



**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

****Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben**

*****A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.**



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infovonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



BIOMEDICAL IMAGING

(Orvosbiológiai képalkotás)

INTRODUCTION AND X-RAY

(Bevezetés és röntgenismereti alapok)

GYÖRGY ERŐSS, ZOLTÁN VIDNYÁNSZKY

Biological Imaging vs. The Eye

	Eye	Biological Imaging
<i>Spatial resolution</i>	~0.1 mm	~1 nm
<i>Temporal resolution</i>	~100 ms	~20 ms
<i>Sensitivity</i>	~100 photons	~1 photon
<i>Wavelength range</i>	400 – 700 nm	10^{-13} – 1 m

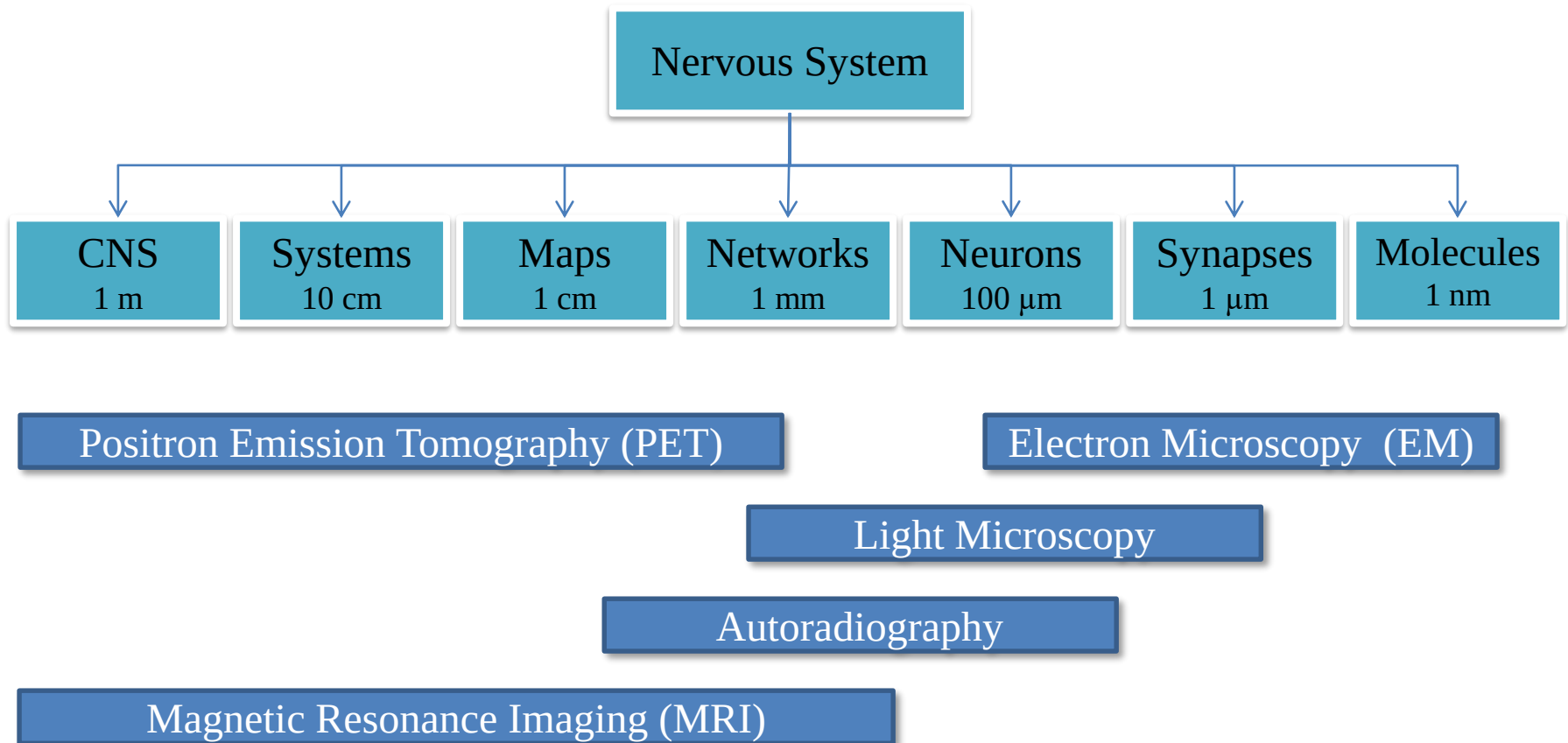
Biological imaging can:

- watch processes too rapid to be perceived
- see objects too small for the eyes to see
- see radiations too faint for the eye or that the eye is not sensitive to
- see inside living objects

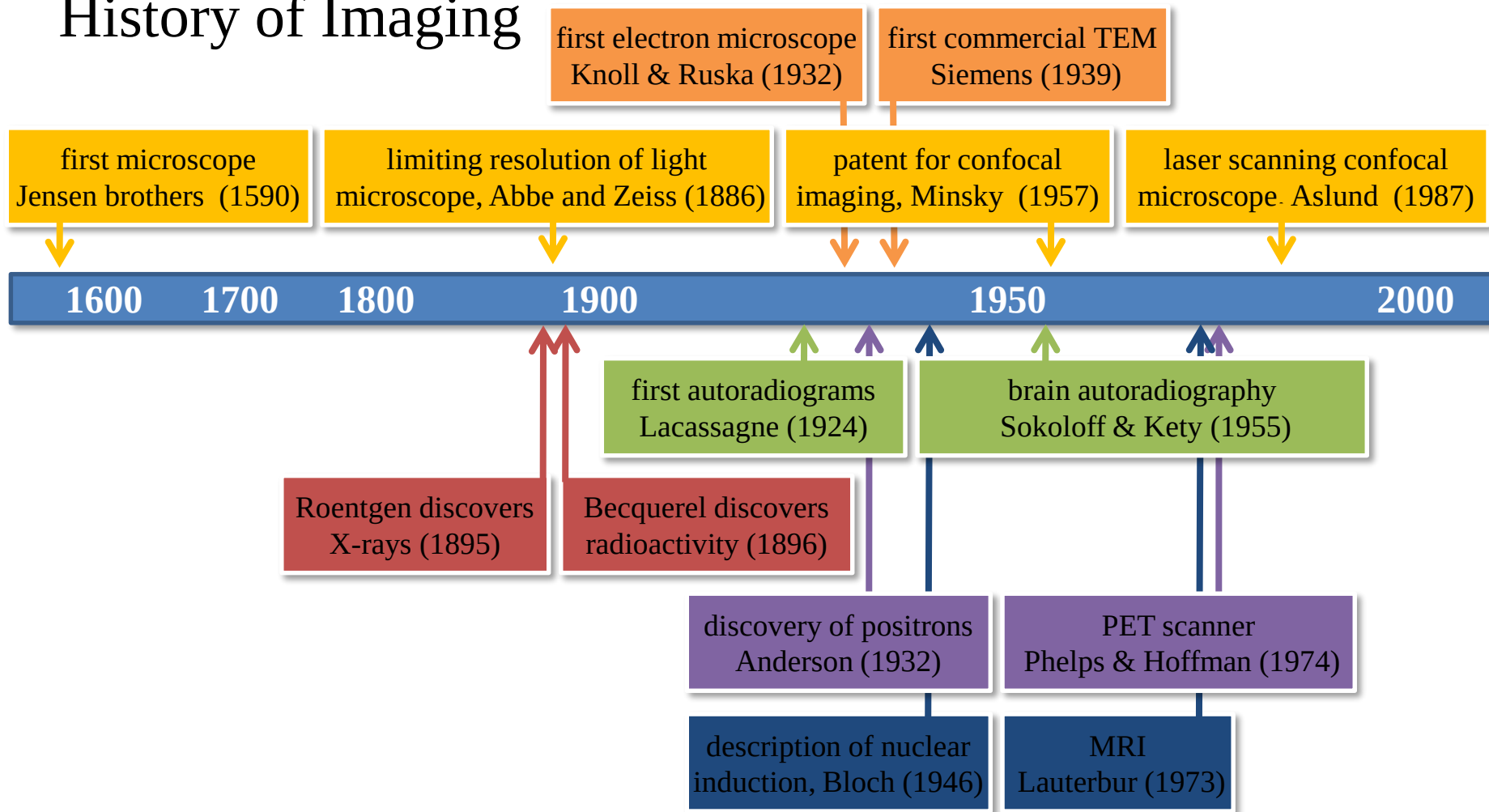
Ideal Biological Imaging Technique

- 1 nm spatial resolution
- 1 ms temporal resolution
- no ionizing radiation
- endogenous source of contrast
- in vivo – no restraint or anesthesia
- shows structure and function
- see everywhere inside the body
- low cost
- ease of use

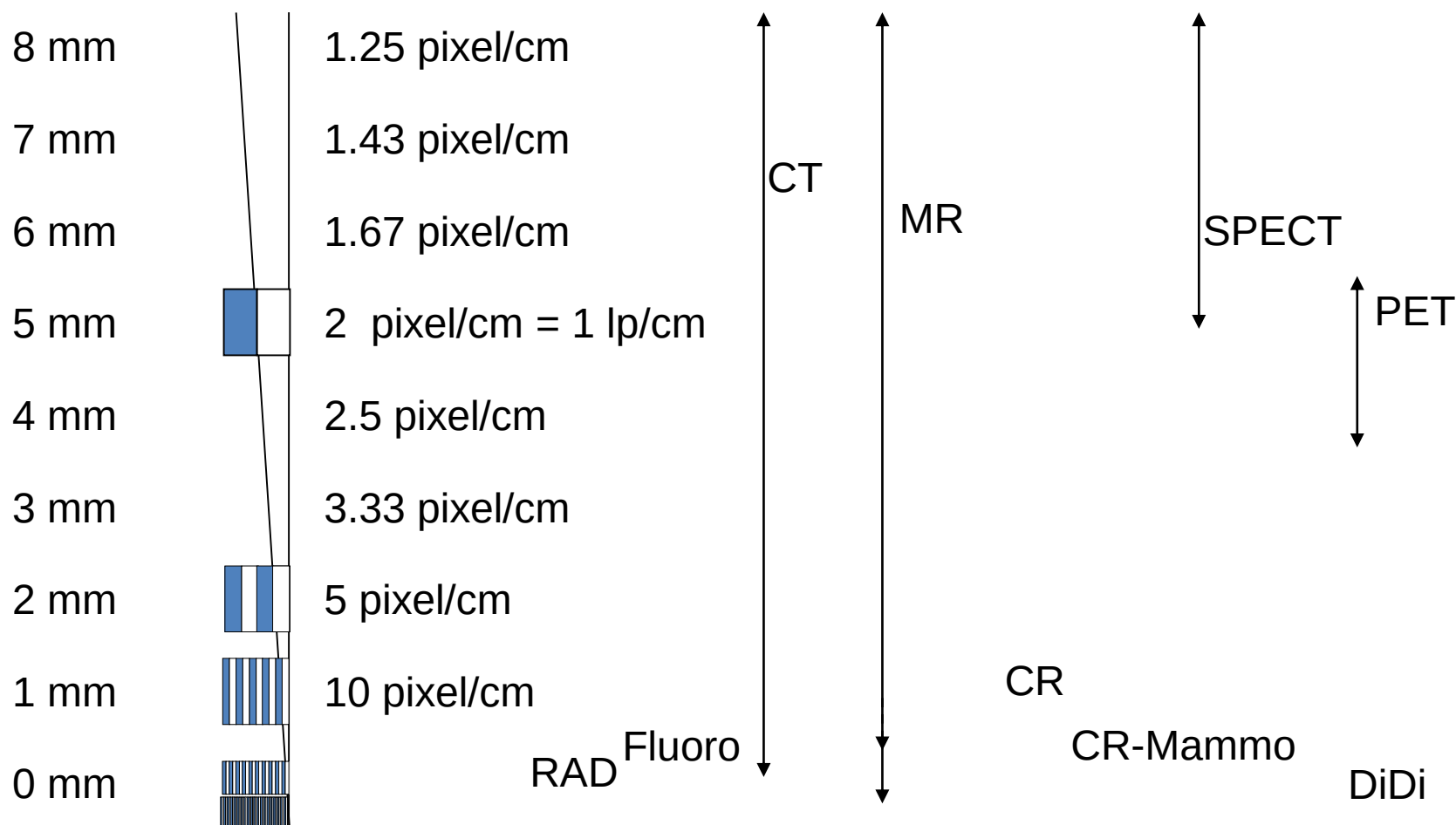
Spatial Scales in the Central Nervous System



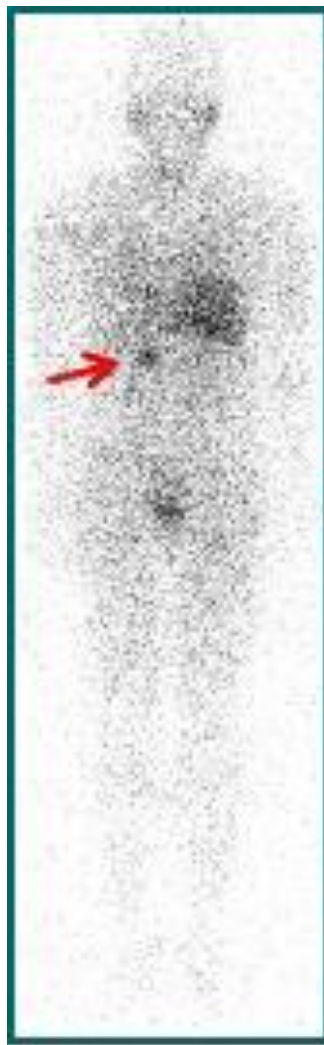
History of Imaging



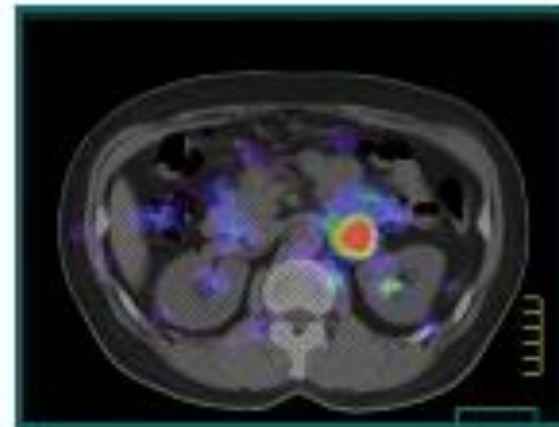
Resolution of different imaging modalities



Biomedical Imaging: Introduction and X-ray

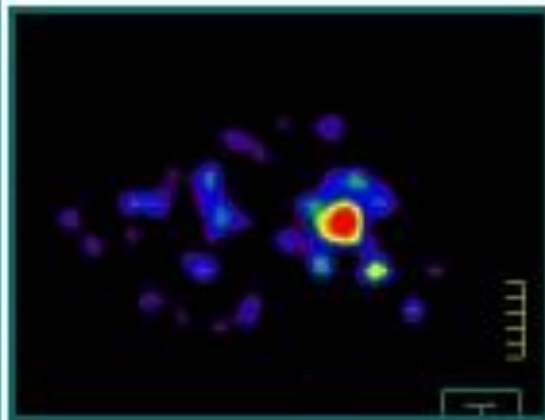


CT



SPECT-CT

SPECT- low resolution
functional image
CT – high resolution
anatomical image



SPECT

Classification of Different Imaging Methods

External signal:

- Ultrasound
- Conventional X-ray:
 - Radiography
 - Fluoroscopy
- Digital X-ray:
 - Computed Radiography
 - Direct Digital systems
 - CT: Computed Tomography
- MR(I): Magnetic Resonance Imaging

Internal signal:

- Thermography (-), etc.
- Nuclear Medicine
 - SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
 - PET: Positron Emission Tomography

Wilhelm Conrad Röntgen

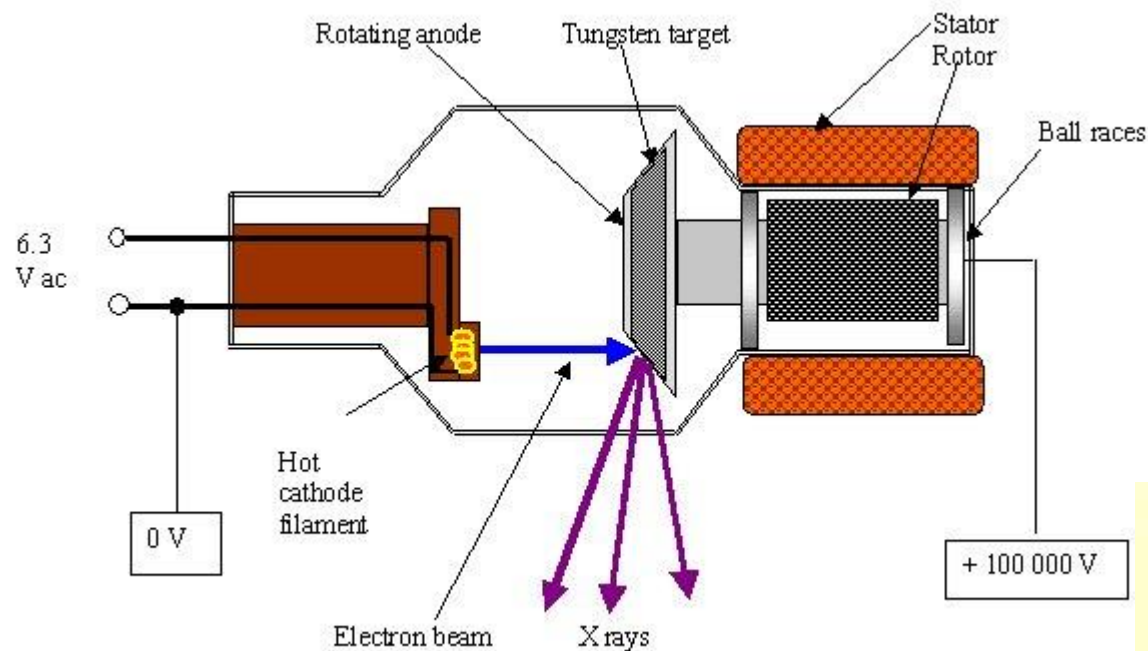
German physicist



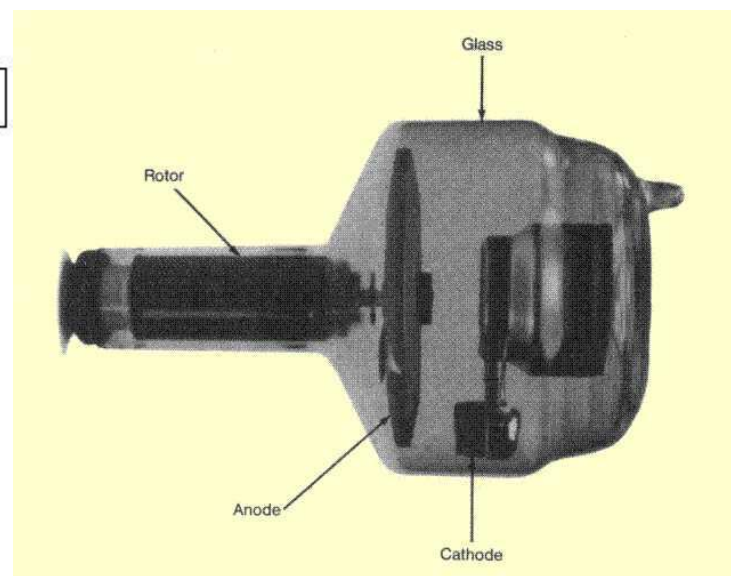
March 27, 1845 - February 10, 1923

Accidentally discovered X rays while experimenting with cathode rays emitted from a Crookes tube,
winning the 1901 Nobel Prize in physics for this accomplishment

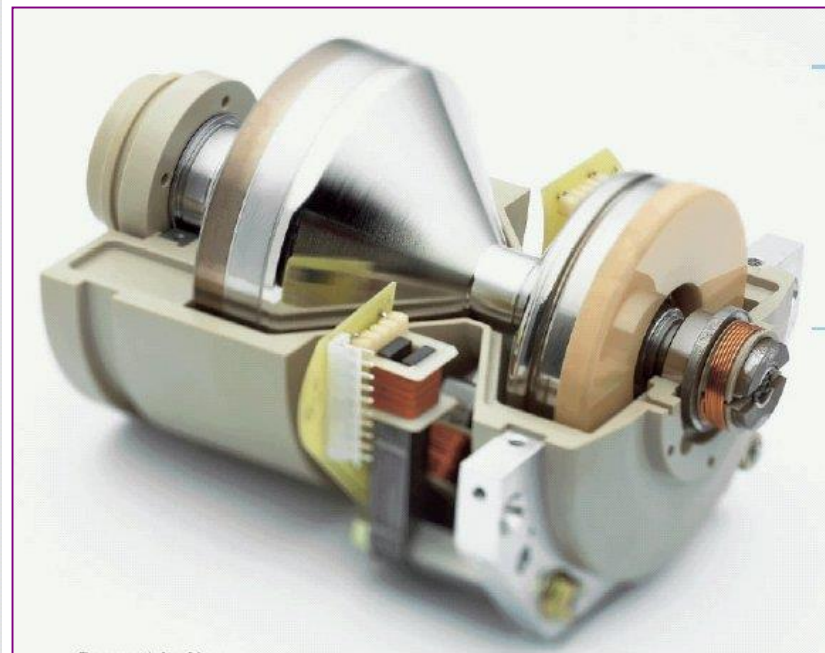
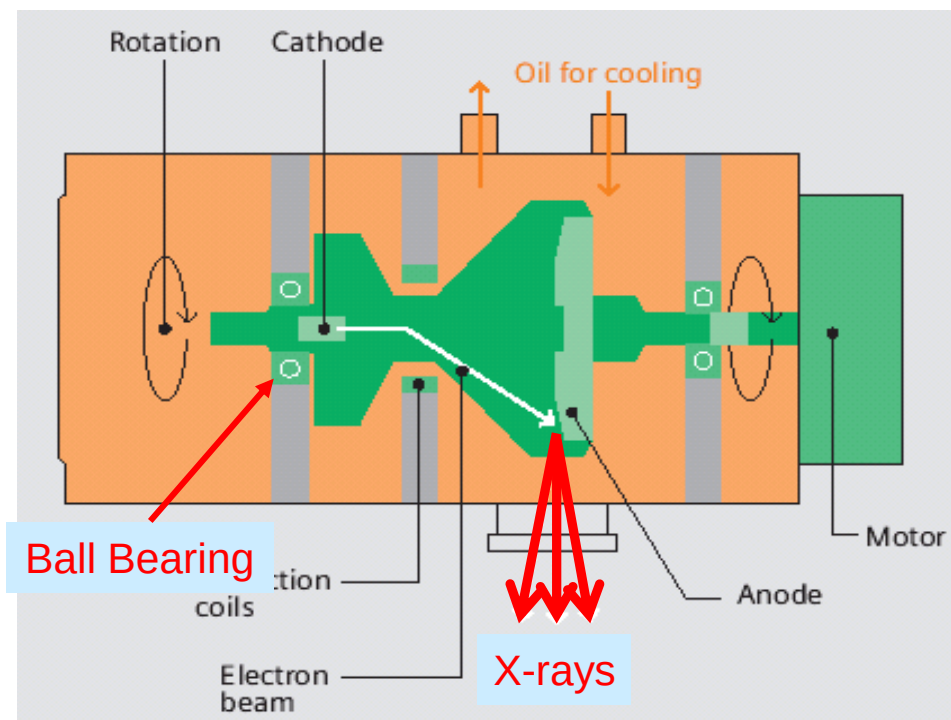




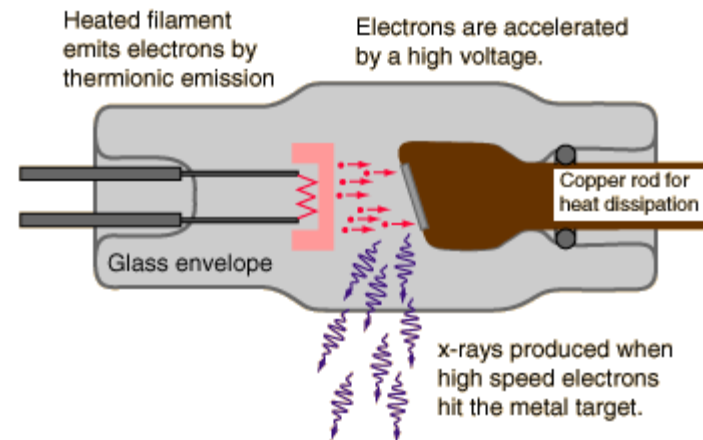
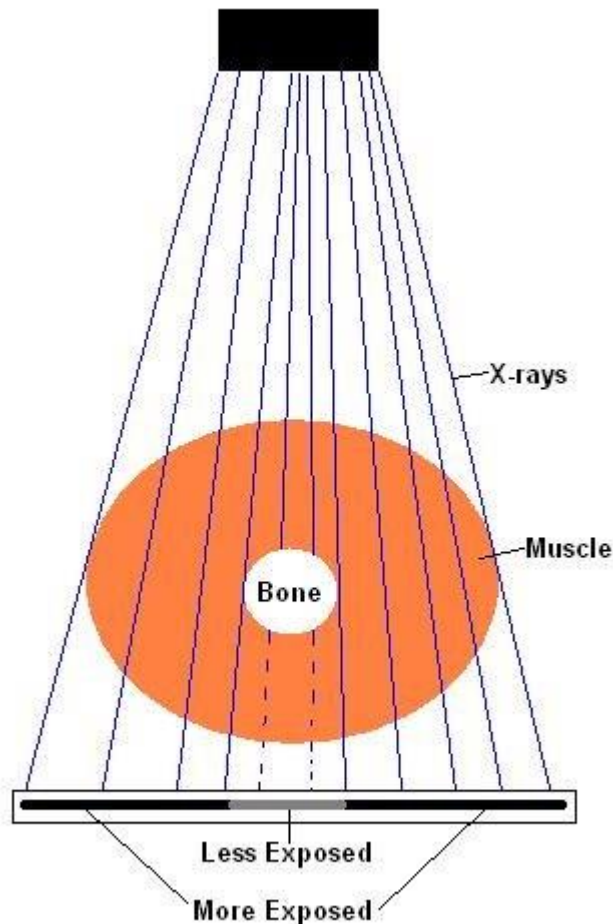
Structure of and x-ray tube with rotating anode



Special structure of high performance x-ray tube for CTs



Radiography



Cassette front

Screen support

Fluorescent coating

X-ray film

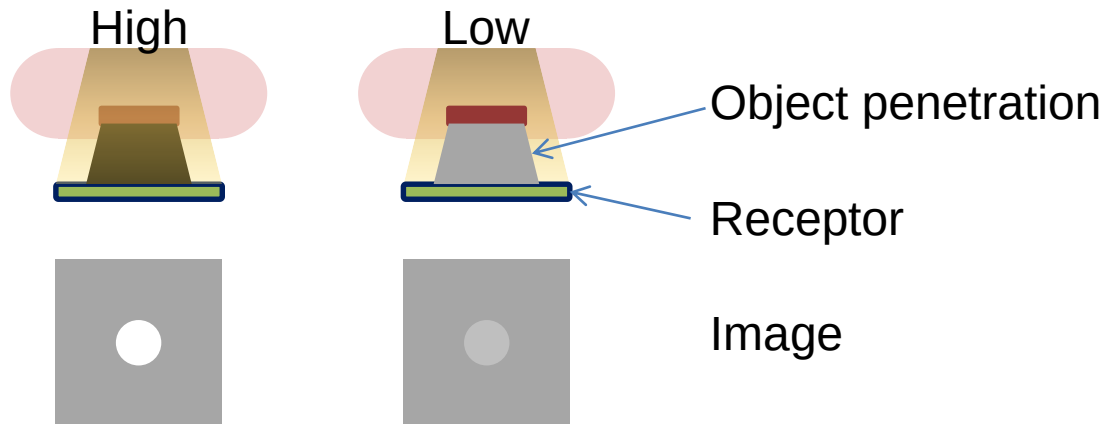
Fluorescent coating

Screen support

Foam padding

Cassette back

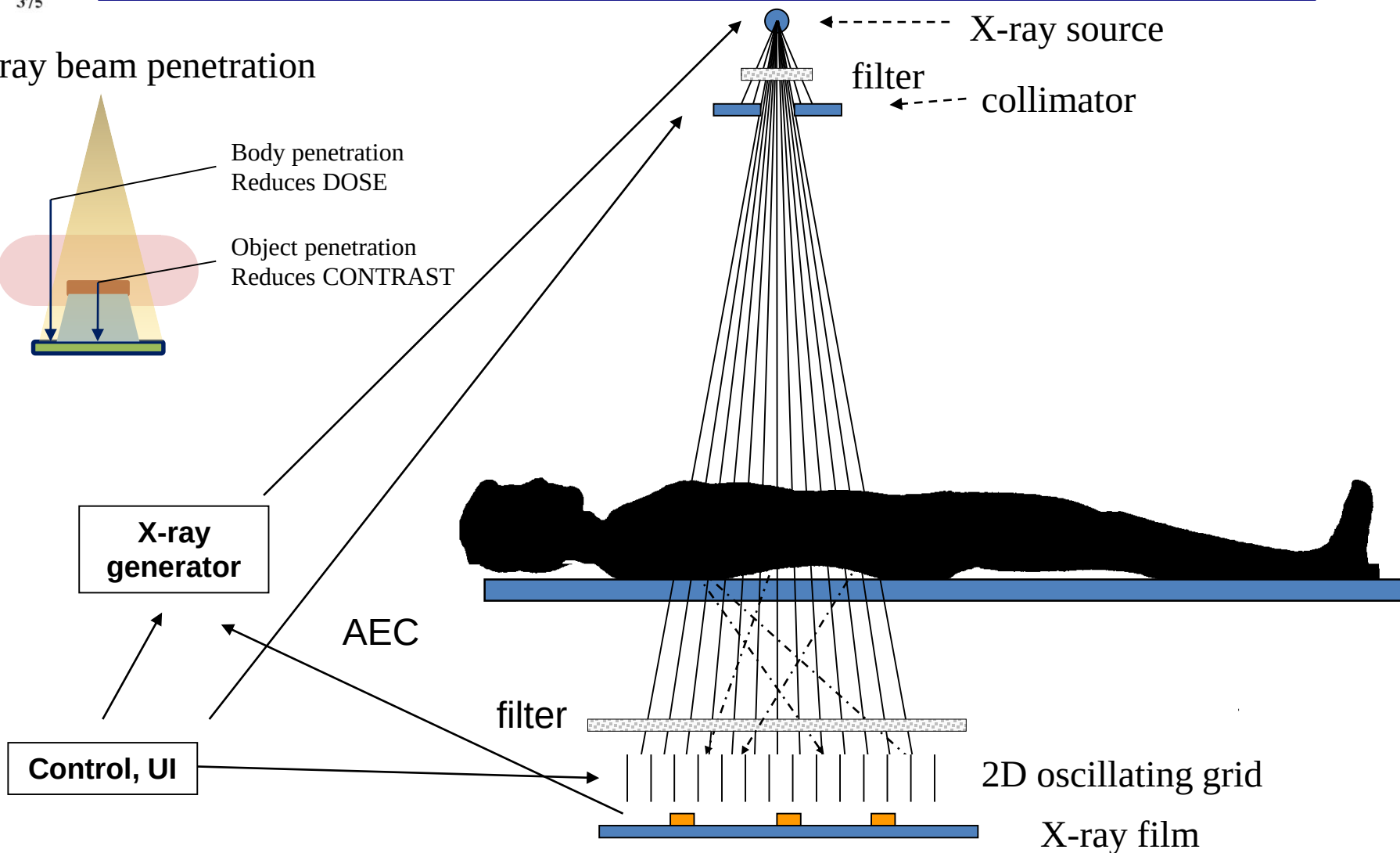
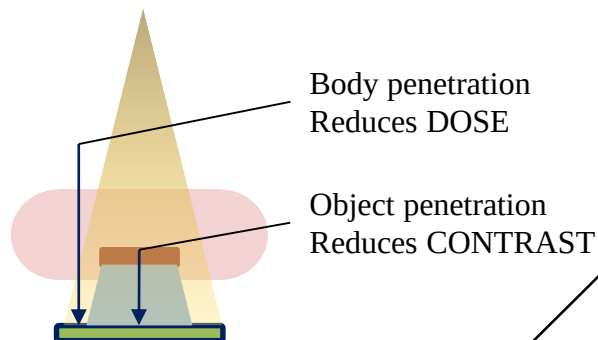
X-ray image contrast



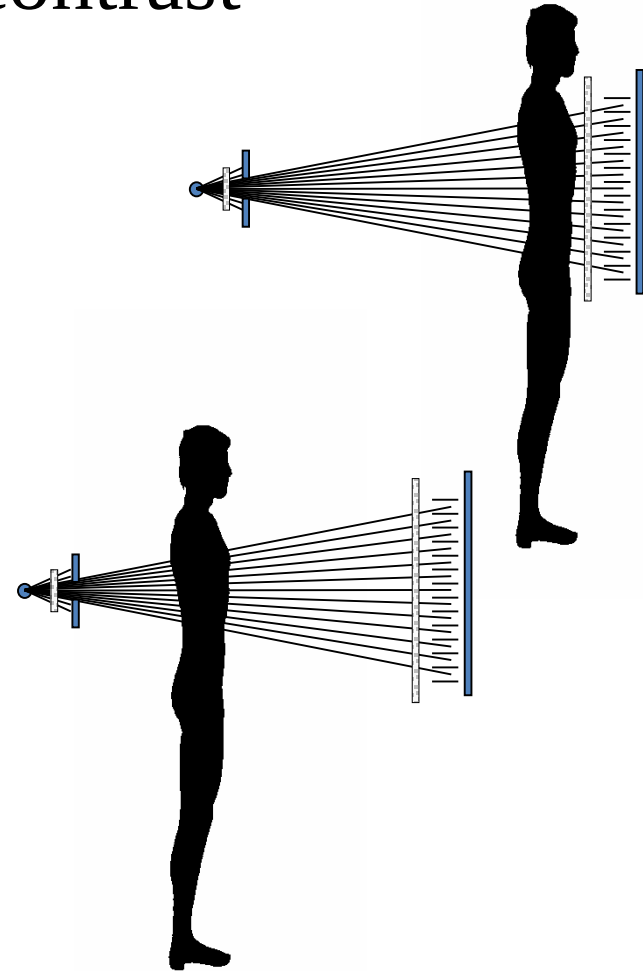
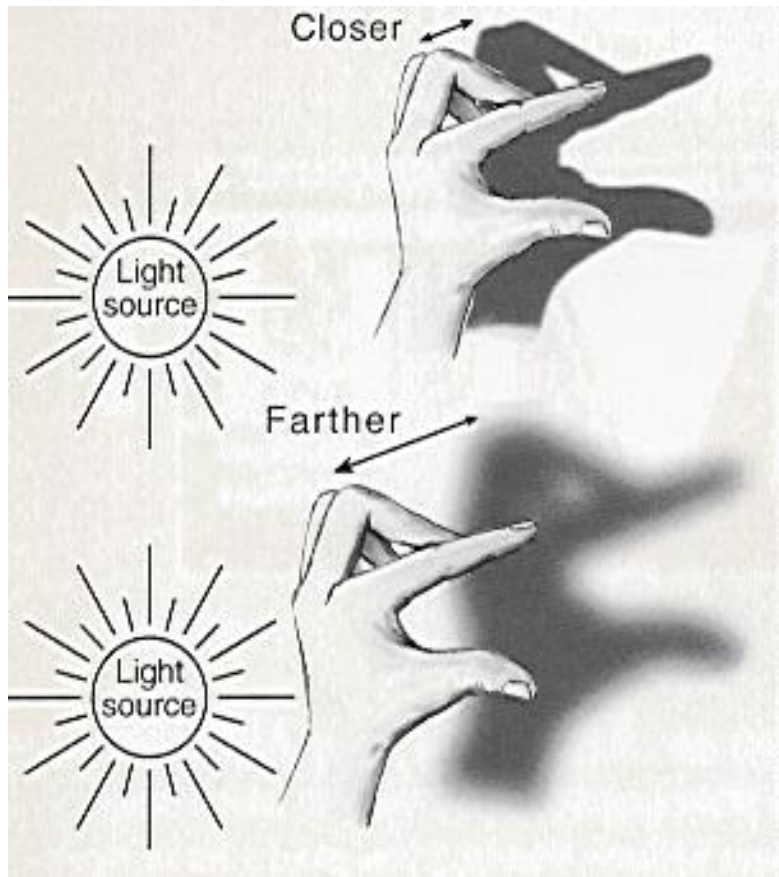
Material	Effective Atomic Number	Density (g/cm ³)
Water	7.42	1.0
Muscle	7.46	1.0
Fat	5.92	0.91
Air	7.64	0.00129
Calcium	20.0	1.55
Iodine	53.0	4.94
Barium	56.0	3.5

Biomedical Imaging: Introduction and X-ray

X-ray beam penetration

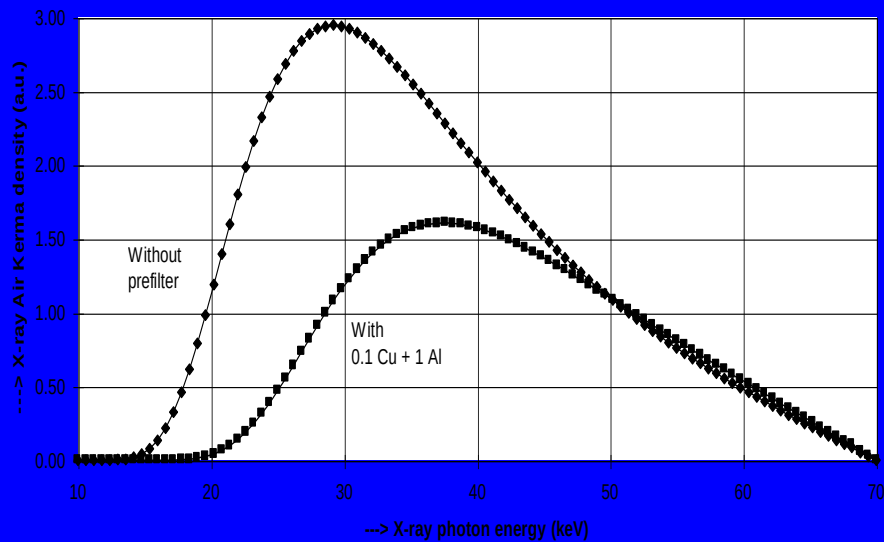


Magnification and edge-contrast

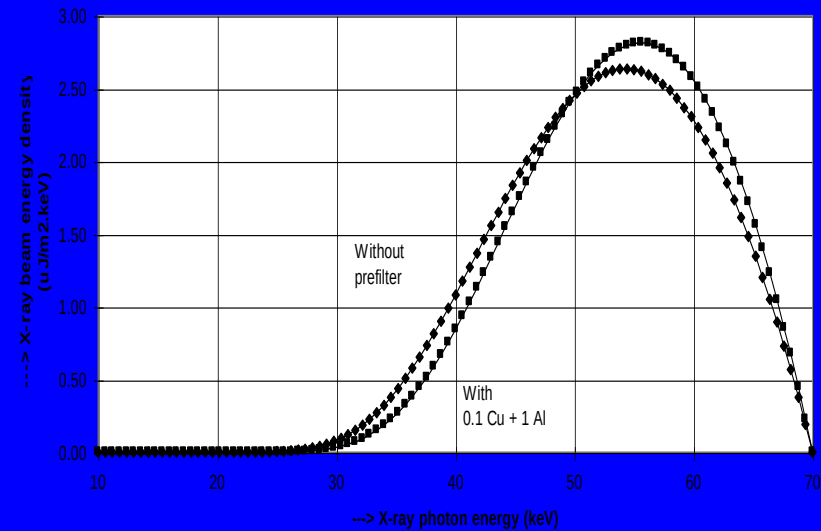


Filtering of x-ray

X-RAY SPECTRUM RESPONSIBLE FOR PATIENT ENTRANCE DOSE
70 kV - automatic mA



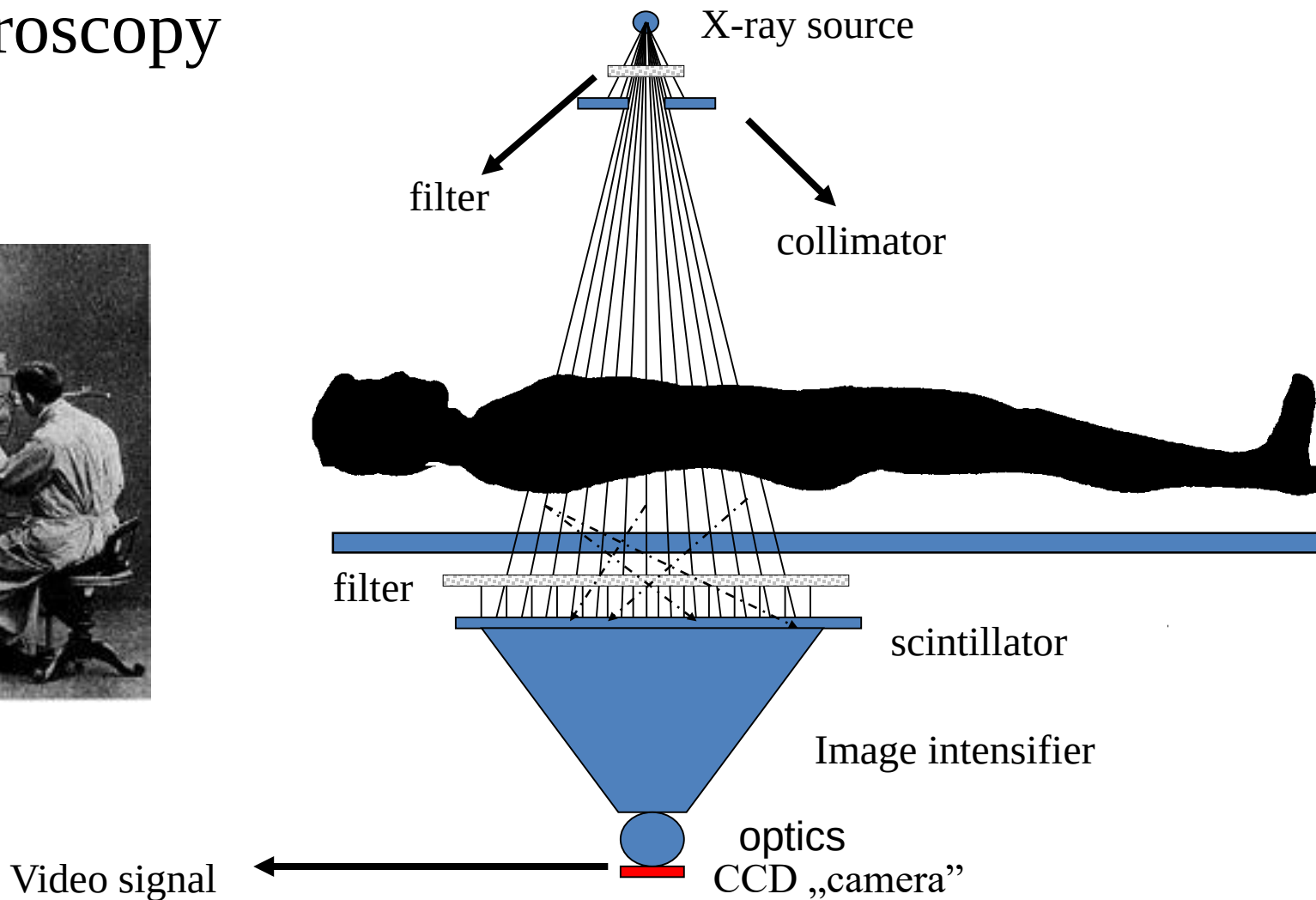
X-RAY SPECTRUM AT IMAGE INTENSIFIER ENTRANCE
20 cm water - 70 kV - mA automatic



Typical, multipurpose radiography equipment



Fluoroscopy



Typical, fluoroscopy equipment

Tube in TOP position



Tube DOWN

Image intensifier

scintillator

CCD „camera”

optics

Video signal

filter

collimator

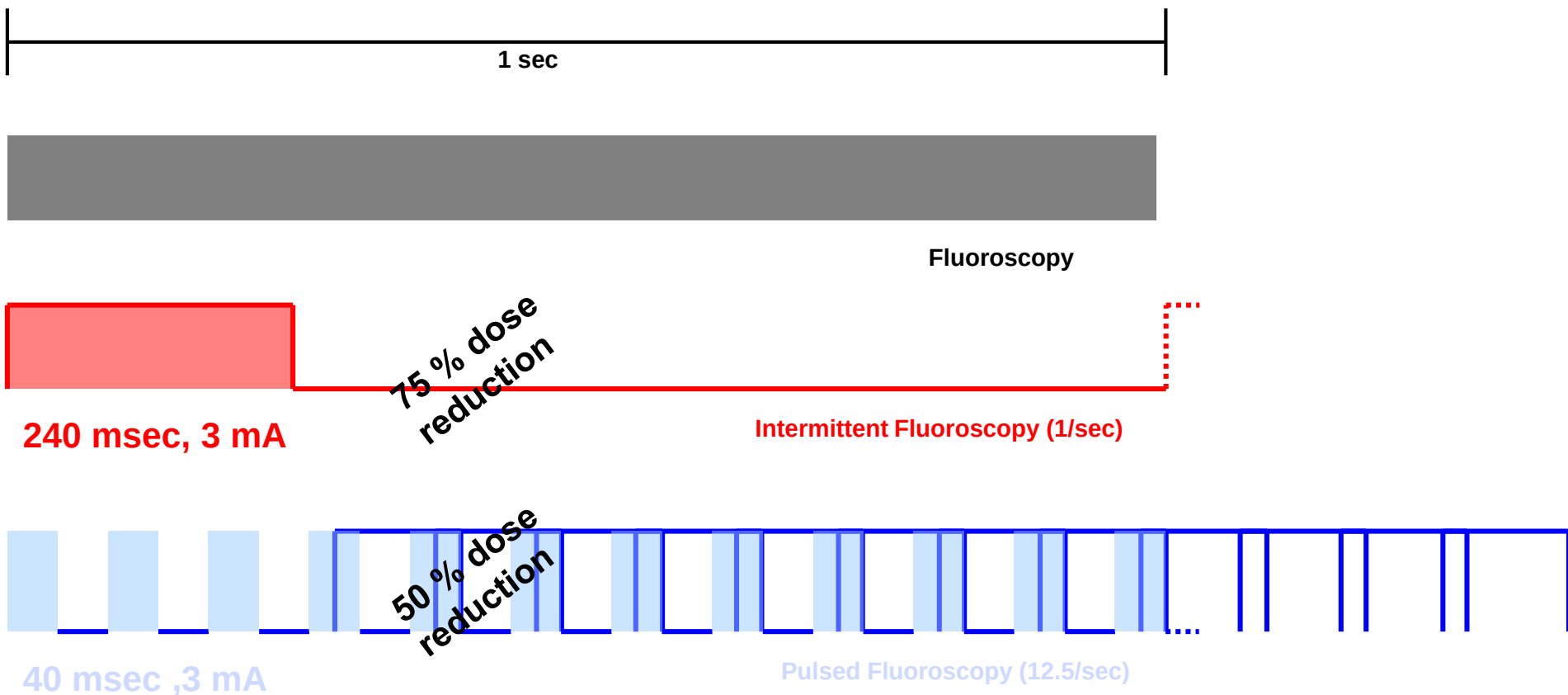
X-ray source

filter

Tube in BOTTOM position



A „dose reduction” technique



Surgery

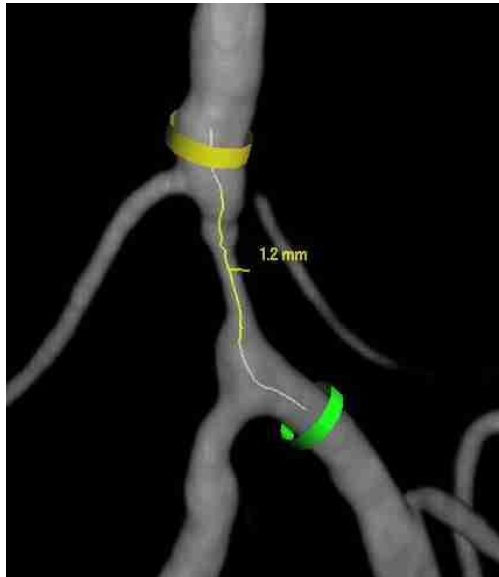
Special, mobile
fluoroscopy equipment



Digital Subtractive
Angiography



Rotational
Angiography



3 D imaging

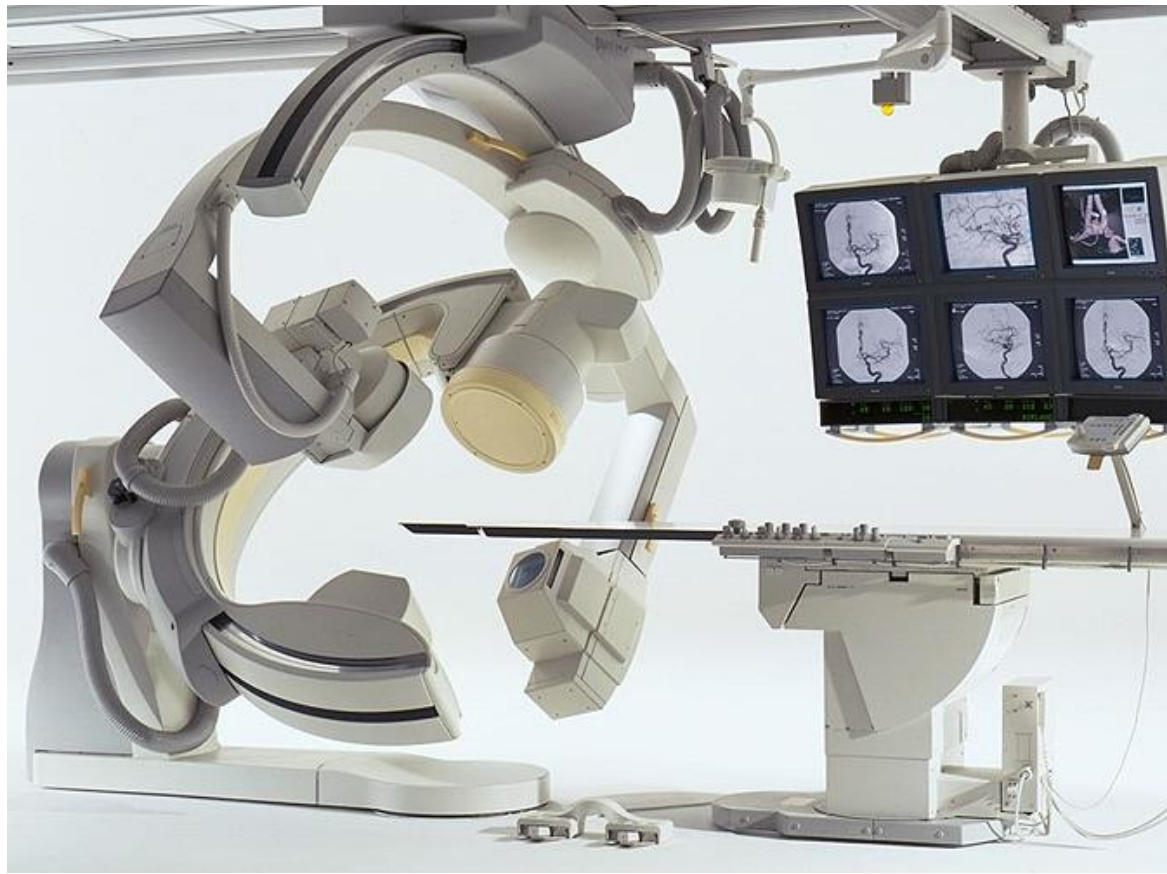
Simple
measurement



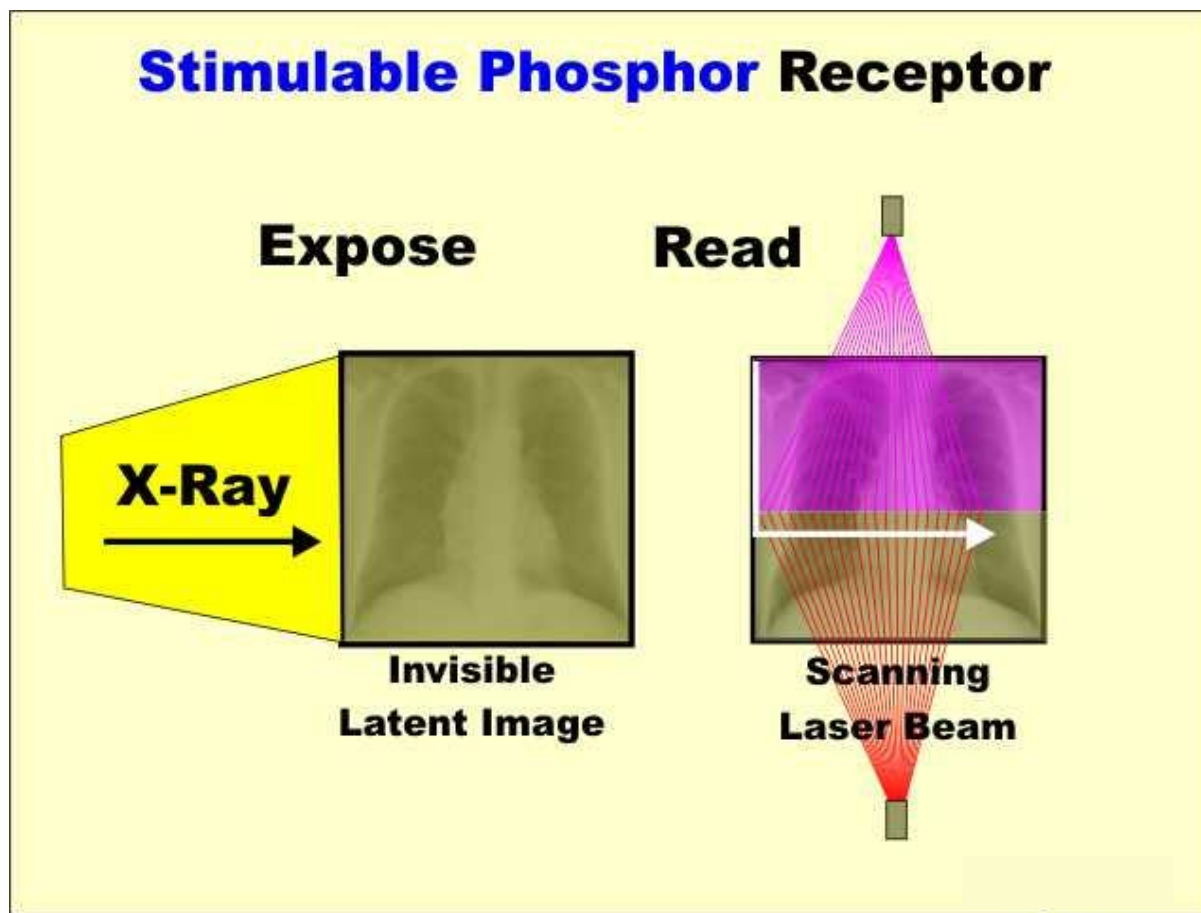
High performance fluoroscopy equipment for angiography (Monoplane)



High performance fluoroscopy equipment for angiography (Bi-noplane)



