt generuje slova podle zadané kategorie nebo počátečního písmene). I přesto, že je tento test hojně používán a dává velmi opakovatelné výsledky, nelze předpokládat zcela identickou lokalizaci aktivací u různých subjektů se stejnou verbální hemisferickou dominancí (prakticky všichni praváci, ale i valná většina leváků má dominantní levou hemisféru). Jemné rozdíly v lokalizaci aktivací testu verbální fluence ukazuje obrázek 12. Pomocí stimulace verbálních funkcí lze také studovat lateralizaci řečové dominance. Používaný lateralizační index (LI) je dán rozdílem aktivací v levé a pravé hemisféře. Studie LI ukázaly např. rozdíly mezi zdravými kontrolami a pacienty se schizofrenií, kdy u pacientů je dominance levé hemisféry nižší (lze najít více bilaterálních aktivací), a tím také LI klesá (34).

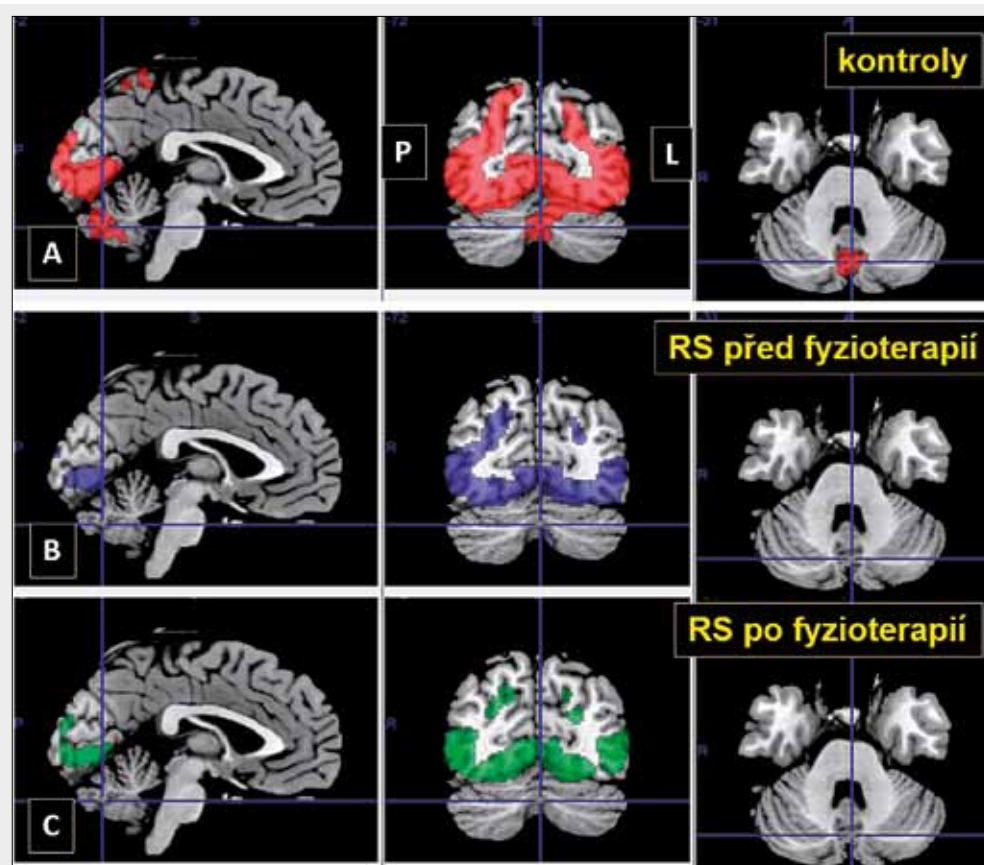
Stimulační paradigma mohou být i komplexnějšího rázu, využít lze např. video projekcí filmových sekvencí zaměřených na určitý typ cílových vjemů. Jako příklad uvádíme



◀ Obr. 12

Obr. 12. Výsledky testu verbální fluence u pěti zdravých praváků a rozložení aktivací, které se barevně odlišují podle každého dobrovolníka. Je vidět, že aktivace při tomto jednoduchém úkolu se nacházejí přibližně ve stejných lokalitách levé hemisféry, přesná místa se mohou trochu lišit. Částečně mohou mít na tento fakt vliv i faktory procesu vyhodnocení, zejména pak jemné rozdíly při automatické normalizaci dat do standardního prostoru.