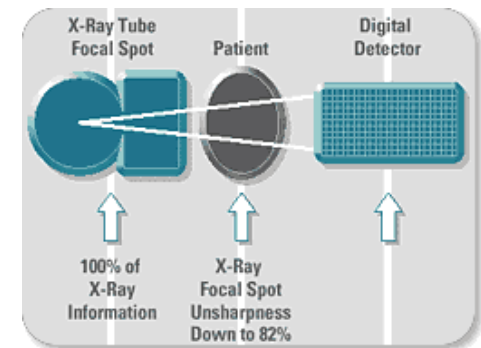
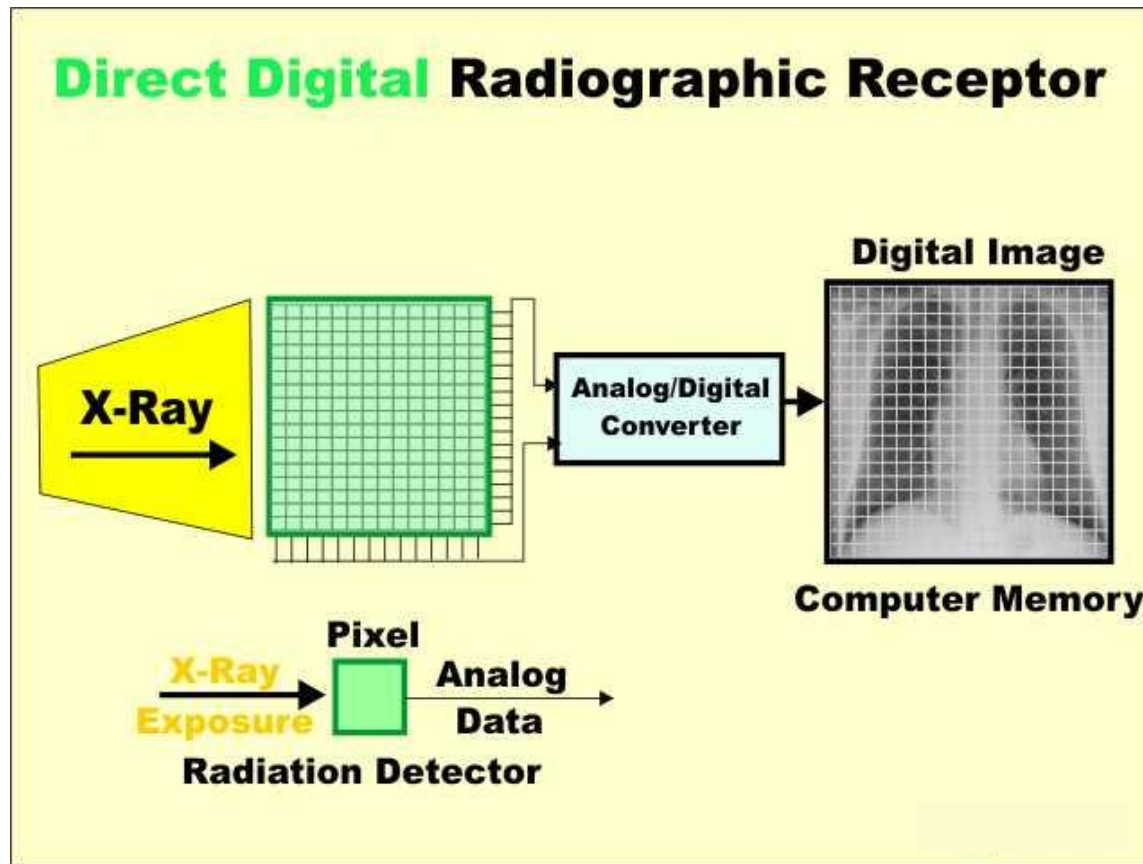
Computed Radiography



Typical phosphor-plate reader and cassettes



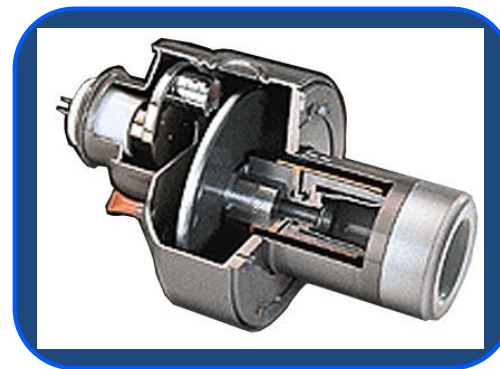
Direct Digital Radiography



General purpose, direct digital radiography system

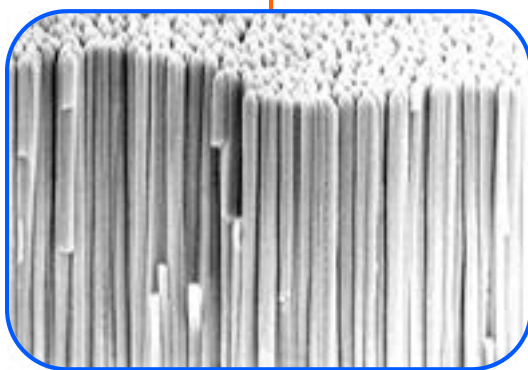


Direct Digital DSA with Flat-detector

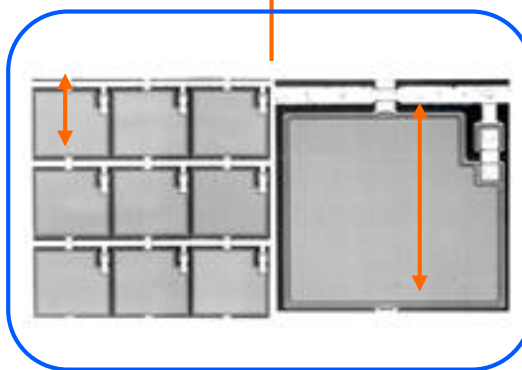


Flat detector

Direct digital x-ray detector for high performance and high speed fluoroscopy, angiography



Detection Layer

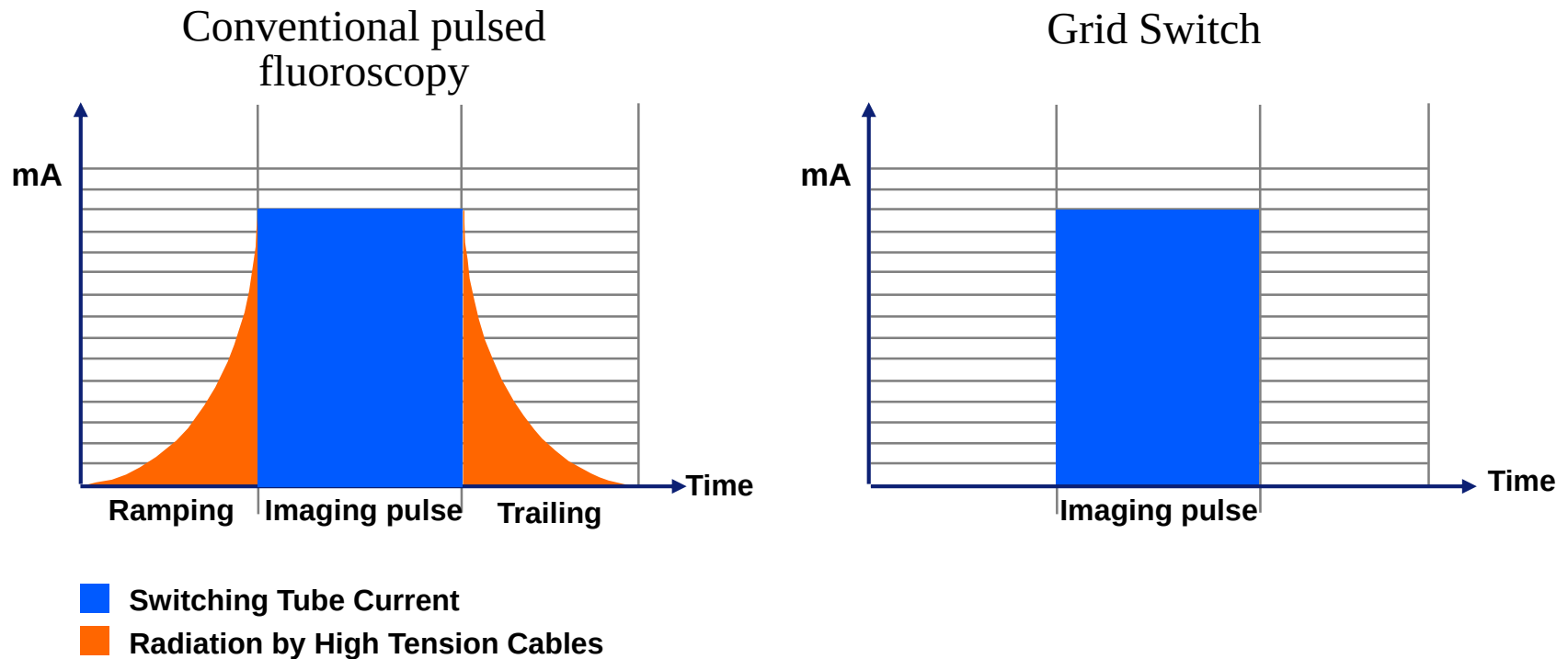


Photodiode Array



Refresh light

Grid Switch principle



SpectraBeam filtration

Filters out low-energy non-contributing X-rays, reducing patient dose:

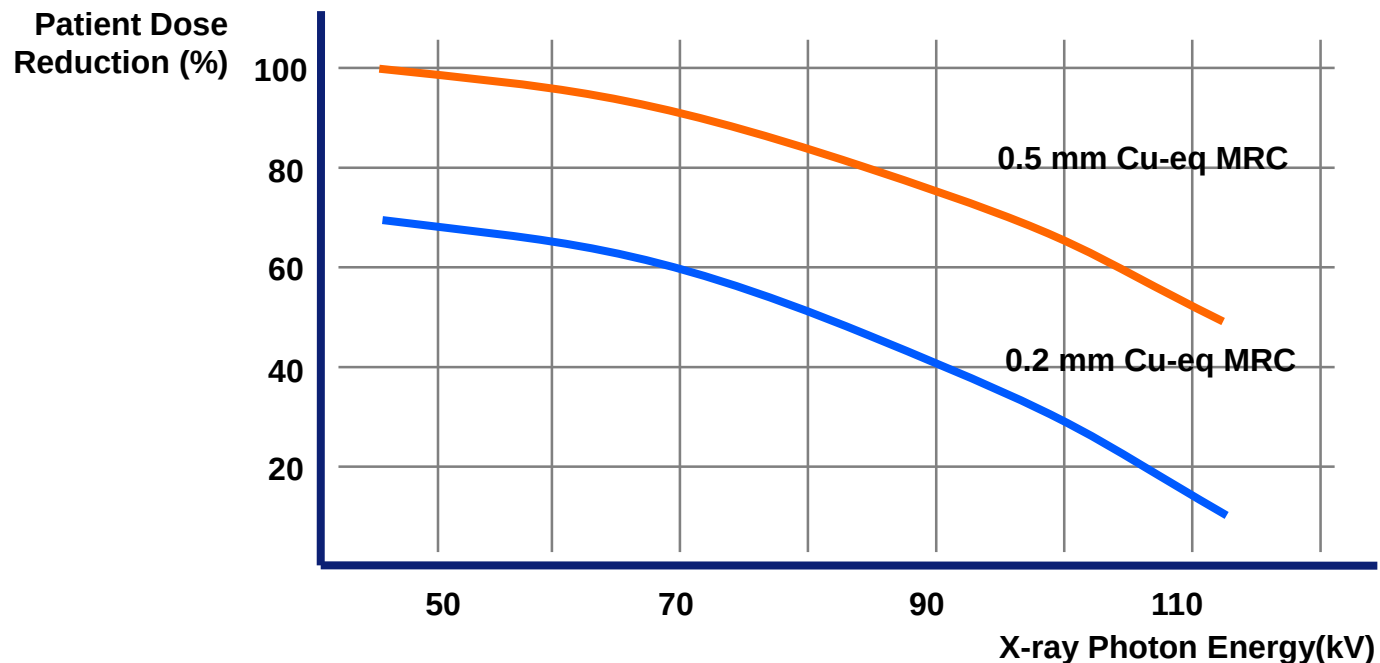


Image quality and dose management

Conventional X-ray tube

MRC X-ray tube – 0.2mm Cu

MRC X-ray tube – 0.5mm Cu

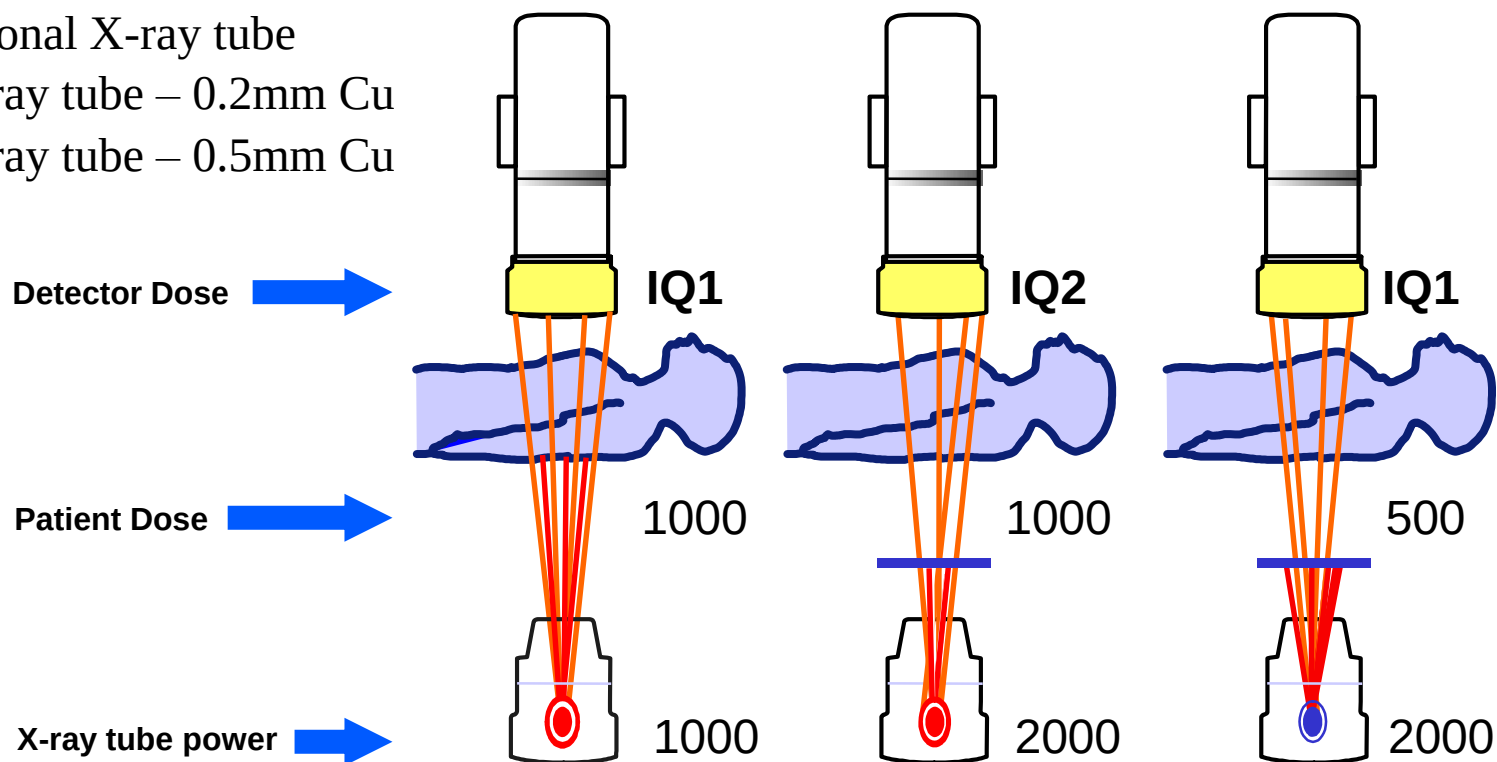
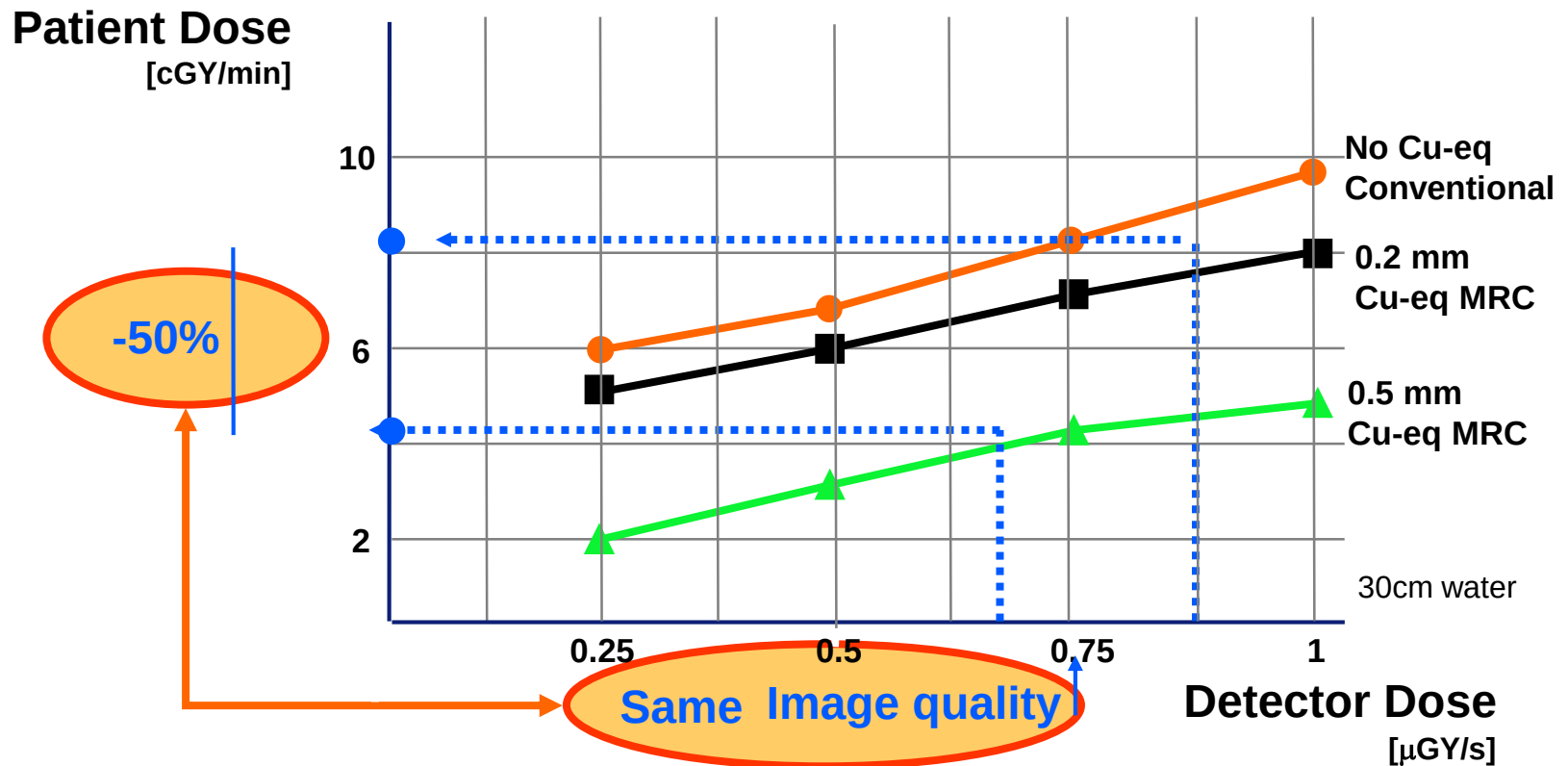


Image quality and dose management





**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

**Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben

***A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infovonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



BIOMEDICAL IMAGING

(Orvosbiológiai képalkotás)

COMPUTED TOMOGRAPHY (CT)

(Számítógépes tomográfia)

GYÖRGY ERŐSS

Tomography

Tomography is imaging by sections or sectioning. A device used in tomography is called a **tomograph**, while the image produced is a **tomogram**. The method is used in [medicine](#), [archaeology](#), [biology](#), [geology](#), [materials science](#) and other sciences. In most cases it is based on the mathematical procedure called [tomographic reconstruction](#). There are many different types of tomography, as listed: (Note that the [Greek](#) word *tomos* conveys the meaning of "a section" or "a cutting"). A tomography of several sections of the body is known as a polytomography.

Conventional medical X-ray tomography:

- a sectional image through a body by moving an X-ray source and the film in opposite directions during the exposure
- structures in the focal plane appear sharper, while structures in other planes appear blurred
- by modifying the direction and extent of the movement, operators can select different focal planes which contain the structures of interest



Computed tomography (CT)

Conventional X-Rays

Single projection image
⇒ superimposed tissues

Computerized Tomography

Axial image obtained from hundreds of projections

Std. Resolution: 500 - 1200 projections

High Resolution: 900 - 2400 projections

Tissue superposition only within one slice thickness

Measured physical entity: tissue density

Information provided: organ structure

CT density unit: 1 Hounsfield Unit (HU) = 0.1% density of water
Air (zero density) = -1000 HU; Water = 0 HU

Precision & validity of CT densities:

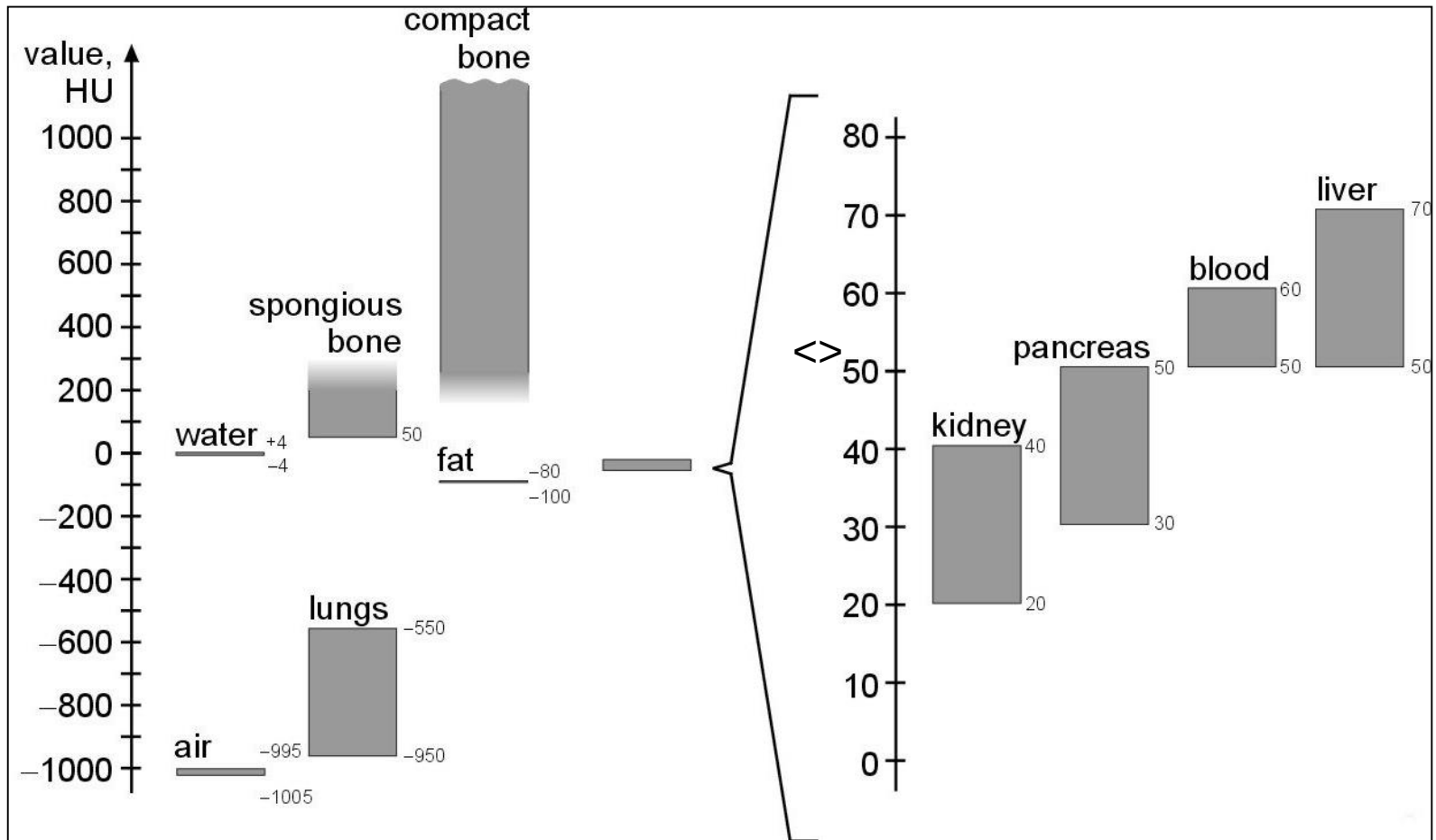
Relative only; CT uses a polychromatic X-ray beam

CT densities are voltage, object size & real density dependent

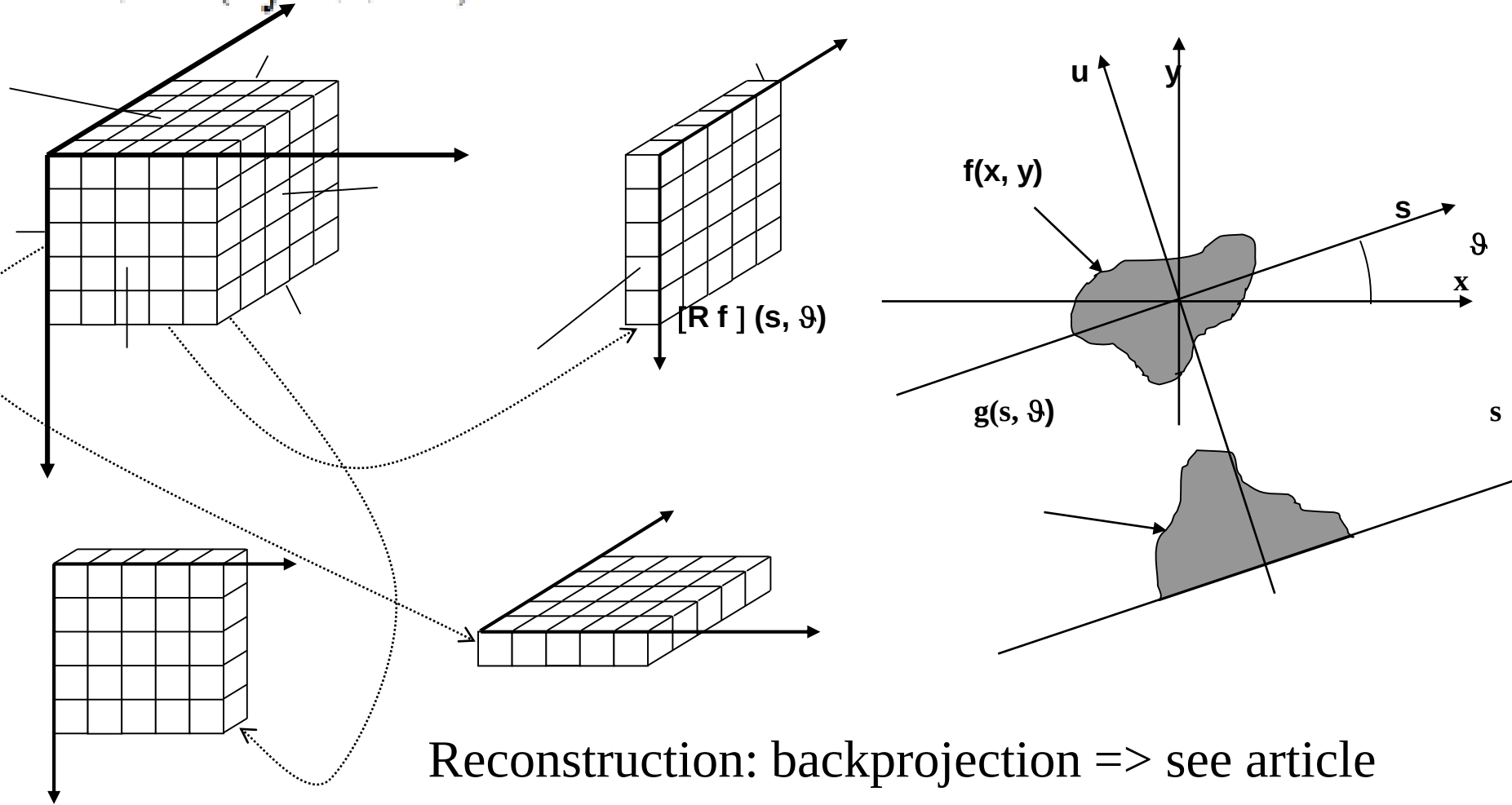
Precise density measurements in CT require dedicated calibrations

CT Spectrum of densities

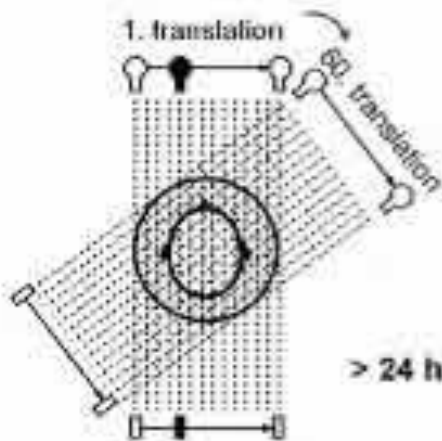
$$HU_{patient} = 1000 \cdot \frac{\mu_{patient} - \mu_{water}}{\mu_{water}}$$



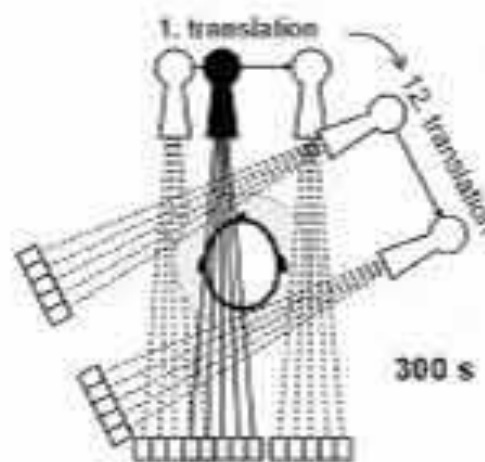
$$I = I_0 \exp\left(-\int \mu(x) \cdot dx\right)$$



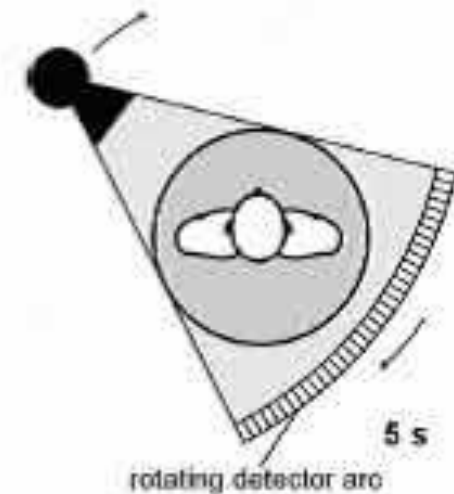
CT generations



1967 => 1972



1975



1976

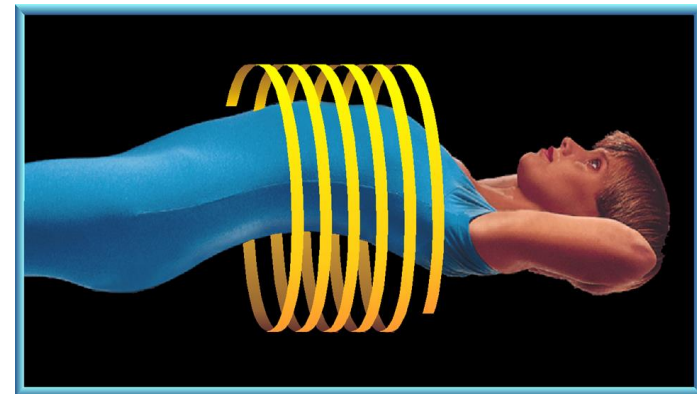
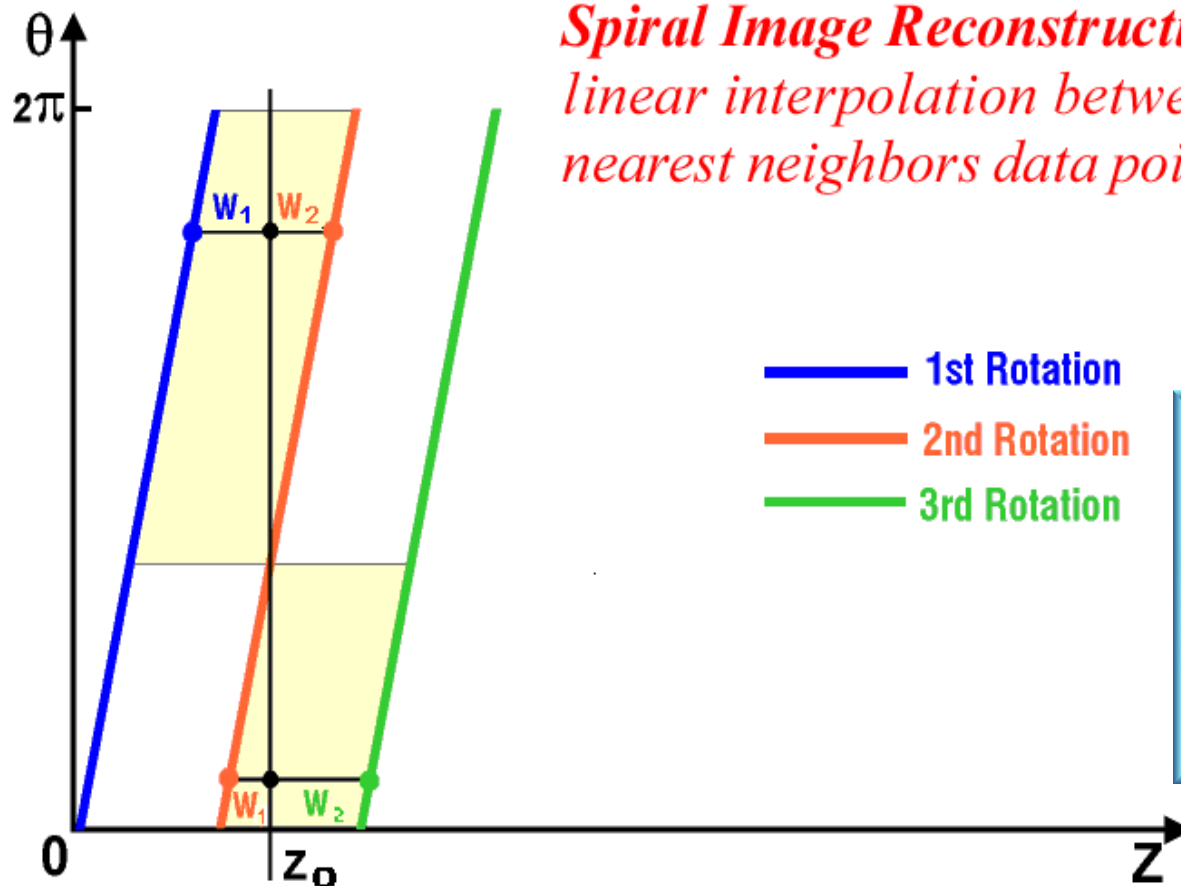
4th generation:
continuous detector ring

3rd generation CT scanners:

- Axial scan only: „back&force”
continuous
 - Helical scan:
 - single slice
 - dual slice (1992)
 - multi-slice: up to 16 slices
 - >16 slices
- } # of detector rows
of independent data

Spiral scanner

*Spiral Image Reconstruction
linear interpolation between
nearest neighbors data points*



Factors Determining Low Contrast Resolution

- Detection System: type, design & efficiency
 - » (Xenon or Solid-state)
- X-ray beam filtration: optimal design for beam hardness
- Scan Voltage: lower voltage provides improved low contrast resolution
- Signal-to-Noise Ratio:
 - Proportional to Dose (mAs)
 - Improved when post-collimation is available, protecting the detectors from scattered radiation

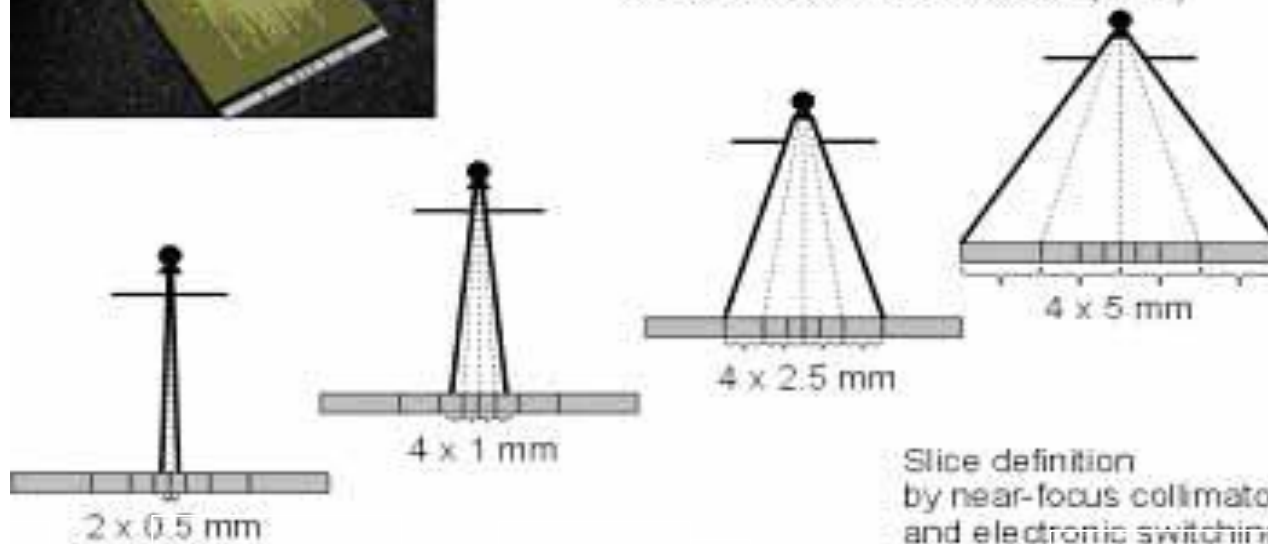
Factors Determining Spatial Resolution

- Design Parameters:
 - Detector aperture width (A_{eff}) at isocenter
 - Focal spot size (s)
 - Sampling density ($\leq A_{\text{eff}}/2$)
- Reconstruction Algorithm:
 - Filter Modulation Transfer Function
- Display Parameters:
 - Pixel size: $p = \text{FOV}/(\text{Matrix} * \text{Zoom})$
 - Good Imaging Practice: $p < \text{image spatial resolution}$

Biomedical Imaging: Computed Tomography (CT)



'Ultrafast' ceramic scintillator (UFC)



Slice definition
by near-focus collimators
and electronic switching

6 x 1.25

40 x 0.625

6 x 1.25

64 x 0.625



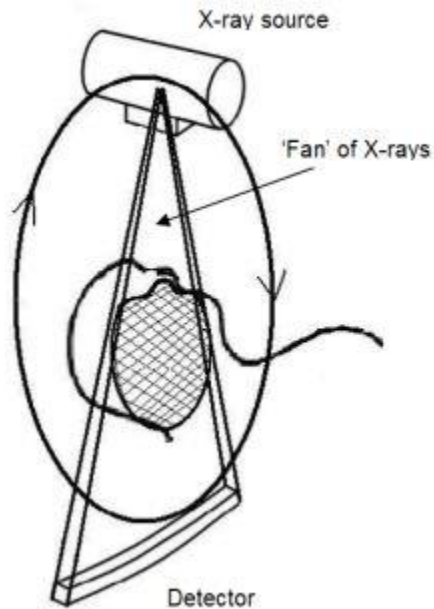
25 mm + 2*7.5 mm



40 mm

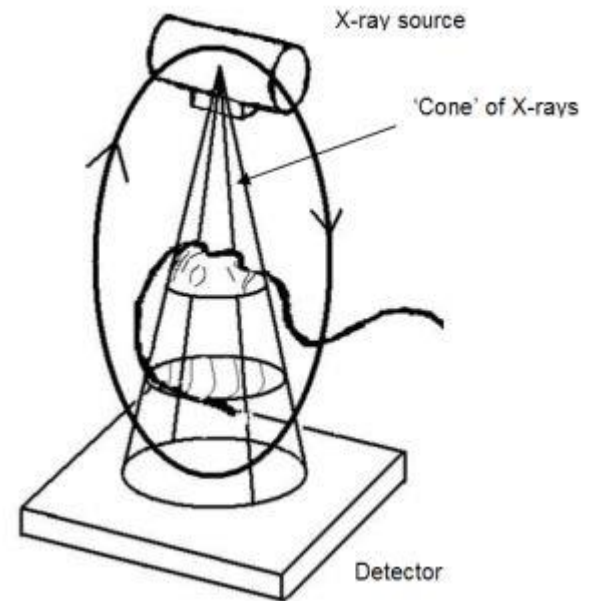
Philips Brilliance 40

Pencil beam $\Rightarrow$ Fan beam $\Rightarrow$ Cone beam



2D Fan Beam Image Reconstruction (1970 – 2001)

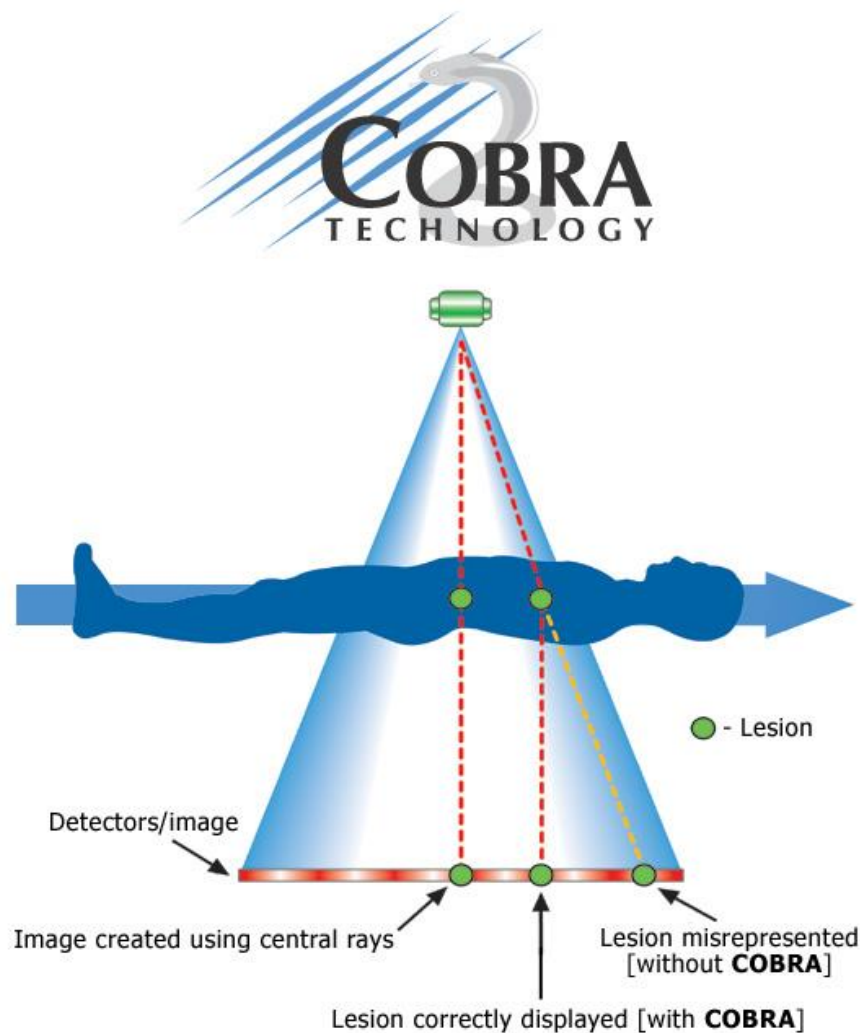
Filtered back-projection into a 2D matrix (Pixels)
assuming parallel X-ray beams & ignoring the Cone
Angle



Cone Beam Reconstruction Algorithm (>2001)

Filtered back-projection into a 3D matrix (Voxels)
Each Voxel reconstructed individually.
Only views passing through each individual voxel
during the acquisition process are back-projected into
it

Biomedical Imaging: Computed Tomography (CT)

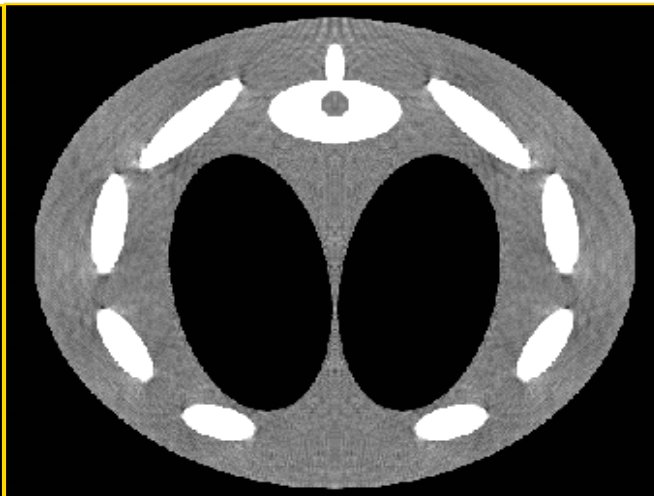
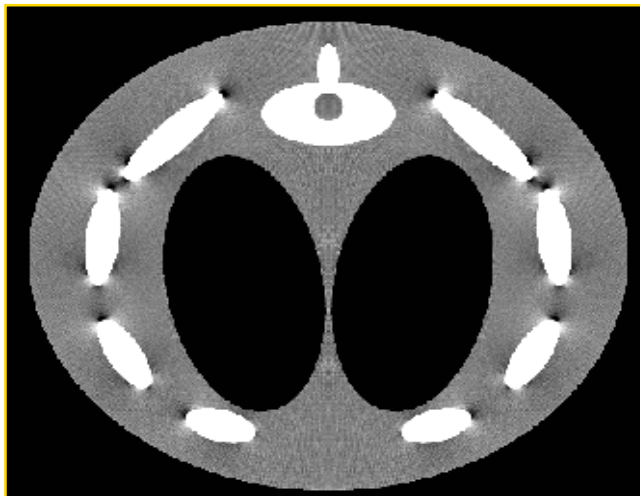


Biomedical Imaging: Computed Tomography (CT)

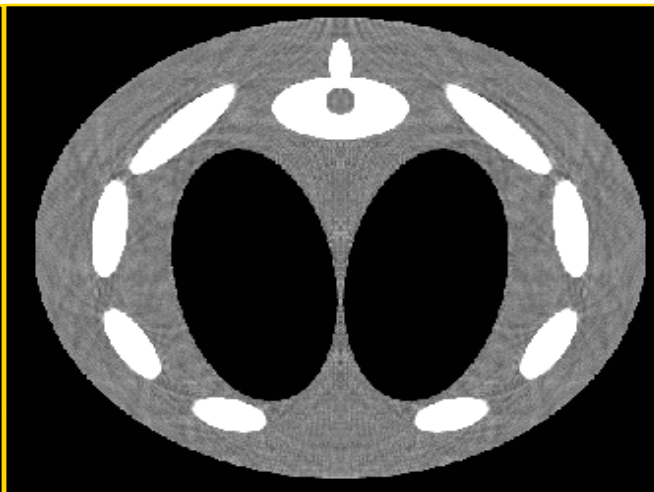
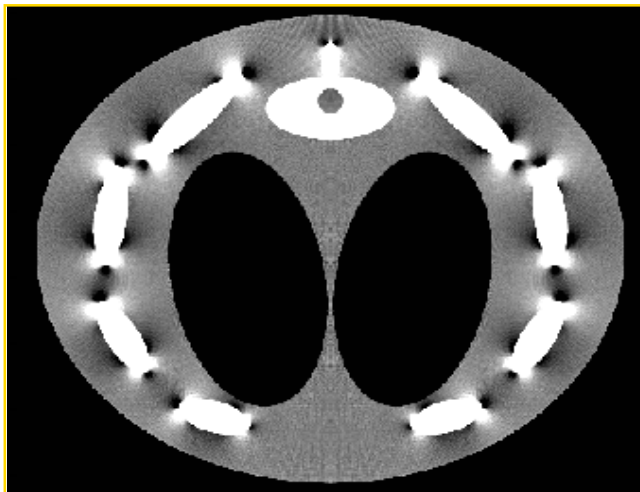
Fan Beam Recon

Cone Beam Recon

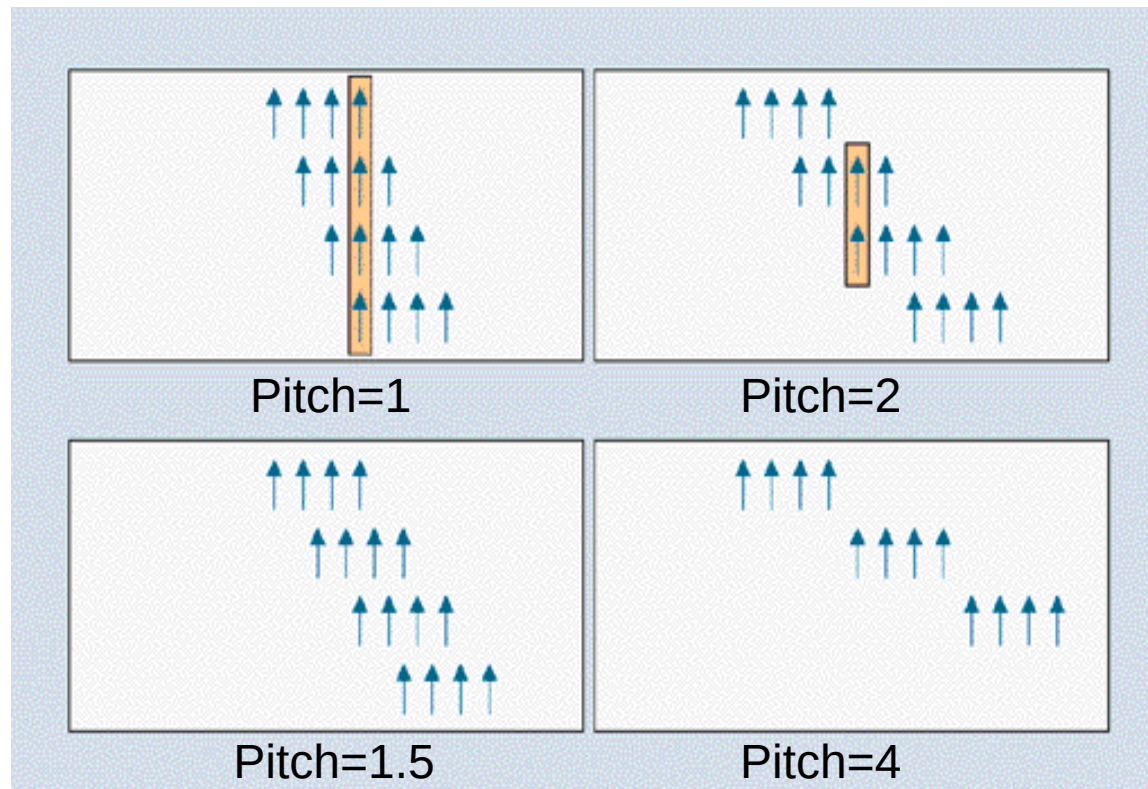
4 mm from
mid -plane



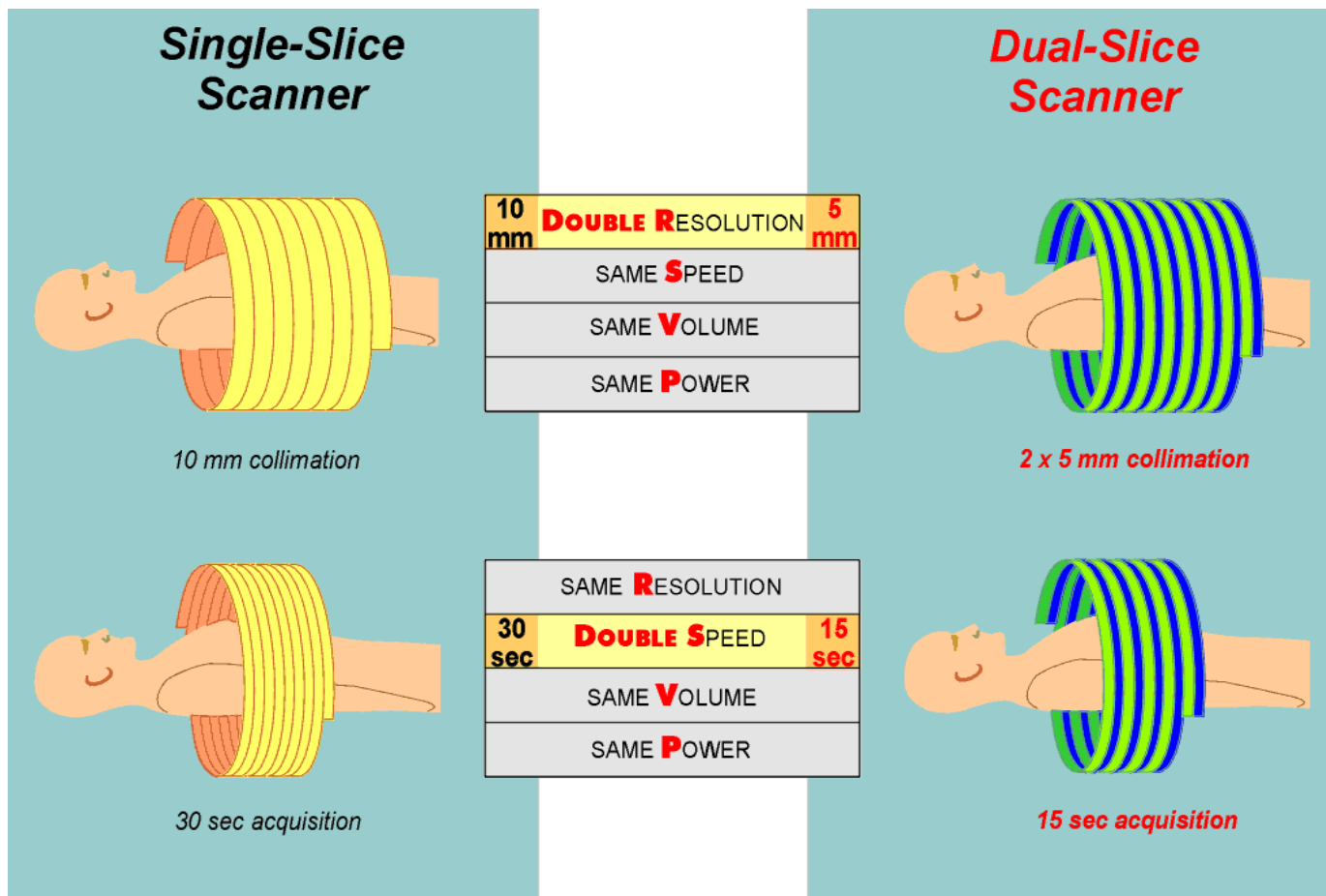
8 mm from
mid -plane



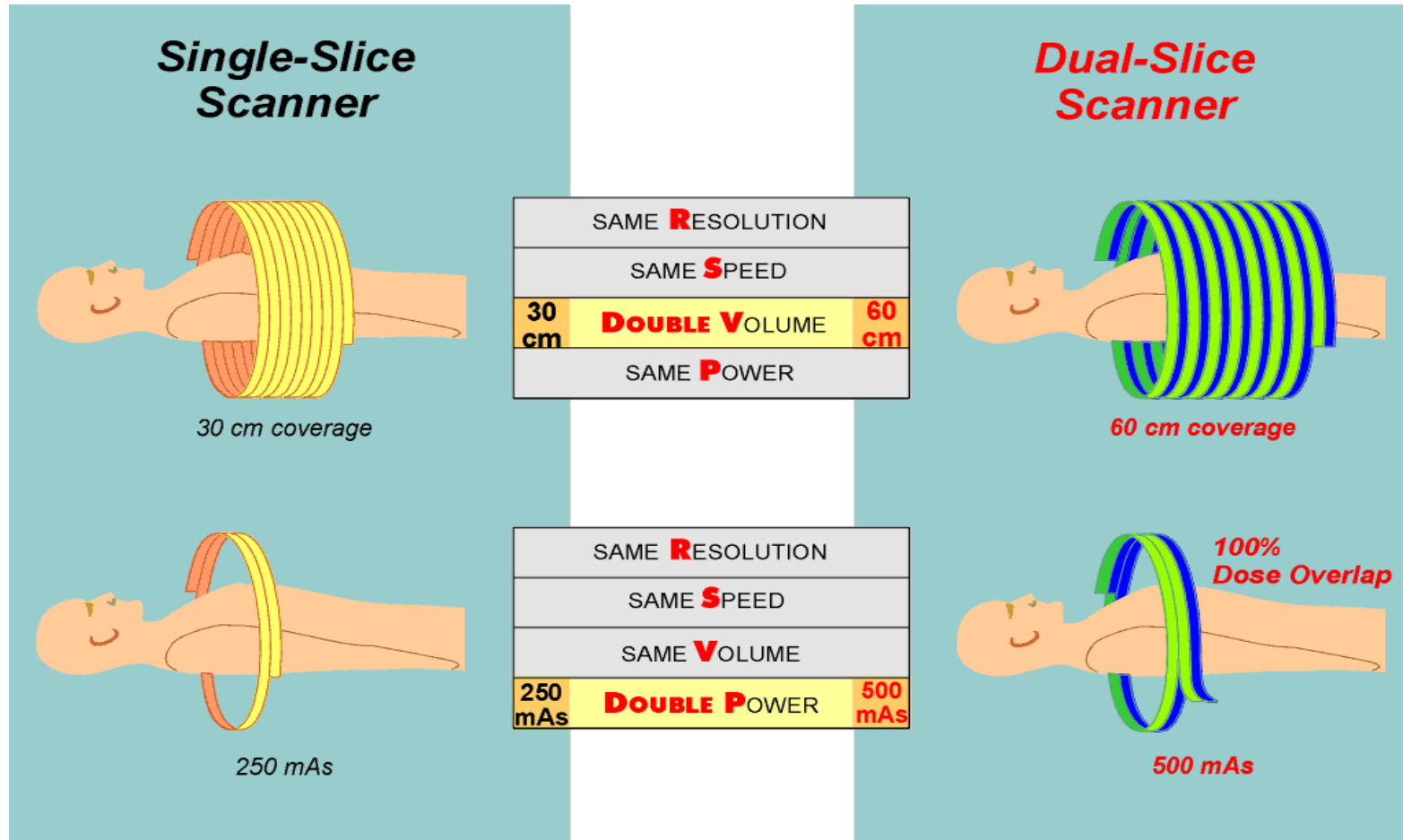
Speed vs. information => Pitch



Multi-Slice RSVP Advantages



Multi-Slice RSVP Advantages



Multi-Slice Resolution Advantage

Quad-Slice

Dual-Slice

Single-Slice



4x2.5mm; 2.5cm/sec

2x5.0mm; 2.5cm/sec

10mm; 2.5cm/sec

72 cm coverage; 28 sec; 120kV / 130 mAs

Multi-Slice Volume Advantage

Quad-Slice

Dual-Slice

Single-Slice



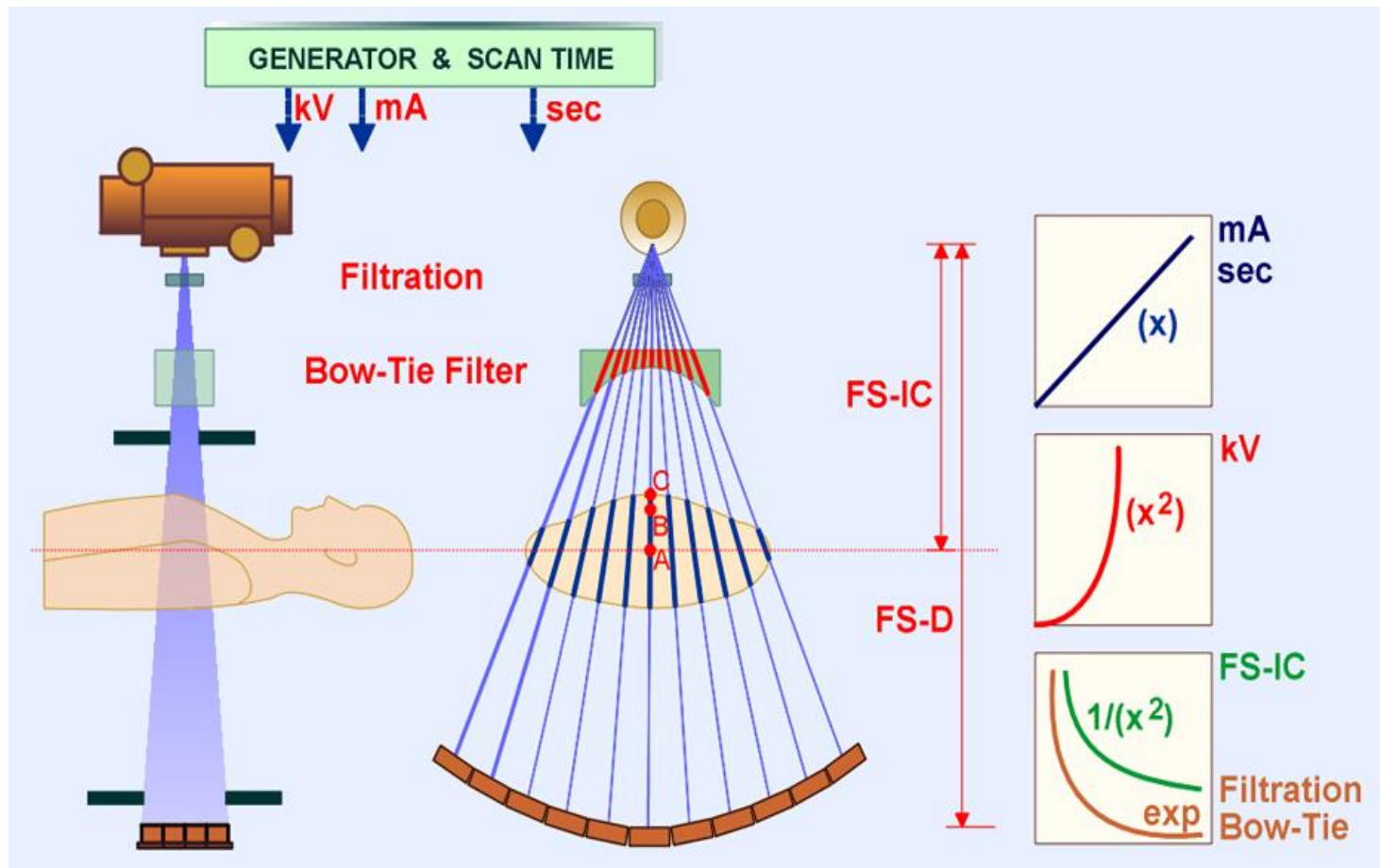
72 cm coverage

36 cm coverage

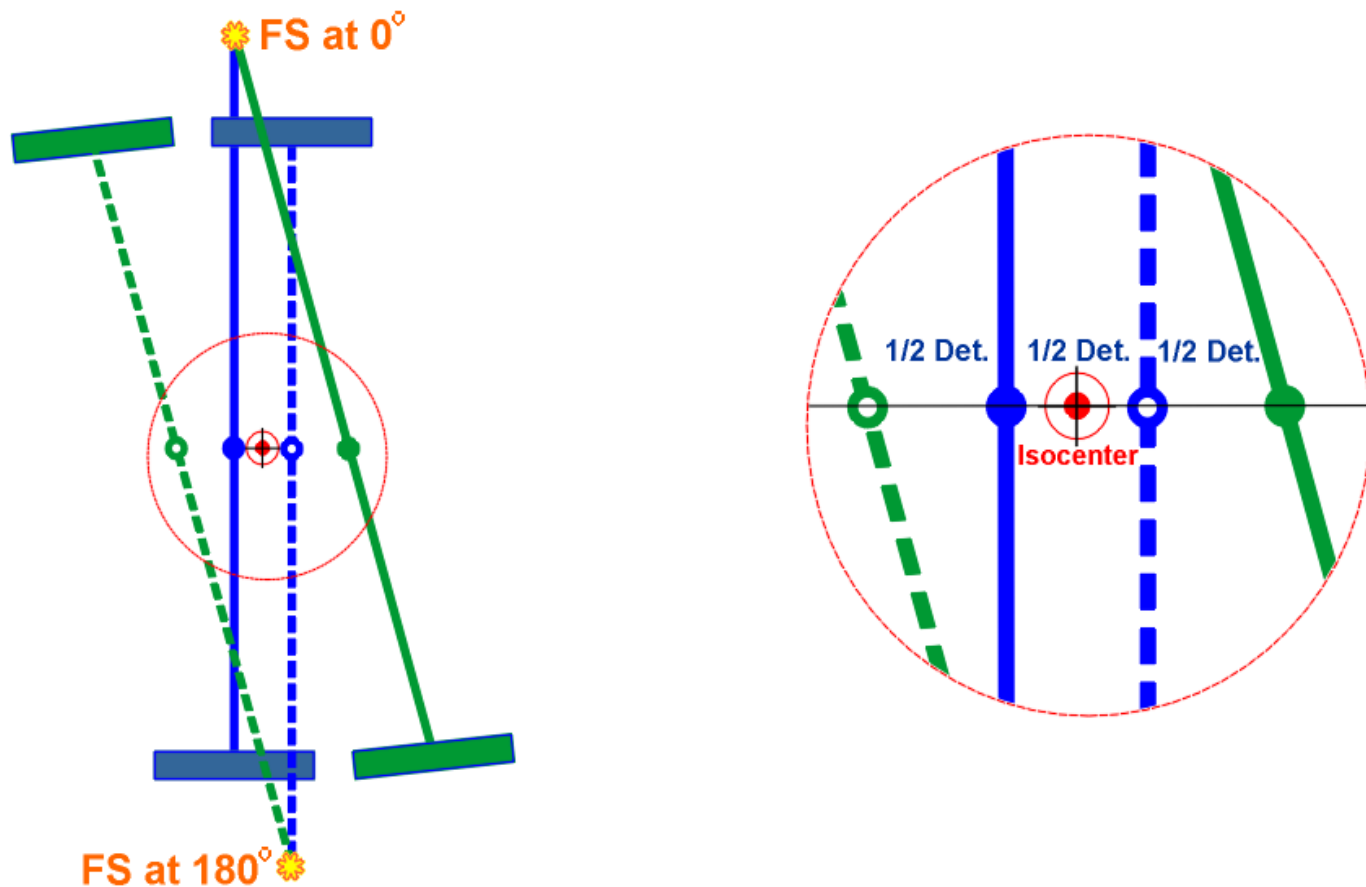
18 cm coverage

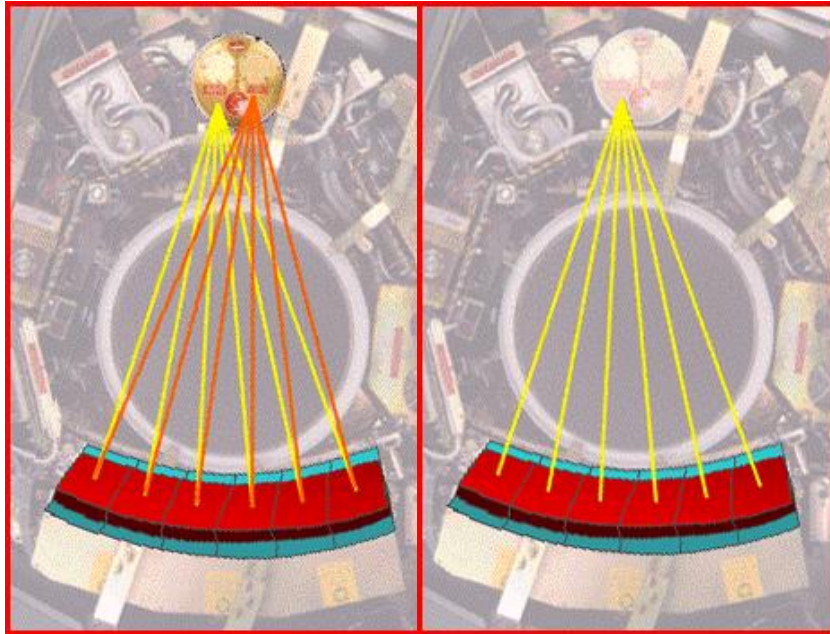
3.2 mm Eff. ST; 28 sec; 120kV / 130mAs

Patient Dose Path



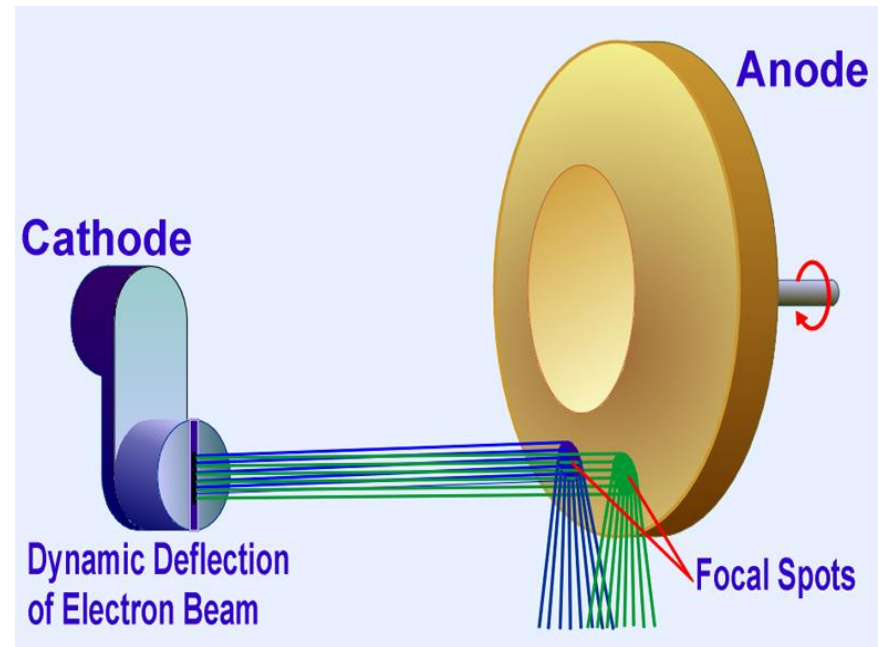
Quarter detector shift



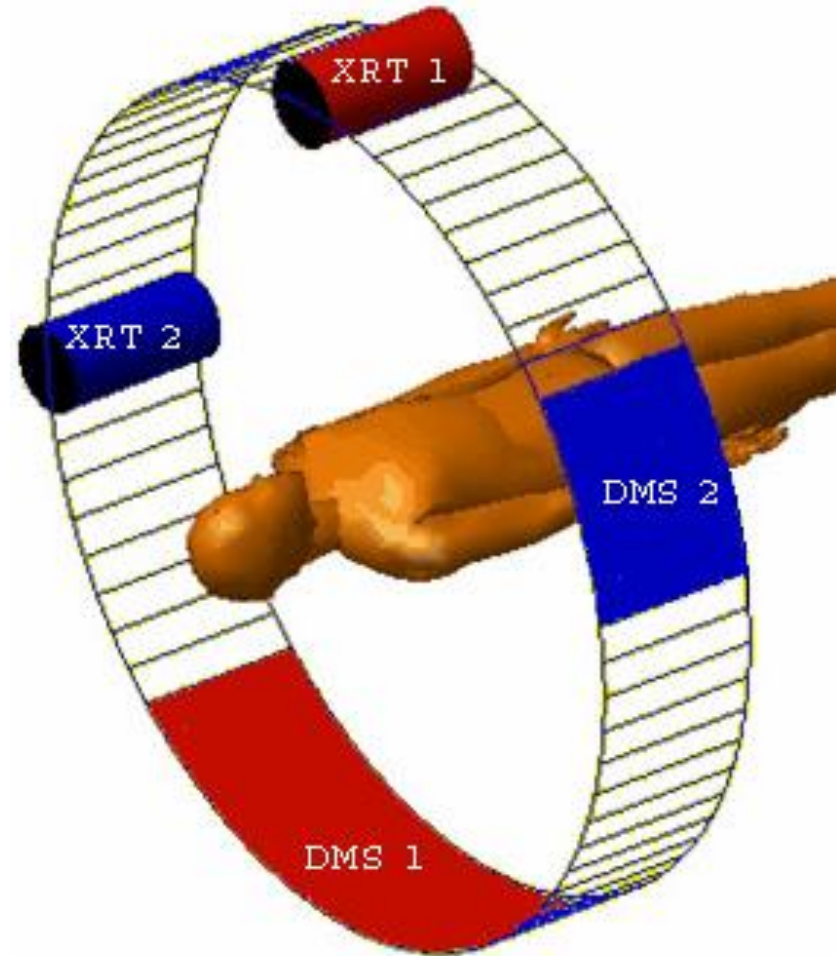
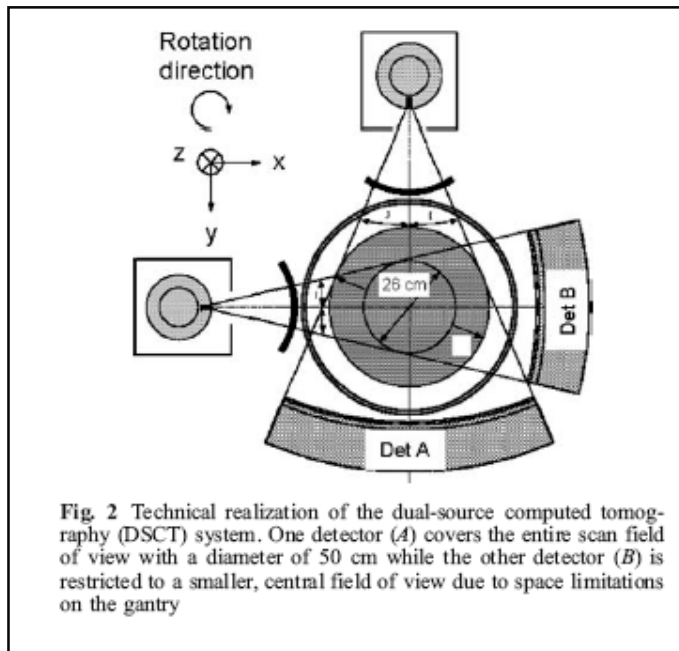


Dynamic Focal Spot

Doubles Ray Density
and thus
Doubles Spatial Resolution
with the same number of detectors



Towards „dual energy” solution



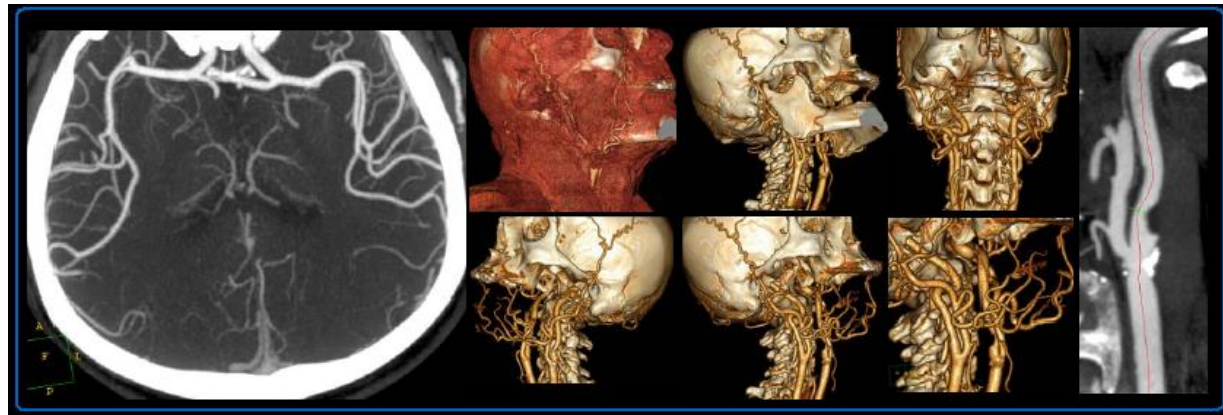
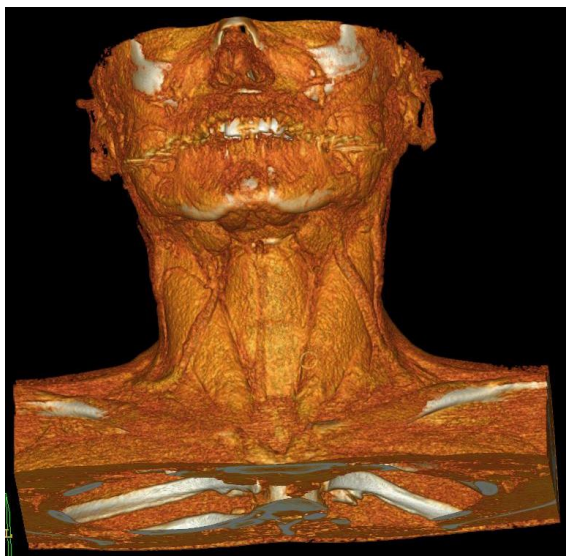
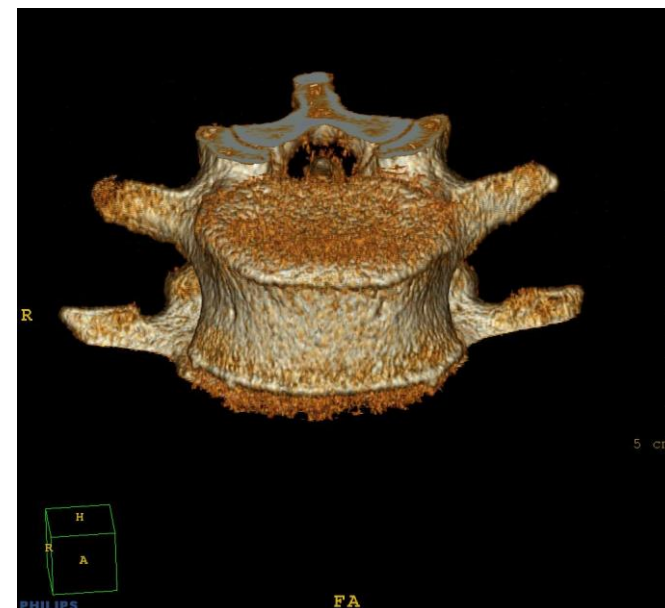
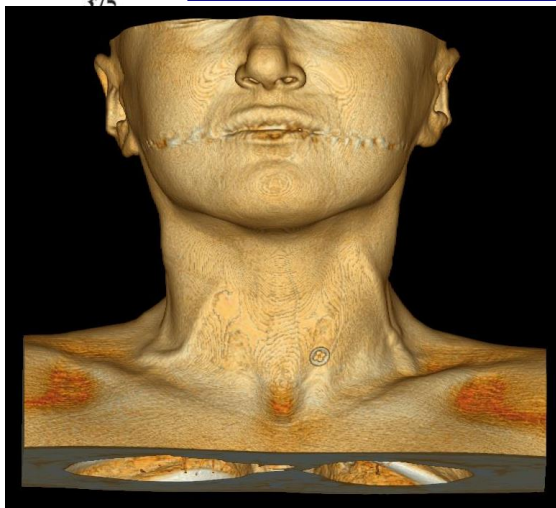
CT examination room with a 16 slice system



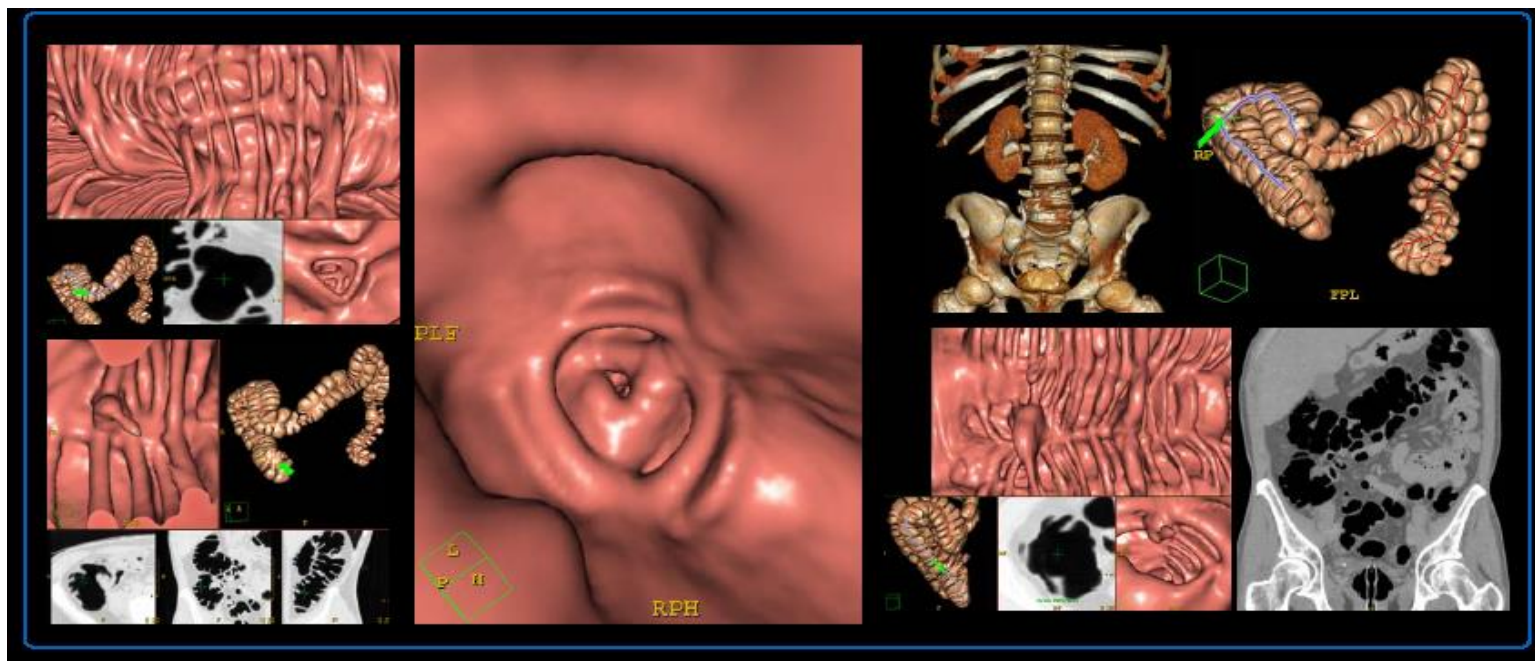
„Anatomy” of a CT



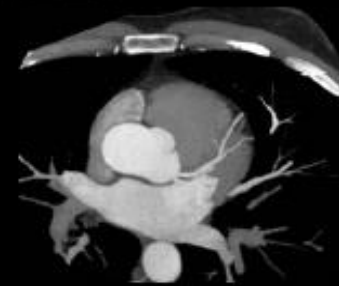
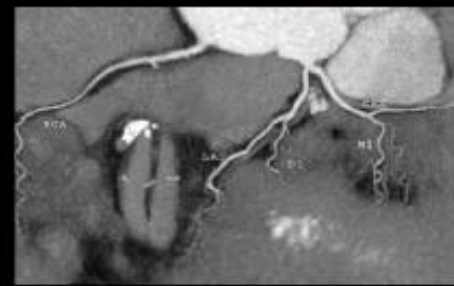
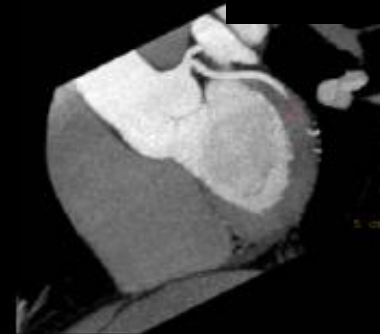
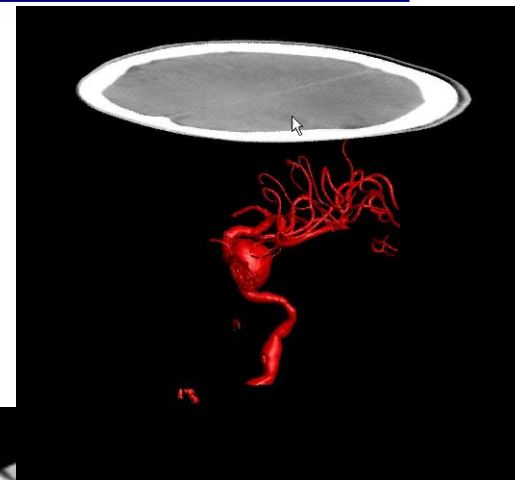
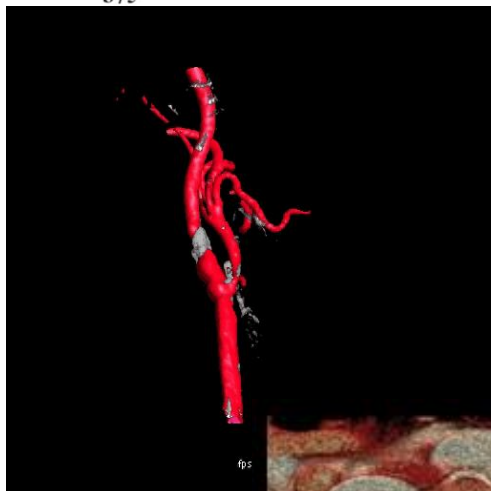
Biomedical Imaging: Computed Tomography (CT)



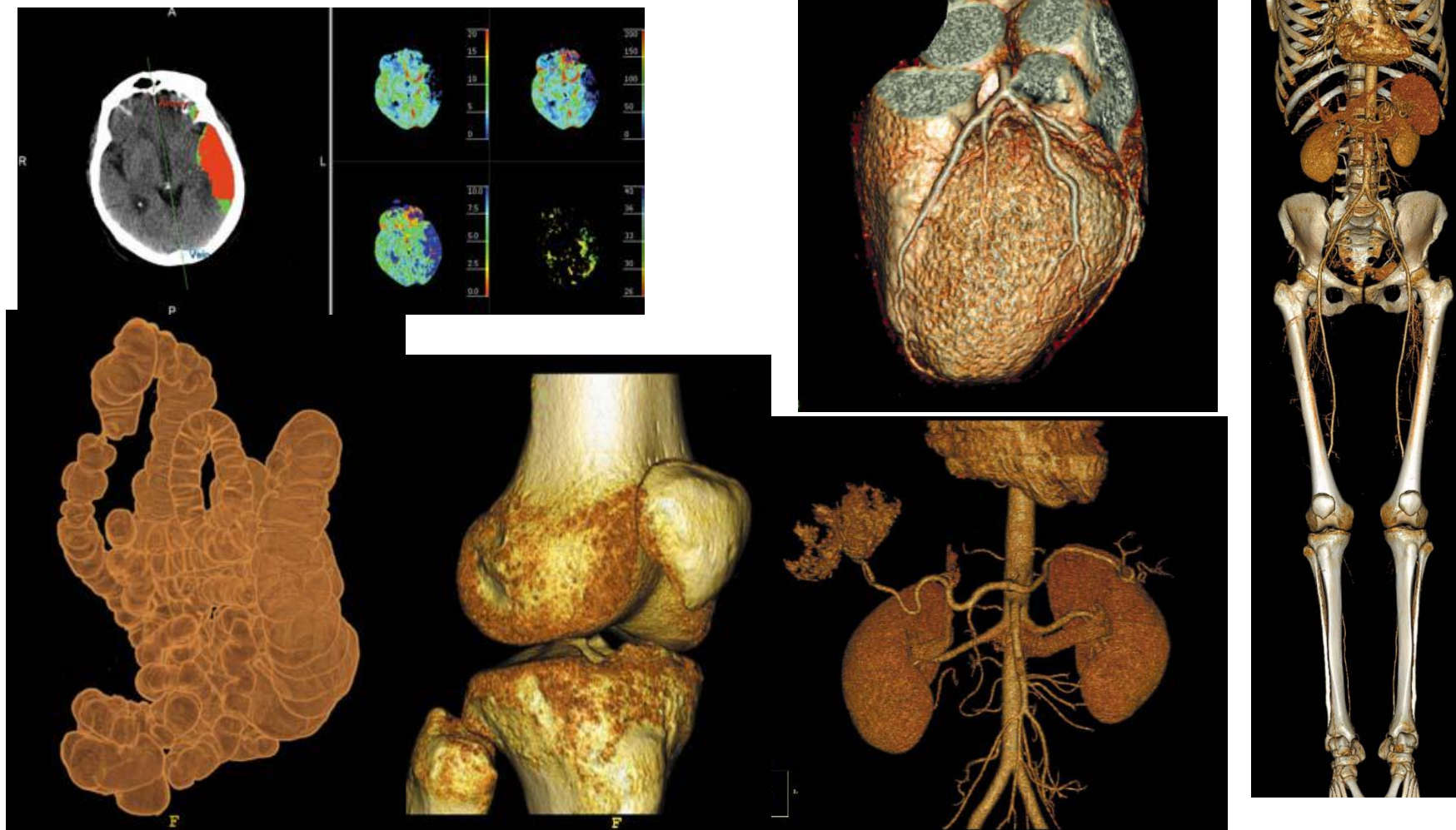
Reconstructed 3D images: virtual colonoscopy



Reconstructed cardiac and vessel images



Functional CT images



Future of CTs:

- more detector row (128/256/340) / higher coverage
 - => volume CT
 - => specialized CT-s
- detector efficiency / lower dose
- multi-energy detectors

Biomedical Imaging: Computed Tomography (CT)

<u>Target Tissue</u>	<u>Regulatory Limit</u>
Whole Body	12.5 mSv/quarter
Extremities 18,750 mrem/quarter	18.75 mSv/quarter
Skin/Other Organs	75 mSv/quarter
Fetus	5 mSv/gestational period

Common Radiation Exposures

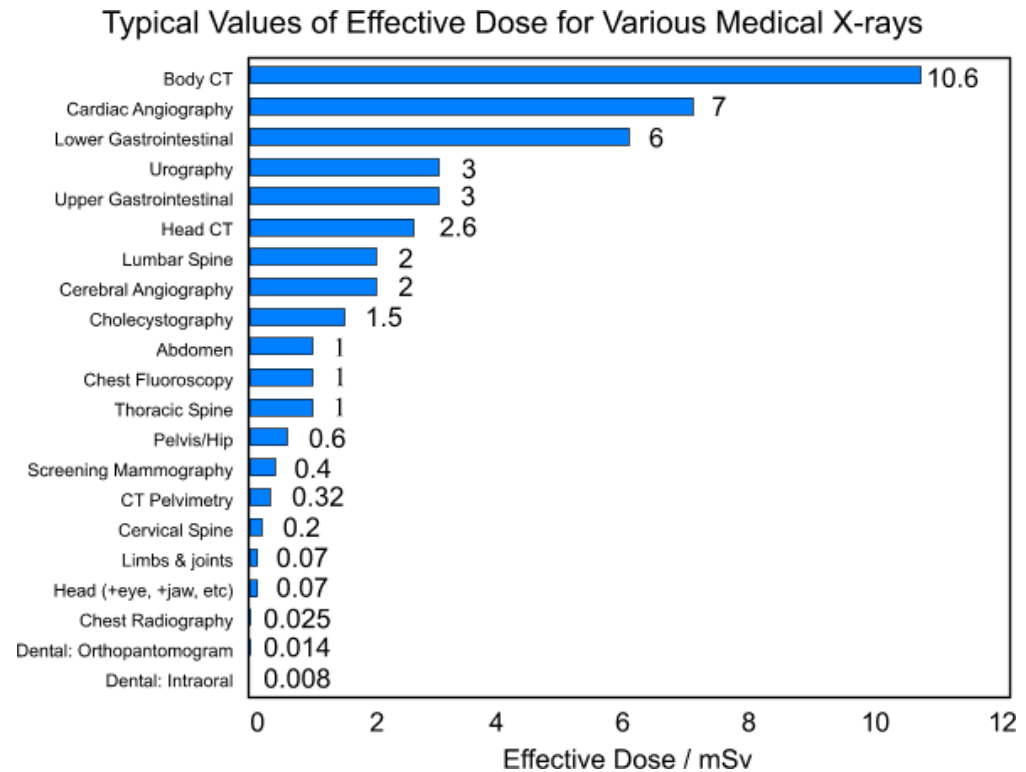
One Coast to Coast Flight	0.03 mSv
Chest Radiograph, Anterior/Posterior view	0.15 - 0.25 mSv/view
Chest Radiograph, Lateral view	0.5 – 0.65 mSv/view
Screening Mammography (Film/Screen Combination)	0.6 – 1.35 mSv/view

Significant Radiation Exposures (Acute Doses)

Temporary Blood Count Change (Whole Body or Torso)	250 mSv
Permanent Sterilization in Men (Gonads)	1000 mSv
Permanent Sterilization in Women (Gonads)	2500 mSv
Skin Erythema (Burn)	3000 mSv
Cataract Formation	6000 mSv

Common units and Conversions:

- $1 \text{ rad} = 0.01 \text{ Gy}$ *or* $100 \text{ rads} = 1 \text{ Gy}$
- $1 \text{ rem} = 0.01 \text{ Sv}$ *or* $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$
- $1 \text{ rem} = 1000 \text{ mrem}$ *or* $1 \text{ mrem} = 0.001 \text{ rem}$
- For x-rays: $1 \text{ rad} = 1 \text{ rem}$ ($QF = 1$)



- Prospective Gating

Prospective Gating automatically triggers axial multislice scan acquisitions using patient information from the ECG monitor.

- Retrospective Tagging

Spiral Retrospective Tagging allows the CT system to acquire a volume of data while the patient's ECG is recorded.

The acquired data is "tagged" and reconstructed retrospectively at any desired phase of the cardiac cycle.

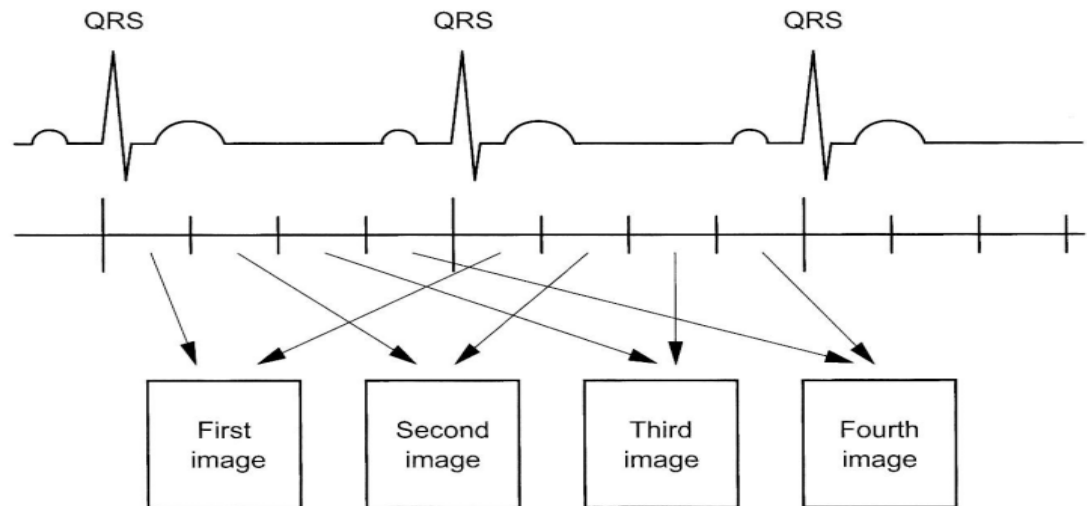


FIGURE 21-22. Acquisition of a gated cardiac image sequence. Only four images are shown here. Sixteen to 24 images are typically acquired.



**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

**Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben

***A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infóvonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



BIOMEDICAL IMAGING

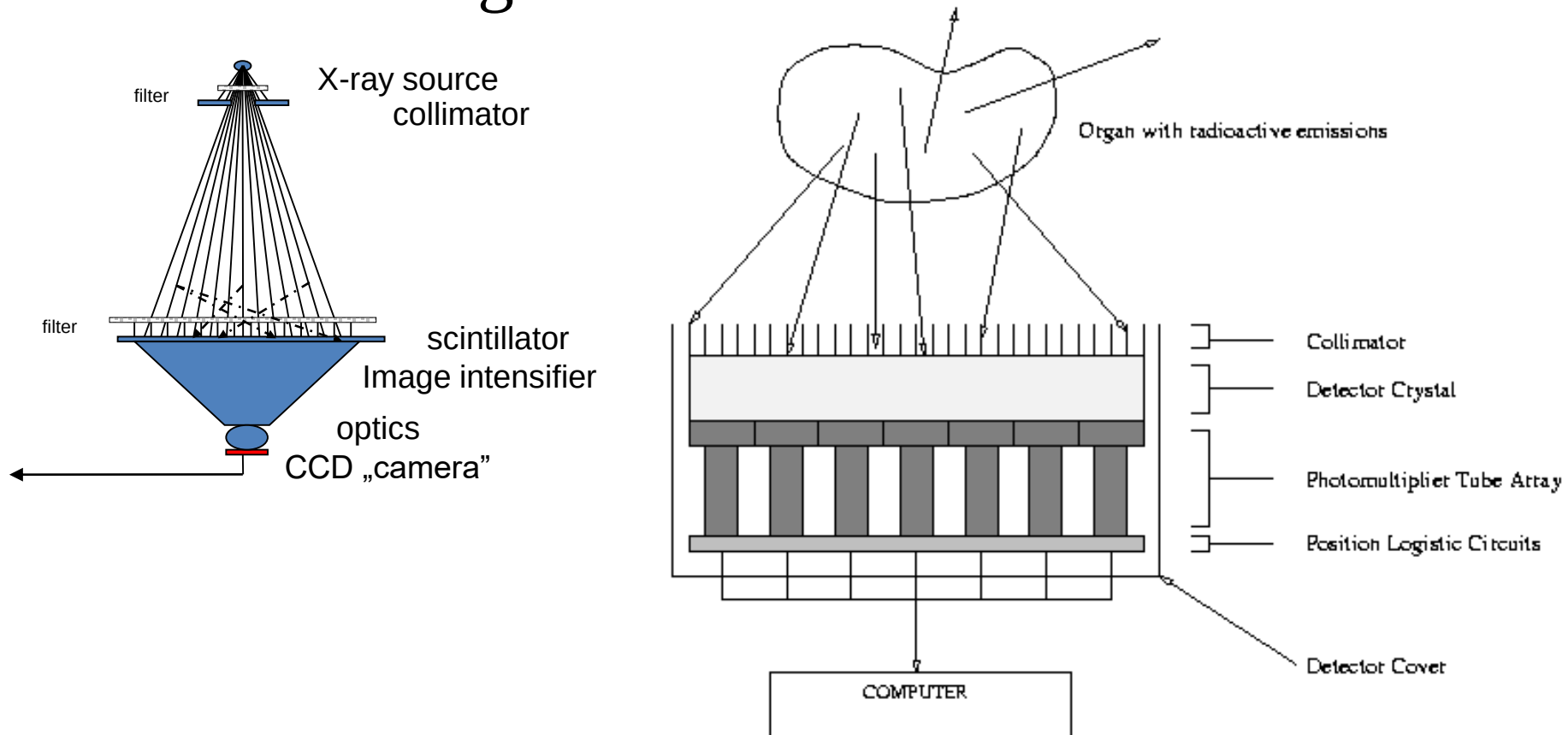
(Orvosbiológiai képalkotás)

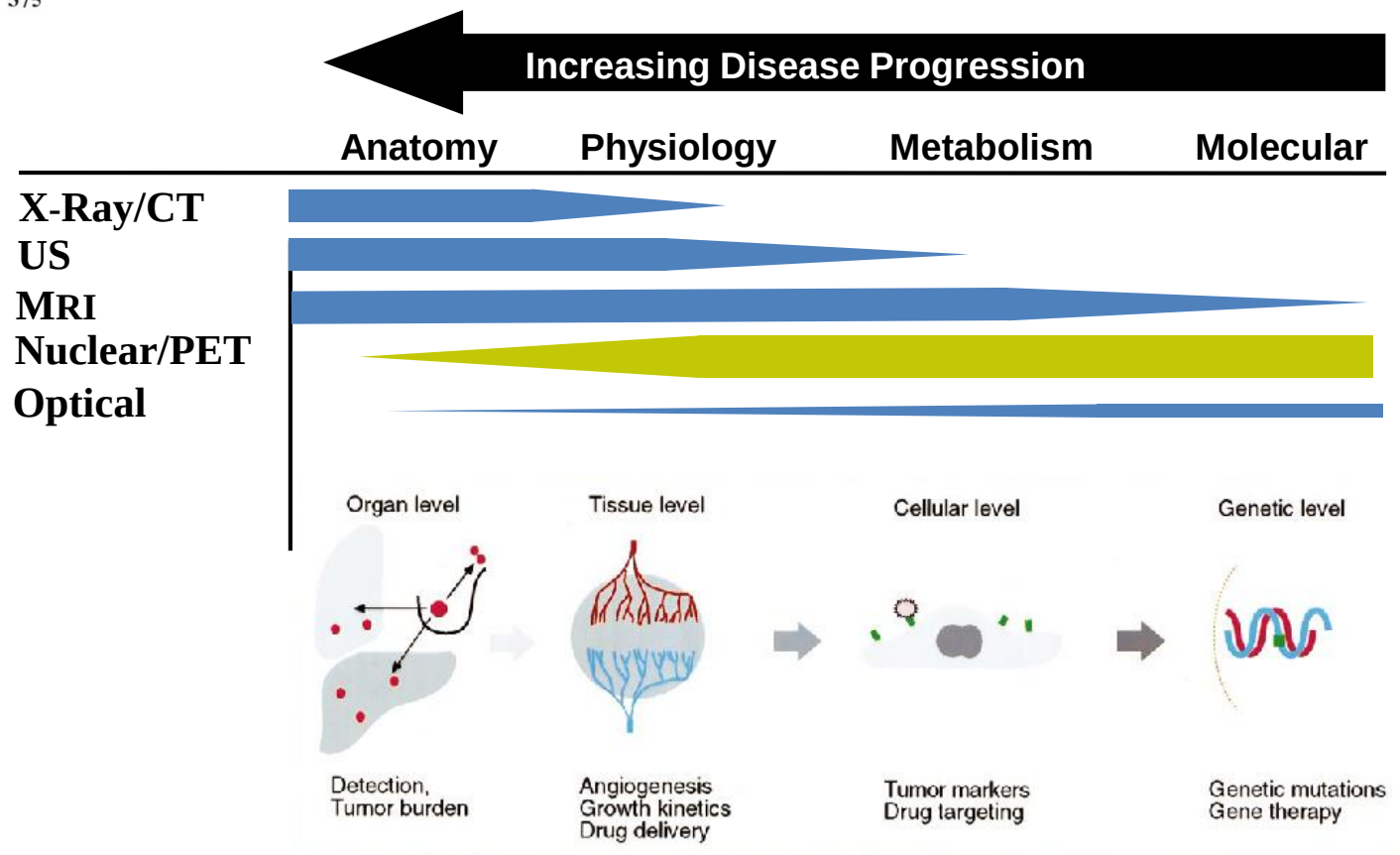
POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)

(Pozitron emissziós tomográfia (PET))

GYÖRGY ERÖSS

Technical Background

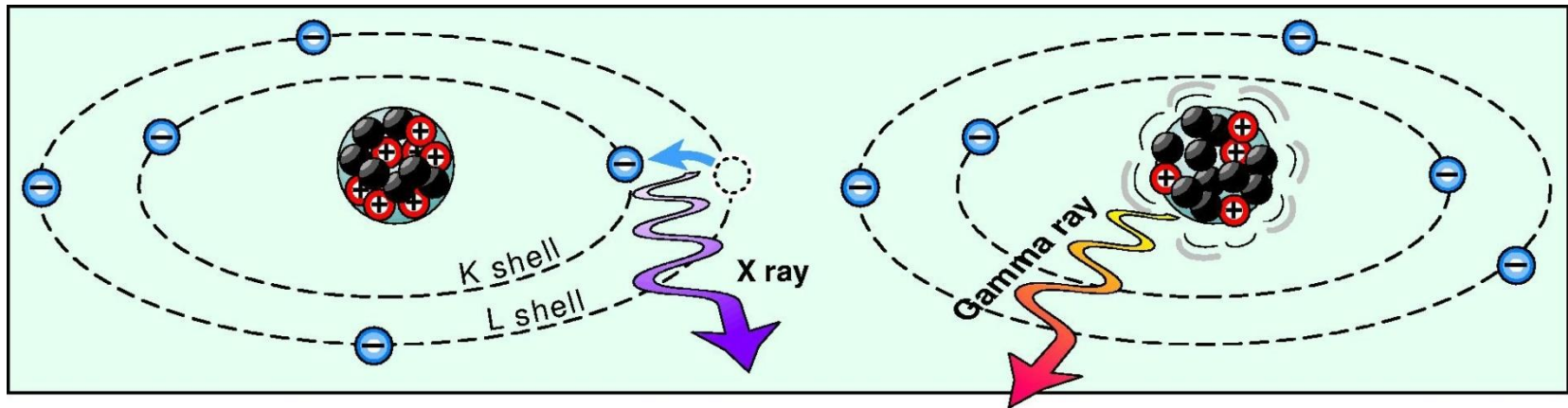




PET provides metabolic or functional information and may lead to detection of early onset of disease

Nuclear Medicine

γ -ray & X-ray Production – what we image



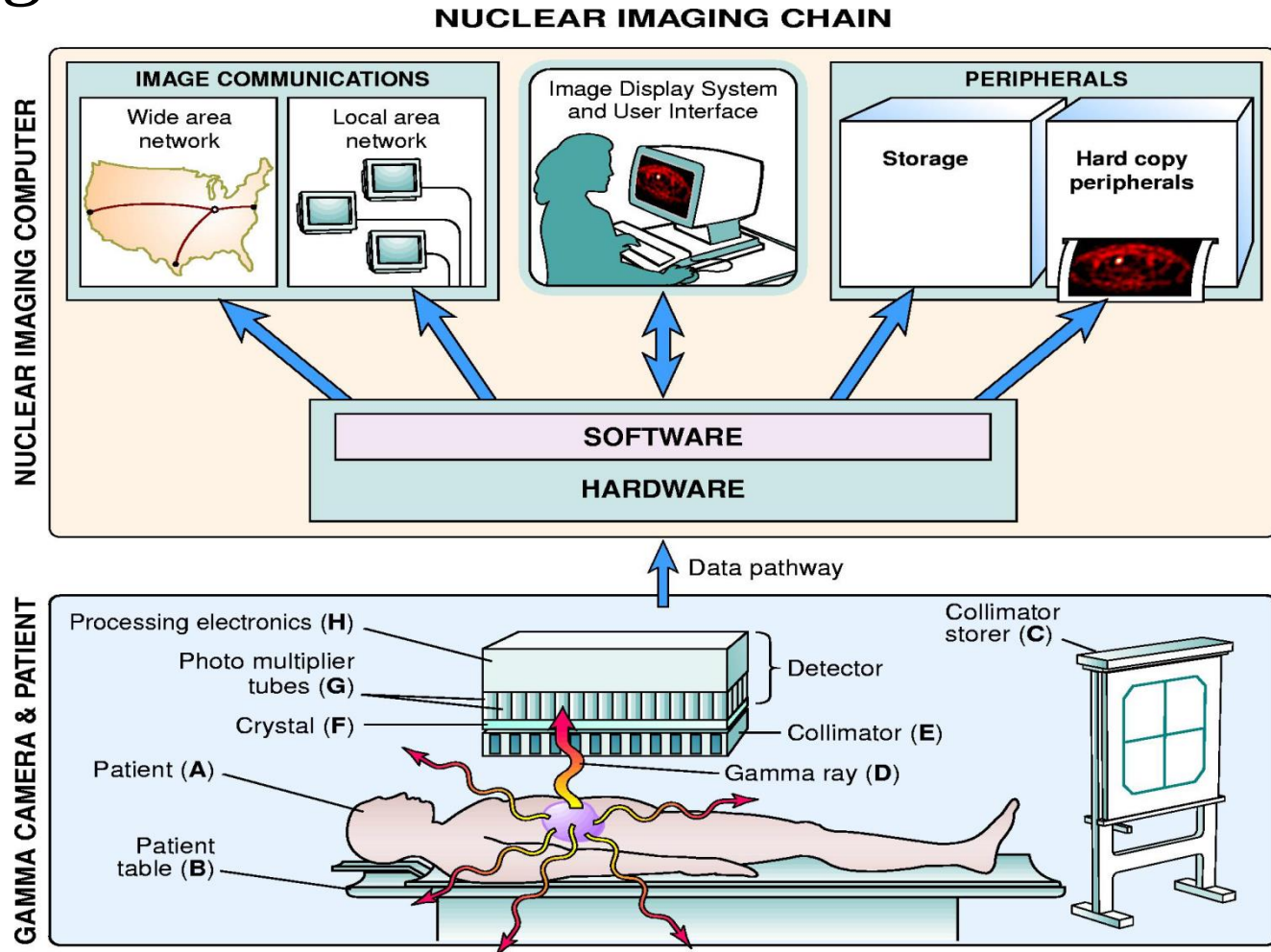
X-ray – high energy photon emitted by electron transition

Gamma ray – high energy photon emitted from nucleus

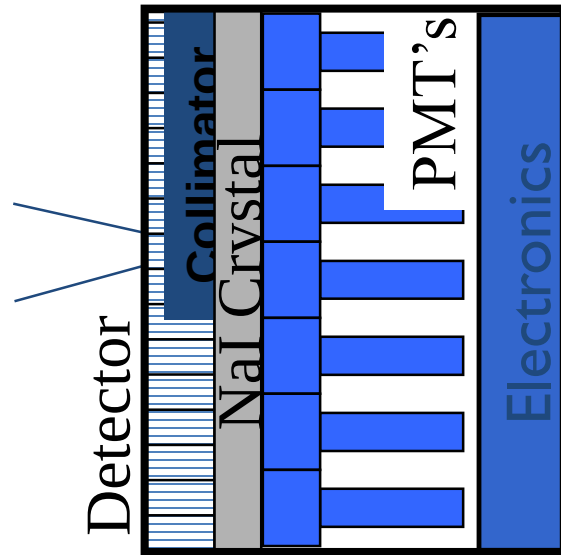
Nuclear Medicine Radionuclides

• Tc99m	140.5 keV	6.03 hours
• I-131	364,637 keV	8.06 days
• I-123	159 keV	13.0 hours
• I-125	35 keV	60.2 days
• In-111	172, 247 keV	2.81 days
• Th-201	~70, 167 keV	3.044 days
• Ga-67	93, 185, 300 keV	3.25 days

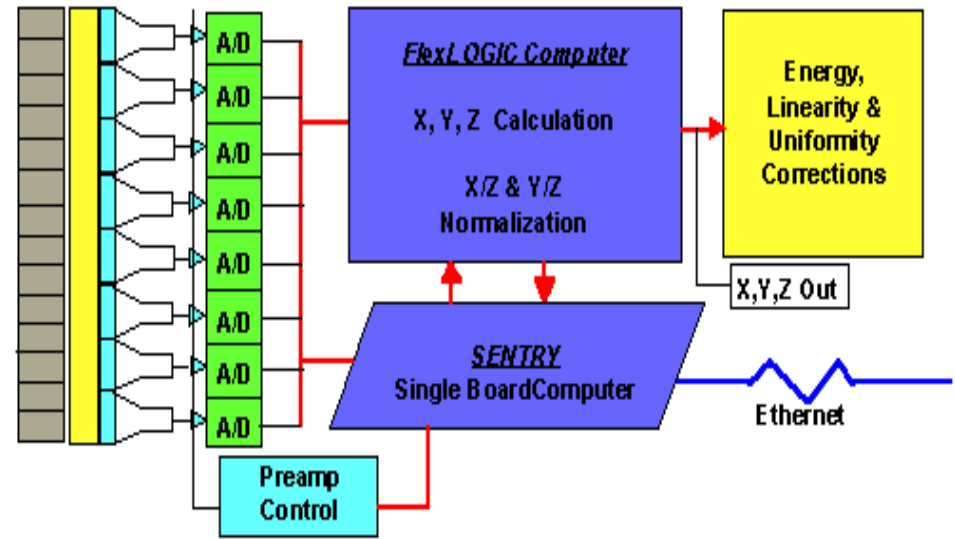
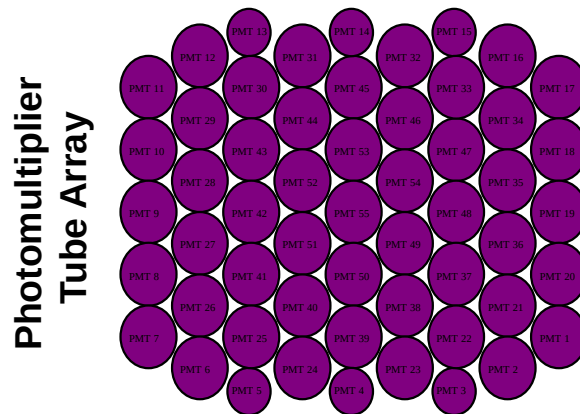
Planar gamma camera



Gamma Camera - Image Formation



- Lead collimator focuses photons (lens)
- NaI crystal scintillates
- PMT's detect scintillation
- Position calculation



Collimators

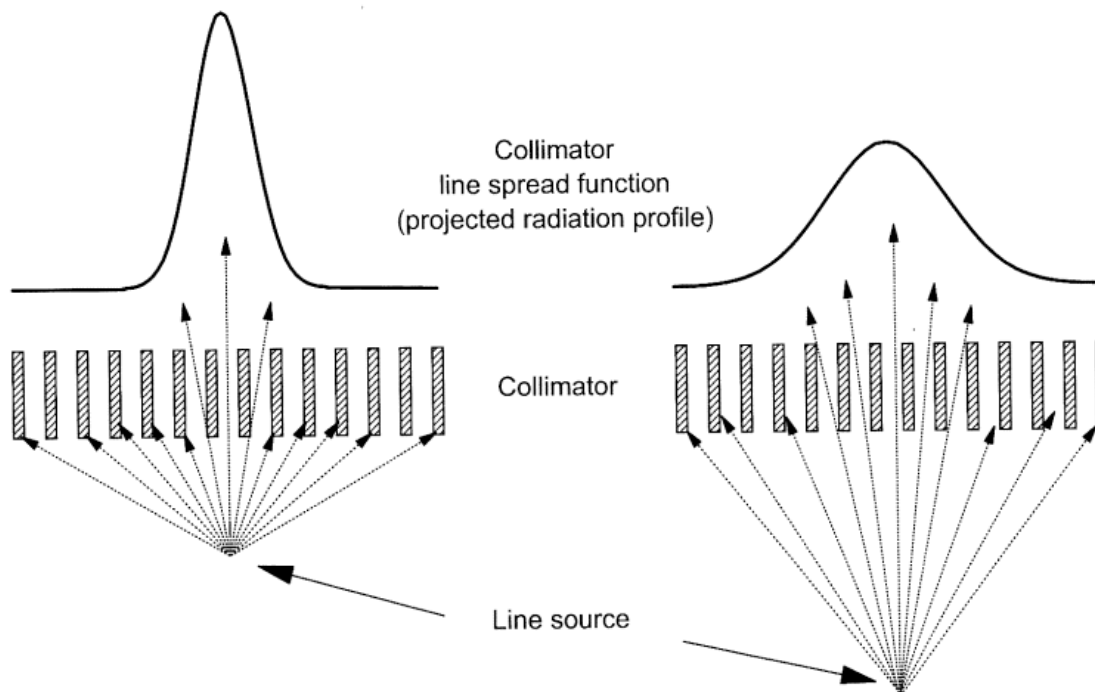


FIGURE 21-12. Line spread function (LSF) of a parallel-hole collimator as a function of source-to-collimator distance. The full-width-at-half-maximum (FWHM) of the LSF increases linearly with distance from the source to the collimator; however, the total area under the LSF (photon fluence through the collimator) decreases very little with source to collimator distance. (In both figures, the line source is seen "end-on.")