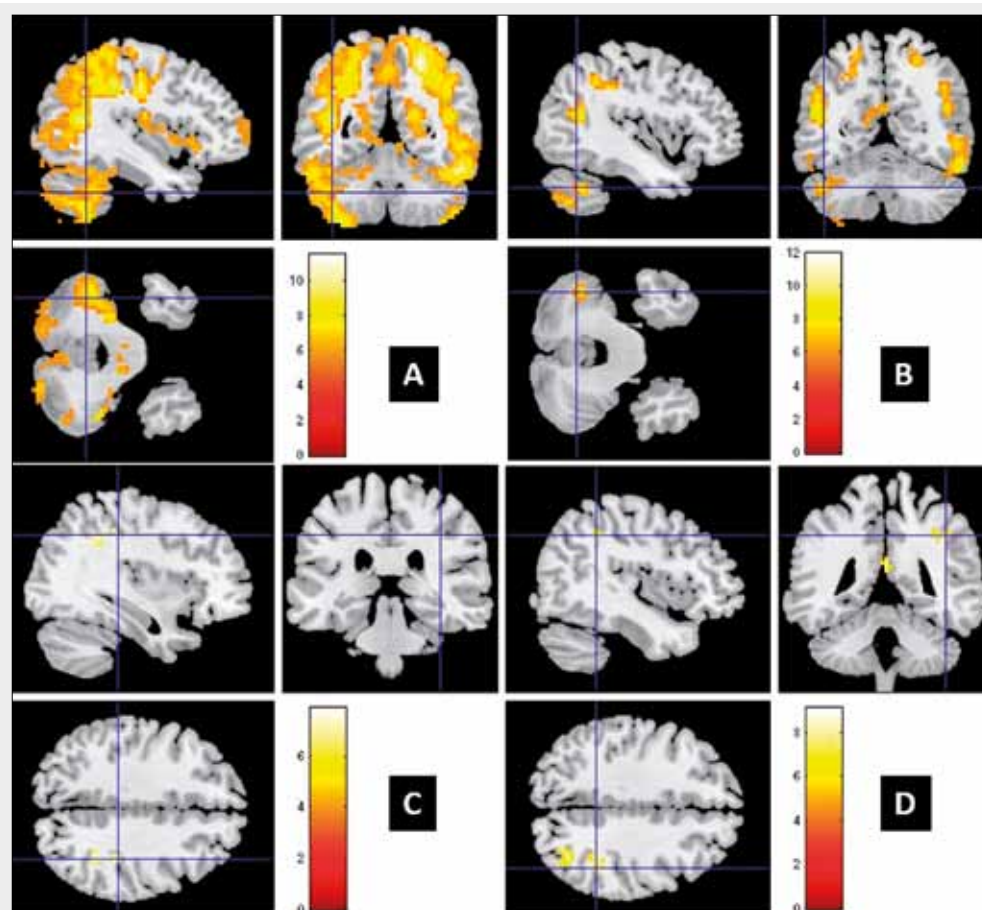
Fig. 12. Results of verbal fluency test in 5 healthy right-handed volunteers and the distribution of the activations overlapped with different color for each subject. It can be seen that all activation are located approximately in the same places of the left hemisphere but their exact placement can differ. These small differences can be partly also caused by evaluation process complexity, especially it can be influenced by automatic normalization to standard brain space.



◀ Obr. 13

Obr. 13. Výsledné aktivace. A – u zdravých dobrovolníků; B, C – u pacientů s RS (skupinová analýza na 30 subjektech z každé skupiny) při stimulaci sledováním kinetických a statických videí (statická videa slouží jako kontrolní). Je vidět, že aktivace u kontrol jsou rozsáhlejší a na rozdíl od pacientů je možné je nalézt také v mozečku (při stejném statistickém prahu $p=0,001$ s FWE korekcí). Rozsah ani lokalizace aktivací se u pacientů po dvouměsíční fyzioterapii nijak viditelně nemění.