Type of collimators

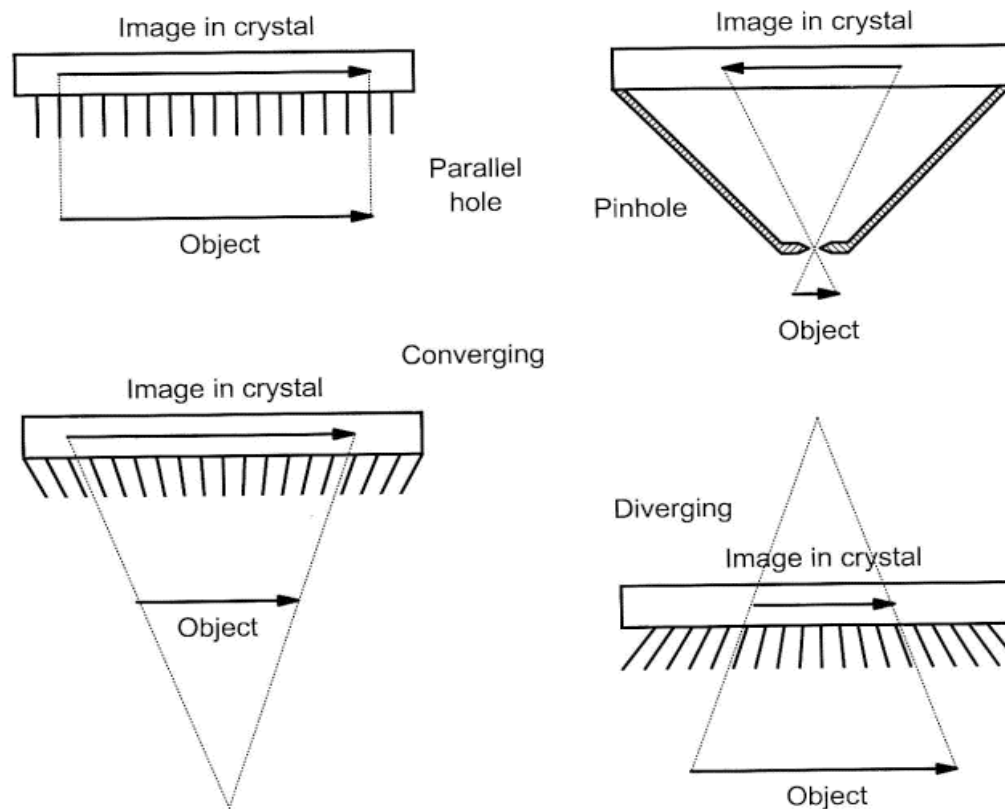


FIGURE 21-6. Collimators.

Collimator: Resolution and Sensitivity

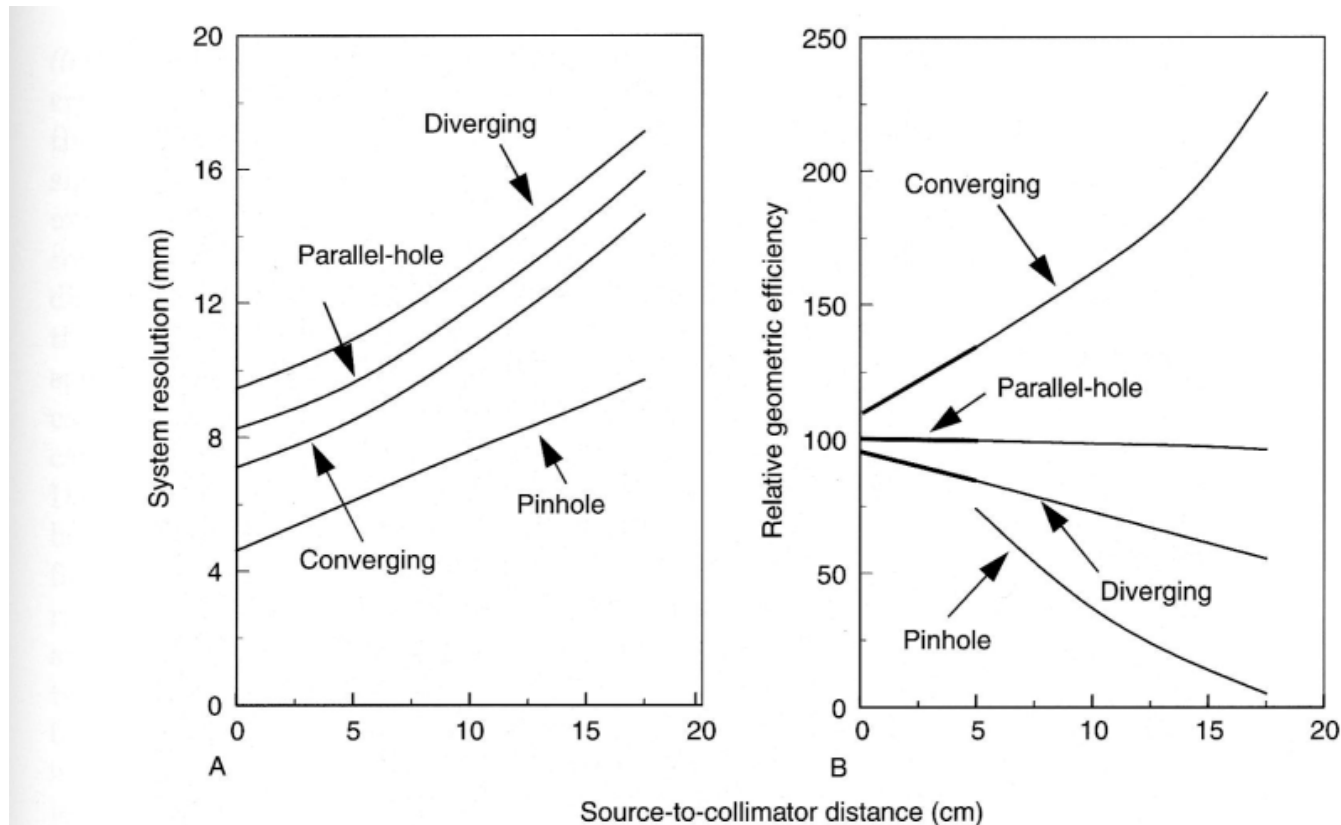
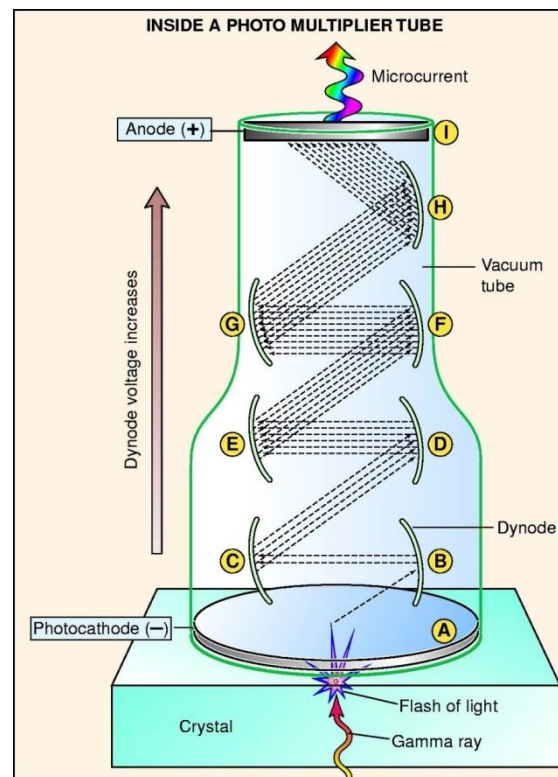
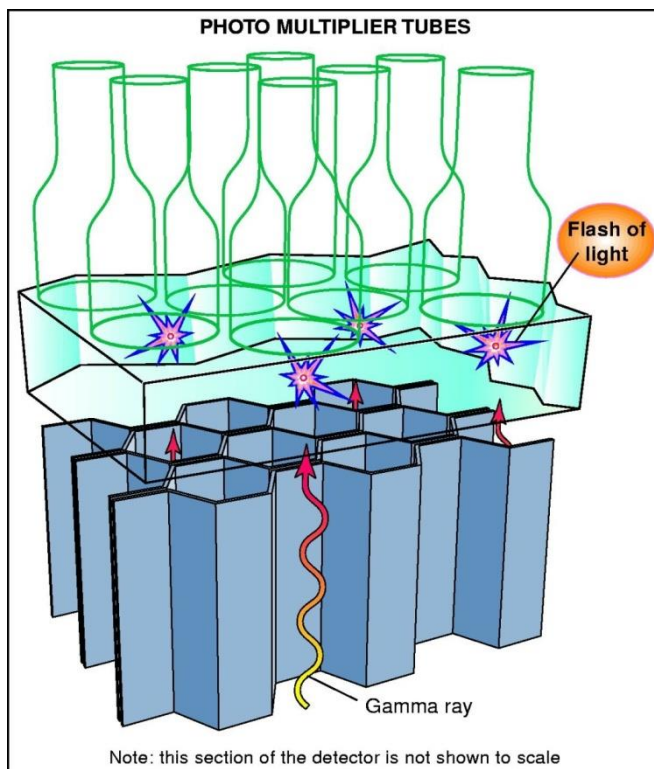


Figure 14-21. Performance characteristics (A, system resolution; B, point-source geometric efficiency in air) versus source-to-collimator distance for four different types of gamma camera collimators. (Reprinted by permission of the Society of Nuclear Medicine from Moyer RA: A low-energy multihole converging collimator compared with a pinhole collimator. *J Nucl Med* 15:59-64, 1974.)

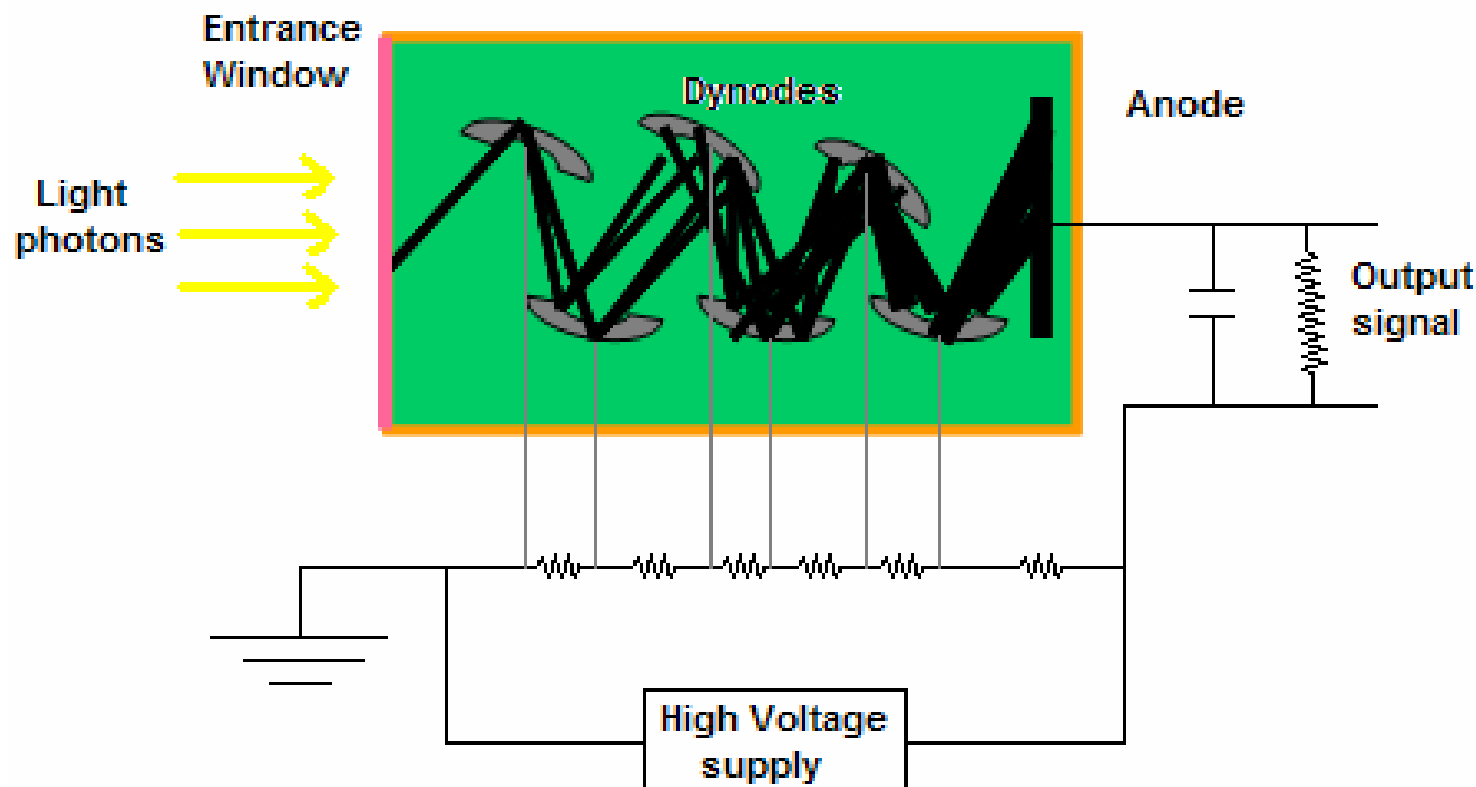
Scintillator material

	NaJ	GSO	LSO	LYSO	BGO	LaBr3	
	NaJ:Ti	Gd2SiO5:Ce	Lu2SiO5:Ce		Bi4Ge3O		
Density	3.67	6.7	7.4	7	7.1	5.3	
Effective Z	51	57/59	65/66	64	73/75	47	
Attenuation length		1.4	1.15	1.2	1.04	2.1	sensitivity / dose
Light Yield		<0.5	1	1.2	<0.2	2	image quality / detection accuracy
Decay Time	230 ns	60 ns	40 ns	40 ns	300 ns	35 ns	coincidence window (sc&rnd)
Energy Resolution		8.50%	11%	10%	>13%	3%	scatter & random reduction
Timing Resolution	N/A	N/A	N/A	<450 ps	N/A	<400 ps	
photon/MeV	41000	8000	26000		9000		

Detector system



Photon Multiplier Tube (PMT)



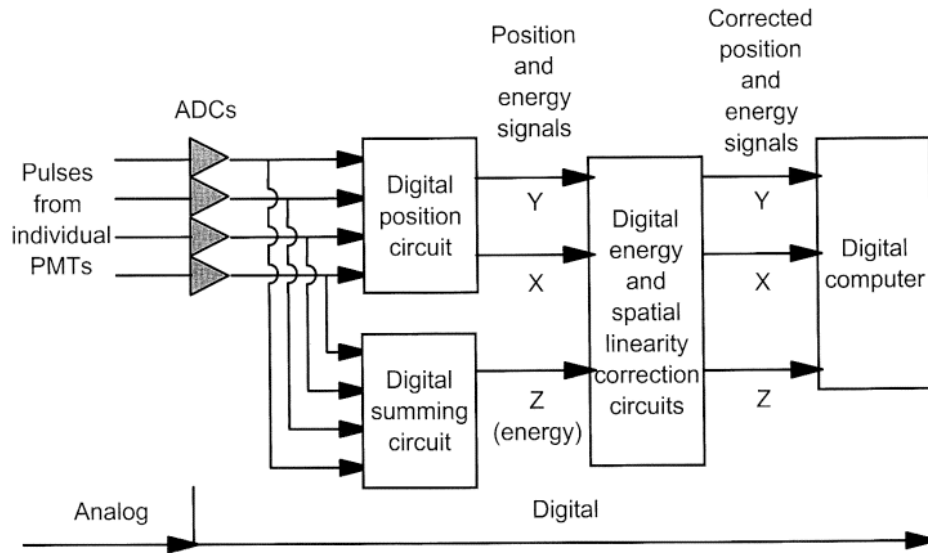
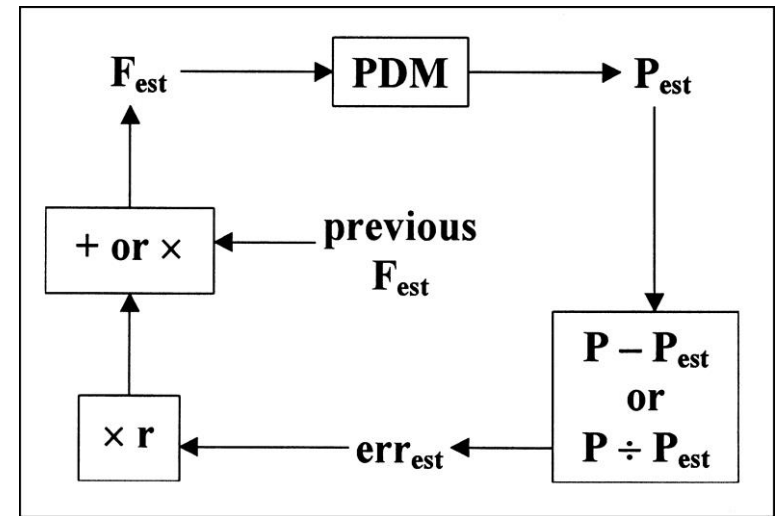


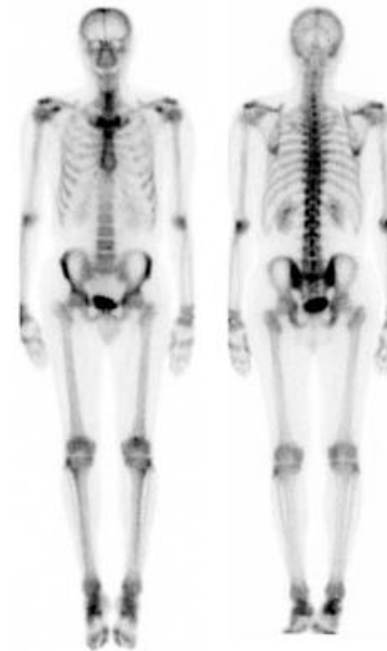
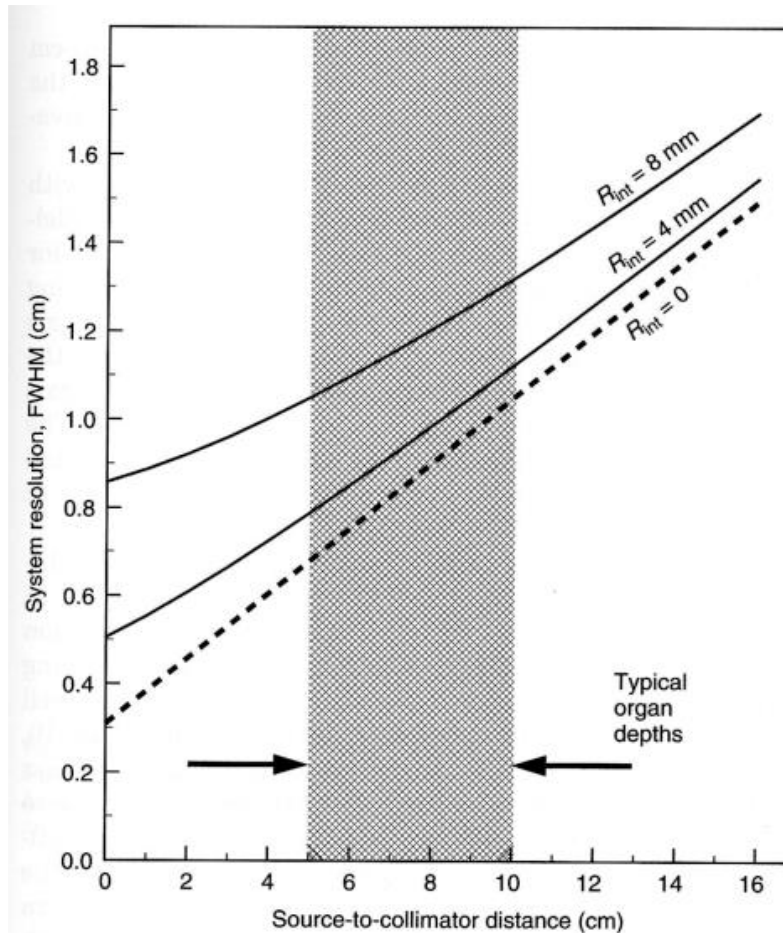
FIGURE 21-5. Electronic circuits of a modern digital scintillation camera.

Image reconstruction:
backprojection with iteration



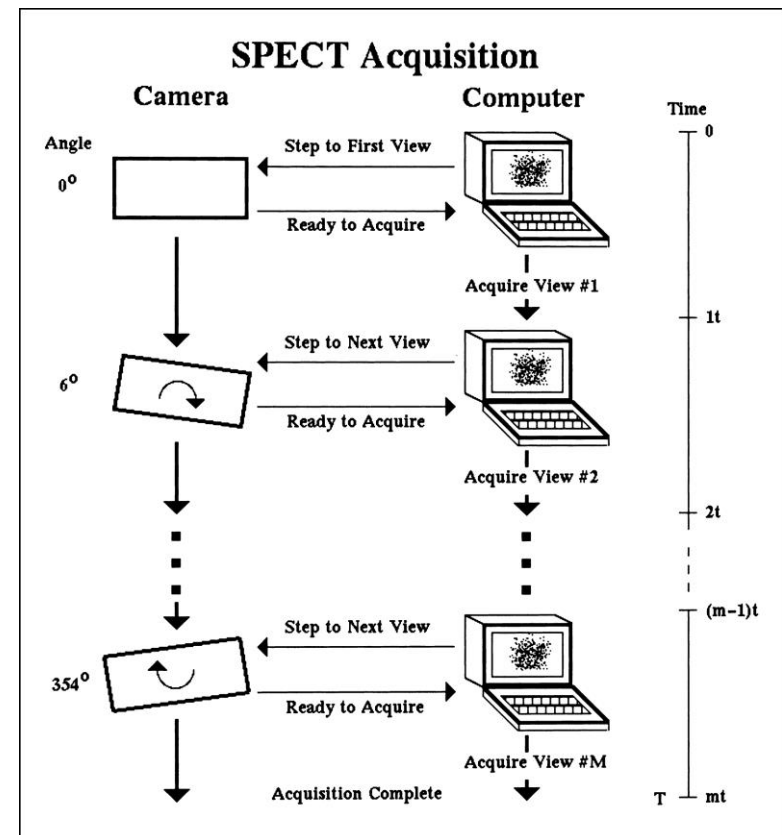


Gamma Camera - spatial resolution

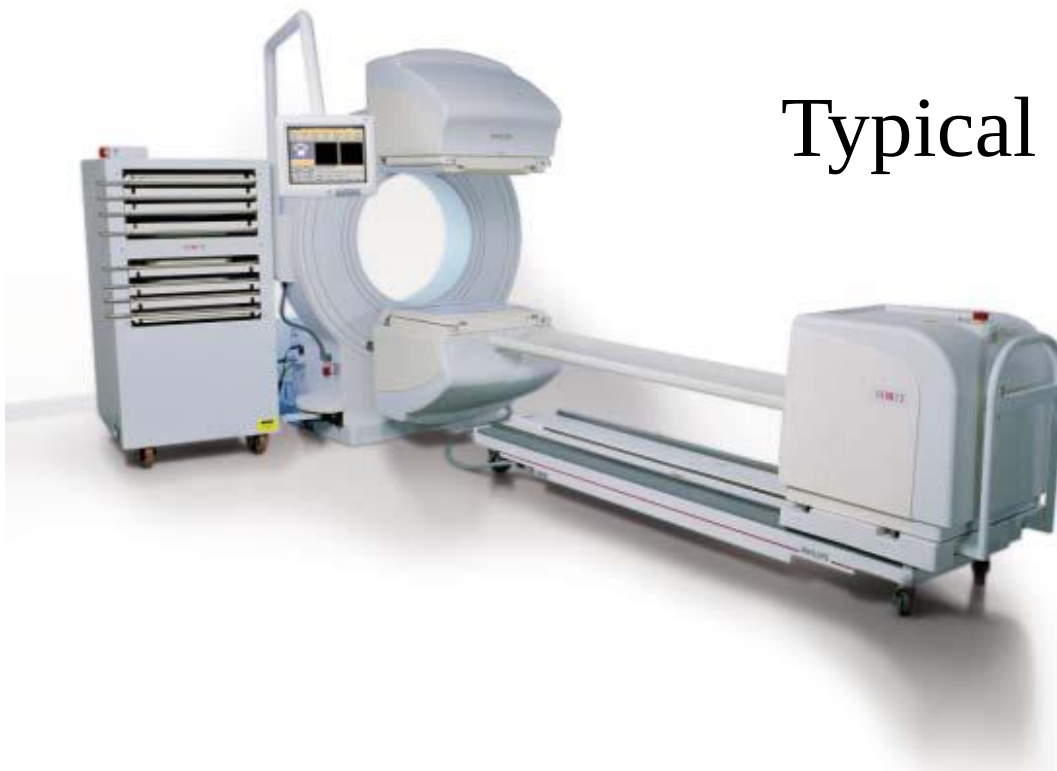


Single Photon Emission Computed Tomography

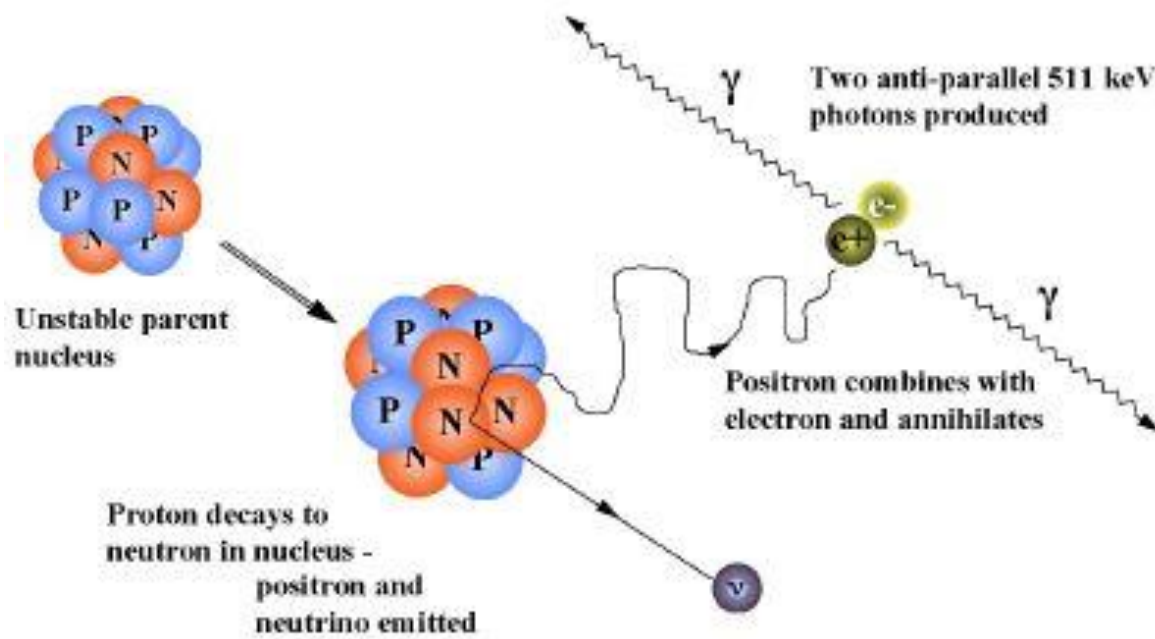
SPECT imaging is performed by using a gamma camera to acquire multiple 2-D images (also called projections), from multiple angles. A computer is then used to apply a tomographic reconstruction algorithm to the multiple projections, yielding a 3-D dataset.



Typical SPECT cameras



Positron Emission Tomograph



Positron emission and annihilation

PET isotopes

Isotope	half-life (min)	Maximum positron energy (MeV)	Positron range in water (FWHM in mm)	Production method
^{11}C	20.3	0.96	1.1	cyclotron
^{13}N	9.97	1.19	1.4	cyclotron
^{15}O	2.03	1.70	1.5	cyclotron
^{18}F	109.8	0.64	1.0	cyclotron
^{68}Ga	67.8	1.89	1.7	generator
^{82}Rb	1.26	3.15	1.7	generator

http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/intro_src/section2.html

Radionuclide Imaging Radiochemistry

- Radioactivity is the means by which we measure the concentration of something
- *metabolic in vivo*.
- What would we want to measure?

Location of drugs, receptors, proteins, genes...

Oxygen	O ₂ metabolism	Fluorodeoxyglucose	Glucose metabolism
Water	Perfusion	FESP	D2 receptor
Ammonia	Perfusion	FMISO	Hypoxia
Carbon monoxide	Blood volume	FCZ	Beta-AR

Common PET tracers

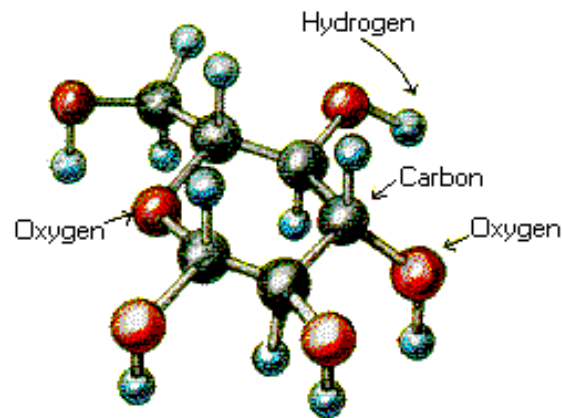
Different Radio-pharmaceuticals provide information on different *metabolic* processes

How is a PET image formed?

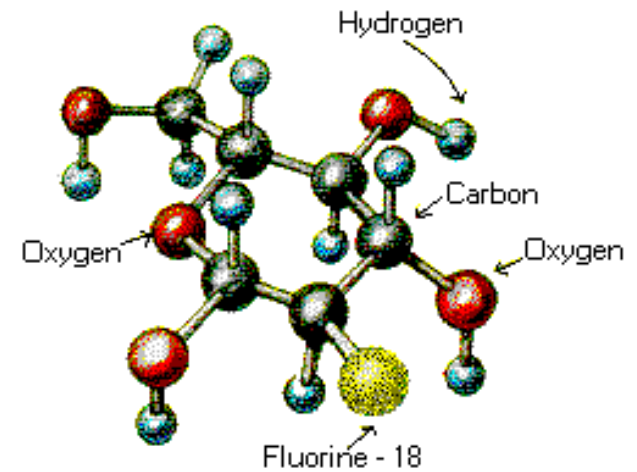
1. Patient is injected with radio-pharmaceutical (usually FDG)
2. Wait for uptake (usually ~60 minutes)
 - FDG taken up by cells that metabolize glucose



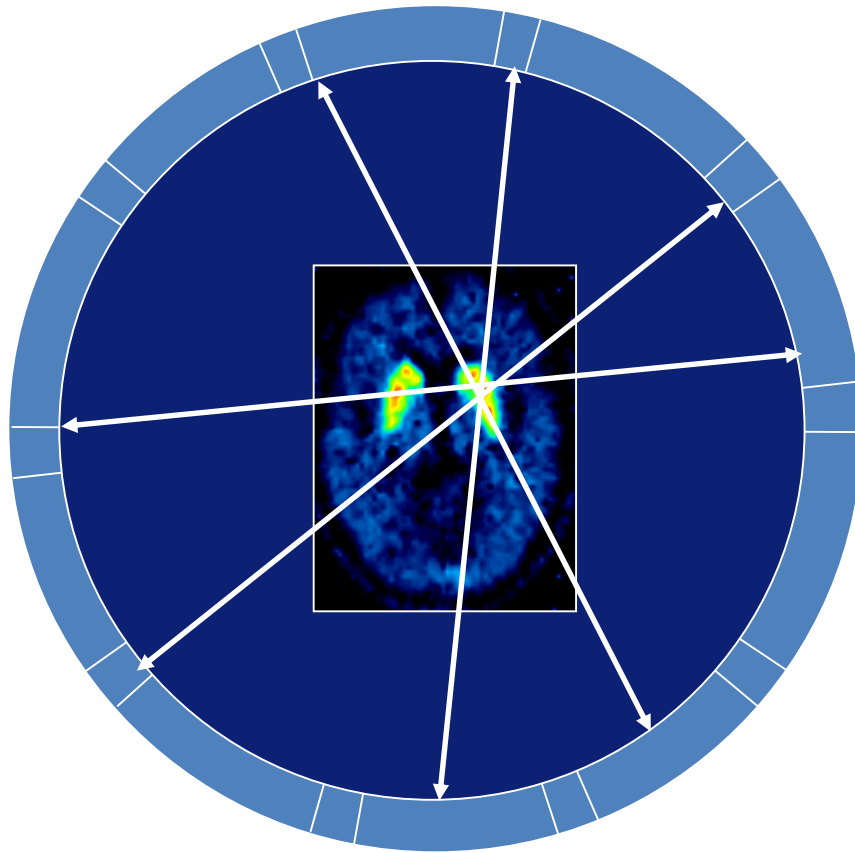
glucose



2-fluoro-
2-deoxy-D-glucose
"FDG"



How is a PET image formed?



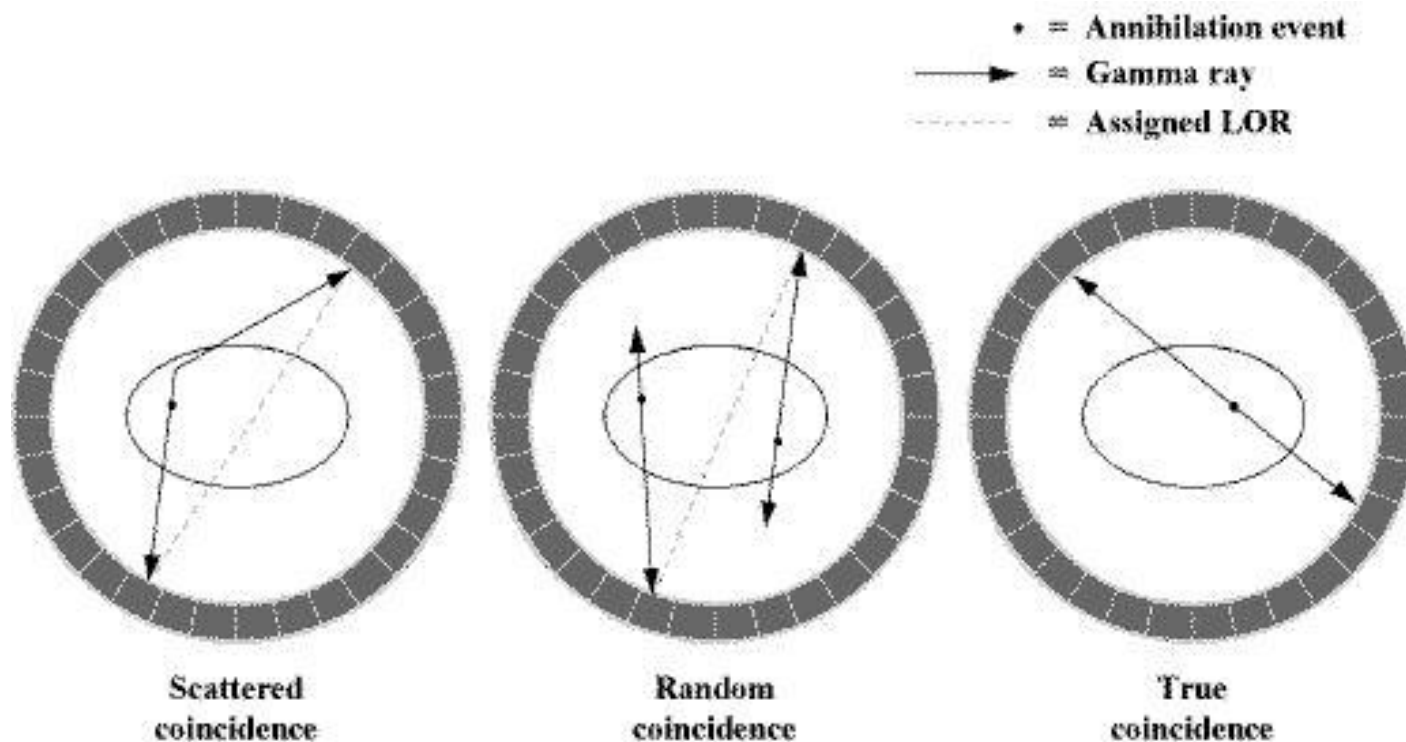
3. Radioactive isotope emits positrons
 - Collide with and “Annihilate” an electron
 - Two 511 keV photons emitted 180 degrees apart
4. Millions of Coincidence pairs recorded to form image



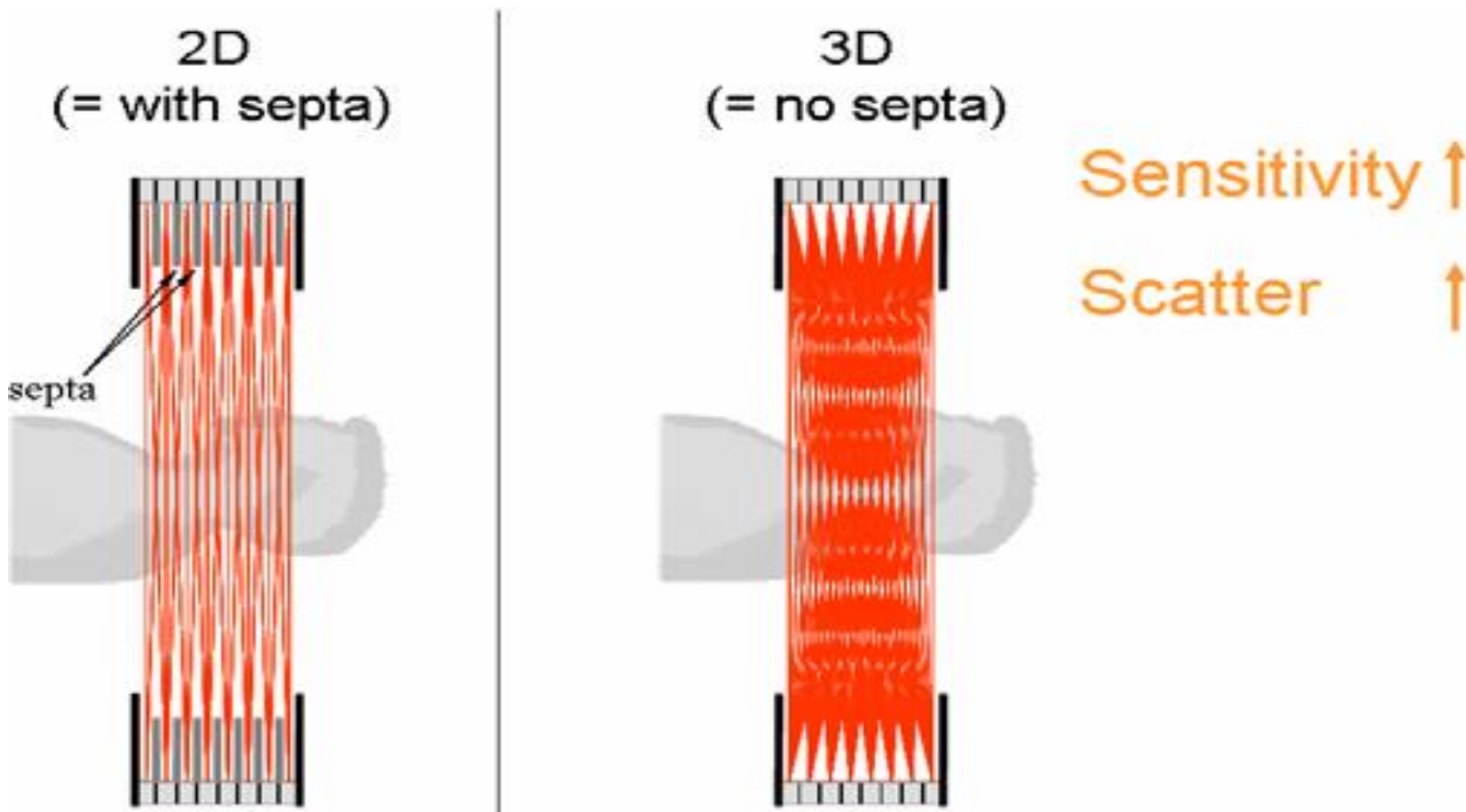
**Positron Emission
Tomography**

511 keV

Coincidence events in PET

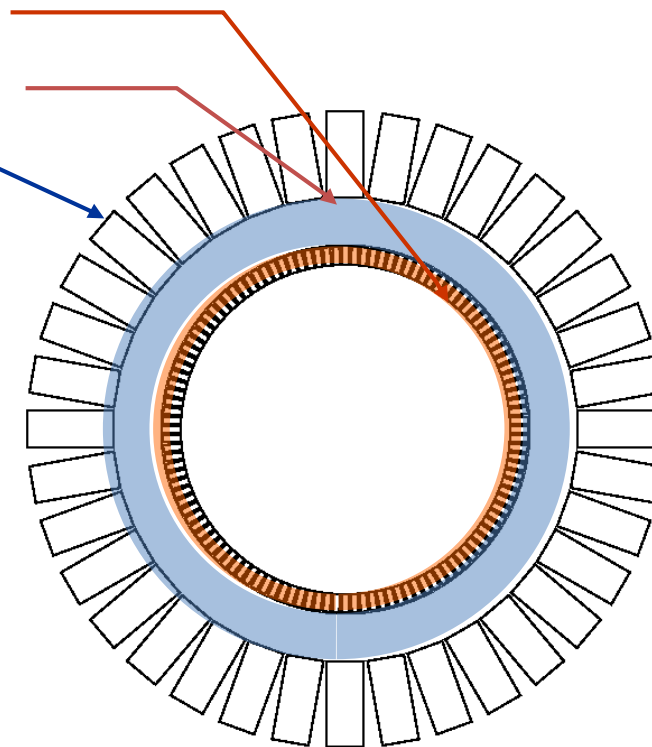
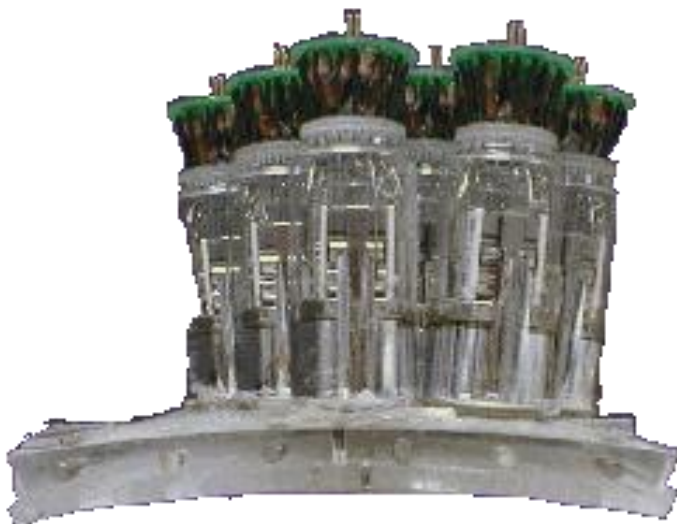


PET 2D and 3D Acquisition Modes



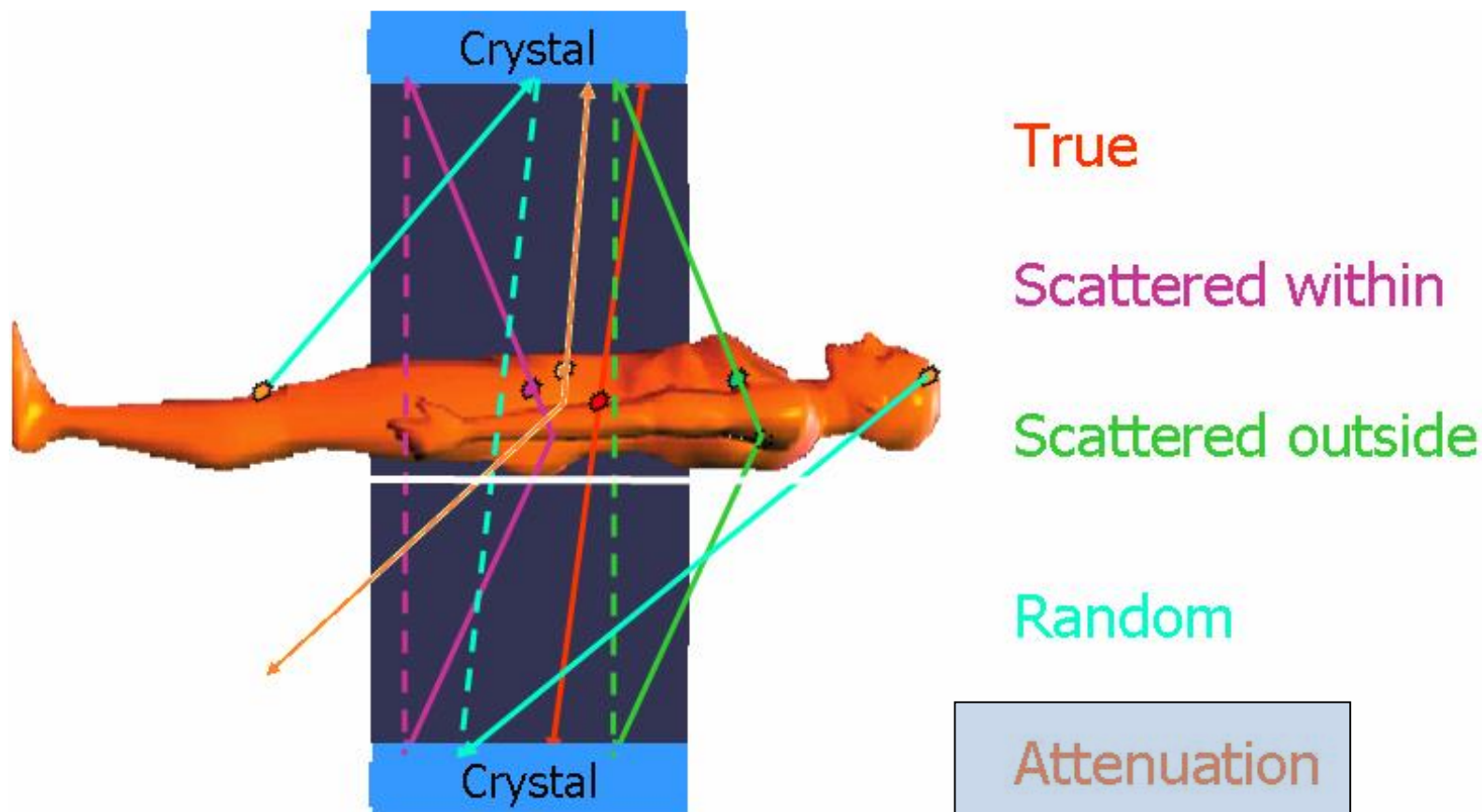
Pixelated-continuous PIXELAR technology:

- individual scintillating crystals
- optically continuous lightguide
- closely packed PMTs



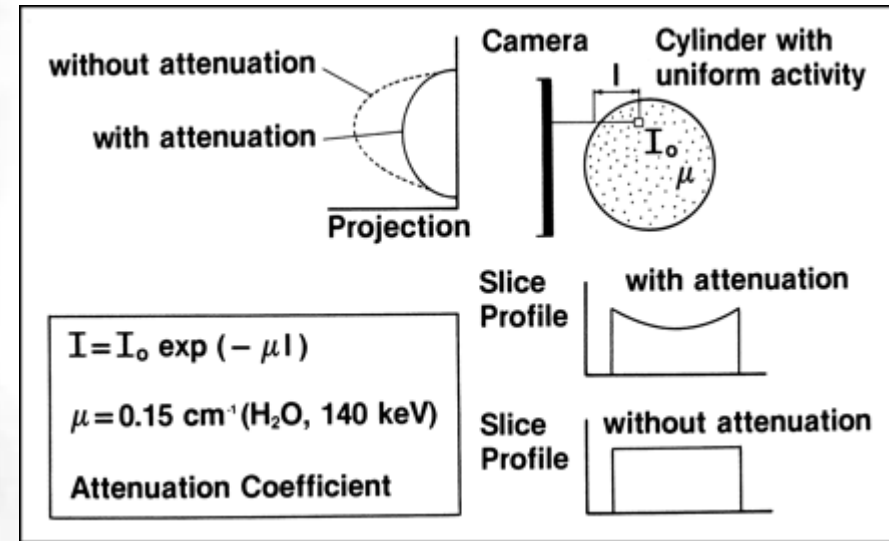
Typical PET image



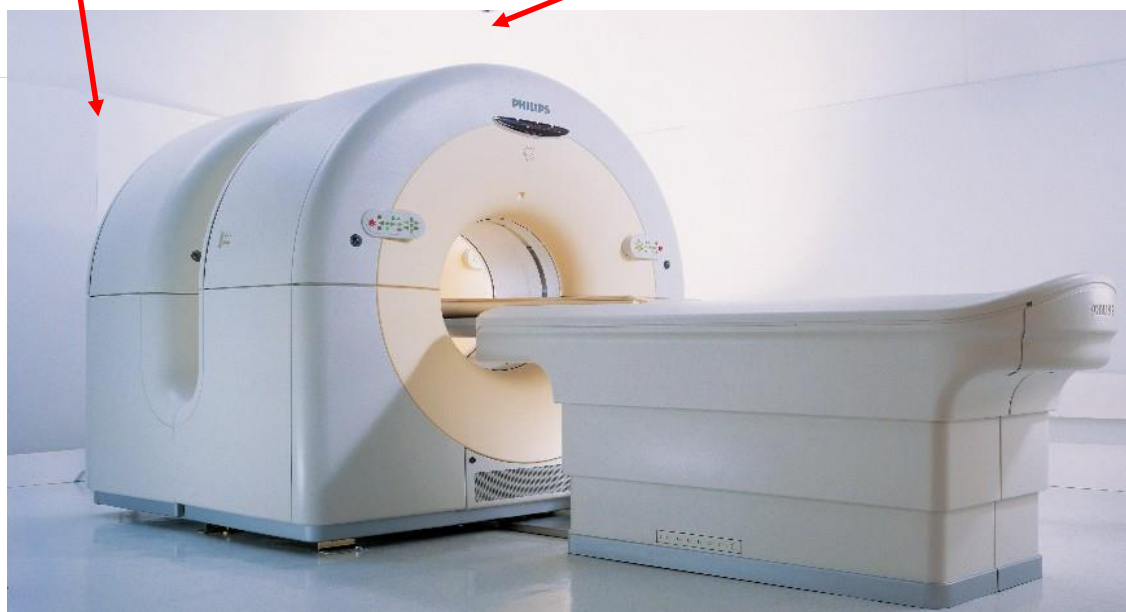


Small Patient

Large Patient



Attenuation correction => density from external source
 => CT scan



CT by itself provides excellent anatomical detail, But limited functional / metabolic information

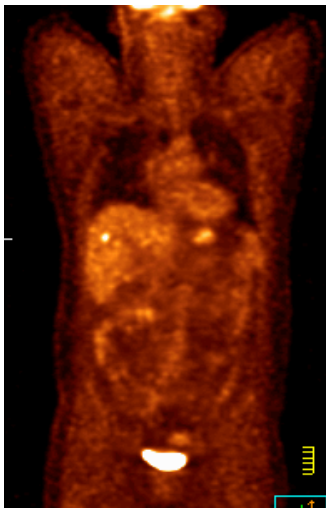
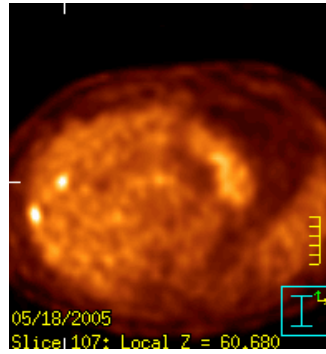
PET by itself provides useful information on functional / metabolic activity But limited detail on anatomic structures and location

PET/CT combines metabolic and anatomic information in one dataset, in one episode of care

Clinical Need

- Assessment of metabolic activity
- Structural detail
- Localization

Resulting in increased diagnostic confidence



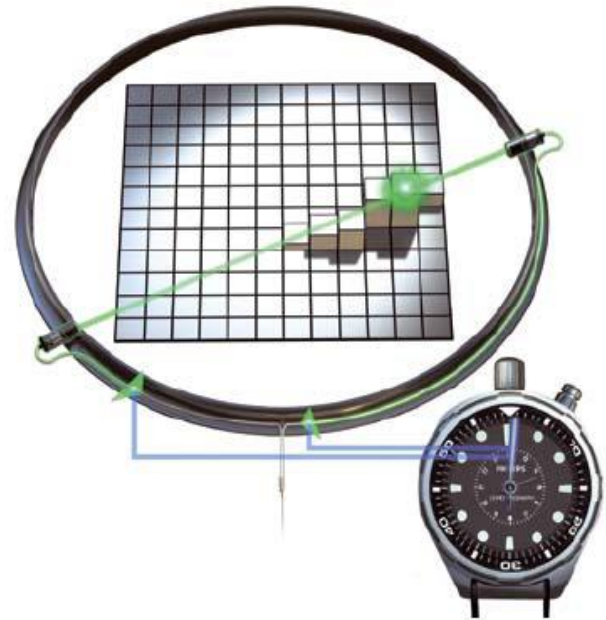
SPECT-CT



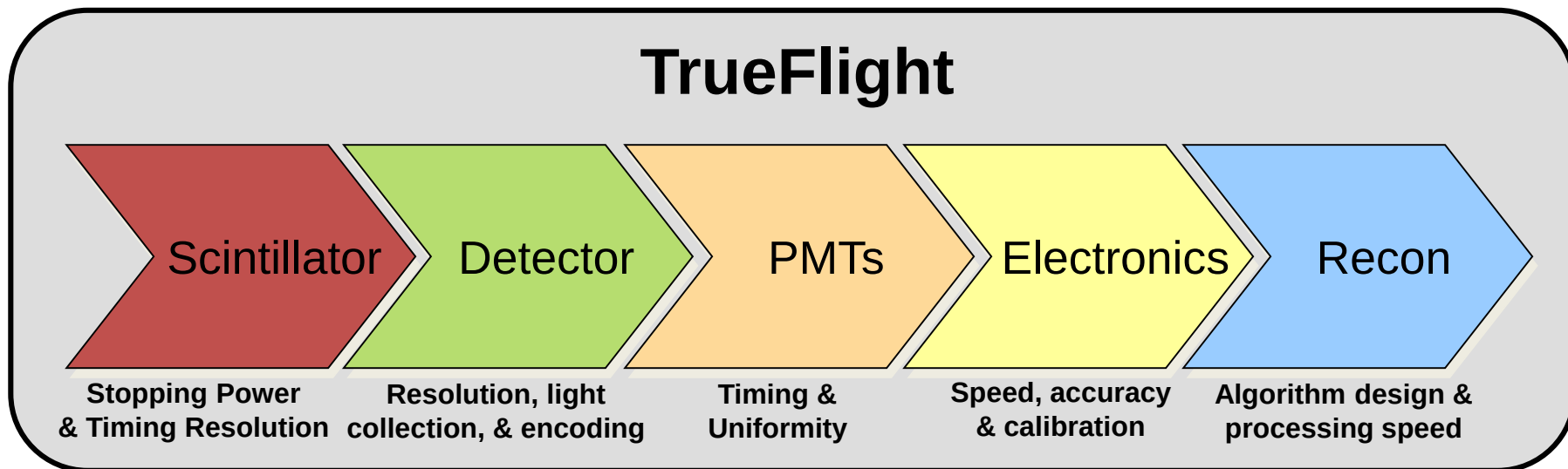
Latest Generation PET – Time of Flight (TOF)



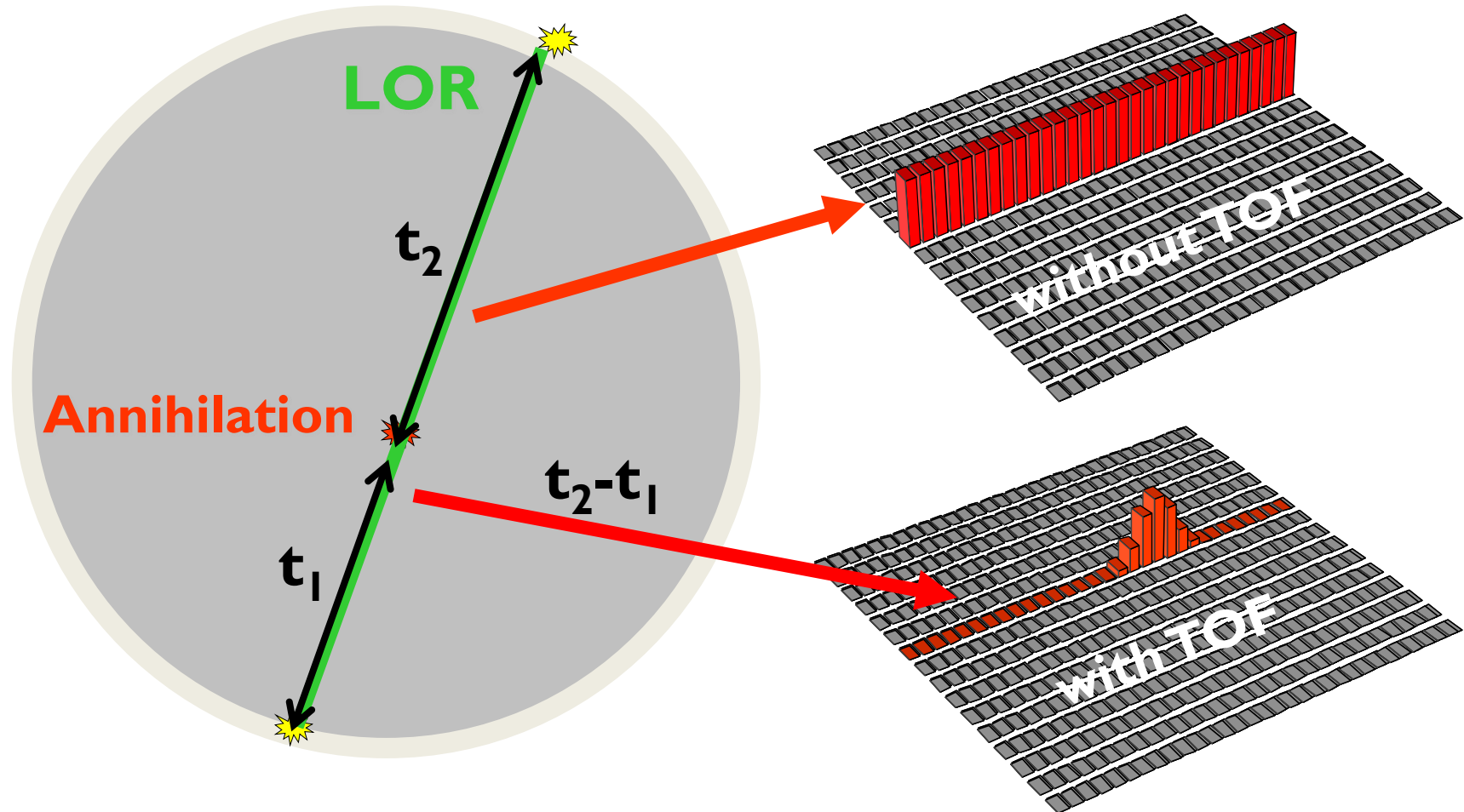
A coincidence event is assigned to a line of response



Time-of-Flight information is used in the data reconstruction to more accurately localize the origin of the annihilation



Concept of Time of Flight PET



Clinical Benefits I

How can your customers benefit from reduced noise and higher sensitivity?

Exceptional Image Quality

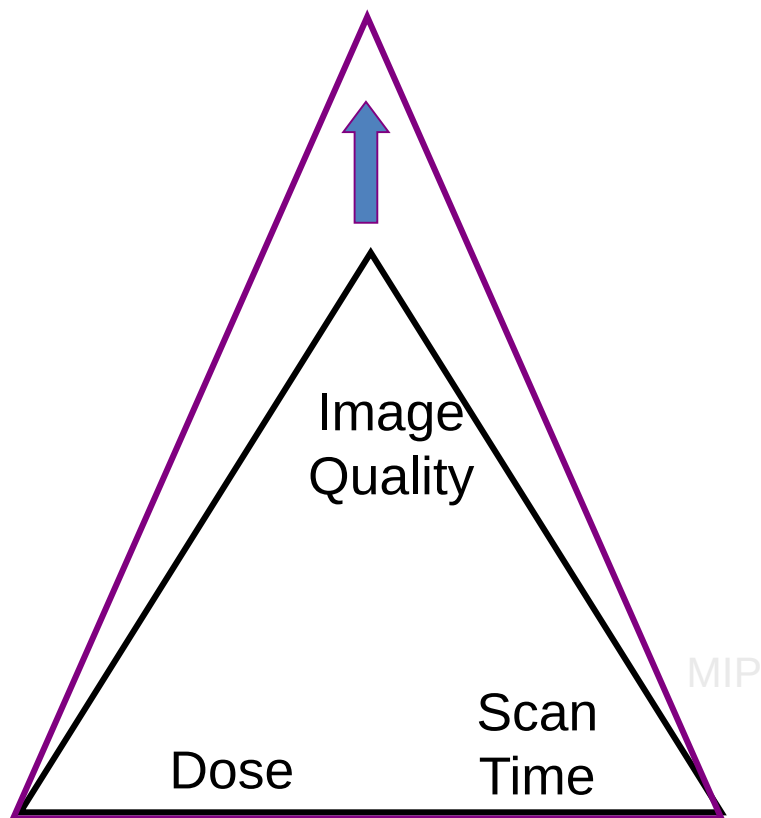


Image courtesy of J Karp, University of Pennsylvania

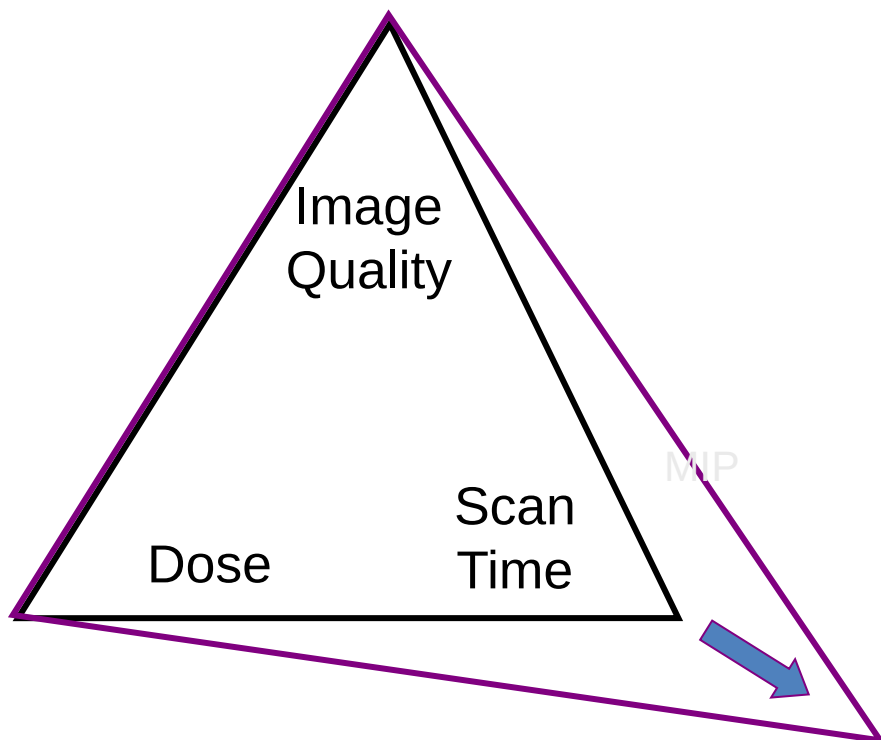


Image courtesy of University Hospitals, Cleveland

Clinical Benefits II

How can your customers benefit from reduced noise and higher sensitivity?

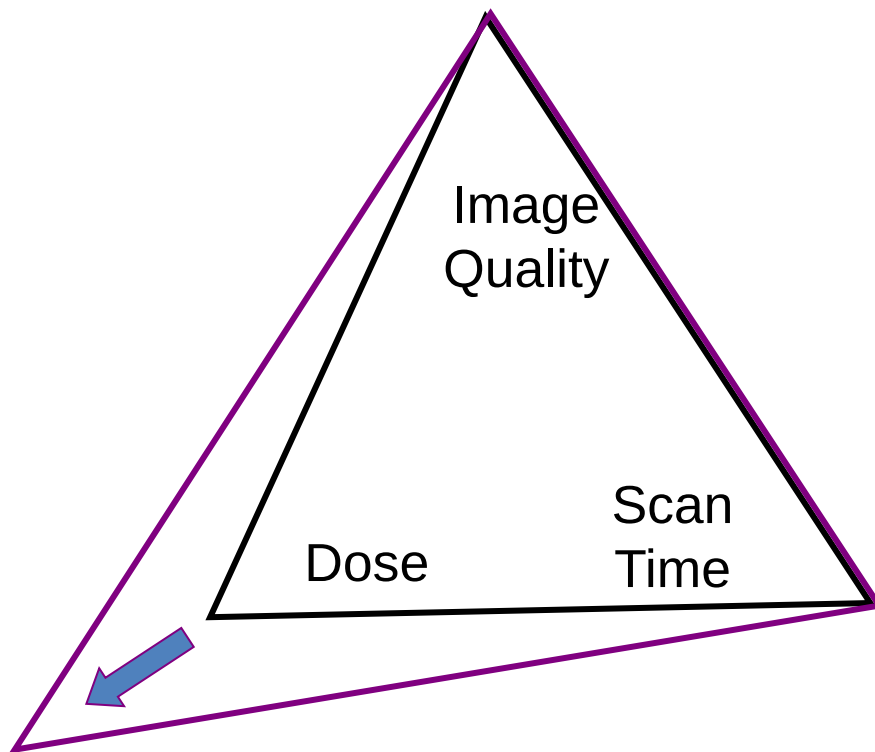
Faster Scan Times



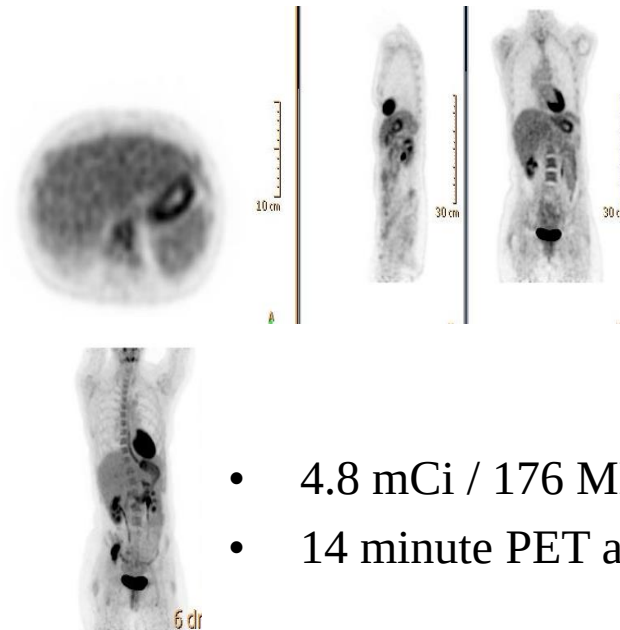
- 11.3 mCi / 418 MBq FDG
- 9 minute PET acquisition
- 76 kg / 168 lb Patient

Clinical Benefits III

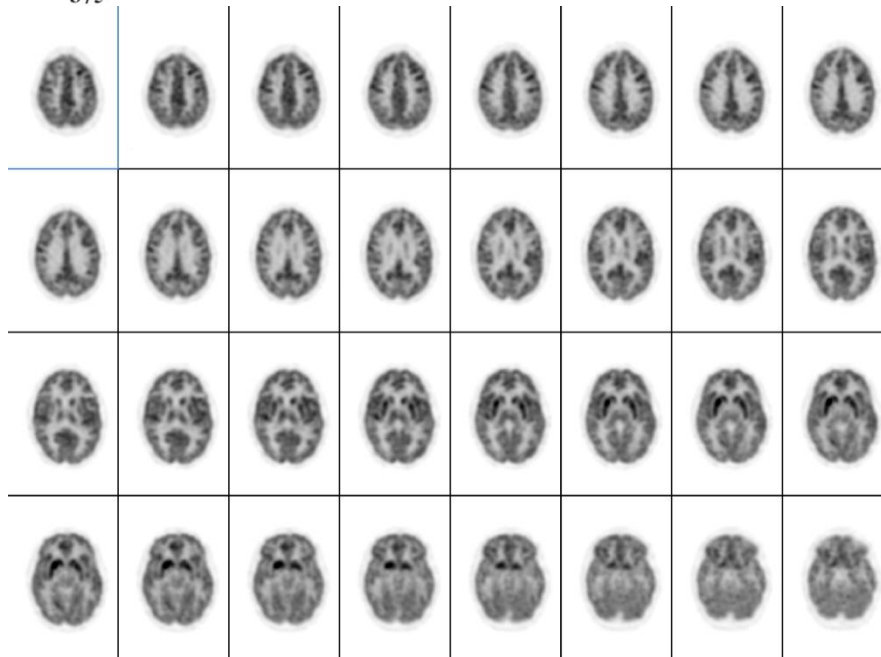
How can your customers benefit from reduced noise and higher sensitivity?



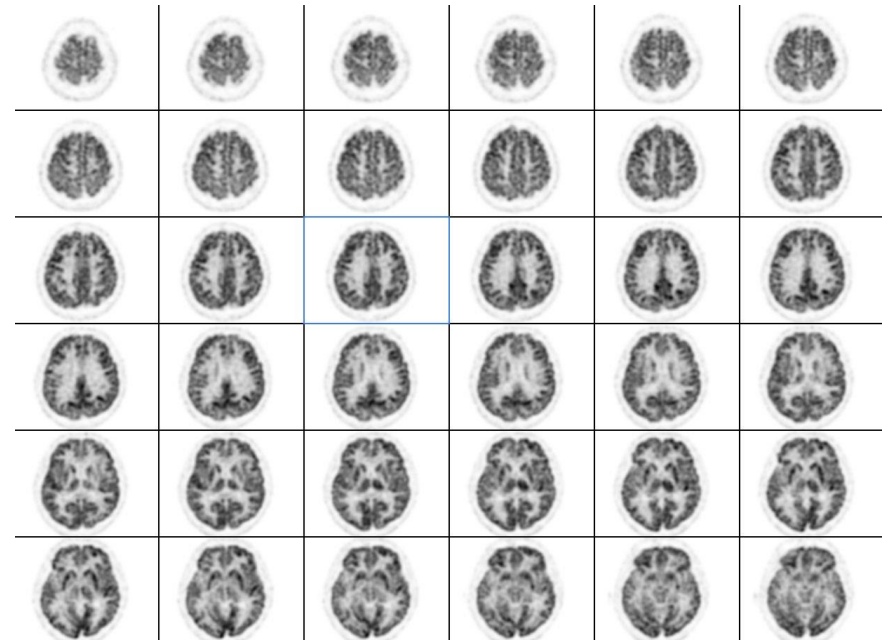
Lower Doses



- 4.8 mCi / 176 MBq FDG
- 14 minute PET acquisition



Non-TF



TrueFlight



**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

****Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben**

*****A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.**



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infovonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



BIOMEDICAL IMAGING

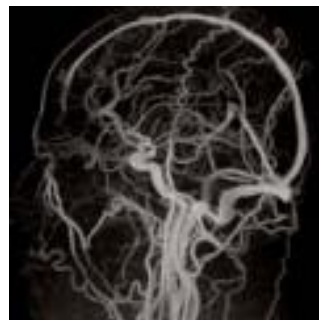
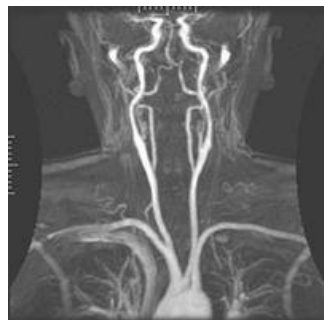
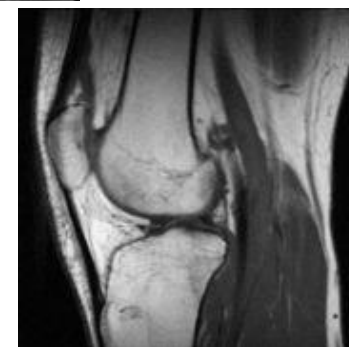
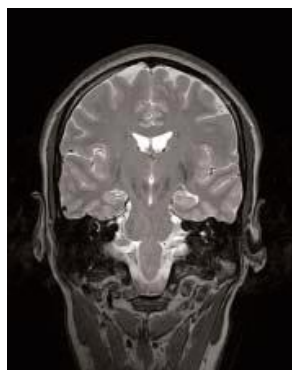
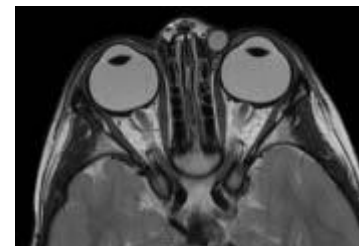
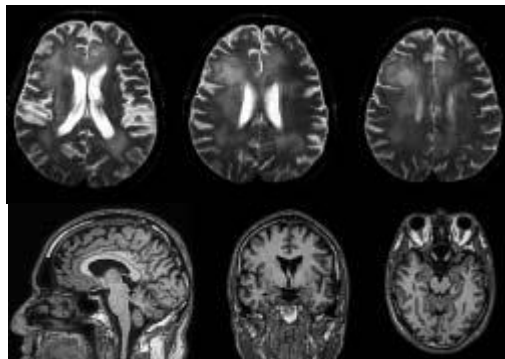
(Orvosbiológiai képalkotás)

MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) - BASICS

(Mágneses Rezonancia Képalkotás (MRI) - Bevezetés)

ÁDÁM KETTINGER

MR képek



- **MRI** (magnetic resonance imaging - mágneses rezonancia képalkotás), dióhéjban
 - Erős homogén mágneses tér, és időben meghatározott sorrendben alkalmazott térben változó mágneses terek és elektromágneses impulzusok (pulzusszekvenciák)
 - Bizonyos feltételek mellett a hidrogén atomok magjai (protonok) energiát vesznek fel az elektromágneses térből, melyet később visszasugároznak, ezt mérjük.
- Az MRI előnyei más képalkotó modalitásokhoz képest
 - Nincs ionizáló sugárzás
 - Sokkal jobb lágyszöveti kontraszt (mint pl. a CT-nek)
 - Strukturális vizsgálat mellett funkcionális információ gyűjtésére is alkalmas
- Hátrányok
 - Beteg nem „tartalmazhat” fémet, különösen ferromágneses fémet (implantátumok, szívritmus szabályzó, stb.)
 - Hangos és a CT-hez képest hosszú vizsgálat.

Az MRI története:

NMR = nuclear magnetic resonance (mágneses magrezonancia)

- Felix Block és Edward Purcell
 - 1946: bizonyos atommagok mágneses térbe helyezve elnyelik a megfelelő frekvenciájú elektromágneses sugárzást
 - 1952: fizikai Nobel-díj
 - nuclear: az atommagokra jellemző
 - magnetic: külső mágneses térbe rakott magoknál jelentkezik
 - resonance: csak adott frekvenciájú EM térből nyelnek el energiát

Felix Bloch



Edward Purcell



Az MRI története:

- 1971: MRI Tumor detektálás (Damadian)
- 1973: Lauterbur javasolja az NMR felhasználását képalkotásra
- 1977: klinikai MR szkennert szabadalmaztatják
- 1977: Mansfield publikálja az EPI szekvenciát a képalkotás gyorsítására
- 2003: Paul Lauterbur és Sir Peter Mansfield Nobel-díjat kapnak (Damadian nem)

fMRI

- 1990: Ogawa és kutatócsoportja BOLD jelet mér: csökkenő deoxihemoglobin-szint a vérben az MR jel növekedését eredményezi
- 1991: Belliveau készíti az első funkcionális MRI felvételeket kontrasztanyag segítségével
- 1992: Ogawa, Kwong és kutatócsoportjaik publikálják az első BOLD alapú funkcionális MRI képet.

Az első MR kép

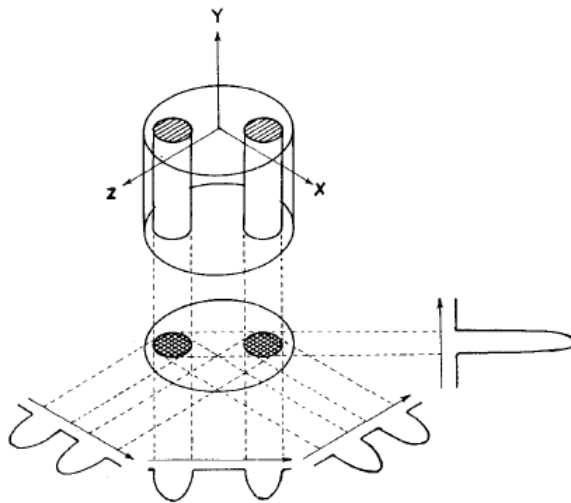


Fig. 1 Relationship between a three-dimensional object, its two-dimensional projection along the Y-axis, and four one-dimensional projections at 45° intervals in the XZ-plane. The arrows indicate the gradient directions.



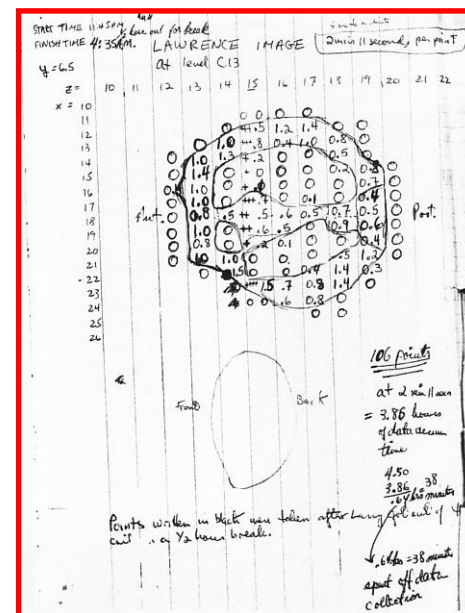
Fig. 2 Proton nuclear magnetic resonance zeugmatogram of the object described in the text, using four relative orientations of object and gradients as diagrammed in Fig. 1.

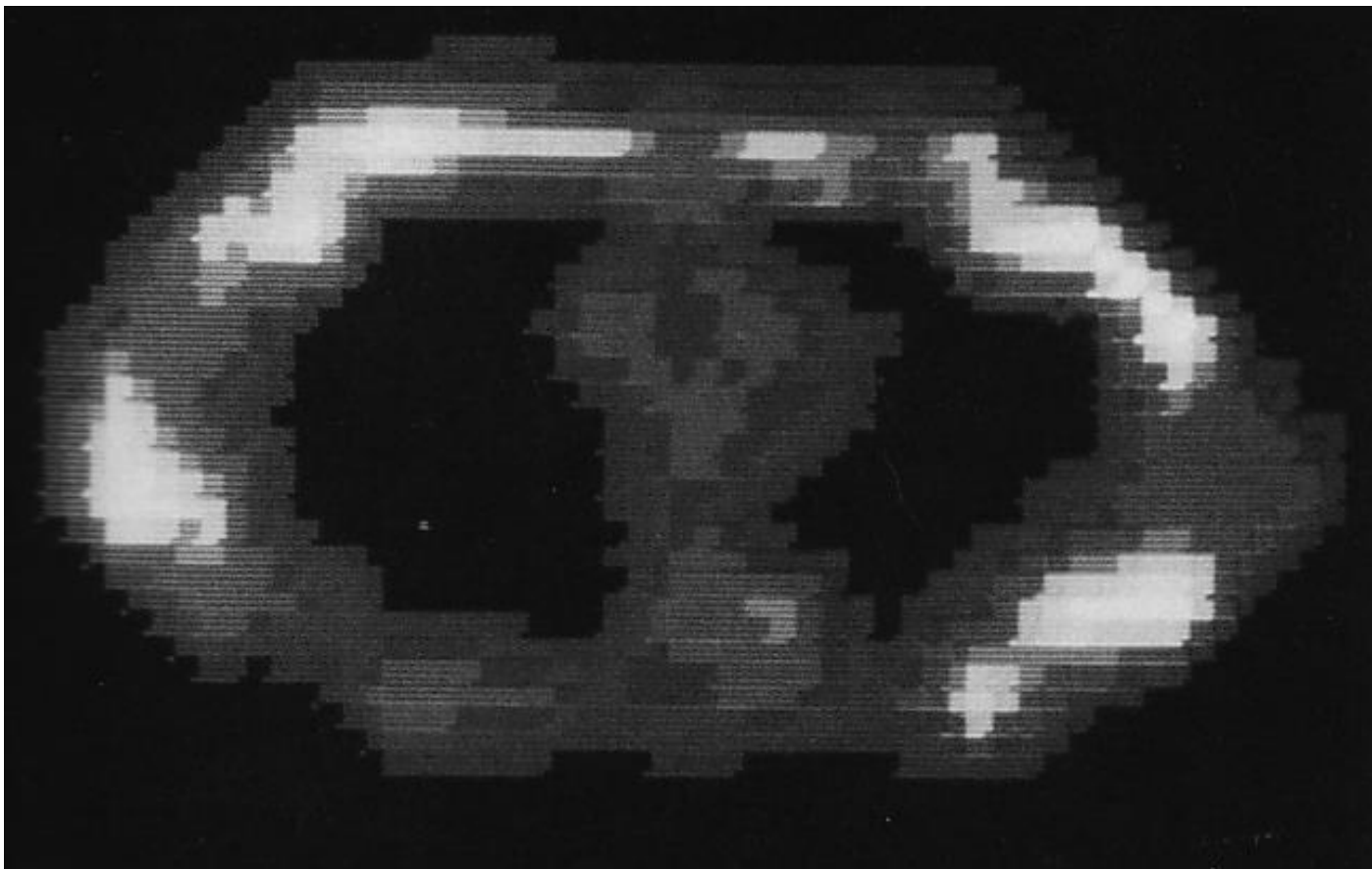
Lauterbur, P.C. (1973). Image formation by induced local interaction: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242, 190-191.



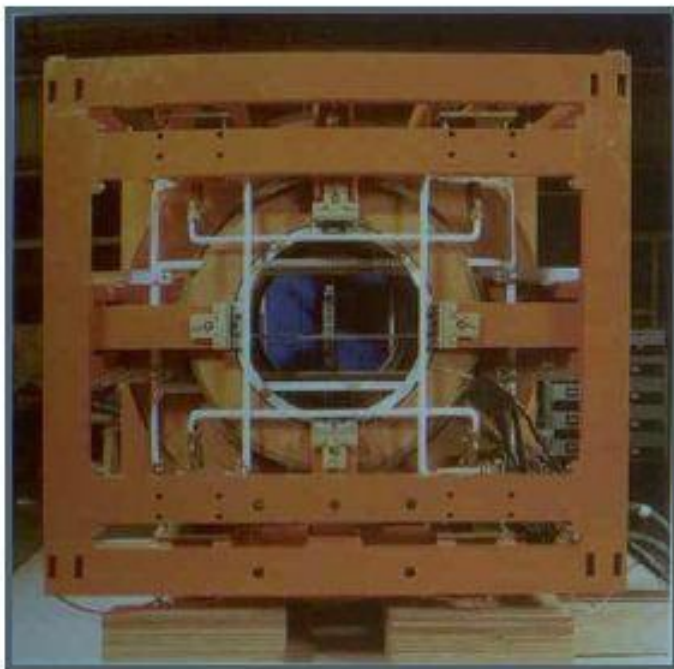
© Fonar Corporation

Kezdeti humán MR képek (Damadian)





Mink5 Image – Damadian (1977)



Az első Philips MR szkenner, 1978 (0,15T)



Az első Siemens MR, 1980 (0,2T)



Mai 1.5/3.0T MR szkenner



Nyitott MR szkenner

Alapfogalmak – mágneses tér

- $1 \text{ T} = 10,000 \text{ Gauss}$.
- Föld mágneses tere $\sim 0.5 \text{ Gauss} = 0.05 \text{ mT}$.
- MRI rendszerek tipikus térerőssége 1.5 T , ill. 3 T
 $\sim$ Földi tér 30000-60000-szerese

Hidrogén atommagok (protonok) által létrehozott eredő mágnesezettség

- Külső mágneses tér nélkül:
 - Az egyes magok kicsi mágneses momentumai véletlenszerű irányba mutatnak
 - Eredő mágnesezettség (= az egyes kis mágnesezettségek vektori összege) zérus
- Külső mágneses térben:
 - A kis momentumok nagyobb valószínűséggel mutatnak a külső tér irányába (QM: több a térrel párhuzamosan beállt spin, mint az ellenkező irányú. Az eltérés kicsi, ppm nagyságrendű)
 - Eredő mágnesezettség alakul ki, mely arányos a külső térrel. Ezt mérjük.

A továbbiakban a mágneses momentumokat klasszikus mennyiségként kezeljük. Kvantummechanikai leírásból az egyes mennyiségek várható értékeire a klasszikus tárgyalással kapott eredmények adódnak.

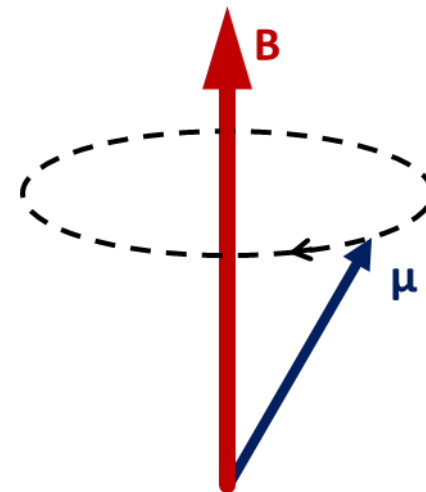
Mágneses momentum és külső tér kölcsönhatása: precesszió

Külső mágneses térbe helyezett mágneses momentumra forgatónyomaték hat, mely merőleges a momentumra és a térre is $\rightarrow$ a momentum körben mozog a tér iránya körül, *precesszál*.

A precesszió frekvenciája (Larmor-frekvencia) a külső térrel arányos:

$$\omega_L = \gamma * B$$

γ : giromágneses együttható, értéke
protonra: $2\pi * 42.58 \text{ MHz/T}$



A mágnesezettség mérése: indukció

A külső tér körül precesszáló mágnesezettség hatására a betegben és körülötte egy nagyon gyenge, Larmor-frekvenciával váltakozó mágneses tér jön létre, ami egy, a beteg köré helyezett tekercsben feszültséget indukál. Ez az MR jel.

Minél nagyobb és minél gyorsabban változik ez a mágneses tér, annál nagyobb lesz a jel. Tehát a jel a külső B_0 tér négyzetével arányos:

- Nagyobb alaptér – nagyobb mágnesezettség – erősebb váltakozó tér – nagyobb indukált feszültség
- Nagyobb alaptér – nagyobb Larmor-frekvencia – gyorsabban váltakozó tér – nagyobb indukált feszültség

A külső B_0 tér nagyságának hatása

Alap fizikai jelenségek:

- MR jel $\sim B_0^2$
- Mérést terhelő zaj $\sim B_0$
- Nyers jel/zaj arány (SNR) $\sim B_0$

Egyéb szempontok:

- Nagyobb SNR jobb elérhető felbontást jelent, adott idő alatt
- Műszakilag a képalkotás 7T és nagyobb téren egyre problémásabb
- Fiziológiai artefaktok a tér növelésével egyre jelentősebbek
- A nagyobb alaptér drágább és hangosabb műszert jelent
- Mérés közben a beteg melegedése (ld. később, SAR) egyre nagyobb.

Mágneses momentum és külső tér kölcsönhatása: relaxáció

Külső mágneses térbe helyezett, a külső mágneses térrel **nem** párhuzamos mágneses momentum egy idő után beáll a külső tér irányába, *relaxál*.

A külső térre merőleges komponens az ún. T2 relaxációs idővel eltűnik:

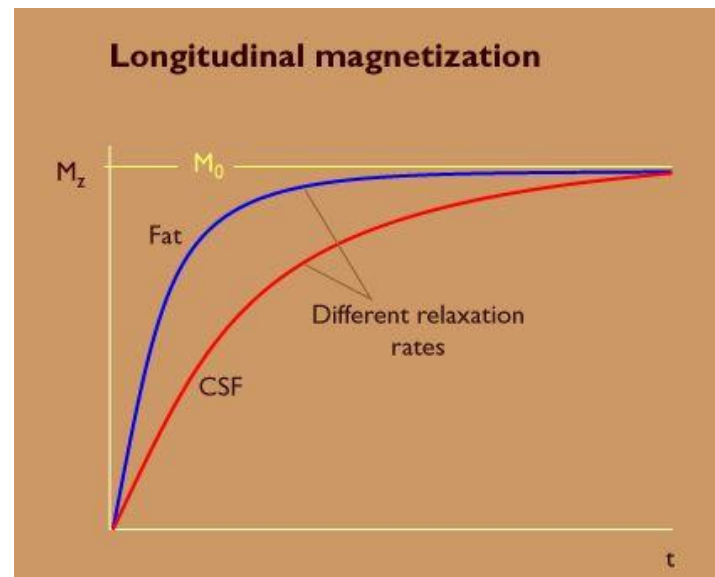
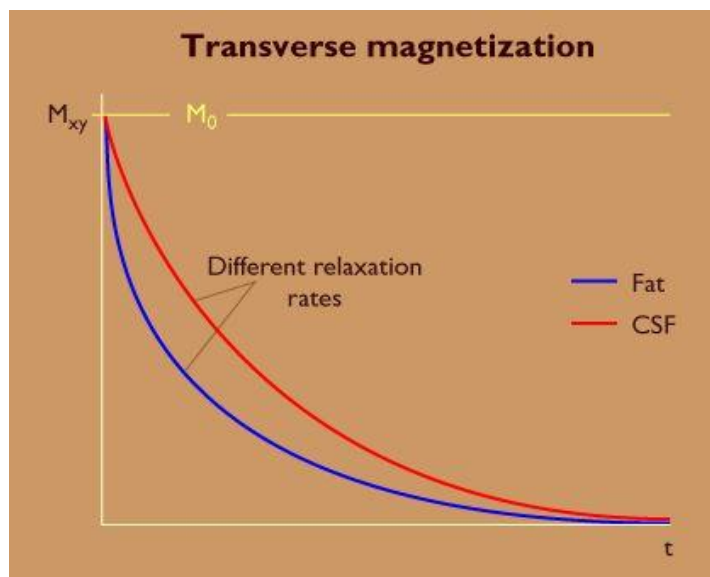
$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(0)e^{-\frac{t}{T_2}}$$

A külső térrel párhuzamos komponens T1 relaxációs idővel közelít a nyugalmi értékéhez:

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$$

Relaxáció 2

A T1 és T2 relaxációs idők az adott szövetre jellemzők, kis mértékben függenek a külső tér nagyságától (annak növelésével T1 nő, T2 csökken)



Különböző szövetek relaxációs idejei

	T1 (msec)	T2 (msec)
Grey Matter	950	100
White Matter	600	80
Fat	250	60
Blood	1200	100-200
Cerebrospinal Fluid	4500	2200
Muscle	900	50

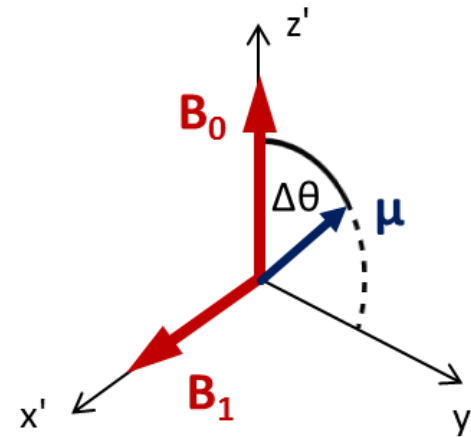
T1 values for $B_0 \sim 1$ Tesla.

$T2 \sim 1/10^{\text{th}} T1$ for soft tissues

Rádiófrekvenciás pulzusok

A jel indukciós detektálása miatt csak a mágnesezettség külső térre merőleges komponense mérhető $\rightarrow$ el kell érünk, hogy legyen ilyen komponense.

Ha a mágnesezettségre Larmor-frekvenciás rádiófrekvenciás (RF) teret adunk, azzal elforgathatjuk a nyugalmi (B_0 -al párhuzamos) helyzetből; *gerjeszthetjük* őket. Adott b_1 amplitúdójú RF pulzust τ ideig hajtva a momentumok szögelfordulása:



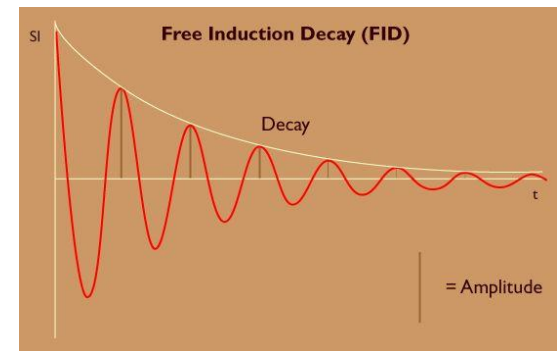
$$\Delta\theta = \gamma b_1 \tau$$

FID és $T2^*$ lecsengés

Az egyik legegyszerűbb MR kísérlet az ún. Free Induction Decay (FID): A nyugalmi mágnesezettséget egy 90° -os RF pulzussal az xy síkba forgatjuk, majd magára hagyjuk és mérjük a jelet.

Ekkor exponenciális lecsengést tapasztalunk, mely az ún. $T2^*$ relaxációval tűnik el ($T2$ -nél gyorsabban).

Ehhez a lecsengéshez egyrészt hozzájárul a $T2$ relaxáció, másrészt a külső mágneses tér térbeli inhomogenitása.

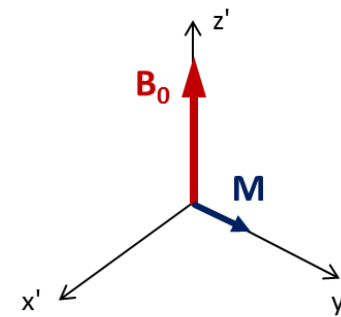
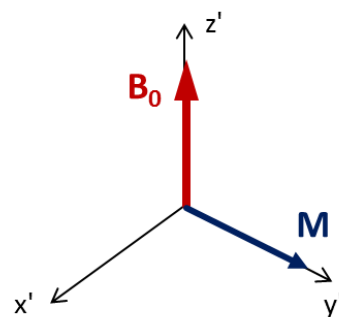
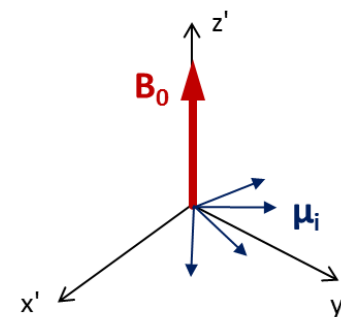
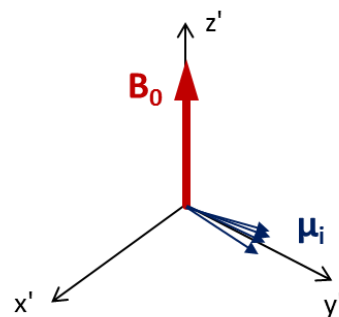


T2* lecsengés

A külső mágneses tér sosem teljesen homogén (már csak az emberi test jelenléte miatt sem). Nagysága, tehát a momentumok precessziójának frekvenciája ezért kissé helyfüggő.

→ A különböző frekvenciájú momentumok egy idő után nem mutatnak egy irányba

→ A jelünk eltűnik

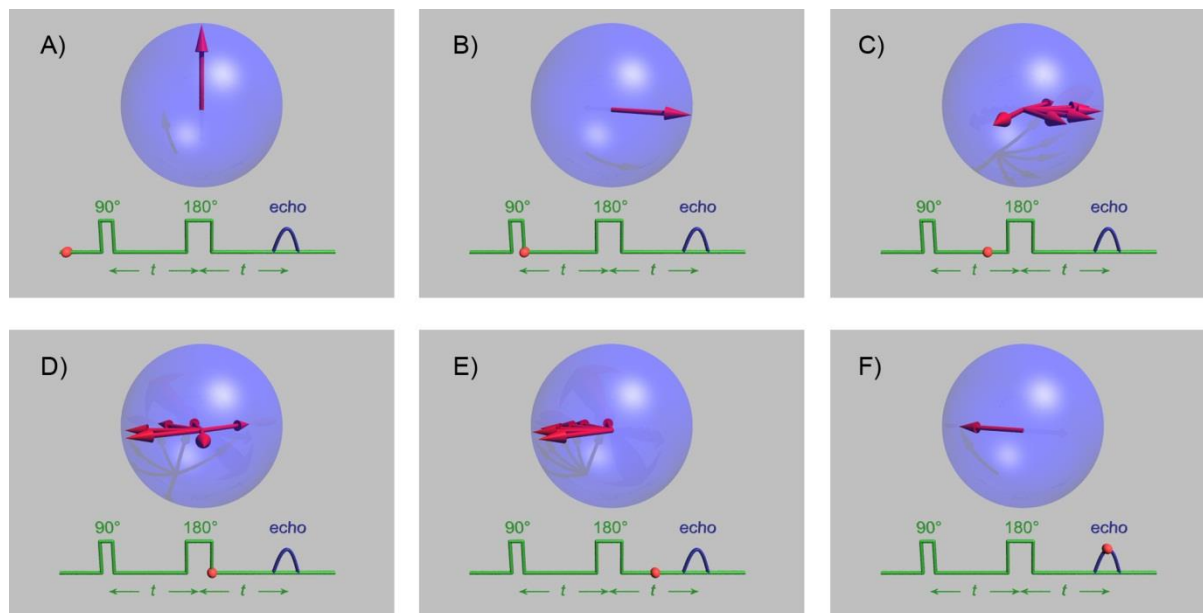


Spin Echo

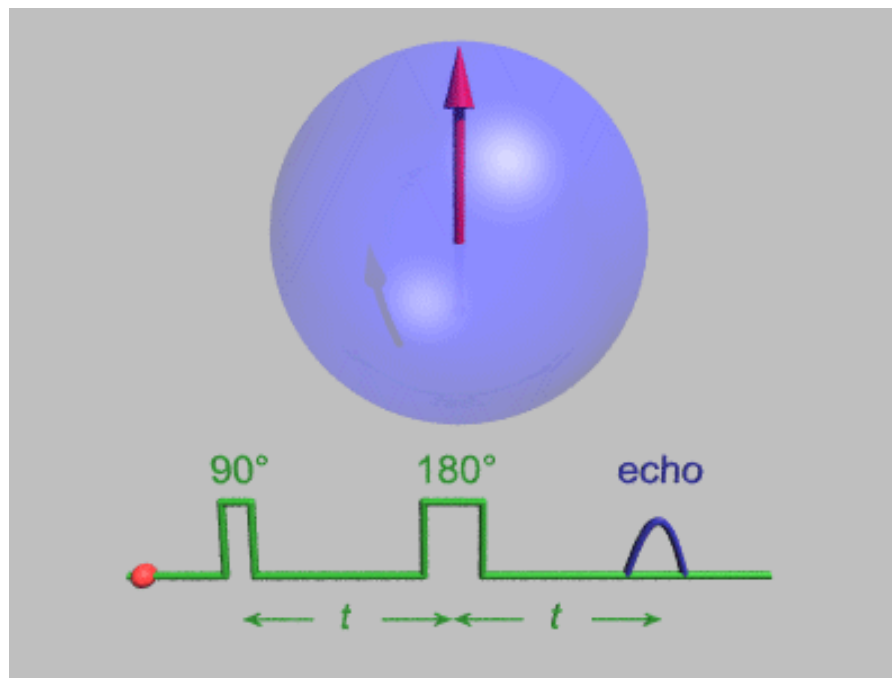
T1 és T2 relaxáció irreverzibilis, T2* viszont visszafordítható!

Kísérlet: 90°-os pulzus, majd egy 180°-os pulzus

A gerjesztett momentumok iránya szétkenődik a B0 inhomogenitás miatt, majd a 180°-os pulzussal megfordítjuk őket (gyorsak kerülnek hátra), így egy idő után újra egy irányba állnak, ismét mérhető jelet kapunk.

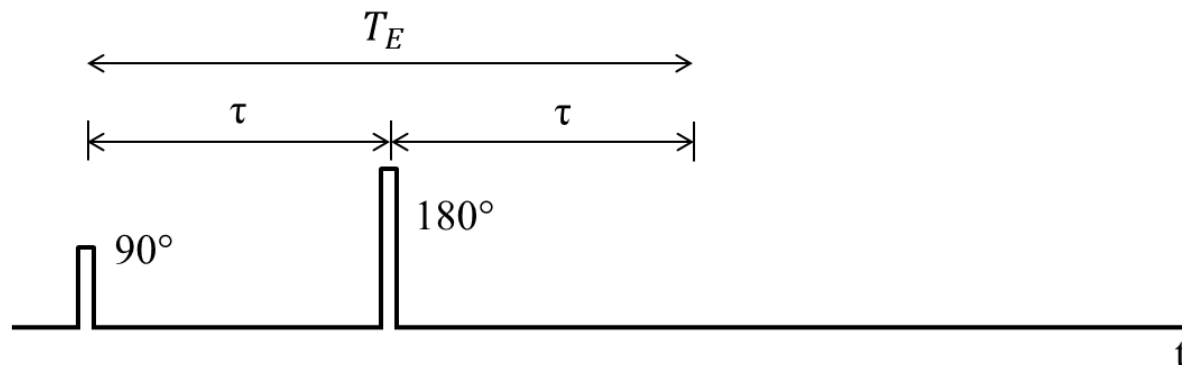


Spin Echo

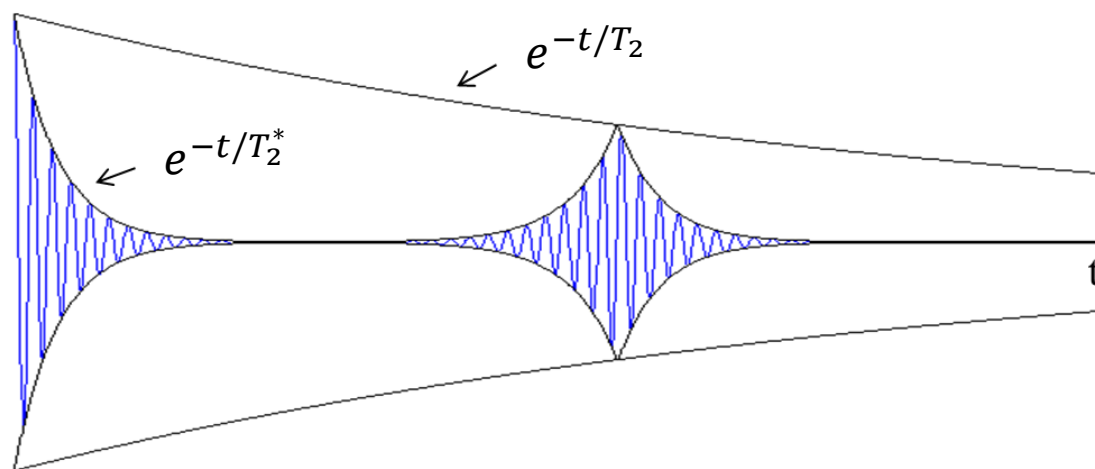


Spin Echo

A T_2^* lecsengés visszafordítható, a T_2 viszont nem: az echo a T_2 miatt kisebb, mint a FID



Ha az echoidő (TE) a szövetek T_2 -jével egy nagyságrendű, akkor a echo jelerőssége erősen függ az adott szövet T_2 -jétől: T_2 súlyozás (később lesz példa T_2 súlyozott képre)



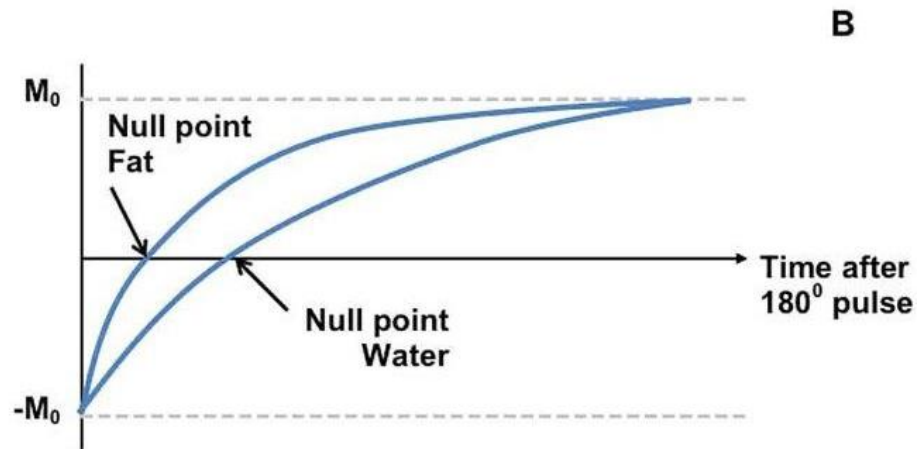
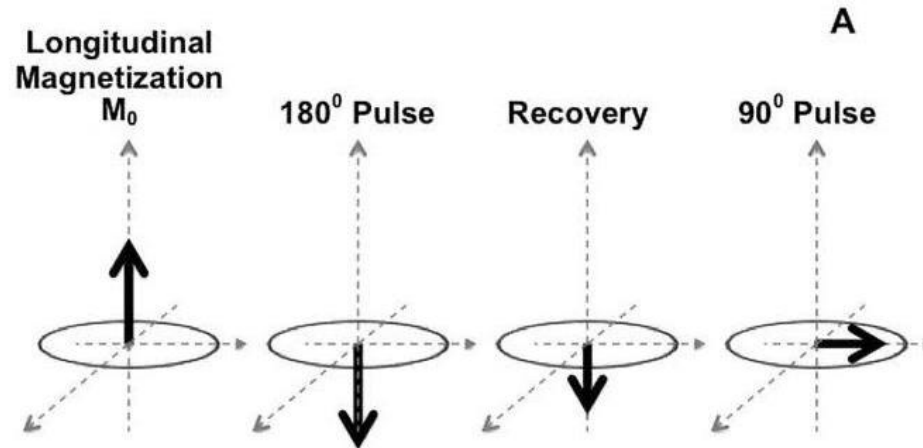
Inversion Recovery

A mért jelbe információt vihetünk a szövet T1 értékéről is.
Módszer pl.: 180° -os, várakozás, majd 90° -os pulzus.

A 180° -os pulzus a térrel ellenkező irányba forgatja a momentumokat. Azok elkezdenek visszarelaxálni, majd a 90° -os pulzus a külső térre merőleges síkba forgatja őket.

A különböző T1 értékű szövetek a várakozás alatt különböző mértékben relaxálnak, ezért a jelük különböző lesz $\rightarrow$ T1 súlyozás egyik módja

Inversion Recovery



Ismételt pulzusok és kontraszt

Az MR-ben a mágneses momentumok generálják a jelet, tehát a képünk ezek térfogati sűrűségével lesz arányos. Azonban (pl. az előző módszerekkel) a relaxációs időket is belekódolhatjuk a képekbe.

Pl. Ha egy TE echo időt alkalmazó spin echo mérést sokszor egymás után megismétlünk (ami tipikusan így történik), és az ismétlések TR időközönként követik egymást, akkor az adott szövet jele az echo maximumában:

$$jel \sim M_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

Itt M_0 az adott szövetben a protonok térfogati sűrűségével arányos nyugalmi mágnesezettség.