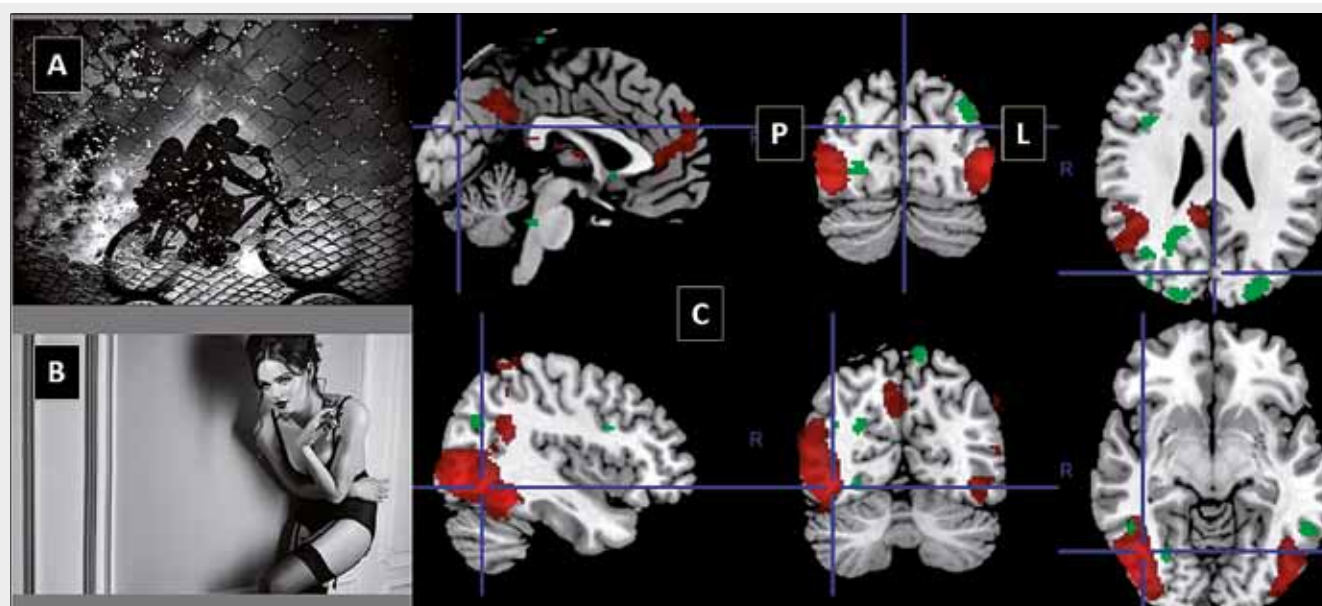
Fig. 13. Resulting activations. A – in group healthy controls; B, C – patients with multiple sclerosis (group analysis on 30 subjects from each group) during watching kinetic and static video sequences (static videos as control task in this case). Clearly, activations in controls are more extensive and in contrast to patients they can be seen also in cerebellum (the same statistic threshold of $p = 0.001$ with FWE correction). However, both extension and localization of activations in patients before and after two-month's physiotherapy is not changing.



◀ Obr. 14

Obr. 14. Výsledky vyhodnocení parametrů konektivity na stejných skupinách subjektů jako na obr. 13, tentokrát vypočtených z klidových fMRI. Horní řada obrázků ukazuje oblasti s vyšší centralitou (A) a regionální homogenitou (ReHo) (B) u zdravých kontrol oproti pacientům s RS. Dolní řada ukazuje zlepšení parametru centrality (C) a ReHo u pacientů po dvouměsíční fyzioterapii (D). Detekované změny jsou pouze v oblasti primárního motorického centra, což také koresponduje s negativním výsledkem vlivu terapie na aktivace evokované kinetickou vizuální stimulací (ty se nacházely v jiných oblastech).