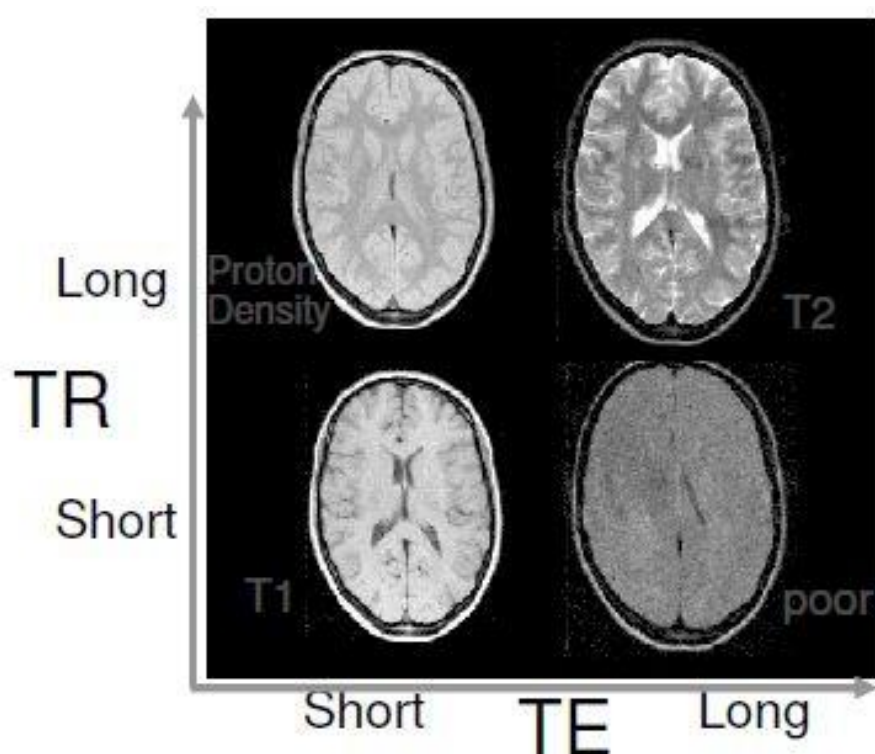
Ismételt pulzusok és kontraszt

$$jel \sim M_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}\right) e^{-\frac{TE}{T2}}$$

A fentiekből következik, hogy a TR repetíciós idő és a TE echo idő megfelelő beállításával különböző kontrasztokat kaphatunk:

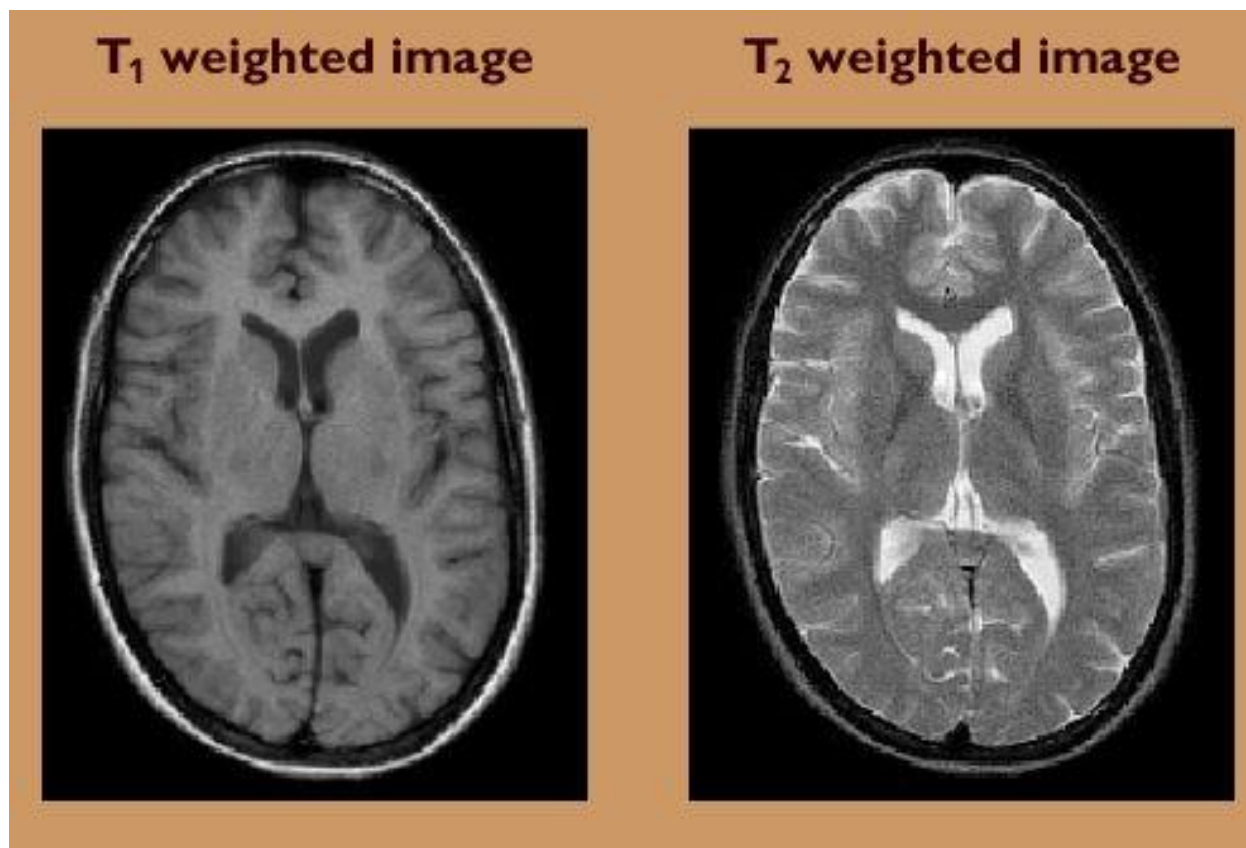
- Ha $TR \gg T1$, és $TE \ll T2$, akkor a relaxáció nem szól bele a képbe, az exponenciális tagok 0-val, illetve 1-gyel közelíthetők. Ez a protonszűrűség-súlyozás (PD)
- Ha $TR \gg T1$, és $TE \approx T2$, akkor az első exponenciális kb. 0, a második viszont jelentősen eltér 1-től, a kép adott pontbeli értéke függeni fog az ottani $T2$ értéktől (nagyobb $T2 \rightarrow$ nagyobb jel). Ez a $T2$ súlyozás.
- Ha $TR \approx T1$ és $TE \ll T2$, akkor az első exponenciális nem nulla körüli, és a képinzintitás a lokális $T1$ -től függ (nagyobb $T1 \rightarrow$ kisebb jel). Ez a $T1$ súlyozás.

Ismételt pulzusok és kontraszt



Rövidebb TE: gyengébb T2
súlyozás
Hosszabb TR: gyengébb T1
súlyozás

Ismételt pulzusok és kontraszt



MR spektroszkópia alapok

Homogén külső mágneses térben sem egzaktul igaz, hogy minden proton precessziós frekvenciája azonos: a különböző kémiai környezetben, különböző molekulákban lévő protonok frekvenciája kissé eltér, ppm nagyságrendben (chemical shift, kémiai eltolódás)

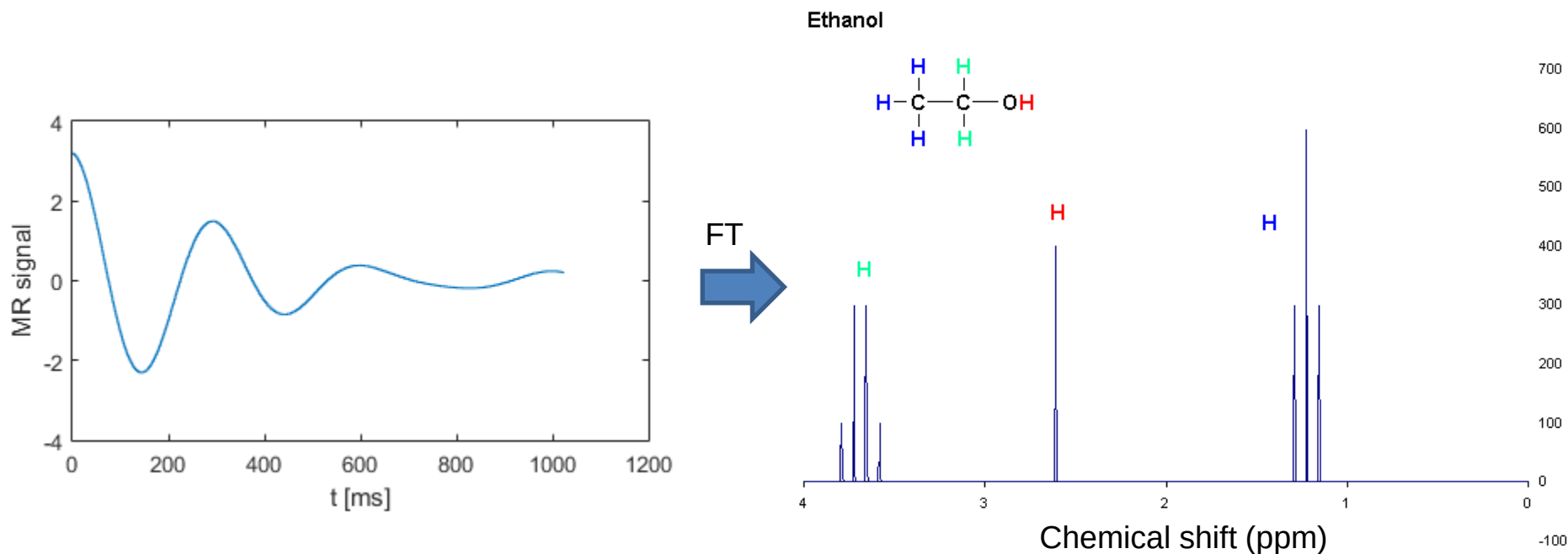
Ok: a környező elektronok különböző mértékben módosítják a külső teret

A mért jelünk tehát általában a kissé eltérő frekvenciás jelek összege.

Ötlet: Ha a mért jelet frekvencia szerint összetevőire bontjuk (Fourier-transzformáljuk), akkor megállapítható, milyen kémiai környezetben voltak a jelet kibocsátó protonok, illetve mérhető az egyes környezetbeli protonok relatív aránya a jelben. → Mágneses rezonancia spektroszkópia (MRS, NMR)

(Lehet protonon kívül más atommagra is aminek mágneses momantuma van, pl. foszfor vagy szén)

MR spektroszkópia alapok



Mért MR jel

Spektrum

MR spektroszkópia alapok

Elterjedtebb mérési eljárások:

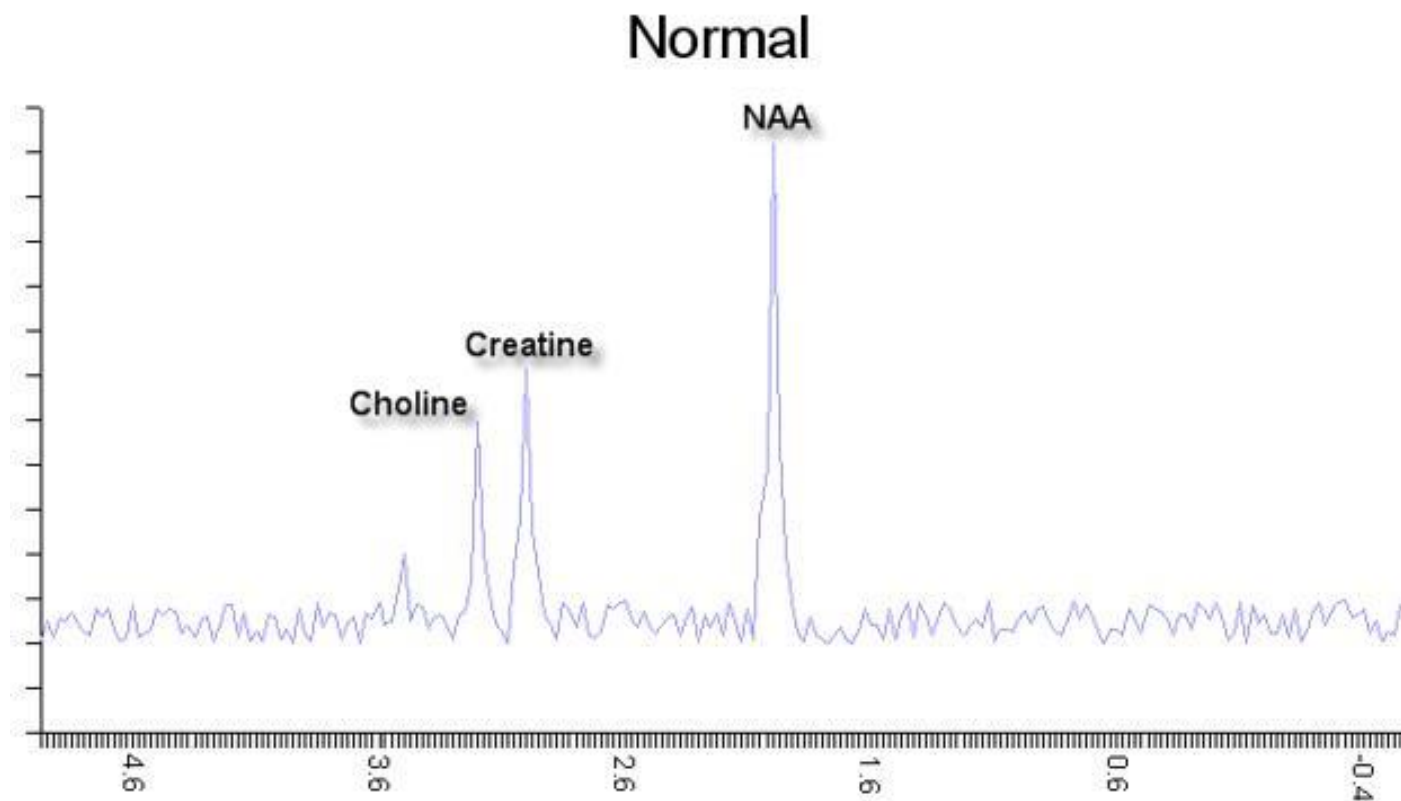
- FID: 90° -os gerjesztés, majd mérés (jel a teljes térfogatból, humánban egyre kevésbé)
- Single-voxel spectroscopy: tipikusan 3 RF pulzus egymás után, jel csak egy kiválasztott térrészből (voxel) jön. (pointed-resolved spectroscopy /PRESS/ vagy stimulated echo acquisition mode /STEAM/)
- MR Spectroscopy Imaging (MRSI): képalkotással együtt, minden képvoxelben külön spektrum

MR spektroszkópia alapok – vízelnyomás

Humán vizsgálat esetén általában a protonok döntő többsége vízben vagy azzal MRS szempontjából ekvivalens közegben van. „Naiv” mérés esetén a víz jele több nagyságrenddel nagyobb, mint bármi más → legtöbbször valahogy el kell nyomni a vizet

- Olyan RF pulzus, ami a vizet nem gerjeszti (térben nem szelektív)
- Először gerjesszük csak a vizet 90° -ban (szaturáljuk), így ha utána ismét gerjesztünk, akkor a víznek nincs longitudinális komponense amit tudnánk gerjeszteni.
- Inversion recovery nullázás: 180° -os pulzust adunk, majd addig várunk a gerjesztéssel amíg a víz épp nullává relaxálódik.

MR spektroszkópia alapok



MR spektroszkópia alapok – alkalmazások

Humán MR spektroszkópia alkalmazásai:

- Szöveti zsírtartalom mérése (pl. májban)
- Tumor detektálás és karakterizálás (főként agyban)
- Idegszöveti károsodások
- Ischémia, hipoxia és mitokondriális rendellenességek
- Metabolizmus, agyi aktivitás

A képképzés alapelvei

A momentumok precessziós frekvenciája, így az általuk indukált, mérhető feszültség frekvenciája a külső térrel arányos. Homogén külső térben minden momentum ugyanakkora frekvenciával precesszál (kémiai eltolódást elhanyagoljuk most).

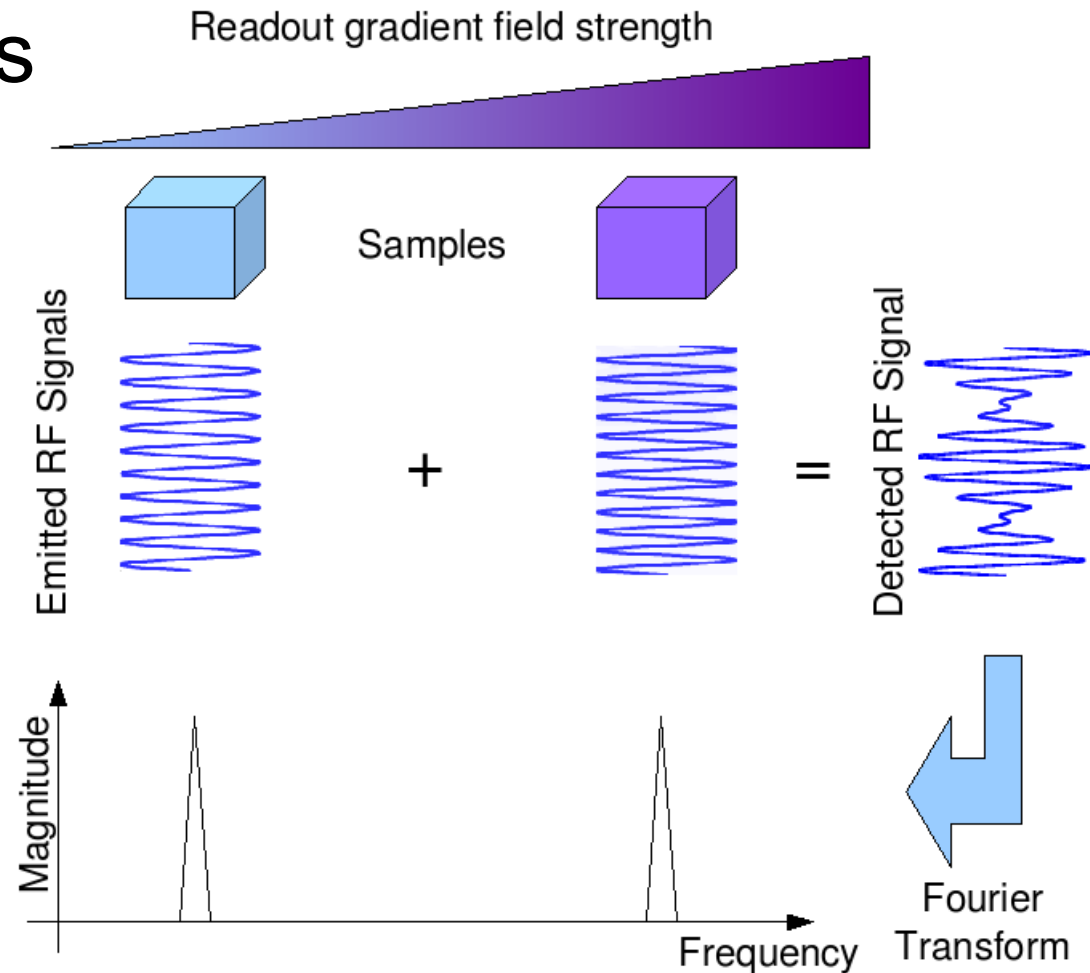
Alapgondolat: Ha a külső mágneses tér helyfüggő, akkor az egyes momentumok frekvenciája is az, így a mért jel frekvenciaspektrumából térbeli információ nyerhető. (Adott frekvenciás jelkomponens onnan származik, ahol az annak megfelelő nagyságú volt a külső tér)

Méréstechnikailag előnyös, ha a tér lineárisan változik a hellyel. Ezt ún. gradiens terek bekapcsolásával érjük el, melyek adott irányban (X, Y vagy Z) lineárisan változtatják a mágneses tér nagyságát.

A képképzés alapelvei. Frekvenciakódolás

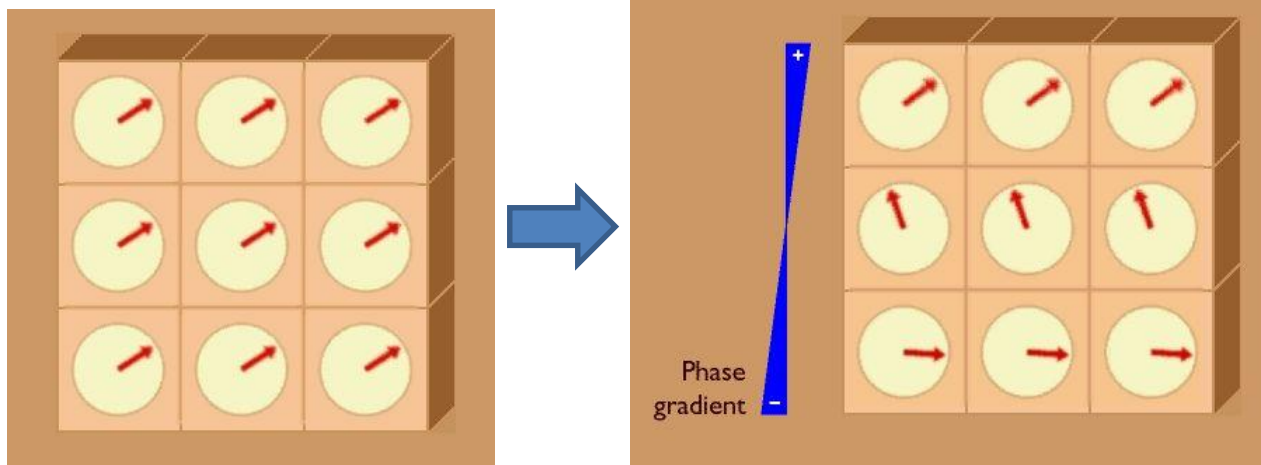
Frekvenciakódolás: a mérés alatt bekapcsolt gradiens hatására a különböző helyen lévő protonok különböző frekvenciájú jelet bocsátanak ki, így a jel Fourier-transzformálta a térbeli információt adja vissza.

A gradiens irány neve frekvenciakódoló vagy kiolvasó (readout) gradiens.



A képképzés alapelvei. Fáziskódolás

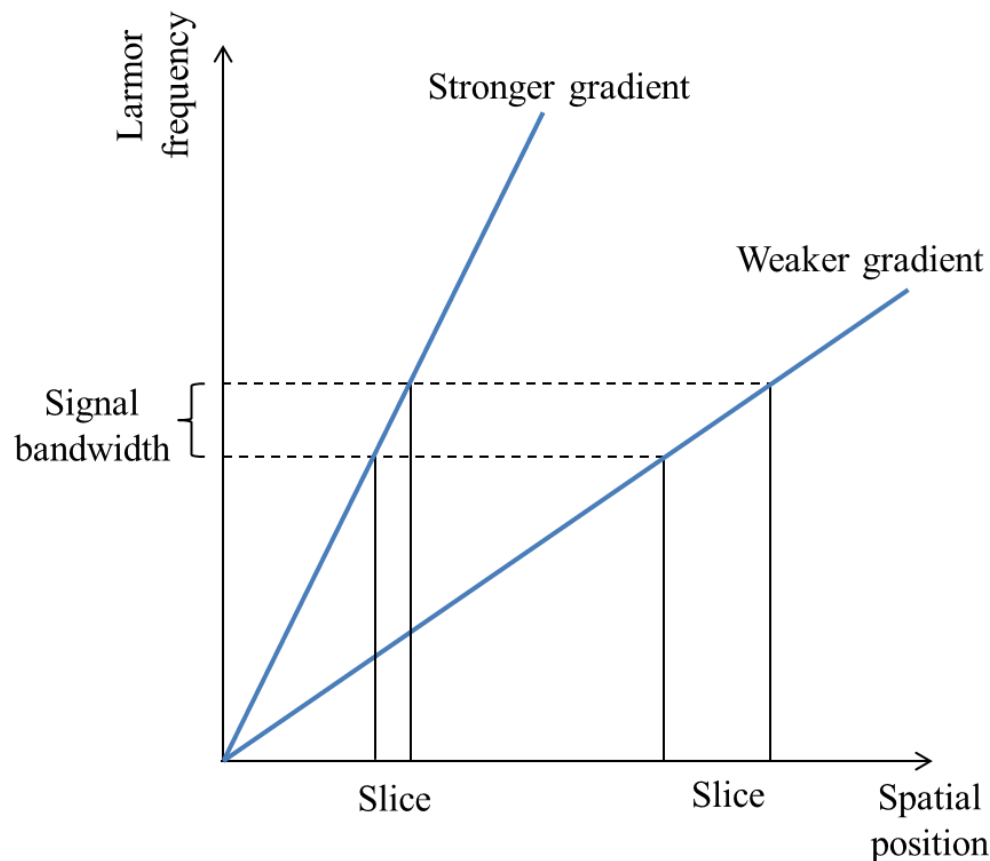
Fáziskódolás: A momentumok gerjesztése után, de még a mérés előtt egy ideig bekapcsolunk egy, a kiolvasóra merőleges gradiens teret. Ezzel a kiolvasás előtt beállítjuk a spinek fáziseloszlását a kiolvasóra merőleges irányban.



A képképzés alapelvei. Szeletkiválasztás

Szeletkiválasztás: A gerjesztés alatt bekapcsolunk egy gradienst, mely mind a frekvencia-, mind a fáziskódoló irányra merőleges.

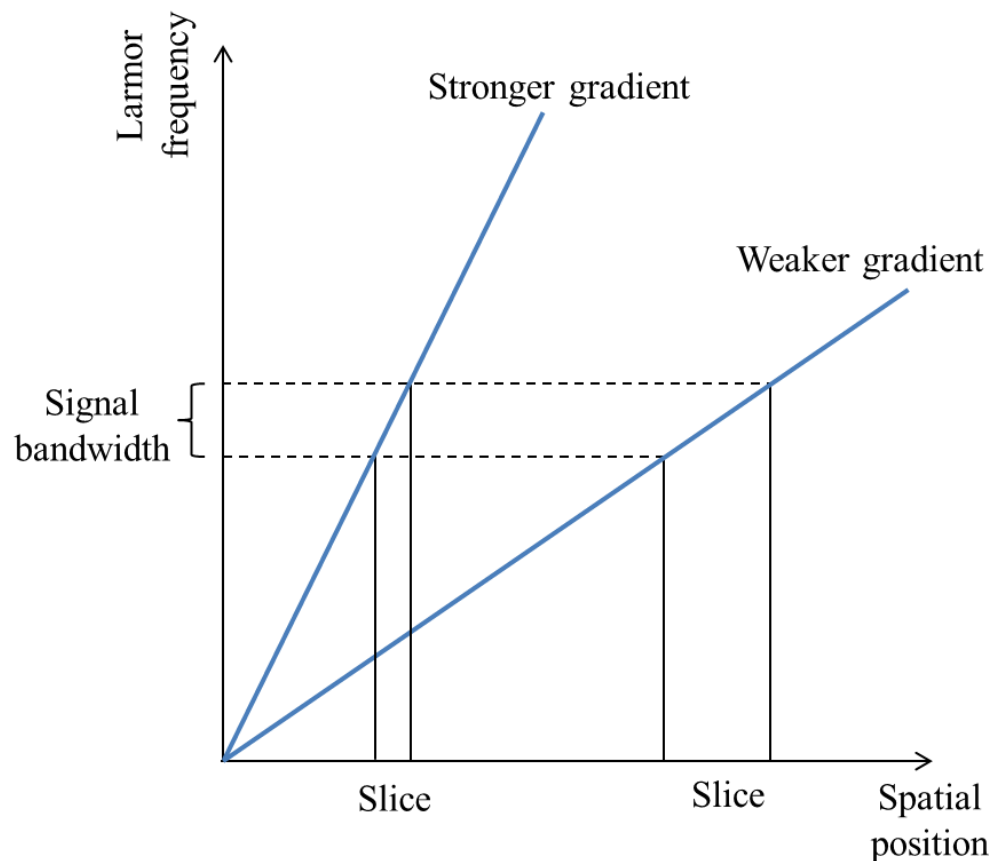
A momentumokat csak akkor gerjesztjük, ha az ő Larmor-frekvenciájuk megegyezik az RF pulzus frekvenciájával. A gradiens miatt ez csak a momentumok egy szűk tartományára, szeletére lesz igaz, így csak ezeket gerjesztjük, csak ezekből mérünk jelet.



A képképzés alapelvei. Szeletkiválasztás

Azonos RF pulzus esetén erősebb gradiens vékonyabb szeletet, gyengébb gradiens vastagabb szeletet jelent.

A szelet pozíciója az RF pulzus frekvenciájának megváltoztatásával állítható.

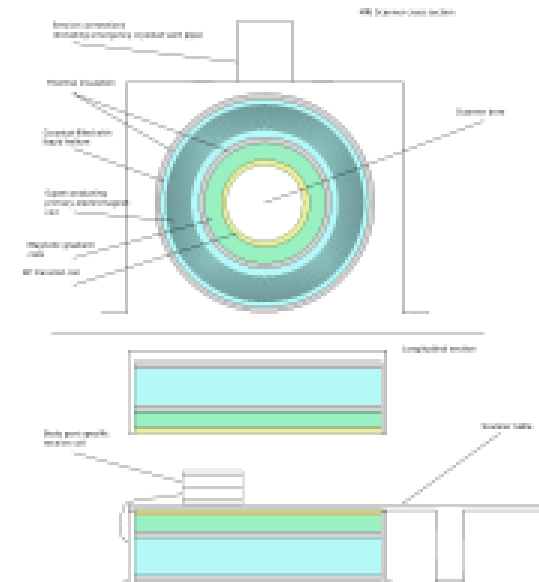


MRI terminológia

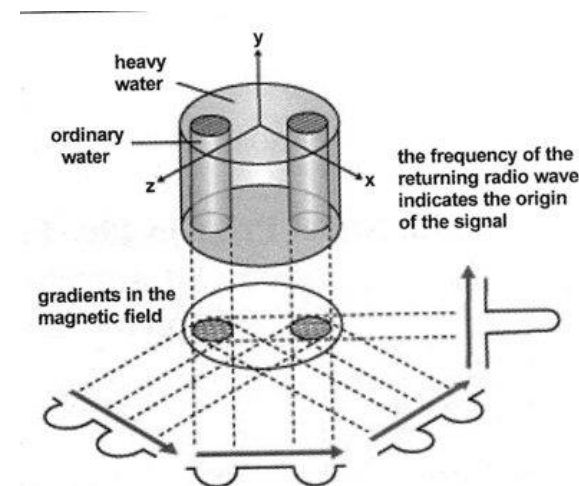
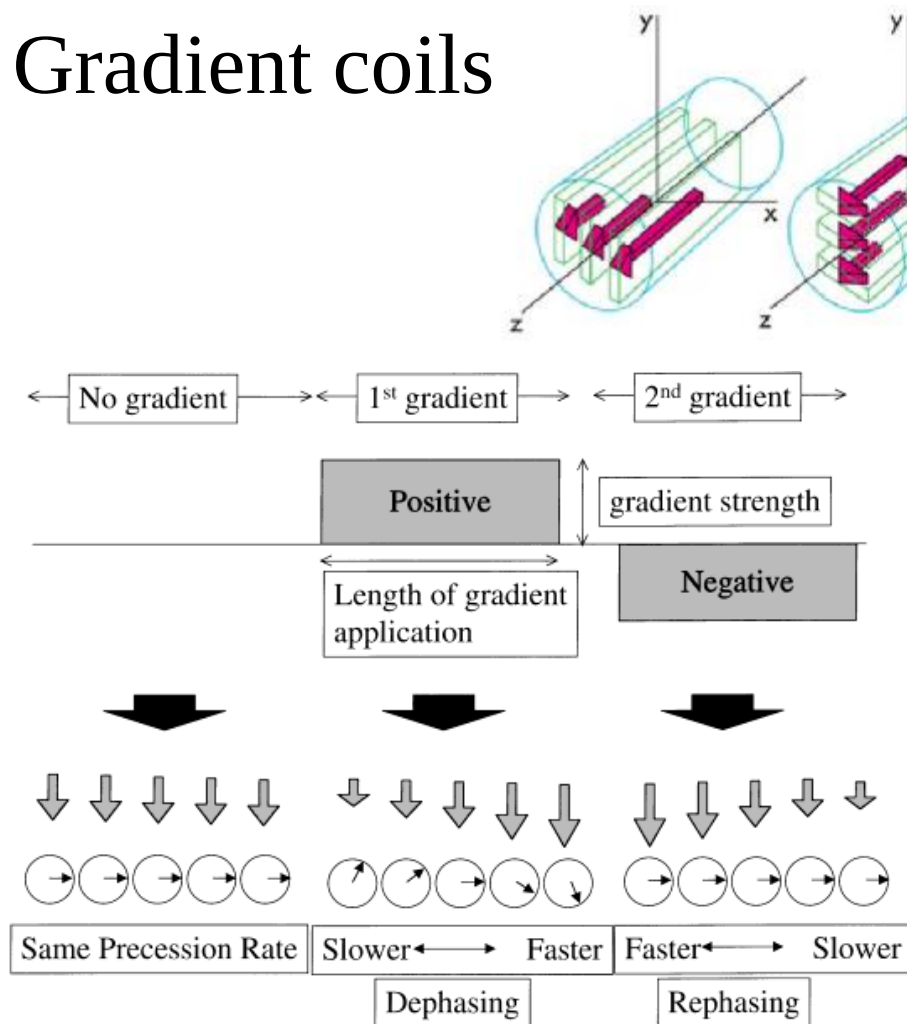
- Orientation: typically coronal, sagittal or axial, can be in-between these (oblique)
- Matrix Size:
 - Number of voxels in each dimension
- Field of view:
 - Spatial extent of each dimension
- Resolution:
 - FOV/Matrix size (voxel size in mm)



Philips Achieva 3T Scanner



Gradient coils

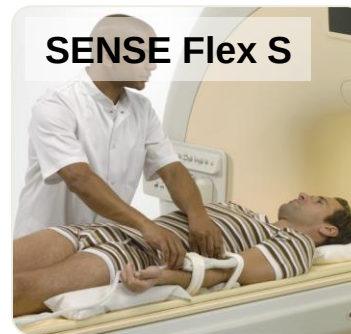
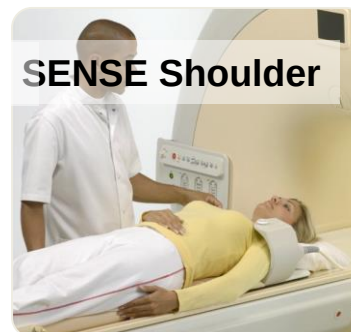
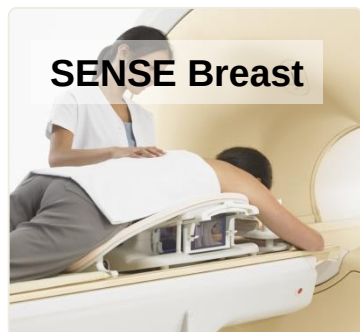




Gradient coil system

„naked” receiver coils
without cover





MR biztonsági tényezők:

- Külső és belső lövedékhatás
- Akusztikus zaj
- Test által elnyelt rádiófrekvenciás energia (melegítés)
- Gradiens tér változása által okozott idegi aktiváció
- Klausztofóbia



MR szobába lépés

- Pacemaker kizáró ok
- Bármilyen beültetett fém esetén egyedi ellenőrzés szükséges
- Fogtömés általában nem probléma

Lövedékhatás

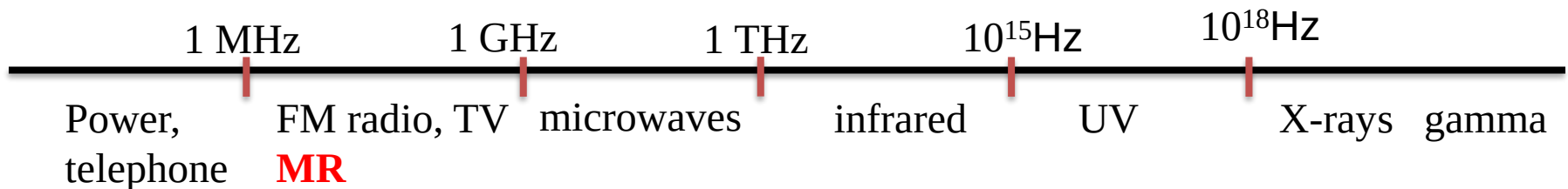
- Ferromágneses implantátum mozgása
- Egyéb, a testben lévő fémtörmelék mozgása (pl. fémforgács a szemben)
- Testen kívüli, a vizsgálóba bevitt fémtárgyak mozgása (fém kórházi ágy, tűzoltópalack)
- A szkennel közelében bármely ferromágneses tárgyat a súlyának 50-szeresének megfelelő erő húz a mágnesbe

Akusztikus zaj:

- Minden MR vizsgálatnál jelentkezik
- Fülldugóval vagy fejhallgatóval 14-29 dB-lel csillapítható
- Jogszabályi határok:
 - Pillanatnyi maximum 140 dB
 - Időátlagban (rms) 99 dB (füldugó vagy fejhallgató használata esetén)

Elnyelt RF energiához: Elektromágneses spektrum

- A mért MR jel a rádiófrekvencia tartományába esik (30-300MHz)
- Ezen a frekvencián a sugárzás nem ionizál, de a szövetet melegíti
- Specific absorption rate (SAR): egységnyi tömegű szövet által elnyelt RF energia mértéke
 - alaptér (RF frekvencia) négyzetével arányos
 - Egészségügyi korlát vonatkozik a SAR-ra, ez némely vizsgálati protokoll esetén korlátozó tényező



Elnyelt rádiófrekvenciás energia (SAR)

Szövet melegítése:

- Specific Absorption Rate (SAR; W/kg)
 - A mérés nem okozhat 1 °C-nál nagyobb testhőmérséklet-emelkedést
 - Egységnyi szövet által elnyelt energia (SAR) határértéke normál alanyokra 4 W/kg, veszélyeztetett alanyokra (pl. csecsemő, magzat) 1.5 W/kg

Égési sérülések

- Zárt fém vezető hurkok RF antennaként szolgálhatnak, sok energiát tudnak felvenni az RF térből, erősen melegedhetnek
 - EKG elektródák és vezetékeik, nyaklánc, fülbevaló, stb.

Gradiens tér változása által okozott idegi aktiváció

- Főleg a mágnes közepétől távolabbi területeken
- Zárt vezető hurkok erősen növelik a valószínűségét, pl.
 - Összekulcsolt kéz
 - Keresztbe tett láb

Elméleti lehetősége a szívizom aktivációjának is van, a jelenleg használt gradiensek esetében ilyen még sosem tapasztaltak.

Klausztrofóbia

Gyakori probléma, az alanyok 10%-ánál jelentkezik

Csökkenthető, pl:

- Beszélgetés a pácienssel (vagy beszéd hozzá)
- Légáramlás biztosítása a szkennerekben
- Pánikgomb
- Lassú befektetés a szkennerekbe

FDA MRI Guidelines		
B_0	Adults, Children, and Infants age > 1 month	8 T
	neonates (infants age < 1 month)	4 T
dB/dt	No discomfort, pain, or nerve stimulation	
SAR Specific Absorption Rate	whole body, average, over ≥ 15 min	4 W/Kg
	head, average, over ≥ 10 min	3 W/Kg
	head or torso, per g of tissue, in ≥ 5 min	8 W/Kg
	extremities, per g of tissue, in ≥ 5 min	12 W/Kg
Acoustic Level	Peak unweighted	140 dB
	A-weighted rms with hearing protection	99 dBA



**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

****Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben**

*****A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.**



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infovonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



BIOMEDICAL IMAGING

(Orvosbiológiai képalkotás)

MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) – Physics of Imaging

(Mágneses Rezonancia Képalkotás (MRI) – A képalkotás fizikája)

ÁDÁM KETTINGER

Emlékeztető: mágneses rezonancia

- Külső mágneses térbe helyezett mágneses momentum precesszál a tér körül (Larmor-frekvencia)
- A precesszáló mágnesezettség váltakozó mágneses tere feszültséget indukál egy mellé helyezett tekercsben → külső térre merőleges komponens mérése
- Mágnesezettség egy idő után beáll a külső tér irányába, relaxál (T_1 , T_2 , T_2^*)
- Elektromágneses impulzussal (RF pulzus) a momentum tetszőleges szöggel elforgatható, gerjeszthető
- Gerjesztés után a jel T_2^* karakterisztikus idővel eltűnik, ez visszafordítható egy 180° -os pulzussal: spin echo

Emlékeztető: A képalkotás alapelvei

A momentumok precessziós frekvenciája, így az általuk indukált, mérhető feszültség frekvenciája a külső térrel arányos. Homogén külső térben minden momentum ugyanakkora frekvenciával precesszál.

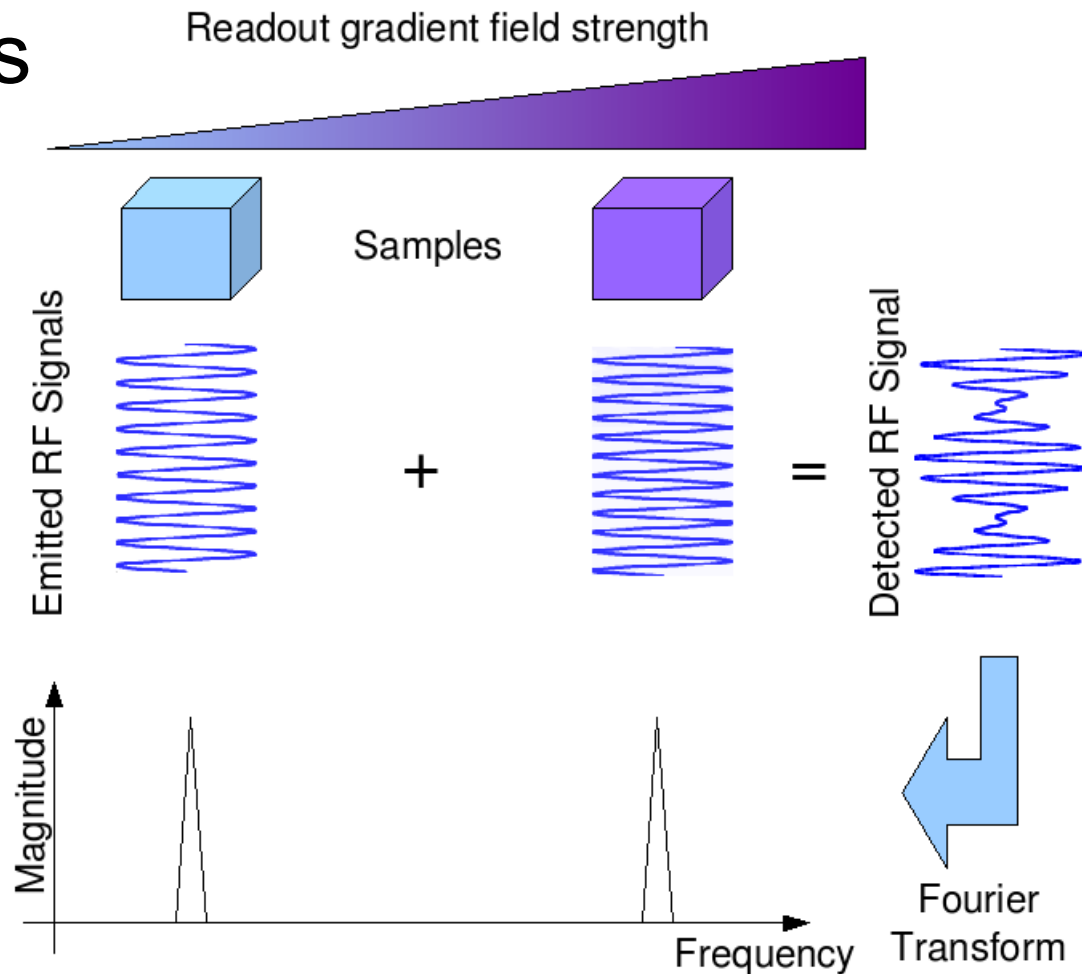
Alapgondolat: Ha a külső mágneses tér helyfüggő, akkor az egyes momentumok frekvenciája is az, így a mért jel frekvenciaspektrumából térbeli információ nyerhető. (Adott frekvenciás jelkomponens onnan származik, ahol az annak megfelelő nagyságú volt a külső tér)

Méréstechnikailag előnyös, ha a tér lineárisan változik a hellyel. Ezt ún. gradiens terek bekapcsolásával érjük el, melyek adott irányban (X, Y vagy Z) lineárisan változtatják a mágneses tér nagyságát.

Emlékeztető: Frekvenciakódolás

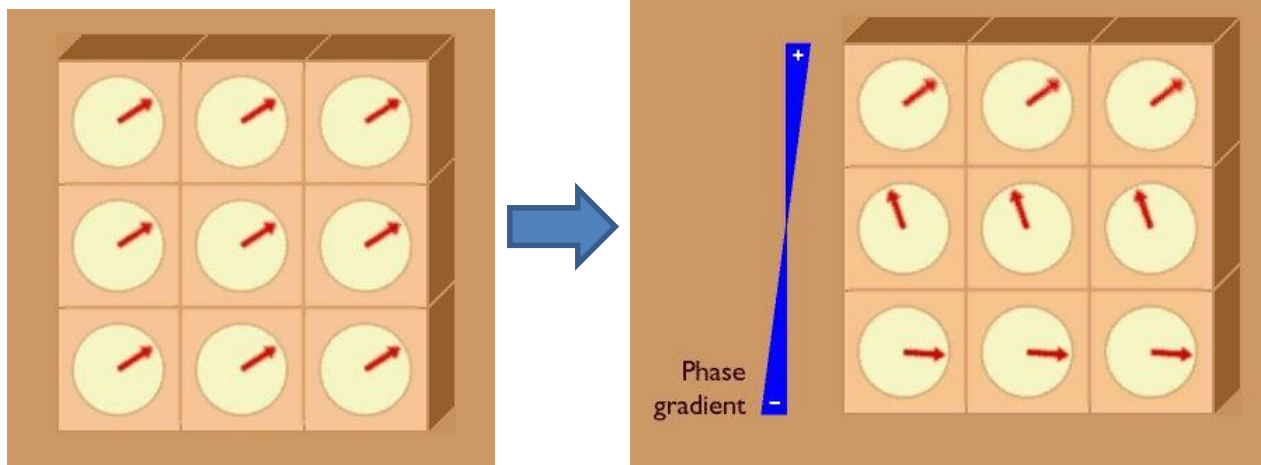
Frekvenciakódolás: a mérés alatt bekapcsolt gradiens hatására a különböző helyen lévő protonok különböző frekvenciájú jelet bocsátanak ki, így a jel Fourier-transzformáltja a térbeli információt adja vissza.

A gradiens irány neve frekvenciakódoló vagy kiolvasó (readout) gradiens.



Emlékeztető: Fáziskódolás

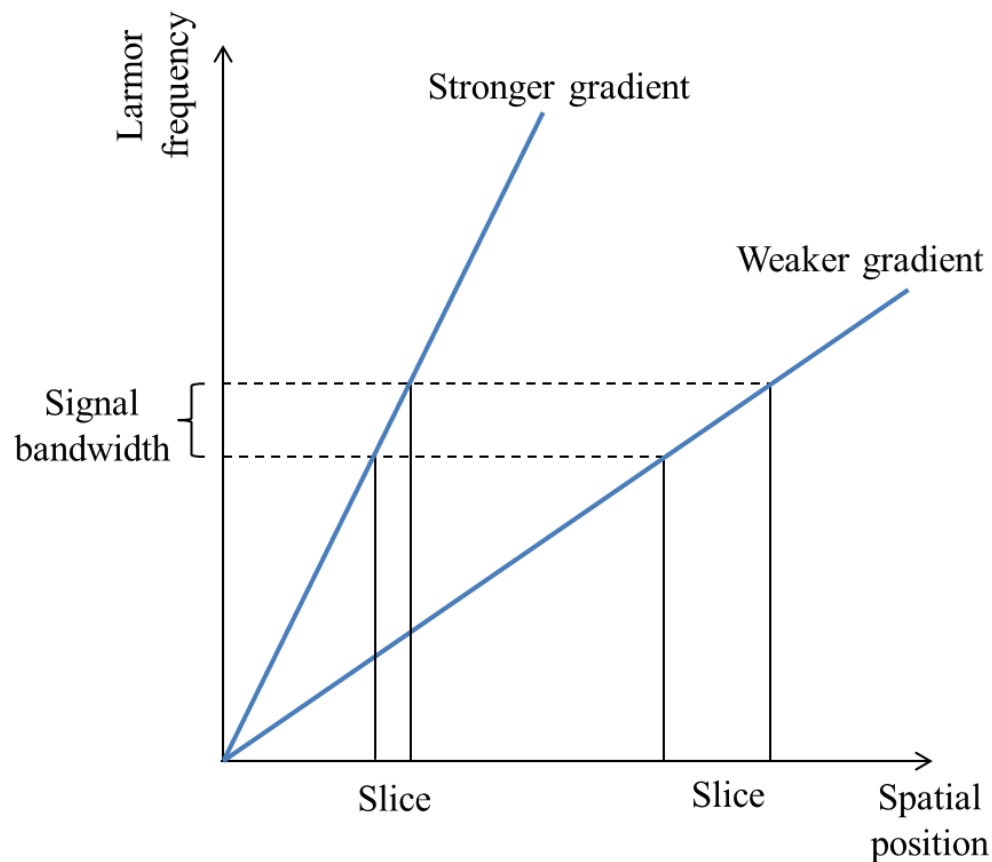
Fáziskódolás: A momentumok gerjesztése után, de még a mérés előtt egy ideig bekapcsolunk egy, a kiolvasóra merőleges gradiens teret. Ezzel a kiolvasás előtt beállítjuk a spinek fáziseloszlását a kiolvasóra merőleges irányban.



Emlékeztető: Szeletkiválasztás

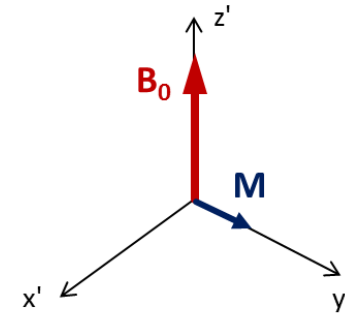
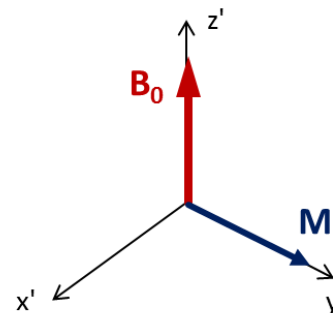
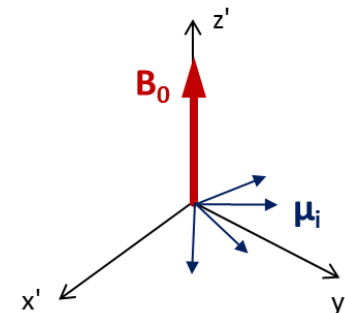
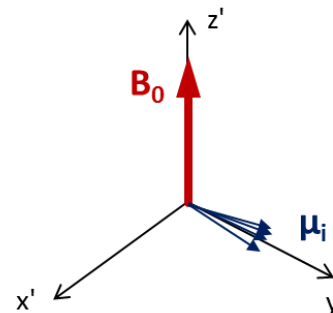
Szeletkiválasztás: A gerjesztés alatt bekapcsolunk egy gradienst, mely mind a frekvencia-, mind a fáziskódoló irányra merőleges.

A momentumokat csak akkor gerjesztjük, ha az ő Larmor-frekvenciájuk megegyezik az RF pulzus frekvenciájával. A gradiens miatt ez csak a momentumok egy szűk tartományára, szeletére lesz igaz, így csak ezeket gerjesztjük, csak ezekből mérünk jelet.



Képkotási szemléletmód: k-tér

Mért jel: mágneses momentumok
transzverzális komponensének térfogati
összege, vektori összeg.



Képalkotási szemléletmód: k-tér

Forgó koordináta-rendszer: minden kis mágnesezettség-vektor gyorsan precesszál, némelyik kicsit gyorsabban, némelyik lassabban. Nézzük egy olyan vonatkoztatási rendszerből, amely együtt forog egy kiszemelt mágnesezettséggel!

A forgó rendszerben a kiszemelt momentummal azonos frekvencián forgók állni látszanak, a nála gyorsabbak adott irányba látszanak forogni, a nála lassabbak pedig a másik irányba.

Mostantól mindent a forgó rendszerben írunk le.

Képalkotási szemléletmód: k-tér

Csak transzverzális komponenst tudjuk mérni

→ 2D vektorok összege

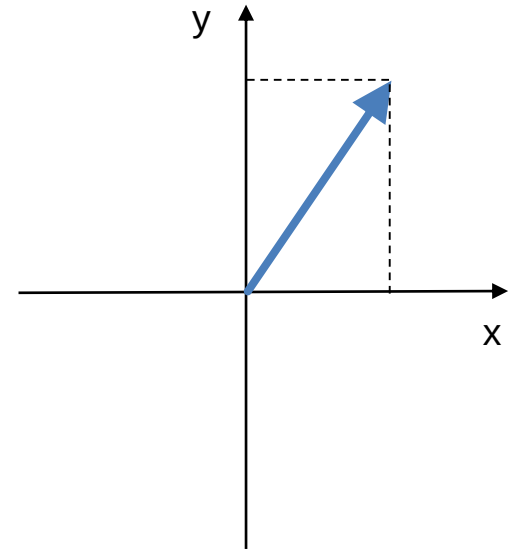
2D vektor reprezentálható komplex számmal.

Vektor „x” komponense: valós rész

Vektor „y” komponense: képzetes rész

Komplex szám abszolút értéke ρ : vektor hossza

Komplex szám fázisa φ : vektornak az „x” tengellyel bezárt szöge.



$$\mathbf{M}_{\perp} \text{ vektor} \leftrightarrow \rho \cdot e^{i\varphi}$$

Képalkotási szemléletmód: k-tér

Mért jel: mágneses momentumok transzverzális komponensének térfogati összege, vektori összeg:

$$S = \int d^3r \mathbf{M}_{\perp}(\mathbf{r}, t)$$

Komplexbént reprezentálva, három ill. az egyszerűség kedvéért egy dimenzióban:

$$S = \int d^3r \rho(\mathbf{r}) e^{i\varphi(\mathbf{r}, t)} \quad S = \int dz \rho(z) e^{i\varphi(z, t)}$$

- Itt ρ a momentumok térbeli sűrűsége, azaz az $\mathbf{r}$ helyen lévő mágnesezettség-vektor hossza, a komplex szám abszolút értéke.
- φ az $\mathbf{r}$ helyen lévő mágnesezettség-vektornak az „x” tengellyel bezárt szöge, azaz a komplex szám fázisa, a „t” időpillanatban

Képalkotási szemléletmód: k-tér

Ha a mágneses tér homogén, a momentumok ugyanolyan gyorsan precesszálnak, relatív fázisuk (a kiszemelt momentumhoz képesti irányuk) állandó.

Ha bekapcsolunk egy gradienst, akkor a mágneses tér térben lineárisan változik:

$$B(z) = B_0 + G_z \cdot z$$

Itt G_z az ún. gradiens amplitúdó, a mágneses tér nagyságának hely szerinti deriváltja (mT/m).

Ekkor a precessziós frekvencia szintén helyfüggő, lineárisan:

$$\omega(z) = \omega_0 + \gamma \cdot G_z \cdot z$$

Ha megengedjük, hogy a gradiens amplitúdó az időtől is függjön (kapcsolgathatjuk a gradienst), akkor a precessziós frekvencia is időfüggő lesz:

$$\omega(z, t) = \omega_0 + \gamma \cdot G_z(t) \cdot z$$

Képalkotási szemléletmód: k-tér

$$\omega(z, t) = \omega_0 + \gamma \cdot G_z(t) \cdot z$$

A forgó koordináta rendszerben történő leírás (megfelelő, éppen ω_0 körfrekvenciájú referencia momentumot választva) azt jelenti, hogy ebben a rendszerben a momentumok precessziós frekvenciája:

$$\omega(z, t) = \gamma \cdot G_z(t) \cdot z$$

Adott „z” helyen lévő momentum „t” időpillanatbeli fázisa nem más, mint a körfrekvencia időintegrálja, ha feltesszük, hogy t=0-ban minden momentum fázisa 0 volt, azaz t=0-ban minden momentum az x tengely irányába mutatott.

$$\varphi(z, t) = \int_0^t \omega(z, t') dt' = z \cdot \gamma \cdot \int_0^t G_z(t') dt'$$

Képalkotási szemléletmód: k-tér

$$\varphi(z, t) = \int_0^t \omega(z, t') dt' = z \cdot \gamma \cdot \int_0^t G_z(t') dt'$$

Vezessük be a k_z térfrekvencia változót, mint a gradiens amplitúdójának idő szerint integráljával arányos mennyiséget:

$$k_z = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_z(t') dt'$$

Ezt a fenti egyenletbe helyettesítve a „z” helyen lévő momentum fázisa a „t” időpillanatban:

$$\varphi(z, t) = 2\pi k_z z$$

Képkotási szemléletmód: k-tér

$$\varphi(z, t) = \int_0^t \omega(z, t') dt' = z \cdot \gamma \cdot \int_0^t G_z(t') dt' \quad k_z = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_z(t') dt' \quad \varphi(z, t) = 2\pi k_z z$$

A megkapott egyenleteket helyettesítsük be a jelünket leíró összefüggésbe, mely szerint a jel a momentumok fázishelyes összegével arányos:

$$S = \int \rho(z) e^{i\varphi(z, t)} dz = \int \rho(z) e^{i2\pi k_z z} dz = \mathcal{F}[\rho]$$

Azt kaptuk, hogy a mért jelünk, ha arra úgy tekintünk, mint a k_z térfrekvencia függvénye, a momentumok térbeli sűrűségének Fourier-transzformáltja.