Fig. 14. Results of the connectivity parameters analysis in the same group of subjects as in fig. 13 but this time evaluated from resting state fMRI. Upper raw shows regions with higher centrality (A) and regional homogeneity (ReHo) (B) in healthy subjects compared to patients with MS. Bottom raw shows increase in centrality (C) and ReHo in patients after two-month's physiotherapy (D). Detected changes are exclusively in primary senso-motor cortex which is corresponding with negative influence of the therapy on activations evoked by means of visual stimulation (their location was elsewhere).



▲ Obr. 15

Obr. 15. **Rozdíly v aktivaci při vnímání pozitivně estetických a erotických černobílých fotografií.** Typické fotografie nejčastěji vyhodnocené jako líbivé nebo erotické ukazuje obr. 15A, resp. 15B. Aktivace mozku (skupinová analýza) jako odpověď na individuálně posouzené erotické fotografie jsou ukázány červeně, zatímco na estetické zeleně. Erotické fotografie stimulují rozhodně rozsáhlejší oblasti, které včleňují i přední a zadní cingulum (tedy část defaultní sítě) a také oblasti inferiorního okcipitálního laloku (včetně Fusiformního gyru).

Fig. 15. **Differences in activation during perception of esthetically positive and erotic black-white photography.** Typical photos mostly evaluated as "nice" or "erotic" shows (A) and (B) resp. Brain activations (group analysis) as an answer to individually judged erotic photos are shown in red color and for esthetic photos in green color. Erotic photos stimulated clearly more extensive regions, including anterior and posterior cingulum (part of DMN) and also inferior occipital lobe (including Fusiform gyrus).

kombinaci videa s velmi dynamickým a naopak klidovým obsahem natočeným z vlastního pohledu. Bloky se střídající se obsahem (kinetická a klidová videa) byla promítána skupině pacientů s roztroušenou sklerózou a kontrolní skupině. U pacientů bylo provedeno vyšetření před a po dvouměsíční fyzioterapii. V tomto případě bylo otázkou, zda se bude lišit mozková aktivace u pacientů a kontrol, zda dojde k nějakým změnám v aktivaci po absolvování fyzioterapie anebo zda dojde ke změnám v některých parametrech konektivity měřené v klidovém stavu (pomocí „resting state“). Jak ukazuje obrázek 13, lze najít rozdíl v rozsahu i lokalizaci aktivací mezi pacienty s RS a kontrolami. Rozdíly se nacházejí zejména v sekundárním zrakovém kortexu (v oblastech zpracování pohybu) a také v mozečku. Aktivace u pacientů před a po fyzioterapii se však neliší. Avšak měřitelné změny v parametrech konektivity, konkrétně centralitě a regionální homogenitě (ReHo), jsme našli zejména v primárních motorických oblastech, což vcelku odpovídá zaměření fyzioterapie (obr. 14).

Během posledních let se fMRI dostala do obecného povědomí a zájmu i jiných než klinických oborů, a tak je možné najít řadu prací, které metodu využívají k výzkumu např. v oblastech psychologie či estetiky. V těchto případech je často způsob stimulace velmi komplexní, může dokonce vyžadovat intenzivní přípravu. Na tomto místě uvedu výsledky naší jednoduché studie, porovnávající vjem různých typů černobí-

lé fotografie. Vnímání estetiky je silně subjektivní záležitost a tak není triviální určit předem, které fotografie bude daný subjekt hodnotit jako esteticky hodnotné. Neexistuje tedy obecný model, který by a priori pro každého dobrovolníka rozdělil fotografie na estetické a neestetické (líbivé a nelíbivé). Pro vyhodnocení této studie byl tedy použit pro každý subjekt individuální model, který vznikl podle vyplněného dotazníku, v němž subjekt vybral ze série prezentovaných fotografií subjektivně líbivé (bez erotického obsahu) a erotické. Příklad mozkových aktivací v závislosti na charakteru fotografie na souboru dobrovolníků obou pohlaví ukazuje obrázek 15.