Képkotási szemléletmód: k-tér

Több (2 ill. 3) dimenziós képkotás esetén hasonló összefüggés igaz. Ekkor definiáljuk a gradiens vektort, melynek komponensei az egyes gradiens terek amplitúdói:

$$B(\mathbf{r}, t) = B_0 + G_x(t) \cdot x + G_y(t) \cdot y + G_z(t) \cdot z = B_0 + \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{r}$$

$$\mathbf{G}(t) = \begin{pmatrix} G_x(t) \\ G_y(t) \\ G_z(t) \end{pmatrix} \quad \mathbf{k}(t) = \begin{pmatrix} k_x(t) \\ k_y(t) \\ k_z(t) \end{pmatrix} = \int_0^t \mathbf{G}(t') dt'$$

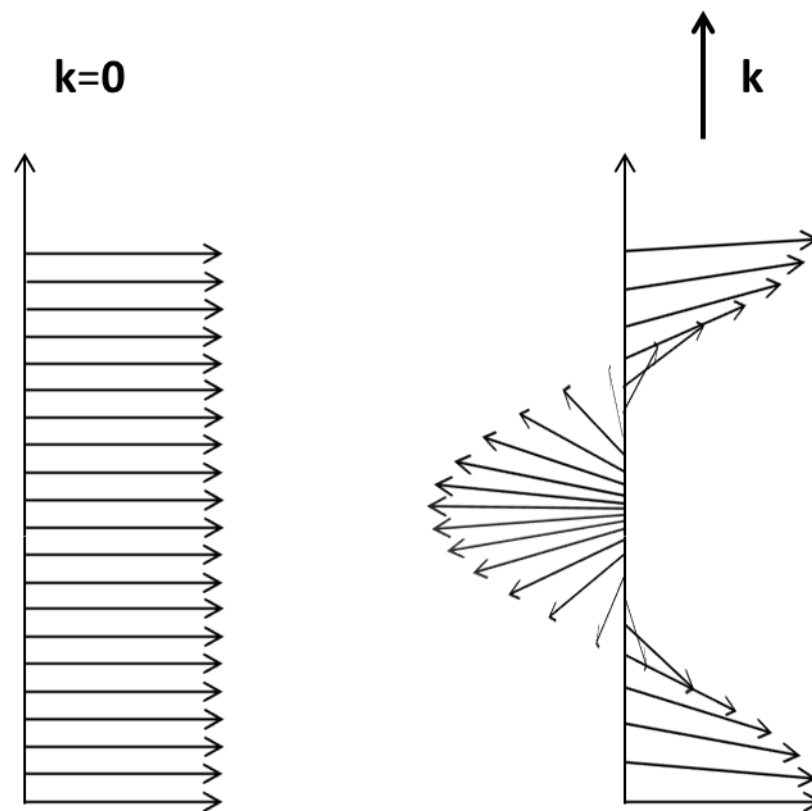
$$S = \int \rho(\mathbf{r}) e^{i2\pi(k_x x + k_y y + k_z z)} d^3 r = \int \rho(\mathbf{r}) e^{i2\pi \mathbf{k} \cdot \mathbf{r}} d^3 r = \mathcal{F}[\rho]$$

Térfrekvencia szemléletes jelentése

Ha bekapcsolunk egy gradienst, az eredetileg együtt forgó spinek precessziós frekvenciája a térben lineárisan változik, így az idő múlásával relatív irányuk egyre jobban elcsavarodik, egy hélixet formázva.

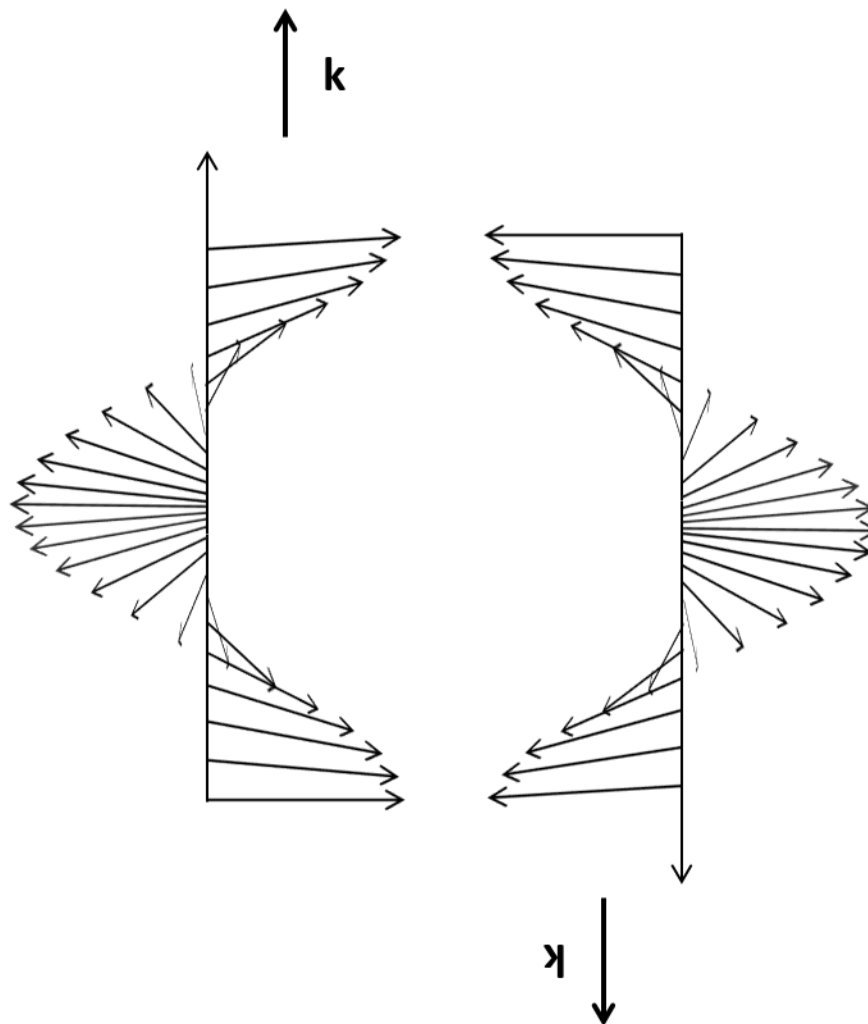
k abszolútértéke: a hélix menetszáma egységnyi térbeli intervallumban (avagy a spinek fázisának térbeli deriváltja)

k iránya: a hélix tengelyének iránya (úgy, hogy a hélix jobbra csavarodik) = a gradiens iránya



Térfrekvencia

A gyakorlatban sokat használt tény, hogy ha a hélixbe csavarodott momentumokat 180° -kal elforgatjuk, azaz alkalmazunk egy 180° -os RF pulzust, azzal a hélix csavarodási irányát megfordítjuk, azaz a $\mathbf{k}$ térfrekvencia-vektor előjelet vált, a $\mathbf{k}$ -térbeli pozícióinkat megtükrözzük a $\mathbf{k} = \mathbf{0}$ pontra.



Képkotási szemléletmód: k-tér

A mért jelünkre tekinthetünk úgy, mint a spinsűrűségnek (a képnek) térbeli Fourier-transzformáltjára.

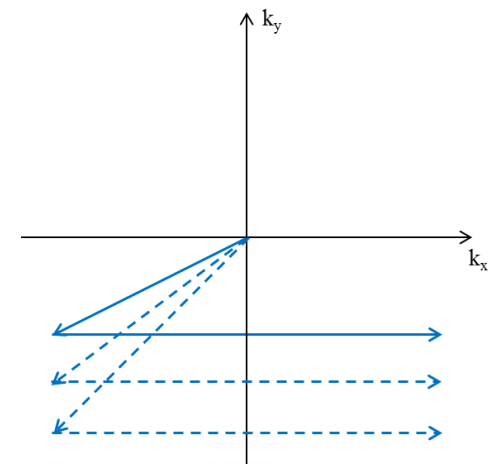
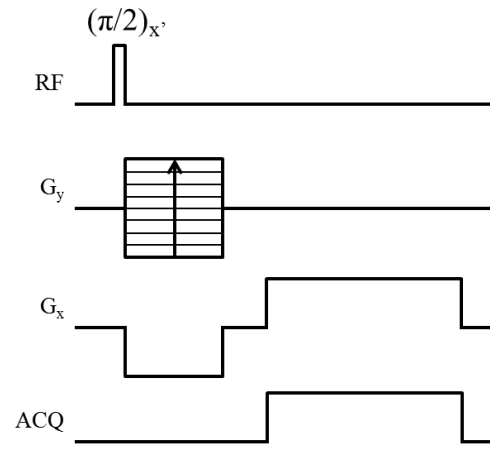
Ebből adódóan az MRI mérésre gondolhatunk úgy, mint a Fourier-térnek, a leendő kép Fourier-transzformáltjának az adatokkal való feltöltésére.

A különböző MRI mérési eljárások (ún. pulzusszekvenciák vagy röviden szekvenciák) lényegében abban térnek el, hogy milyen útvonalon és milyen gerjesztések segítségével járjuk be és töltjük fel adatokkal a Fourier-teret.

Fontosabb pulzusszekvenciák

• Gradiens Echo (GRE):

- Gerjesztés, majd bipoláris gradiens
- Nincs 180° -os (refókuszáló) pulzus, $T2^*$ lecsengés alatt mintavételezzük a jelet
- TE a gerjesztés és a $k = 0$ pont felvétele között eltelt idő, nagyon rövid lehet (néhány ms)

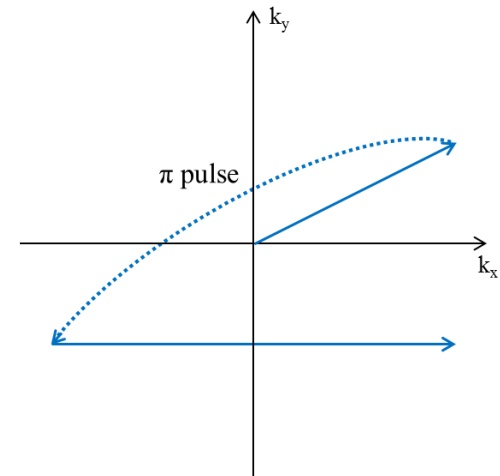
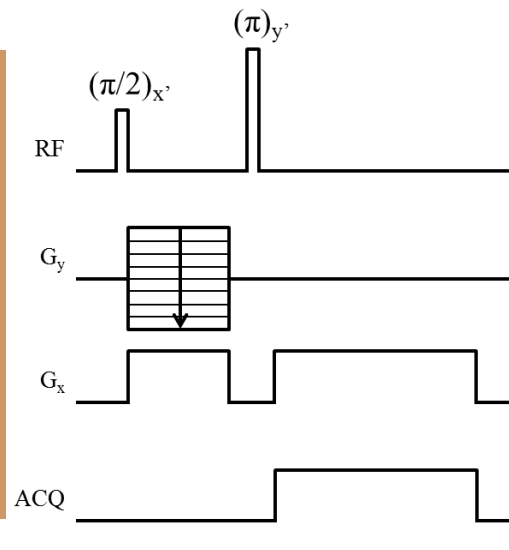
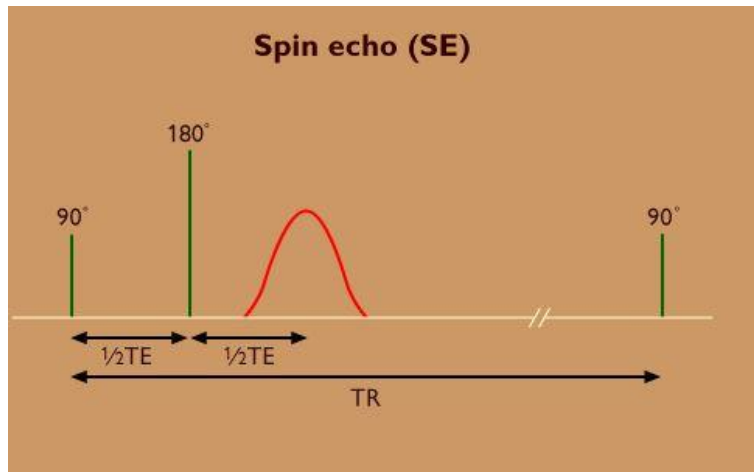


• Fast Low Angle Shot (FLASH):

- Gyorsan egymás után ismételt gradiens echo szekvenciák, alacsony gerjesztési szöggel ($<15^\circ$)
- Rendkívül rövid TR lehetséges (néhány ms), így erős T1 kontraszt képezhető.

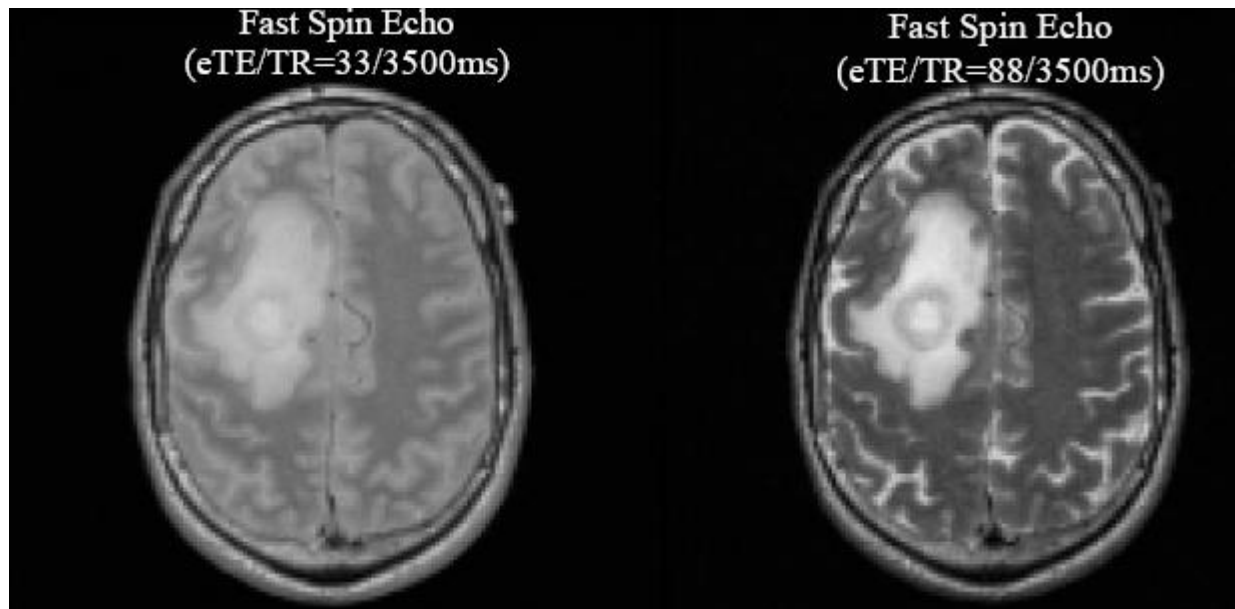
• Spin Echo (SE):

- Klinikumban gyakori szekvencia
- 90° -os RF pulzus a gerjesztéshez, és egy 180° -os pulzus a refókuszáláshoz (a spin echo keltéséhez)
- Tipikus paraméterek: TR és TE. Általában a spin echo maximuma és a $k_x = 0$ pont felvétele egybeesik, így a spin echohoz tartozó TE és a kiolvasási TE egybeesik, egy TE-ről beszélünk



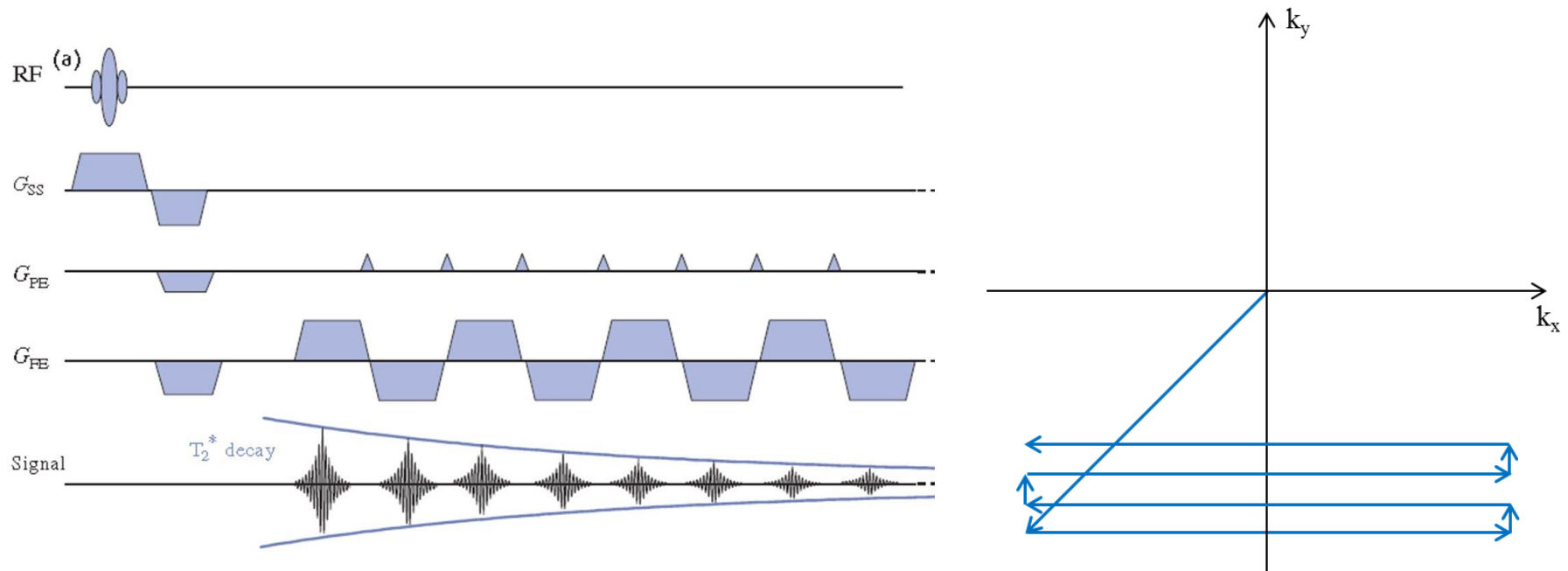
- Fast Spin Echo (FSE):

- Sok 180° -os pulzus (és így sok spin echo, echo train) egy gerjesztés után, minden echoban másik k -sort olvasunk ki. Jóval gyorsabb, mint a hagyományos spin echo
- Leginkább T2 súlyozott képekre, zsír és víz fényes a képeken
- TE minden echora különböző, effektív TE-hez: a $k=0$ felvételének ideje. (a kontrasztot elsősorban az alacsony térfrekvenciás komponensek határozzák meg, azaz a $k=0$ környéke)

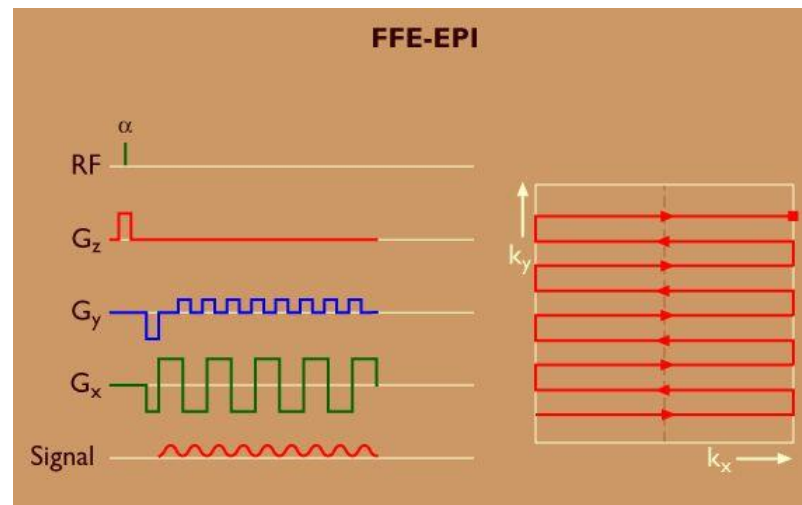
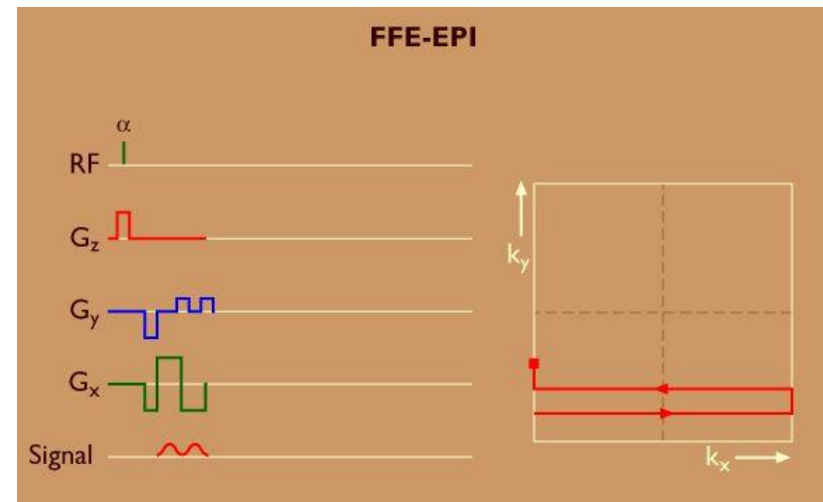
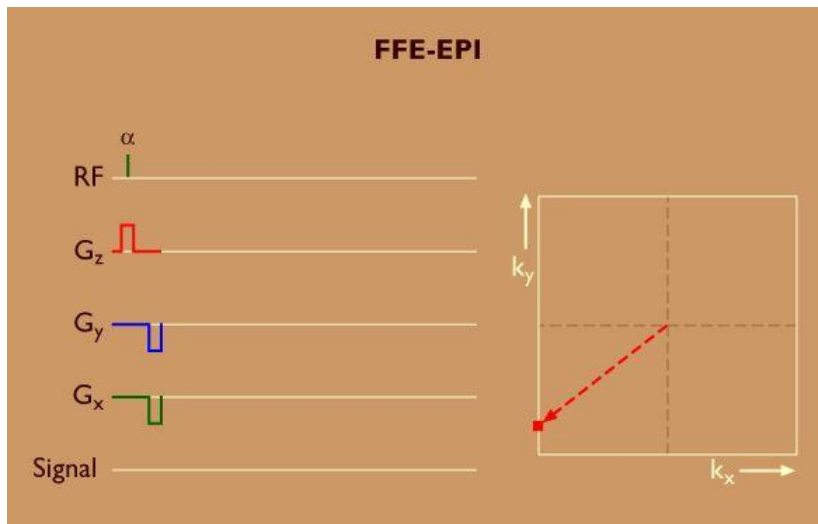


- Echo Planar Imaging (EPI):

- Leginkább funkcionális vizsgálatoknál, ill. diffúzió vagy perfúzió mérésénél használt
- Egyetlen gerjesztés után a teljes 2D k -teret mintavételezzük, egyetlen TR alatt mérjük meg a teljes szeletet, 20-100 ms alatt.
- TE a gerjesztés és a $\mathbf{k} = 0$ pont felvétele között eltelt idő.



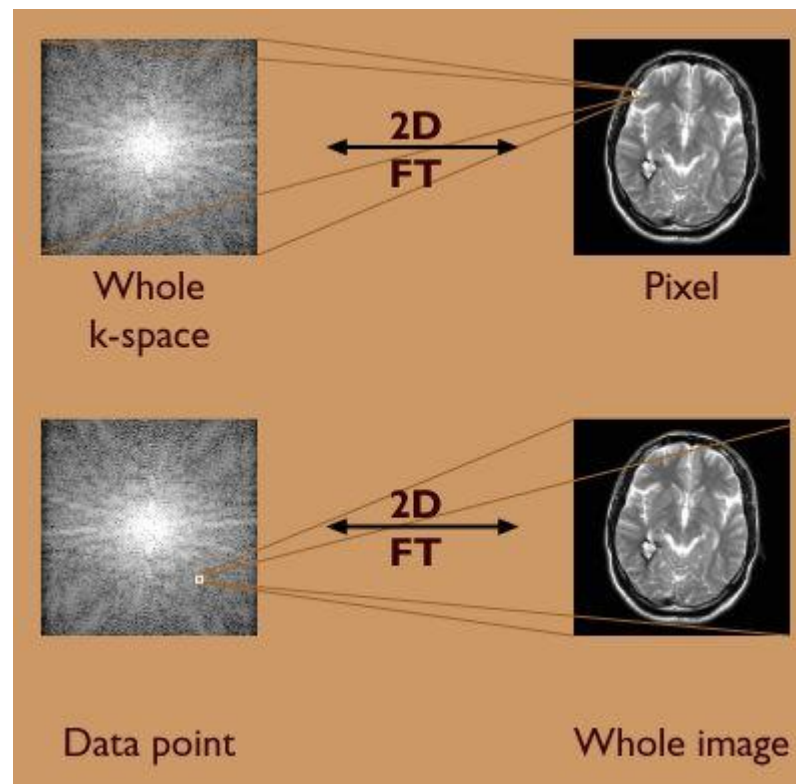
EPI



Rekonstrukció: inverz FT

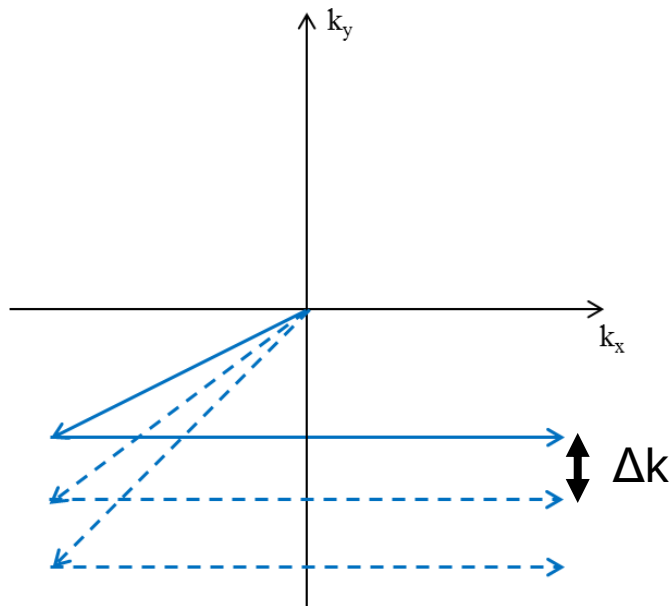
A k-tér pontjainak felvétele után
rekonstrukció: inverz Fourier transzformáció
Szkenneren automatikusan megtörténik, de
manuálisan is elvégezhető.

Digitális FT lassú: N adatpont, $\sim N^2$ művelet
Fast Fourier Transform: gyors, $\sim N \log(N)$
művelet, akkor hatékony, ha N kettő
hatványa, ezért a legtöbb kép szélessége és
magassága pixelben 2 hatványa (64, 128,
256, 512)



Átlapolás fáziskódoló irányban

A mérés során a k -teret valójában diszkrét pontokban mérjük, ez a rekonstrukcióra hatással van. Első körben közelíthetjük úgy, hogy az egyes k -sorokat kiolvasó irányban folytonosan vesszük fel, a k -sorok között azonban „rés” van, fáziskódoló irányban diszkrétén mintavételezzük a k -teret.



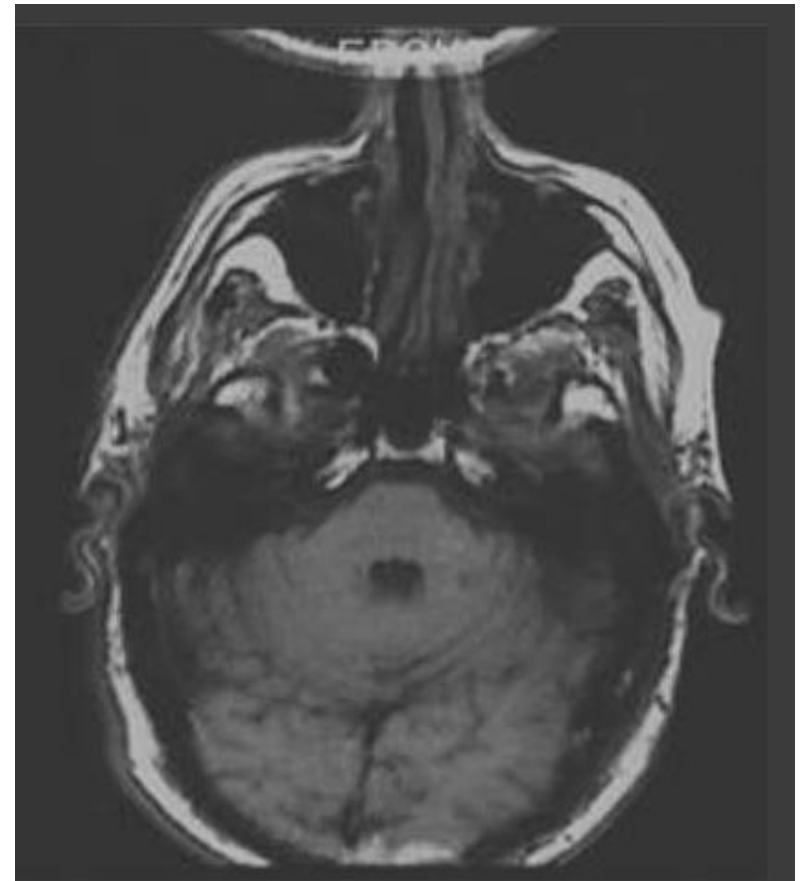
A szkenneren beállított fáziskódoló irányú látómező (FOV) és a k -sorok közti távolság közötti összefüggés:

$$FOV = \frac{1}{\Delta k}$$

Átlapolás fáziskódoló irányban

A fáziskódoló irányú diszkrét mintavételezés miatt, ha a páciens PE irányban „kilóg” a látómezőből, akkor ez a kilógó rész nem egyszerűen levágódik a képről (ahogy ez kiolvasó irányban történik), hanem az egyik irányban túllógó rész a másik oldalon megjelenik a képen!

Ezt a jelenséget átlapolásnak (aliasing, wrap-around) nevezzük.

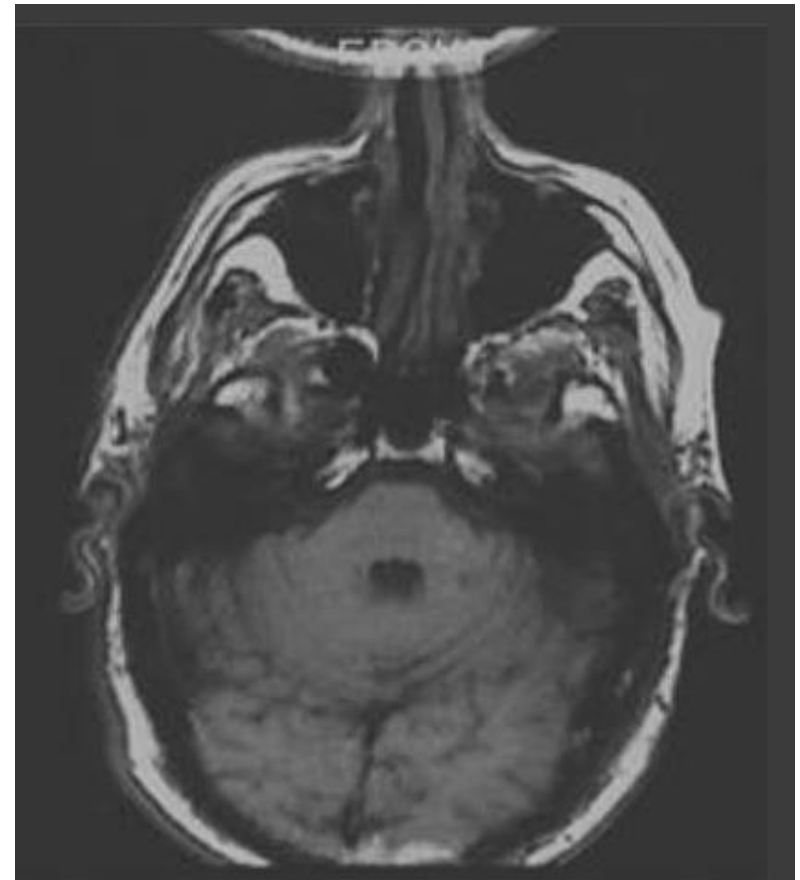


Átlapolás fáziskódoló irányban

Probléma: ha a kilógó terület olyan helyre lapol át, ahol amúgy is szöveg van, akkor ezekben a voxelekben az „eredeti” és az „átlapolódo” szövet jelének összegét látjuk.

Túl nagy fáziskódoló FOV viszont hosszabbítja a mérést (kisebb Δk , több k-sor, hosszabb mérés).

Általában javasolt: a minimálisan szükséges fáziskódoló FOV használata.



Képalkotási hibák

MRI artefaktok

Az MRI képalkotás sosem tökéletes. Hibákra példa:

- B_0 tér inhomogén (magától is, és a test miatt is)
- Gradiens tér nem lineáris (mágneses tér nem lineárisan változik helyvel. Maxwell-egyenletek tiltják a tökéletes gradienst)
- Gradiens bekapcsolásakor örvényáramok lépnek fel, ezek plusz mágneses teret hoznak létre
- RF tér térben nem homogén (tökéletlen gerjesztő RF tekercs)
- Képalkotás közben a beteg elmozdul
 - Valamely részét akarva/akaratlanul mozdítja
 - Fiziológiai mozgás: Szívverés, légzés, nyelés

Ezek a hibák a képeken torzítást vagy műtermékeket (artefaktokat) okozhatnak.

MRI artefaktok – Gradiens nemlinearitás

Fizikai jelenség:

A gradiens tekercs mágneses tere nem lineárisan függ a helytől (az adott pontban, tipikusan az izocentertől távol)

Ok:

Tökéletlen gradiens tekercsek, mágnesség fizikai törvényei

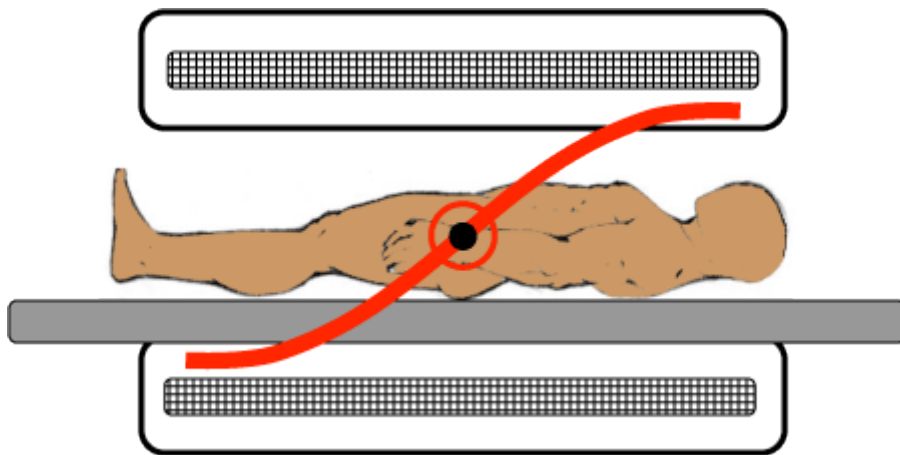
Képhiba:

A térbeli lokalizáció a térben lineárisan változó mágneses téren alapul, ha ez nem teljesül, az geometriai torzításhoz vezet

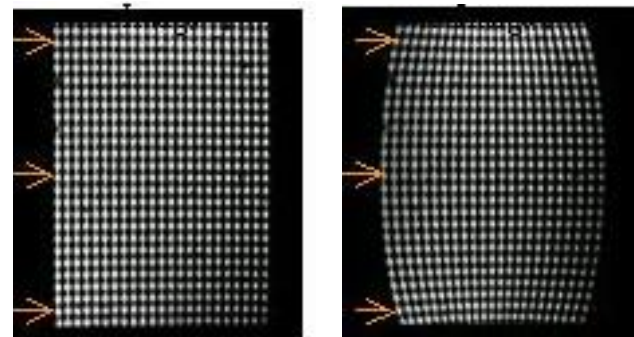
Jellemzők:

Pácienstől és vizsgált testrésztől független, izocentertől való távolságtól és szeletiránytól függ (csak a képalkotás geometriai pozíciójától)

MRI artefaktok – Gradiens nemlinearitás



Gradiens tér valódi helyfüggése



Valódi geometria és torzított kép

MRI artefaktok – Gradiens nemlinearitás

Gradiens tekercsek mágneses terének valódi helyfüggése ismert (a gyártó számára), általában van beépített korrekció

Ha fontos a pontos geometriai hűség (pl. sugárterápia, sebészet), akkor célszerű a rendszeres QA protokollba beépíteni a gradiens nemlinearitás ellenőrzését (időben állandó-e)

MRI artefaktok – B_0 inhomogenitás

Fizikai jelenség:

Az alap B_0 mágneses tér nem homogén, nagysága kismértékben függ a helytől.

Ok:

A tér önmagában is inhomogén, + a test szöveteinek szuszceptibilitása eltérő, a test további inhomogenitást eredményez

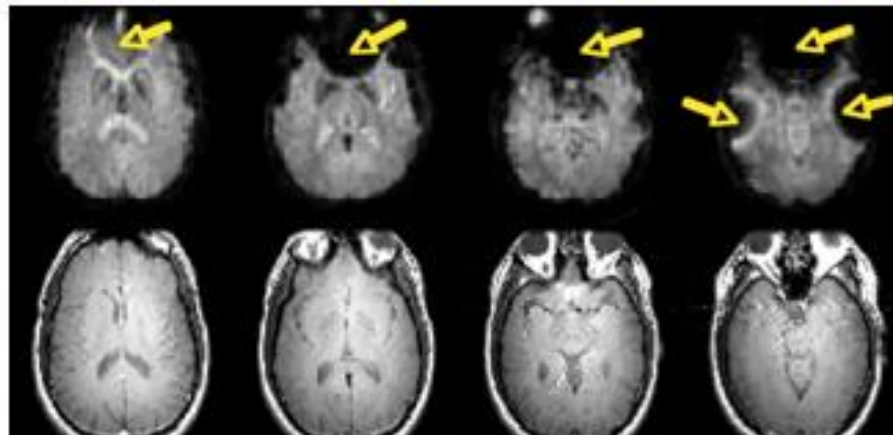
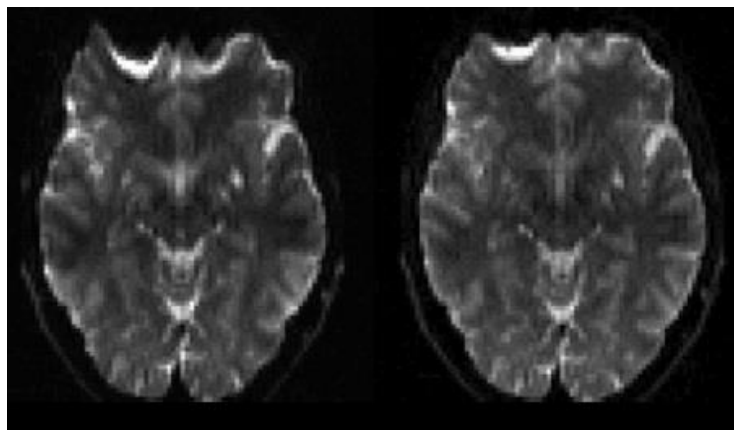
Képhiba:

Jelkiesés (dropout) és geometriai torzítás az inhomogén régiókban

Jellemzők:

Erősen függ a páciensről, a vizsgált testrészről és a mérési paraméterektől is.

MRI artefaktok – B_0 inhomogenitás



Jelkiesés és torzítás a tér inhomogenitása miatt. Főleg a levegő-szövet határok közelében jelentős, pl. anterior agyterületeken a homloküreg mellett, illetve oldalt a dobüreg közelében.

MRI artefaktok – B_0 inhomogenitás

- Erősen páciensfüggő, így a szkenneren beépített hatékony korrekció nincs
- Leginkább szövet-levegő határokon, és fém implantátumok közelében jelentős
- Felfogható úgy, mint lokális $T2^*$ csökkenés
- Elsősorban gradiens echo szekvenciáknál, különösen EPI-nél jelentkezik, minél hosszabb a gerjesztés utáni kiolvasás annál jelentősebb. Függ a k-tér bejárás útvonalától is. Spin echo szekvenciáknál alig jelenik meg.

MRI artefaktok – Örvényáramok

Fizikai jelenség:

A gradiens tekercsek be- és kikapcsolásakor a gyorsan változó mágneses térfeszültséget, és így áramot indukál a környező fémekben. Ezen örvényáramok által keltett mágneses tér hozzáadódik a meglévőkhöz

Ok:

Elektromágneses indukció létezése, gradiens tekercsek nemnulla induktivitása

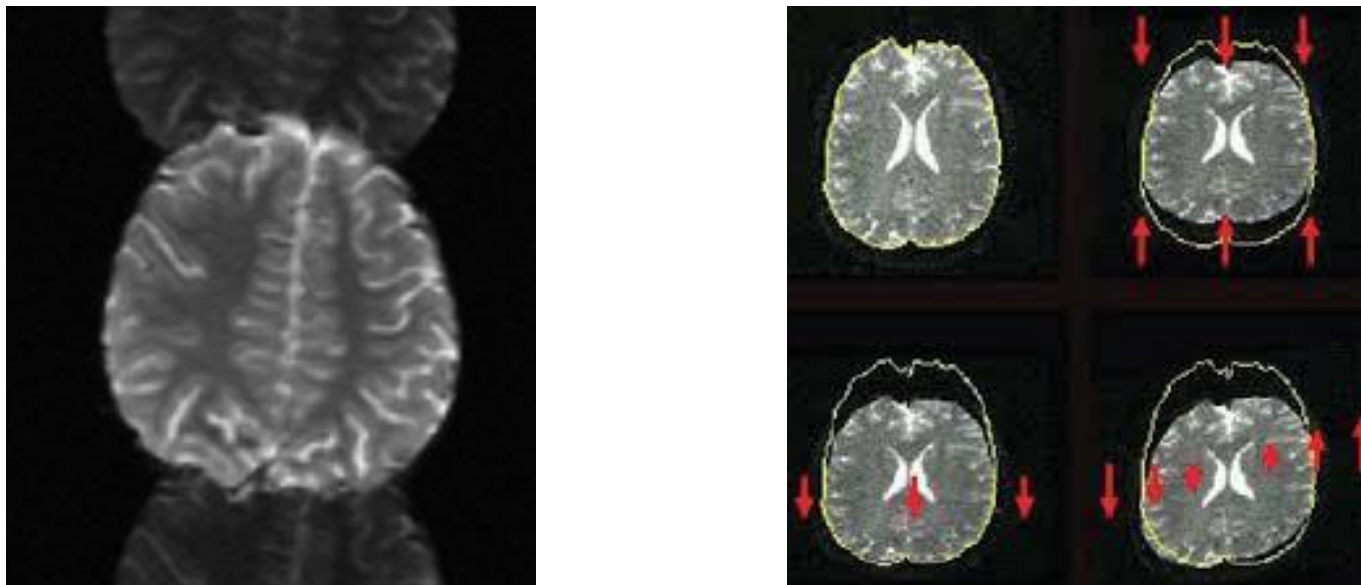
Képhiba:

Geometriai torzítás, zaj, szellemképek

Jellemzők:

Erősen függ a mérési eljárástól, EPI és diffúziós méréseknél jelentős

MRI artefaktok – Örvényáramok



Szellemkép (ún. Nyquist ghost) és geometriai torzítás
örvényáramok hatására, EPI képeken. Az előbbit okozhatja a
gradiensek időzítési hibája is

MRI artefaktok – Örvényáramok

- Leginkább a gyors, egy gerjesztés után több k-sort kiolvasó méréseknél jelentős, pl. EPI
- Nagy és gyorsan kapcsolt gradiensek esetében erős, pl. diffúziós mérések (amik tipikusan EPI-vel történnek, plusz probléma)
- A magában a gradiens tekercsben indukált feszültséget a gyártó próbálja korrigálni: olyan jelformát kap a tekercs, hogy az örvényáramokkal együtt valósuljon meg a kívánt áramerősség-idő függvény. Ez tipikusan túllövést jelent.

MRI artefaktok – RF (B1) inhomogenitás

Fizikai jelenség:

A gerjesztő tekercs által létrehozott RF tér amplitúdója helyfüggő, így a gerjesztési szög is az

Ok:

Tökéletlen RF tekercs, nagyobb térerősségen (pl. 7 T) az elektromágnesség törvényei

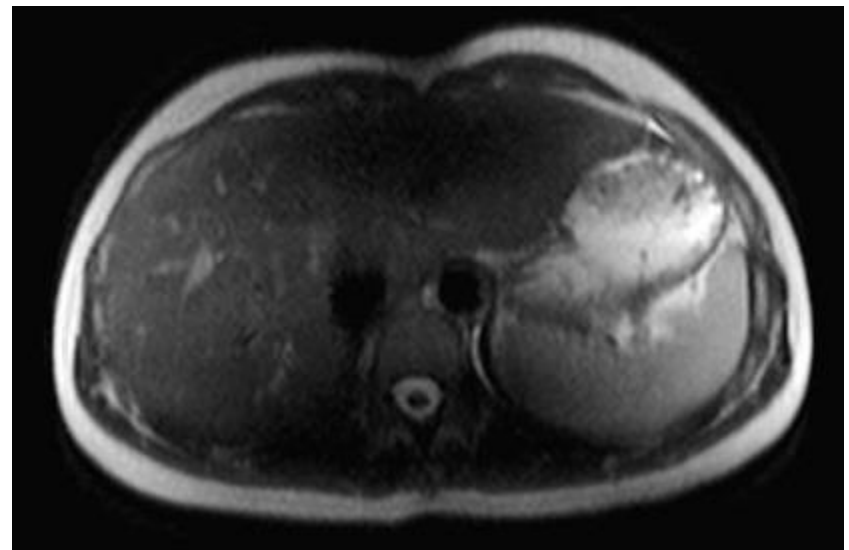
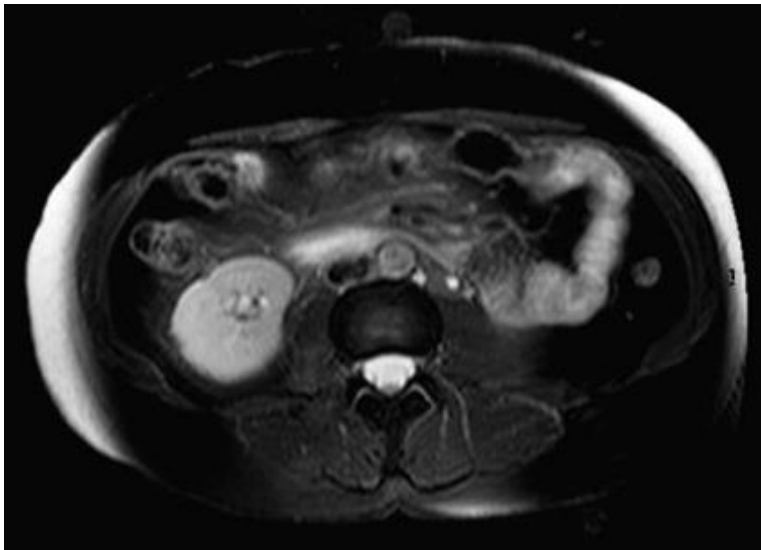
Képhiba:

Térbeli intenzitásváltozás a képen, változó kontraszt

Jellemzők:

Soklövéses szekvenciáknál és főleg spin echonál jelentős, pl. Turbo Spin Echo

MRI artefaktok – RF (B1) inhomogenitás



MRI artefaktok – RF (B_1) inhomogenitás

- Leginkább a gyorsan egymás után sok és nagy szögű RF pulzust használó szekvenciáknál jelentkezik, mint a Turbo Spin Echo
- Növekvő B_0 térrel egyre nagyobb probléma, 7 T és afölött az egyik legnagyobb gond a képalkotásban
- Nincs gyári, beépített korrekció
- Haladó korrekciók léteznek, klinikában még nem elterjedt

MRI artefaktok – páciens mozgása

Fizikai jelenség:

A páciens a k-tér felvétele közben megmozdul, így a k-tér nem koherens, egyes részei különböző elmozdulásokhoz tartoznak

Ok:

Akaratlan mozgás, páciens fáradtsága, információhiány (nem tudja, hogy nem szabad mozogni), fiziológiai mozgások (szívverés, légzés)

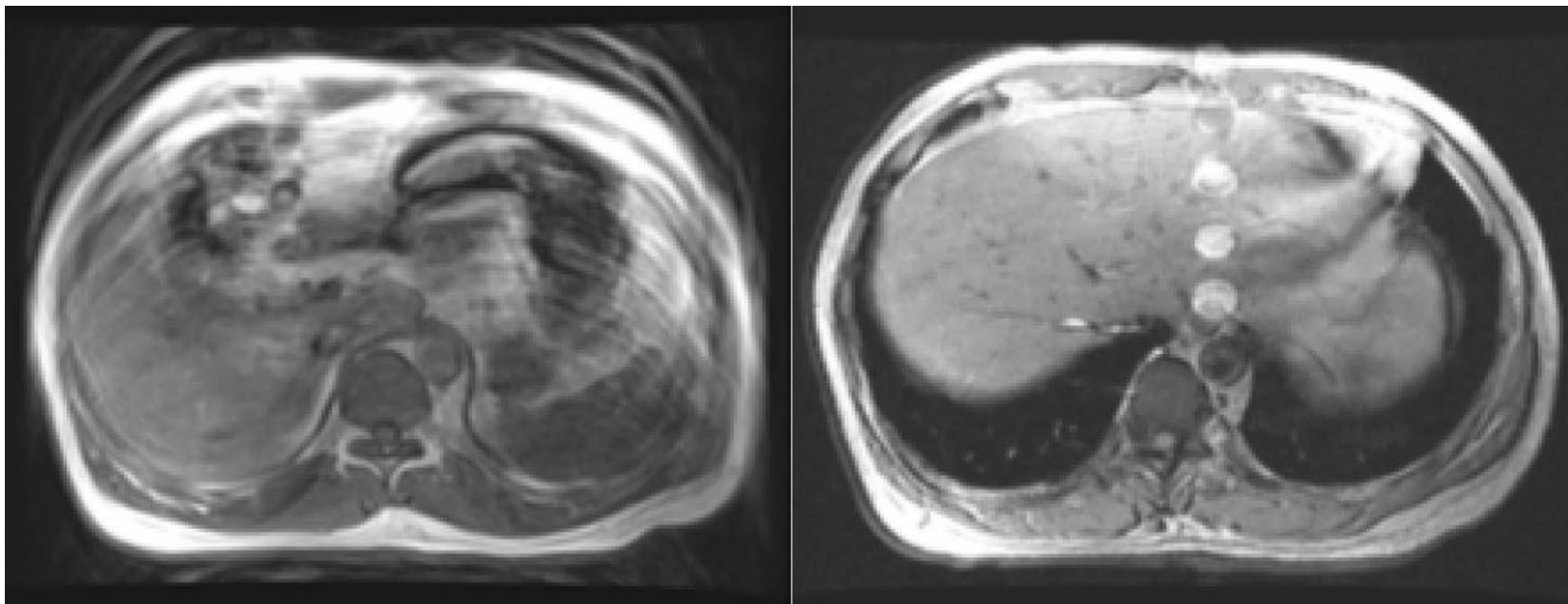
Képhiba:

Szellemképek (fáziskódoló irányban), elmosódás

Jellemző:

Szekvenciafüggő, minél tovább tart felvenni a k-teret, annál jelentősebb

MRI artefaktok – páciens mozgása



MRI artefaktok – páciens mozgása

- Célszerű jól informálni a páciens, hogy egyáltalán ne mozogjon (egyik testrészét se mozdítsa, két vizsgálat között sem)
- Dinamikus vizsgálat esetén akkor is probléma, ha az egyes képek jók, de közöttük elmozdul a beteg (pl. fMRI-ben), ez valamelyest utólag korrigálható, bizonyos határokig
- Fiziológiai jelek monitorozása és feldolgozáskori figyelembe vétele segíthet (pl. légzés, pulzus, EKG)
- Célszerű úgy választani a PE irányt, hogy a fiziológiai mozgások artefaktjai kisebbek legyenek (pl. axiális agyi szeletek esetén AP legyen a fáziskódolás, ne LR).



**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

****Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben**

*****A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.**



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infovonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



BIOMEDICAL IMAGING

(Orvosbiológiai képalkotás)

MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) – Advanced Imaging

(Mágneses Rezonancia Képalkotás (MRI) – Haladó képalkotás)

ÁDÁM KETTINGER

Gyorsítási eljárások

Miért akarunk minél gyorsabb képalkotást?

- Gyorsabb diagnosztika, időegység alatt több beteg
- Túl hosszú vizsgálatok elérhetővé tétele (max. ~1 óra mozdulatlanság)
- Képalkotási hibák csökkentése
 - Rövidebb kiolvasás – kevesebb artefakt
 - Rövidebb kiolvasás – betegmozgás esélye kisebb
- fMRI
 - Gyorsabb felvétel, nagyobb időbeli felbontás
 - Jobb statisztika
 - Fiziológiai artefaktok jobban kiszűrhetőek (szívverés)

1. Partial Fourier Imaging

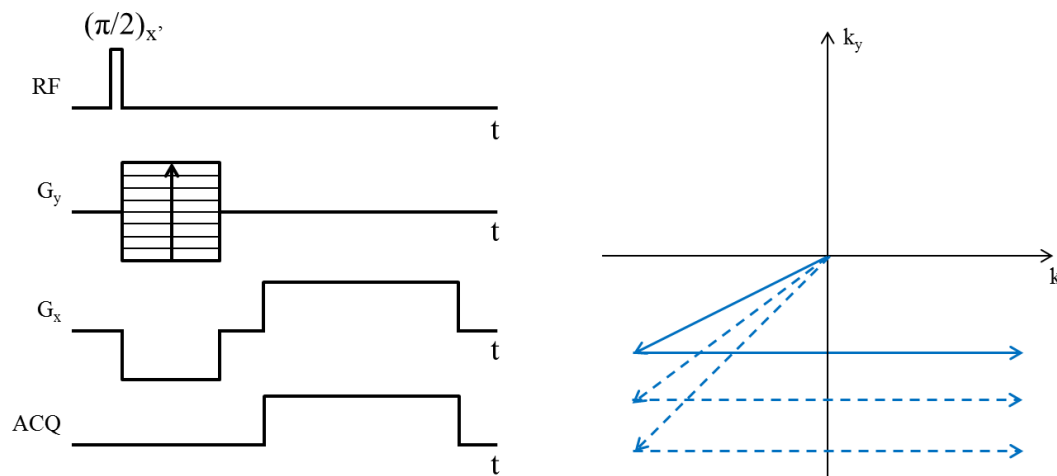
Emlékeztető: k-tér

A mért jelünkre tekinthetünk úgy, mint a spinsűrűségnek (a képnek) térbeli Fourier-transzformáltjára.

Ebből adódóan az MRI mérésre gondolhatunk úgy, mint a Fourier-térnek, a leendő kép Fourier-transzformáltjának az adatokkal való feltöltésére.

A különböző MRI mérési eljárások (ún. pulzusszekvenciák vagy röviden szekvenciák) lényegében abban térnek el, hogy milyen útvonalon és milyen gerjesztések segítségével járjuk be és töltjük fel adatokkal a Fourier-teret.