ZÁVĚR

Snahou tohoto příspěvku nebylo podat kompletní informaci o současném stavu fMRI v celé své šíři, to by ani nebylo možné. Jednalo se mi spíše o stručný historický přehled a souvislosti, vysvětlení základní podstaty metody včetně výhod i omezení. Snahou bylo také ukázat nové trendy, jako je např. studium konektivity, jež se prakticky stalo hitem posledních sezon. Pokusil jsem se ukázat alespoň některé dnes již klasické možnosti klinického využití fMRI, ale také ne zcela běžné aplikace např. v psychiatrii, psychologii či sociálních vědách.

Zkrátka, funkční MR zobrazování má tisíce tváří a možností, stačí si vymyslet něco zajímavého a pojďme na to...

LITERATURA

1. Roy CS, Scherington CS. On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 1890; 11: 85–108.
2. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9867–9872.
3. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high field. *Magn Reson Med* 1990; 14: 68–78.
4. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991; 254: 716–719.
5. Bandettiny PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992; 25: 390–397.
6. Kwong KK, Beliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5675–5679.
7. Bandettiny PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Res Med* 1993; 30: 161–173.
8. Friston KJ. Statistical parametric mapping and other analyses of functional imaging data. In: Toga AW, Mazziota JC. (eds.) *Brain mapping: the methods*. New York: Academic 1996; 363–386.
9. Kennan RP, Zhong J, Gore JC. Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissue. *Magn Res Med* 1994; 31: 9–21.
10. Buxton R, Frank L. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb blood Flow Metab* 1997; 14: 365–372.
11. Brooks RA, DiChiro G. Magnetic resonance imaging of stationary blood: a review. *Med Phys* 1987; 14: 903–913.
12. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, et al. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochem Biophys Acta* 1982; 714: 265–270.
13. Weisskoff RM, Kühne S. MRI susceptibility: image-based measurements of absolute susceptibility of MR contrast agents and human blood. *Magn Reson Med* 1992; 24: 375–383.
14. Brooks JCW, Faull OK, Pattinson KTS, Jenkinson M. Physiological noise in brainstem fMRI. *Frontiers in Human Neuroscience* 2013; 7: 1–13.
15. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992; 23: 37–45.
16. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 212–216.
17. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM, Warach S. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 1994; 192: 513–520.
18. Kim SG. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional imaging. *Magn Reson Med* 1995; 34: 293–301.
19. Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, Campbell TA, Rosen BR. MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995; 34: 878–887.
20. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction. *Magn Reson Med* 1998; 39: 702–709.
21. Lu H, Golay X, Pekar JJ, Van Zijl PC. Functional magnetic resonance imaging based on changes in vascular space occupancy. *Magn Reson Med* 2003; 50: 263–274.
22. Tintěra J, Gawehn J, Stoeter P. Evaluation software for fMRI. *Computer assisted radiology and surgery*. Elsevier Science 1997; 93–98.
23. Tintěra J, Gawehn J, Klose U, Treede RD, Stoeter P. Zobrazování funkční aktivity mozku metodou MR. *Ces Radiol* 1997; 51(4): 210–222.
24. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 13040–13045.
25. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: General linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 189–210.
26. Lange N, Strother SC, et al. Plurality and resemblance in fMRI data analysis. *Neuroimage* 1999; 10: 282–303.
27. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, van Zijl PCM, Pekar JJ. Independent component analysis of fMRI data in the complex domain. *Magn Reson Med* 2002; 48: 180–192.
28. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 7900–7905.
29. Rammani N, Behrens TE, Penny W, Matthews PM. New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 613–619.
30. Friston KJ, Frith C, Liddle PP, Frackowiak R. The principal component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 5–14.
31. McKeown MJ, Makeig S, et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Map* 1998; 6: 160–188.
32. Vlieger EJ, Majoie CB, Leenstra S, den Heeten G. Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology. *Eur Radiol* 2004; 14: 1143–1153.
33. Lestak J, Tintera J, Zahlava J, Sverepa M, Rozsival P. Functional Magnetic Resonance in Binasal Hemianopia. *J Clin Exp Ophthalmol* 2015; 6: 470.
34. Spaniel F, Tintera J, Hajek T, Horacek J, Dezortova M, Hajek M, Dockery C, Kozeny J, Höschl C. Language lateralization in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. A functional MRI pilot study. *Eur Psychiatry* 2007; 22(5): 319–322.