Emlékeztető: pulzusszekvenciák



Példa: Gradiens Echo (GRE):

- Gerjesztés, majd bipoláris gradiens
- Nincs 180° -os (refókuszáló) pulzus, $T2^*$ lecsengés alatt mintavételezzük a jelet
- TE a gerjesztés és a $k = 0$ pont felvétele között eltelt idő, nagyon rövid lehet (néhány ms)
- soronként vesszük fel a k -teret

Partial Fourier Imaging

Hagyományos képalkotás: felveszünk minden k -sort, majd a képet inverz Fourier-transzformáljuk

Eredmény: komplex kép (mágnesezettség fázisa helyfüggő), általában az abszolútérték érdekel minket

Partial Fourier feltevése:

- A képünk közel valós, azaz a mágnesezettség fázisa 0 (a momentumok $k=0$ -nál tényleg egy irányba állnak)
- Ez lényegében azt feltételezi, hogy az alaptér teljesen homogén, és a test szuszceptibilitása térben nem változik nagyon
- Spin echo szekvenciáknál, alacsony TE és rövid kiolvasás esetén jól teljesül

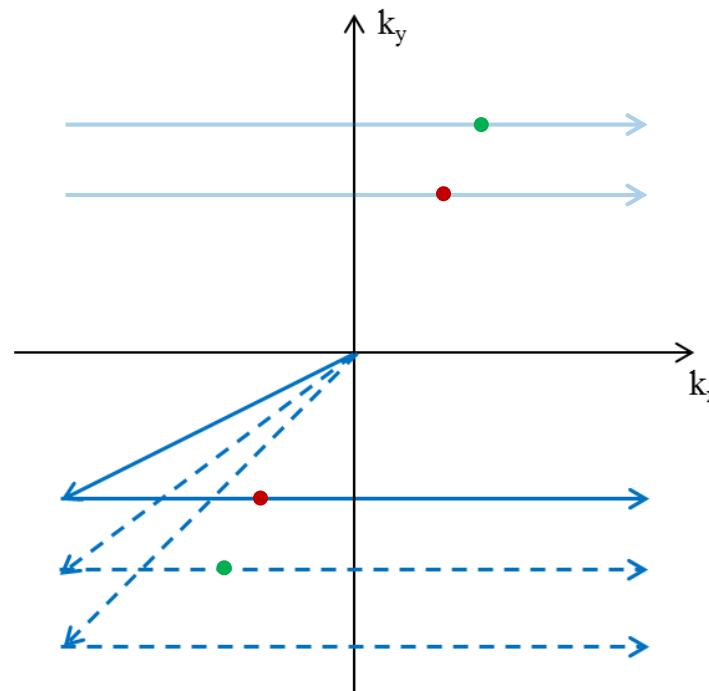
Partial Fourier Imaging

Fourier-transzformáció szimmetriája: valós függvény Fourier-transzformáltja konjugált szimmetrikus.

$$S(\mathbf{k}) = \mathcal{F}\{\rho(\mathbf{r})\}$$

$$\rho(\mathbf{r}) \in \mathbb{R} \rightarrow S(-\mathbf{k}) = S^*(\mathbf{k})$$

Valós kép esetén tehát elvben elég a k -tér egyik felét felvenni, a másik a konjugáltja lesz.



Partial Fourier Imaging

A gyakorlatban valamivel több, mint a k-tér felét veszik fel, pl. a k-sorok 6/8 részét, a többit számolják konjugált szimmetria alapján

Előnyök:

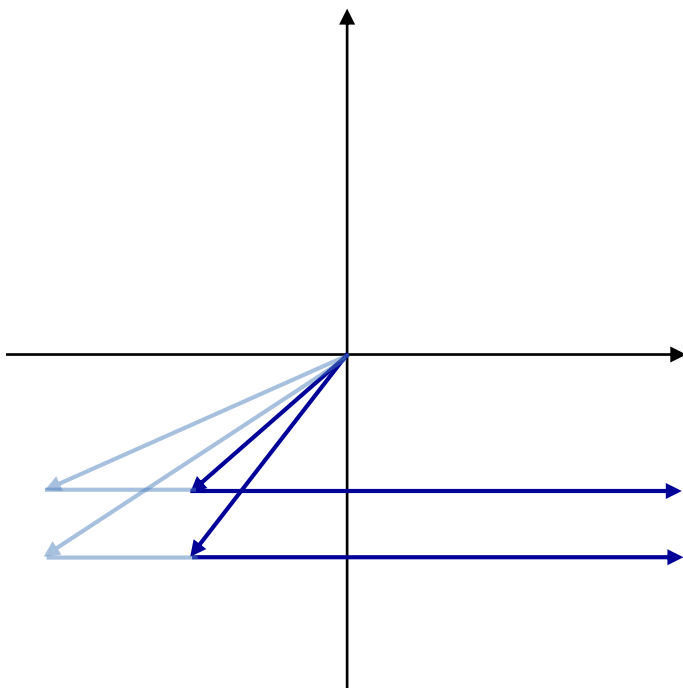
- rövidebb képalkotás, a kihagyott sorokkal arányosan rövidül.
 - Többlövéses szekvenciánál a mérés összes ideje csökken
 - Egylövéses szekvenciánál (pl. EPI) az TE csökkenthető és a kiolvasás rövidíthető (kevesebb B0 inhomogenitási artefakt)

Hátrányok:

- Ha a kép valósága nem teljesül, hibás lesz az eredmény
- SNR csökken: ha a k-tér p -szeresét vesszük fel ($p < 1$), akkor a jel-zaj arány $\sqrt{p}$ -szeresére csökken.

Partial Fourier Imaging kiolvasó irányban

Ugyanezt az elvet alkalmazhatjuk kiolvasó irányban is, minden k-sornak csak az egyik felét vesszük fel:

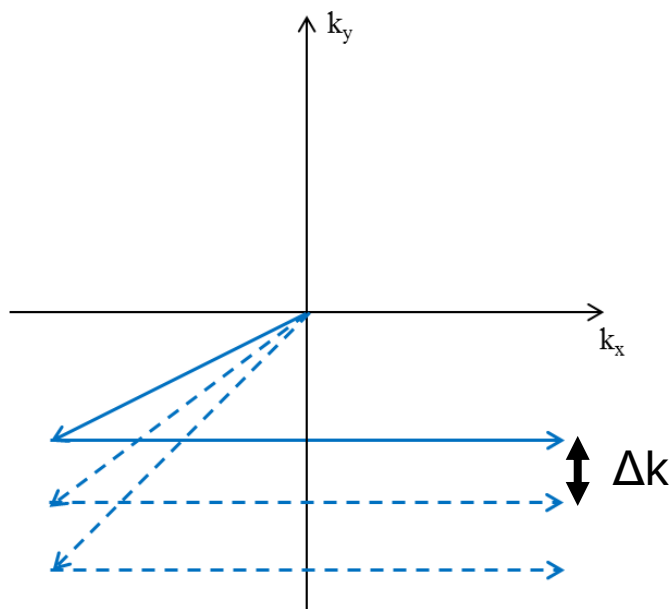


Ezáltal egy k-sor kiolvasása rövidebb ideig tart, illetve a többlövéses szekvenciák echo ideje csökkenthető.

1. Hagyományos Parallel Imaging (in-plane gyorsítás)

Emlékeztető: átlapolás fáziskódoló irányban

A mérés során a k -teret valójában diszkrét pontokban mérjük, ez a rekonstrukcióra hatással van. Első körben közelíthetjük úgy, hogy az egyes k -sorokat kiolvasó irányban folytonosan vesszük fel, a k -sorok között azonban „rés” van, fáziskódoló irányban diszkrétén mintavételezzük a k -teret.



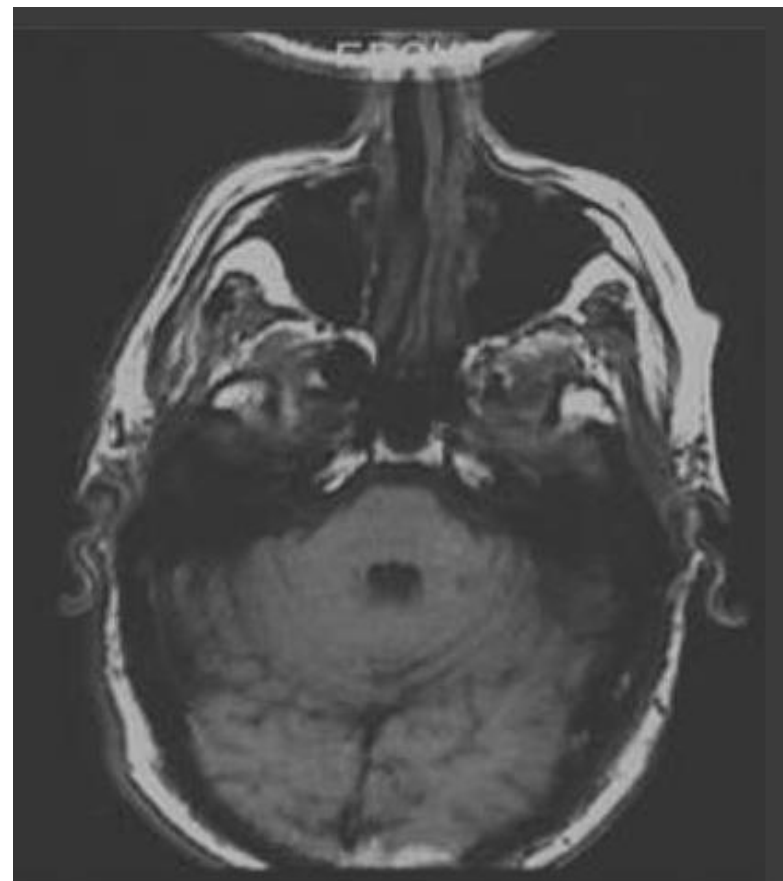
A szkenneren beállított fáziskódoló irányú látómező (FOV) és a k -sorok közti távolság közötti összefüggés:

$$FOV = \frac{1}{\Delta k}$$

Emlékeztető: átlapolás fáziskódoló irányban

A fáziskódoló irányú diszkrét mintavételezés miatt, ha a páciens PE irányban „kilóg” a látómezőből, akkor ez a kilógó rész nem egyszerűen levágódik a képről (ahogy ez kiolvasó irányban történik), hanem az egyik irányban túllógó rész a másik oldalon megjelenik a képen!

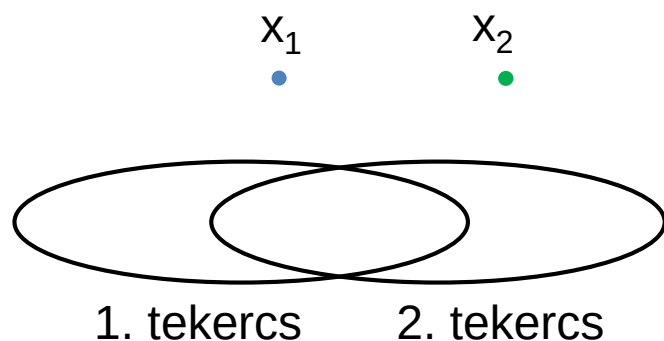
Ezt a jelenséget átlapolásnak (aliasing, wrap-around) nevezzük.



Hagyományos Parallel Imaging: SENSE

Alapvető feltétel: A mágnesezettséget nem csak egy, hanem több tekercssel mérjük. A tekercsek érzékenysége legyen helyfüggő, azaz ugyanakkora mágnesezettséget helytől függően, eltérő mértékben „látnak”.

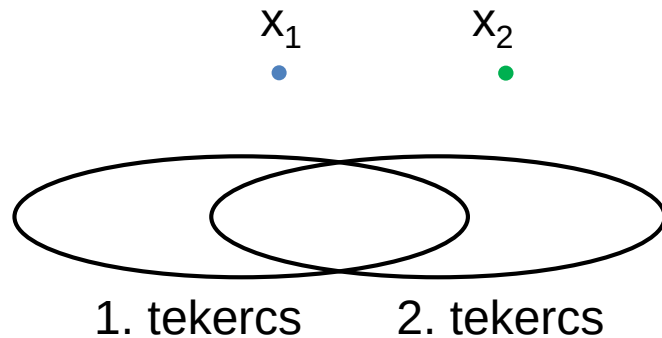
Ötlet: Vegyük fel ritkábban a k-sorokat, és az így létrejövő átlapoló voxelek jelét számoljuk ki a több mérőtekercssel! Például ha minden második k-sort vesszük fel, akkor a látómező feleződik, és két voxel mindig átlapol.



Átlapoló voxelek x_1 és x_2 helyeken, értékük ρ_1 és ρ_2 , ezeket keressük.

- 1. Tekercs érzékenysége az x_1 helyen: C_{11}
- 1. Tekercs érzékenysége az x_2 helyen: C_{12}
- 2. Tekercs érzékenysége az x_1 helyen: C_{21}
- 2. Tekercs érzékenysége az x_2 helyen: C_{22}

Hagyományos Parallel Imaging: SENSE



Átlapoló voxelek x_1 és x_2 helyeken.

- 1. Tekercs érzékenysége az x_1 helyen: C_{11}
- 1. Tekercs érzékenysége az x_2 helyen: C_{12}
- 2. Tekercs érzékenysége az x_1 helyen: C_{21}
- 2. Tekercs érzékenysége az x_2 helyen: C_{22}

Mindkét tekercs az átlapoló voxelek összegét látja, az ottani érzékenységprofiljával súlyozva:

$$1. \text{ Tekercs jele: } S_1 = C_{11}\rho_1 + C_{12}\rho_2, \quad 2. \text{ tekercs jele: } S_2 = C_{21}\rho_1 + C_{22}\rho_2$$

Hagyományos Parallel Imaging: SENSE

A tekercsek jeleit és a keresett voxelértékeket vektorba rendezve az egyenletrendszer mátrixos alakba írható, ezt kell megoldani minden átlapoló voxelpárra (a mátrix is eltérő minden voxelre, hiszen a tekercsek érzékenysége helyfüggő):

$$\begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{12} \\ C_{21} & C_{22} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \rho_1 \\ \rho_2 \end{pmatrix}$$

Az átlapoló voxelek értékei a mátrix invertálásával megkaphatók, ebben a példában

$$\begin{pmatrix} \rho_1 \\ \rho_2 \end{pmatrix} = \frac{1}{C_{11}C_{22} - C_{12}C_{21}} \begin{pmatrix} C_{22} & -C_{12} \\ -C_{21} & C_{11} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \end{pmatrix}$$

Hagyományos Parallel Imaging: SENSE

A szétválogathatóság feltétele, hogy a mátrix minden átlapoló voxelcsoportra invertálható legyen. Ez lényegében azt jelenti, hogy a tekercsek érzékenységprofilja az átlapoló voxeleknél eltérő kell legyen.

Az előző példa általánosítható több átlapoló voxelre is, ennek jellemzésére szolgál az R gyorsítási faktor (k -sorok közti távolságot hányszorosra növeljük, azaz hányadrészt csökkentsük a fáziskódoló irányú látómezőt).

Elméleti határ: $R \leq \text{Tekercsek száma}$.

A gyakorlatban ennél szinte mindig kisebb a maximális alkalmazott gyorsítás, azaz a mátrix általában nem négyzetes. Ebben az esetben az egyenletrend túlhatározott, egzakt megoldása nincs, tipikusan a legkisebb négyzetek értelmében legjobb megoldást számolják (Moore-Penrose pseudoinverz)

Az eljárás neve Sensitivity Encoding (SENSE), utalva arra, hogy a térbeli információ kódolásához a tekercsek érzékenységét is felhasználjuk.

Hagyományos Parallel Imaging: SENSE

Előny: rövidebb képalkotás

- Egylövéses szekvenciák (pl. EPI) esetén rövidebb a kiolvasás, így rövidebb a minimális TE és kevesebb az inhomogenitás artefakt
- Többlövéses szekvenciák esetén a mérés teljes ideje lesz rövidebb.

Gondok: csökkenő jel/zaj arány

- R-szeres gyorsítás esetén az SNR eleve $\sqrt{R}$ -szeresére csökken
- Mivel az invertálandó mátrix nem diagonális, ezért az inverzió további zajerősítést visz be a rendszerbe. Az SNR így további helyfüggő csökkenést szenved, g-edrészére csökken (geometria-faktor, g-faktor). Ennek nagysága a tekercsek számán, érzékenységprofilján, a gyorsítás mértékén is irányán múlik.

További probléma: pontosan ismernünk kell a tekercsek érzékenységét, különben plusz zajt viszunk a rendszerbe. Az érzékenységprofil kissé függ a páciensről is, főleg nagy tereken, ezért azokat külön meg kell mérni (általában térben lassan változnak, ezért elég egy alacsony felbontású mérés)

Hagyományos Parallel Imaging: SENSE

A teljes, helyfüggő SNR változás tehát: $SNR_{SENSE} = \frac{SNR_0}{g\sqrt{R}}$

Ma fejre tipikus tekercsszám: 12-128

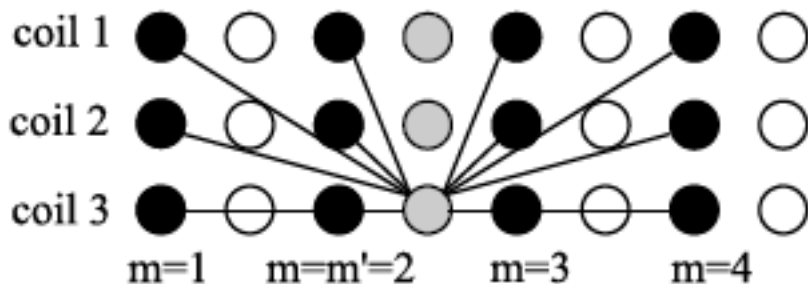
A tekercsek érzékenységprofilja ugyanakkor viszonylag lassan változik, ezért 8-nál nagyobb gyorsításokra a g-faktor nagyon megnő, értékelhetetlen lesz a kép. Tipikus gyorsítási értékek $R = 2, 4$.

Hagyományos Parallel Imaging: GRAPPA

Az in-plane gyorsítás alternatív megközelítése: a hiányzó k-sorok adatait már a k-térben számoljuk ki a megmért adatokból!

Alapötlet: a tekercsek hiányzó jeleit, amiket a gyorsítás miatt nem mértünk meg, számoljuk ki úgy, mint az összes tekercs k-térben közeli, ténylegesen megmért jeleinek lineáris kombinációját.

(GRAPPA: Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition)



Állítás: léteznek olyan, k-térbeli pozíciótól független kombinációs együtthatók, amikkel ezt elvégezve megkapjuk a helyes képet. Ezeket a kombinációkat előtte megkeressük, a $k=0$ környékét teljesen mintavételezzük és ott illesztjük őket.

Hagyományos Parallel Imaging: GRAPPA

Előnyök a SENSE-hez képest:

- Nem szükséges előtte megmérni az érzékenységprofilokat
- A gyorsítás lehet k-térben egyenetlen, tipikusan a $k=0$ környékét sűrűbben, a szélét ritkábban mintavételezzük.

Hátrányok a SENSE-hez képest:

- Nagy gyorsításoknál ($R > 4$) kevésbé stabil
- Ha a kombinációs együtthatókat rosszul illesztjük, az nem csak zajt visz be, hanem szellemképeket is

Megjegyzés: a GRAPPA is csak akkor működik jól, ha a SENSE-nél látott mátrix invertálható! A két módszer matematikai elve hasonló, csak a GRAPPA a k-térben dolgozik, míg a SENSE a valós térben.

2. Simultaneous Multislice Imaging / Multiband Imaging

Multiband Imaging

Alapötlet: nem szeleten belüli gyorsítás, hanem egyszerre több szelet felvétele, majd szétválogatás.

Az elv ugyanaz mint a SENSE-nél: Minden tekercs az összes szelet jelének az érzékenységekkel súlyozott összegét látja, az érzékenységi mátrix invertálásával szét tudjuk válogatni a szeleteket.

Elméleti határ: legfeljebb annyi szelet, ahány tekercs.

Gyakorlatban általában jóval kevesebb, általában nem több mint 8 szelet egyszerre.

Multiband Imaging

In-plane gyorsítástól eltérően, itt nem a minimális TE, vagy a kiolvasás rövidül, hanem a mérés teljes ideje, egylövéses (EPI) szekvenciáknál is.

Előnyök:

- Mérés ideje egylövéses szekvenciáknál is arányosan csökken (fMRI és diffúziós méréseknél a leghasznosabb)
- Mivel nagyobb gyorsítás több szelet egyszerre gerjesztét, így több mért jelet jelent, így az **SNR-ben nincs $\sqrt{R}$ -es osztás, csak a g-faktor csökkenti a jel-zaj arányt.**

Gondok:

- A fejtekercsek érzékenysége kevesebbet változik axiális irányban, így axiális agyi felvételek esetén (Multiband leggyakoribb alkalmazása) a g-faktorok elég nagyok lehetnek
- Egyszerre több szelet gerjesztése hardverigényes, sok szelet egyszerre gerjesztése máig nem tökéletesen megoldott, különösen nagy szögű gerjesztésre

Multiband Imaging alkalmazások

2012 óta rendkívül gyorsan terjed, bár már 1991 óta ismert technika

Legfontosabb alkalmazások:

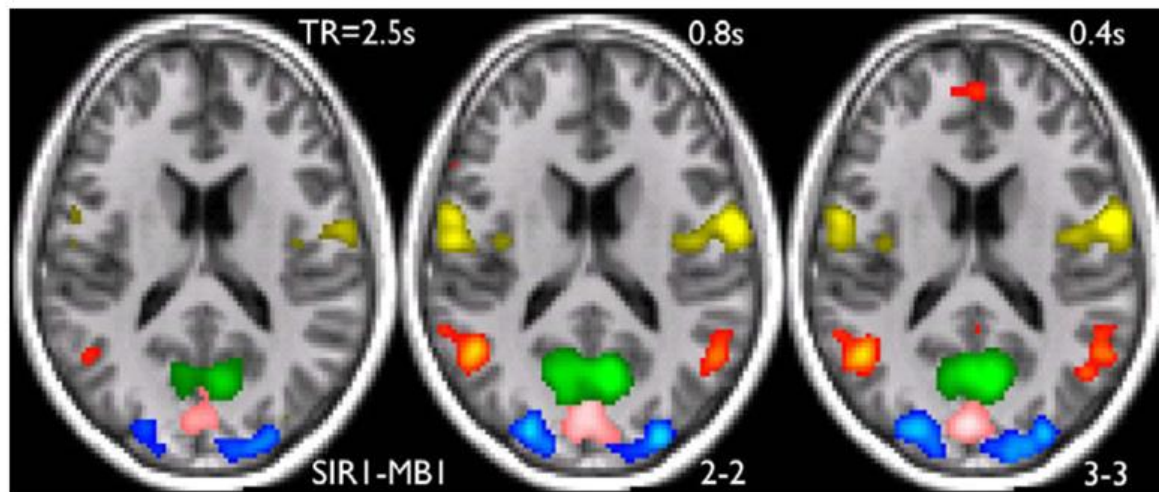
- Agyi funkcionális vizsgálatok (fMRI)
- Sok irányú, hosszú diffúziós mérések

Multiband fMRI

Legfontosabb előnyei a funkcionális méréseknél:

- R-szeres gyorsítás esetén a teljes agy felvételi ideje R-edrészére csökken. Ez a szokásos gyorsítási tényezők mellett a hagyományos 2-3 másodperces repetíciós időt helyett 4-500 ms-ra csökkentheti. Ha a g-faktor alacsonyan tartható, akkor az időfelbontás javulása jelentős SNR veszteség nélkül elérhető, hiszen nincs $\sqrt{R}$ csökkenés.
 - Funkcionális vizsgálatoknál a jobb időfelbontás jobb statisztikát jelent, különösen event-related paradigmáknál.
 - Ezzel már mintavételezhető a szívverés, így lehetőség van a szívverés problémáját jelentősen csökkenteni.
 - Nyugalmi állapotú mérésekből számolt funkcionális hálózatok könnyebben detektálhatóak.

MB fMRI – resting state funkcionális hálózatok



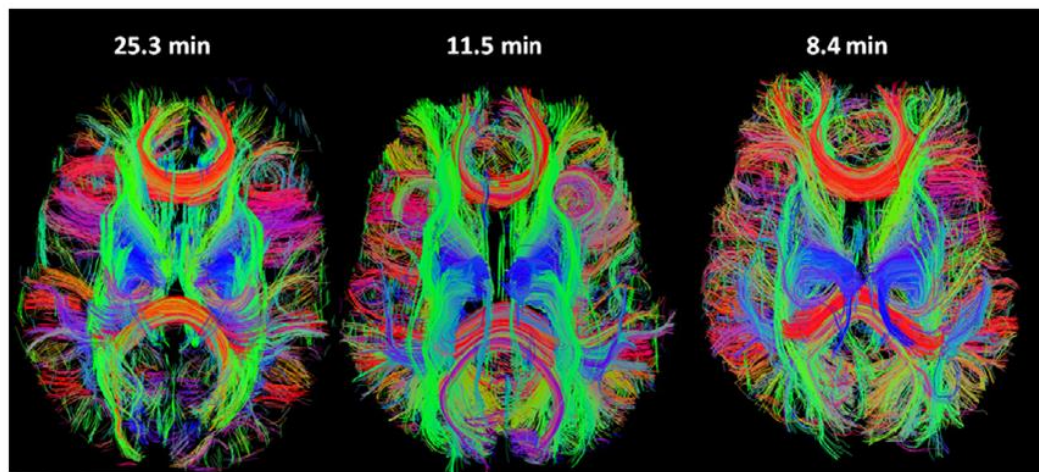
Resting-state mérésekből számolt funkcionális hálózatok különböző repetíciós idejű mérésekkel

Multiband diffúzió

Legfontosabb előny a diffúziós méréseknél:

- A modern diffúziós méréseket (DTI, HARDI, q-space imaging) erősen befolyásolja, hogy az alany meddig képes mozdulatlanul fekvődni. Ez tipikusan ellehetetleníti az 1 óránál jelentősen hosszabb vizsgálatokat. R-szeres gyorsítással az eddig R óráig tartó mérések is lehetségessé válnak, illetve azonos idő alatt többféle mérést lehet elvégezni, a minőség jelentős romlása nélkül.

Multiband diffúzió - traktográfia



Traktográfia különböző MB gyorsításokkal. (Minden más paraméterben azonosak, csak TR tér el, ugyanannyi diffúziós irány)



**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

****Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben**

*****A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.**



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infovonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



BIOMEDICAL IMAGING

(Orvosbiológiai képalkotás)

Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) - the BOLD method

(Funkcionális Mágneses Rezonancia- a BOLD módszer)

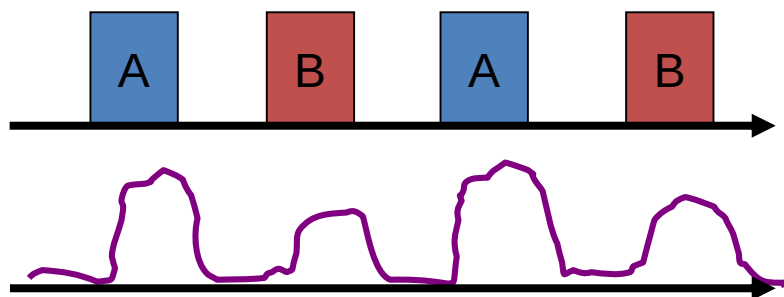
ISTVÁN KÓBOR, VIKTOR GÁL

FMRI KÍSÉRLET

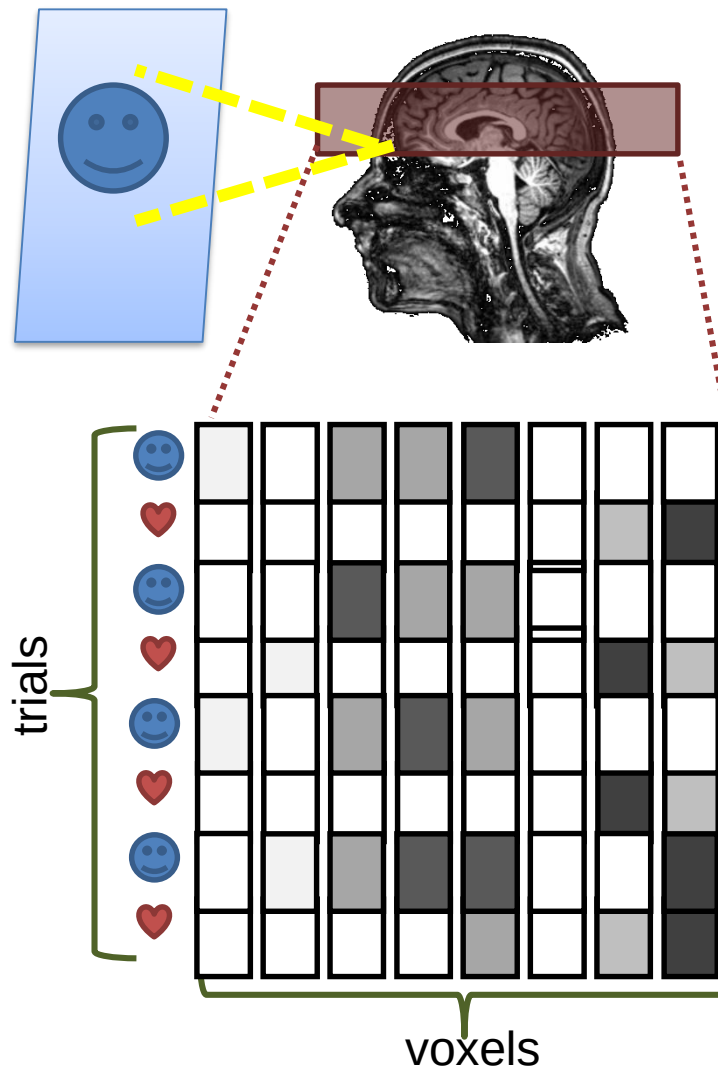
Kísérleti környezet

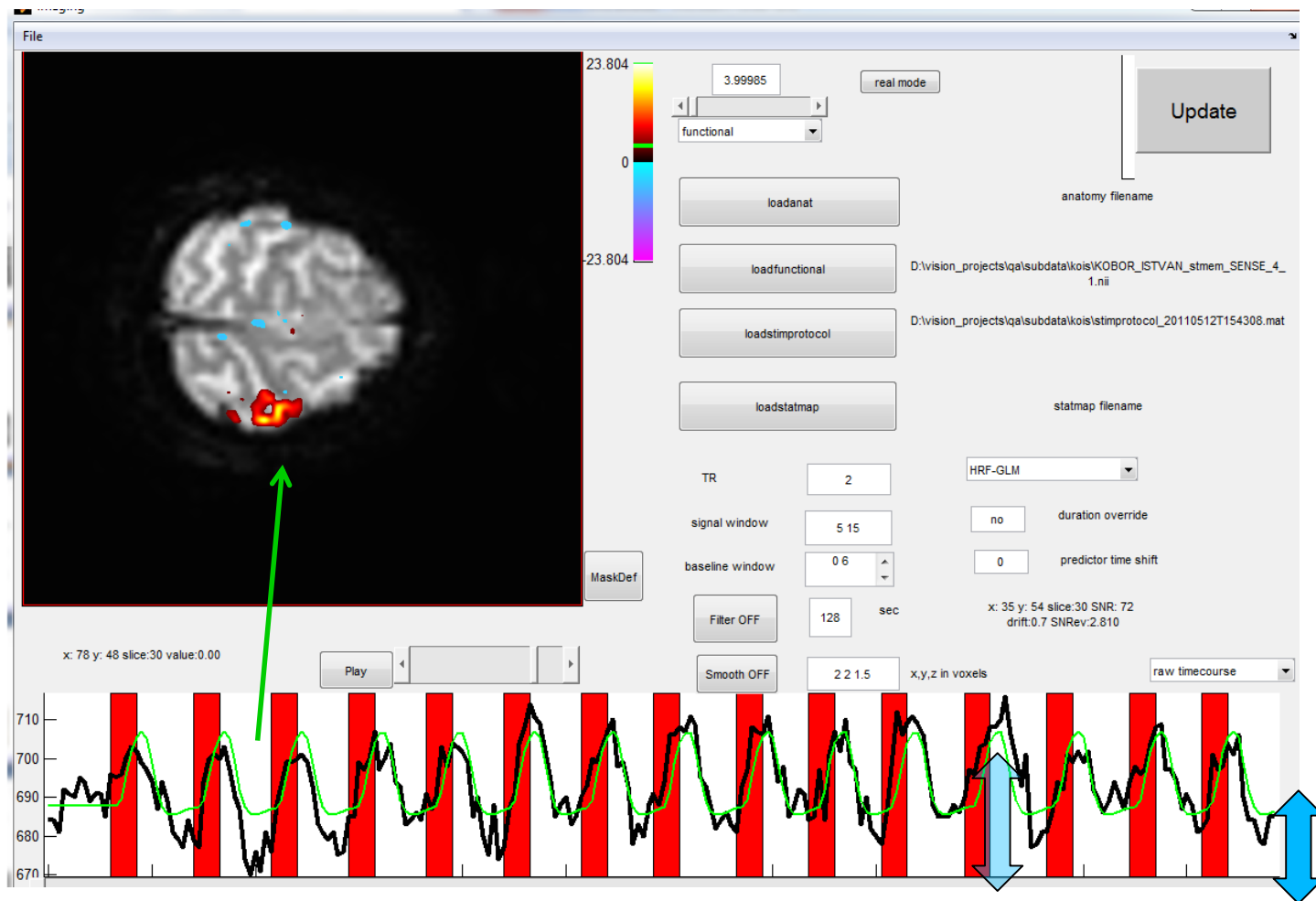


Tipikus fMRI kísérlet



„Eseményhez kötött” FMRI kísérlet





Végeredmény: statisztikai térképek - modell illesztése minden voxelre

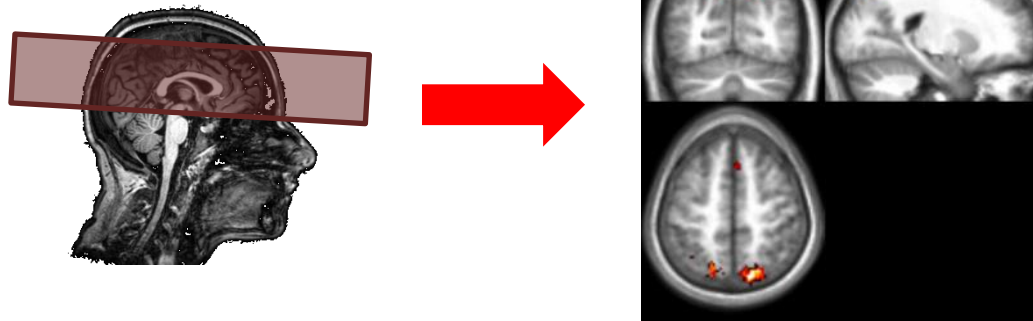
Functional Magnetic Resonance Imaging

Functional Magnetic Resonance Imaging (**fMRI**) refers to different types of specialized MRI scans with a common goal:

➤ to measure the dynamics of **local neural activity** in the brain or spinal cord of humans or other animals.

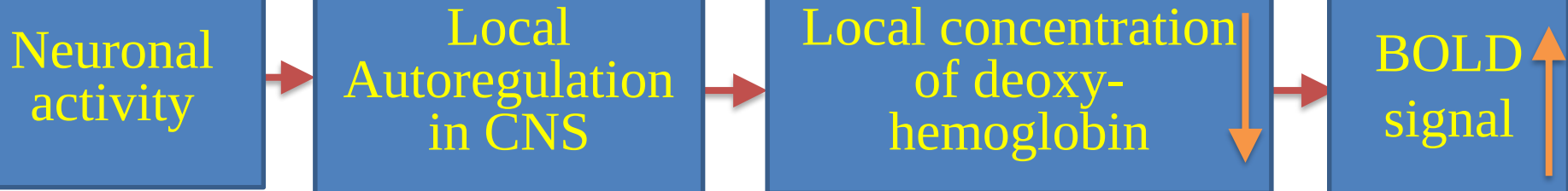
➤ **methods:** endogenous or exogenous contrast agents can be used to directly or indirectly detect neural action.

- Blood-oxygen-level dependent imaging (**BOLD**) is the most frequently used technique, where the contrast agent is the blood deoxyhemoglobin.



Sources of the BOLD signal

- Auto(vaso)regulation in CNS controls the local oxygen supply according to the local activity.
- Changes in the hemoglobin (oxygen carrier molecule) concentration can be detected by MRI.

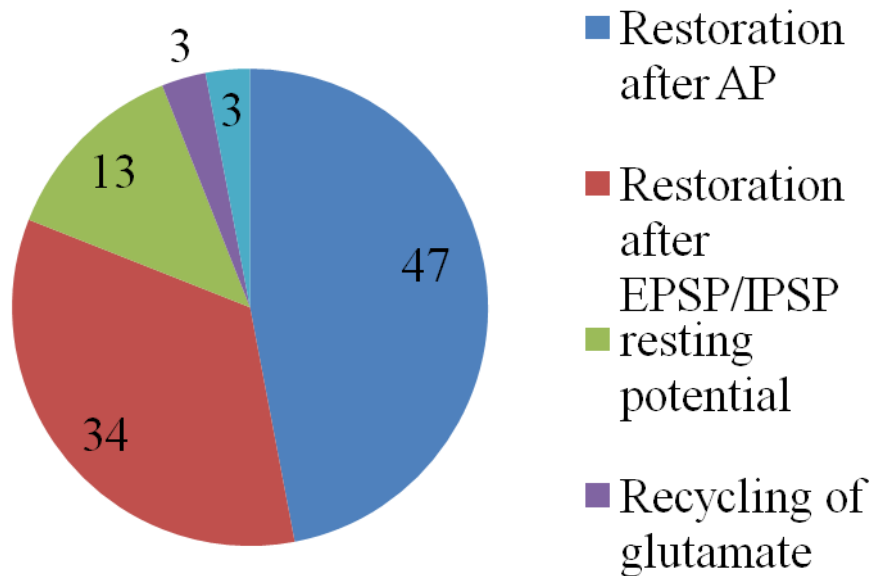


Metabolic requirements of neural activity

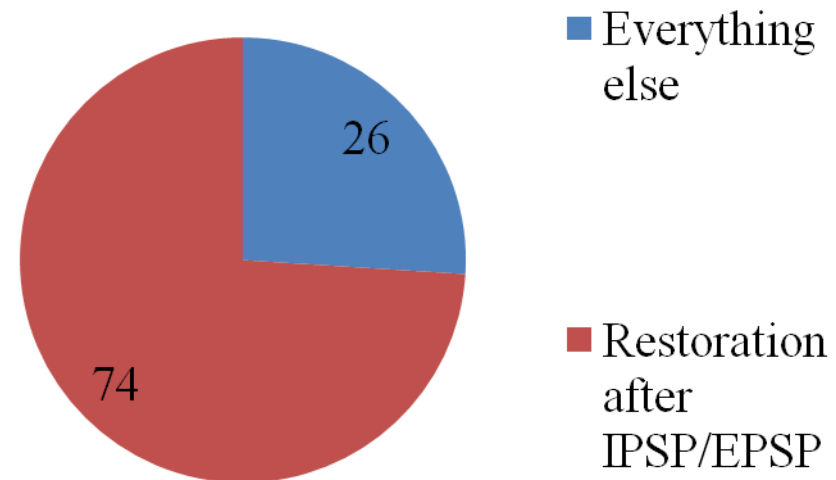
- Neural mechanisms require external sources of energy (glucose) and oxygen to support metabolic processes (e.g. restoration of the concentration gradients following changes in membrane potential).
- Direct source of energy at the cell level are the ATP molecules (adenosin-triphosphate). ATP is produced via oxidation of glucose (glycolysis) in the cell
 - When oxygen supply is appropriate: aerobic glycolysis (90%)
 - When oxygen supply is inadequate: anaerobic glycolysis (very fast, 10%)
- Iron-containing Hemoglobin (Hb) in the blood is what transports oxygen from the lungs to the rest of the body (i.e. the tissues), where it releases the oxygen for cell use. 2 forms depending on O_2 binding:
 - oxyhemoglobin (oxyHb) is saturated with O_2
 - deoxyhemoglobin (deoxyHb) binds no O_2
- For imaging purposes, the main vasculature concerned are the capillaries networks – where glucose and oxygen exchanges happen

Metabolic rates of the different components of neuronal activity

Rodent cortex



Primates neocortex (rough estimation)



Attwell and Laughlin *J of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2001)

How does the brain cope with the increased metabolic demands?

- Activity dependent changes in CBF & CMRO₂: autoregulation
- Cerebral Blood Flow (CBF) and Cerebral Metabolic Rate of Oxygen (CMRO₂) are coupled under baseline conditions
 - PET measures CBF well, CMRO₂ poorly
 - fMRI measures CMRO₂ well, CBF poorly
- CBF about .5 ml/g/min under baseline conditions
 - Increases to max of about .7-.8 ml/g/min under activation conditions
- CMRO₂ only increases slightly with activation
 - Note: A large CBF change may be needed to support a small change in CMRO₂

Energy Consumption and blood supply

- O₂ consumption: 20% of the total body (Brain tissue is 2-3% of body weight)
- Most of the energy is spent maintaining action potentials and in post-synaptic signaling: post-synaptic activity probably dominates in human
- Inhibitory synapses use less energy than excitatory ones
- Neural activity use locally available glucose and Hb bound O₂
 - Glucose, oxyHb ↓
 - deoxyHb, pH, CO₂ ↑

Autoregulation: Energy Consumption Theory

- Increased CBF provides higher concentration of glucose and Hb bound O_2 :
 - Glucose, oxyHb ↑
 - deoxyHb, pH, CO_2 ↓
- CBF Increases to max of about .7-.8 ml/g/min under activation conditions
- Initial thoughts were that increase of **blood flow is directly linked to** the elevated metabolic rate (and thus increase in energy and **O_2 requirements**) of the active tissue. Candidate signal substrates:
 - Lactate, pH, CO_2 , O_2 ,

But this is not true!

Autoregulation of the blood flow

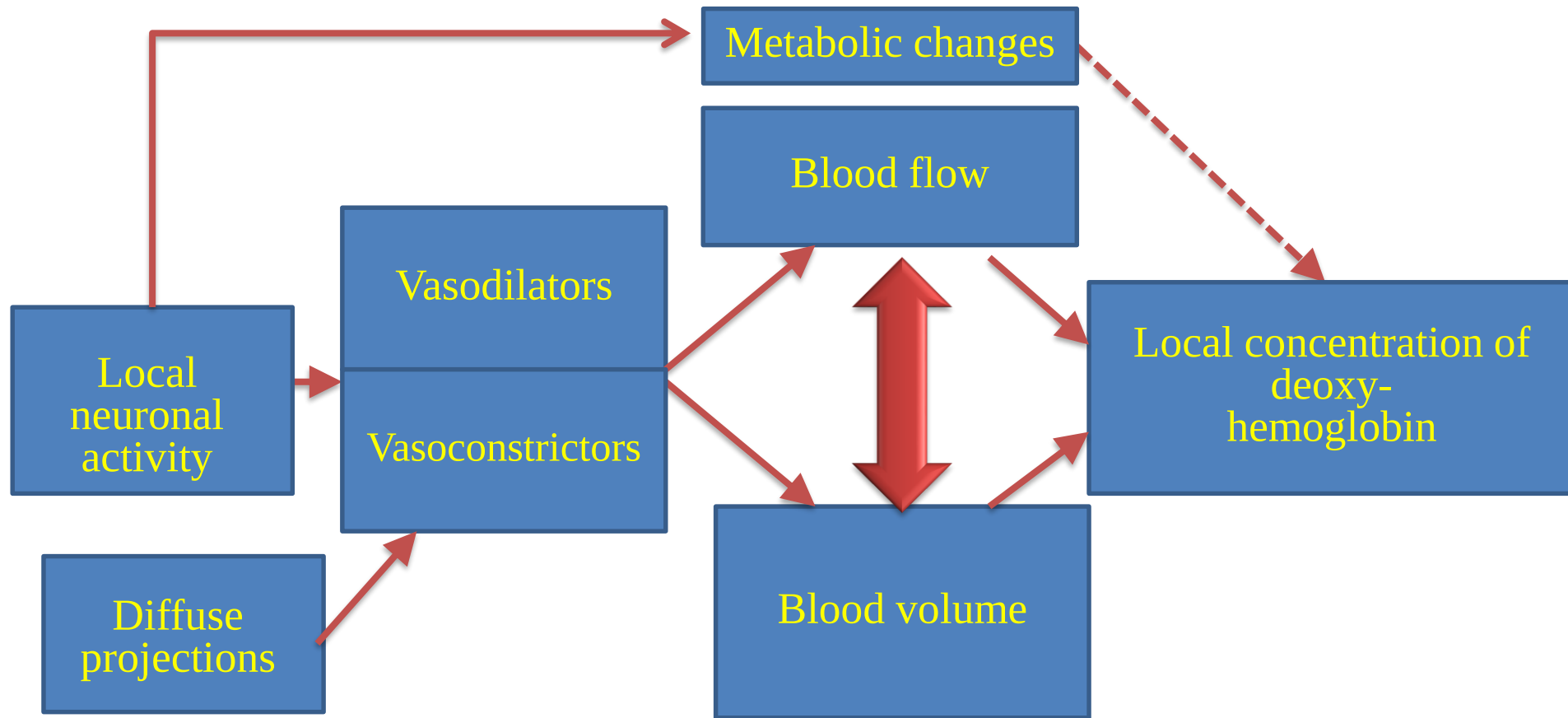
Then how does the brain cope with the increase in glucose and O₂ demands?

- **Glutamate**-generated Calcium influx at post-synaptic level releases potent vasodilators:
 - Nitric Oxide
 - Adenosine
 - Arachidonic Acid metabolites
- Blood flow is increased over an area larger than the one with elevated neural activity
- Global blood flow changes also associated with dopamine, noradrenaline and serotonin
 - Not related to regional energy utilisation!

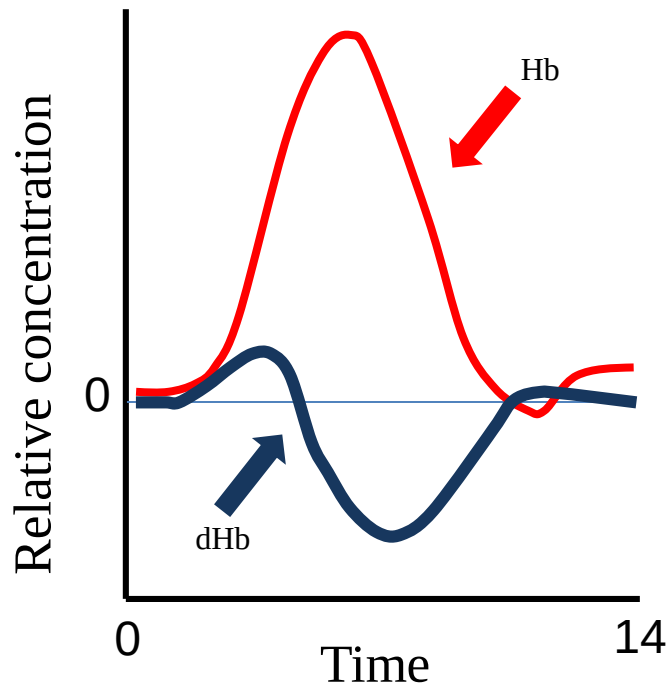
Energy utilisation and increase in blood flow are processes that occur in parallel and are not causally related

Attwell, D. , Iadecola, C. 2002. “The neural basis of functional brain imaging signals”. *Trends in Neuroscience*. 25 (12) 621-625

Factors defining local deoxyhemoglobin-concentration



Activity dependent changes in deoxy- and oxyhemoglobin levels



- Quite distinct changes in oxygenated(Hb) and deoxygenated hemoglobin(dHb) following neuronal activation.
- Unlike weak deoxygenated hemoglobin signal spatial pattern of oxygenated hemoglobin does not reflect the pattern of neuronal activity

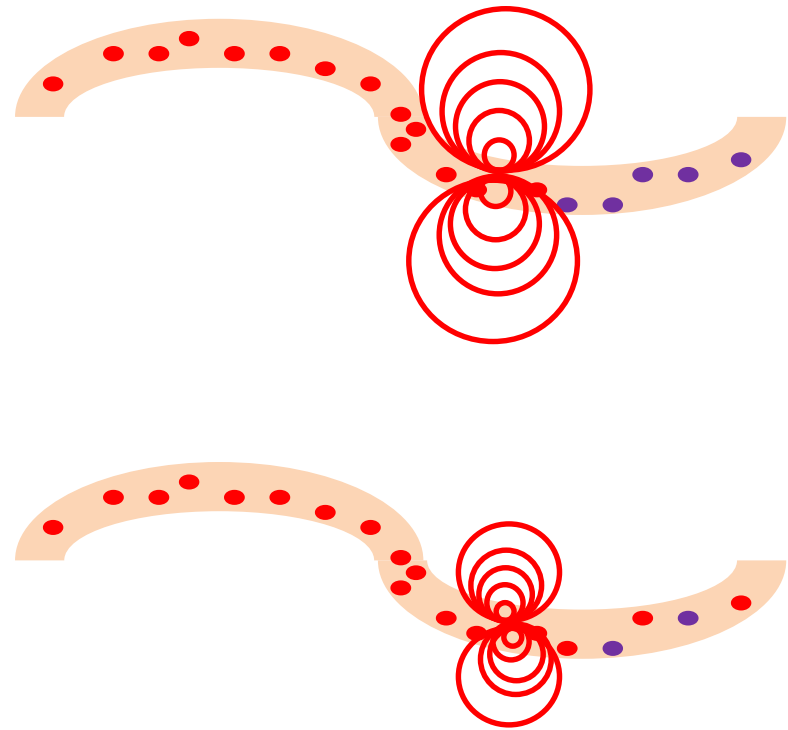
Oxygen and Field homogeneity

Depending on blood oxygen level:

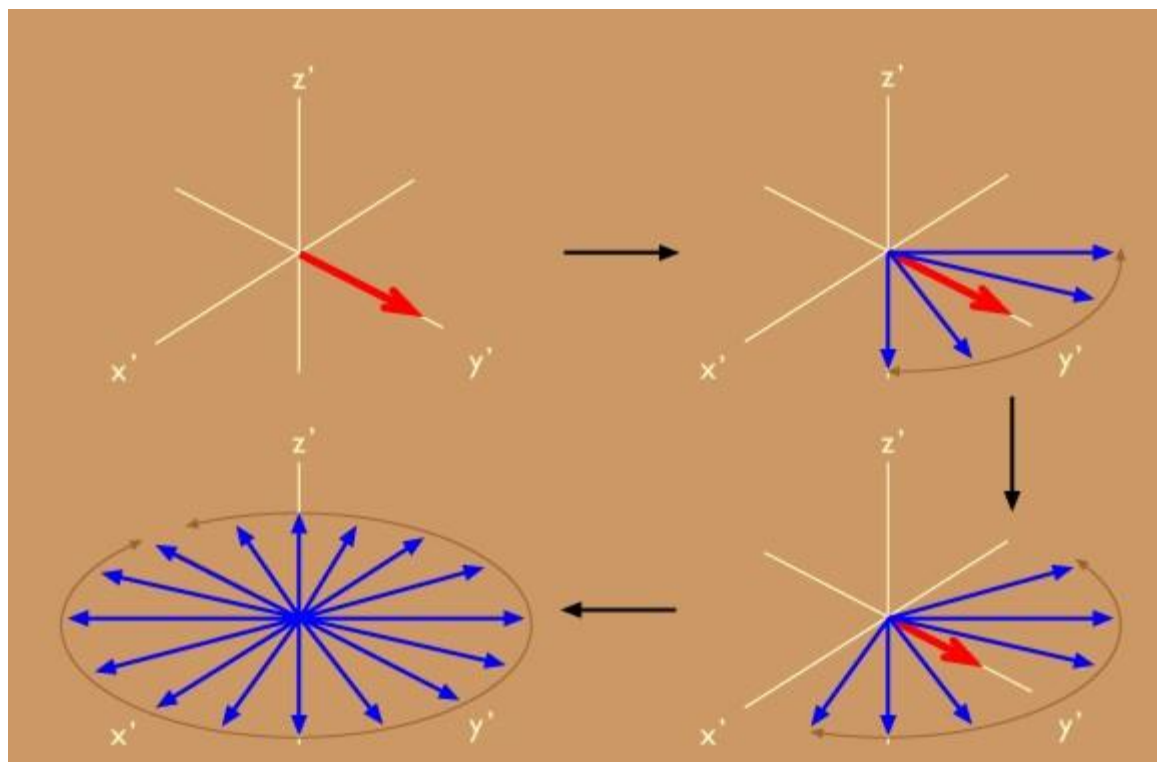
deoxyHb is paramagnetic, increases
local inhomogeneity of magnetic
field

oxyHb diamagnetic

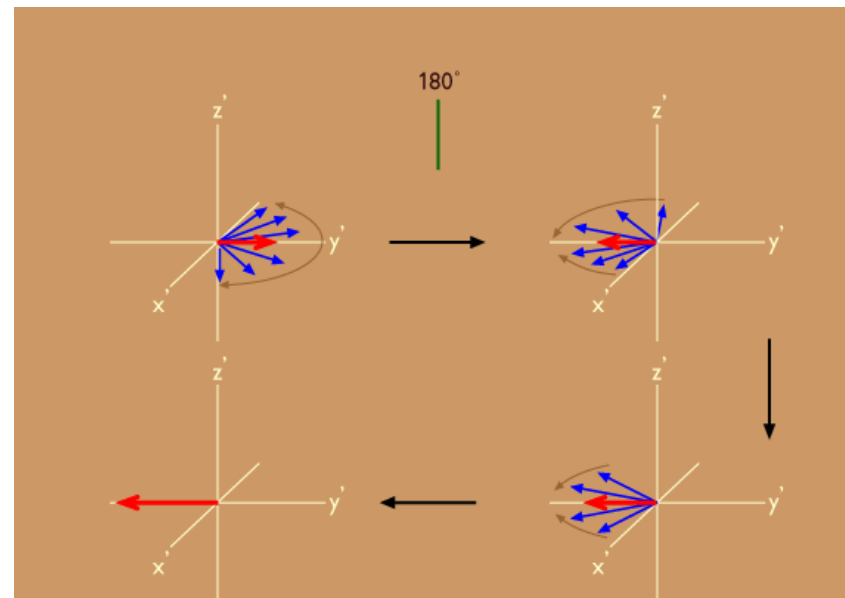
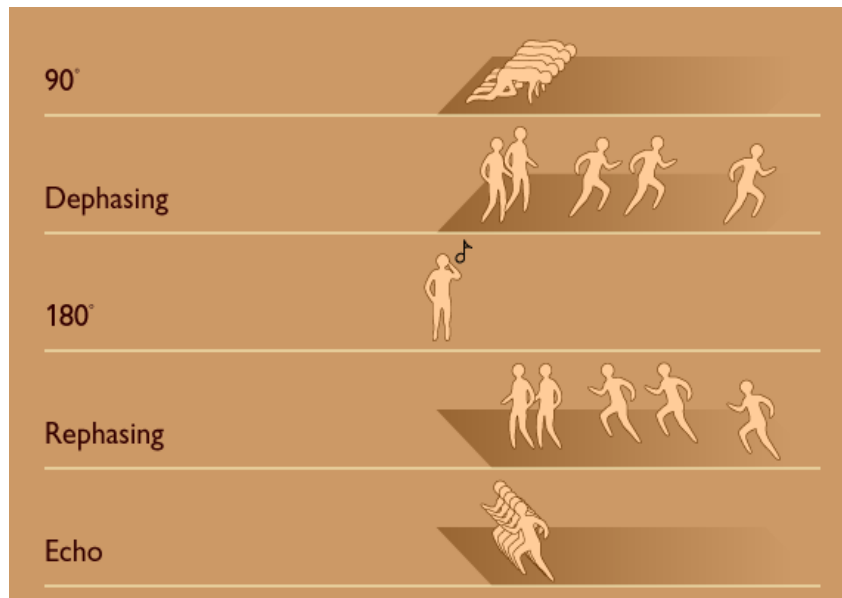
- local homogeneity of
magnetic field increased



Impact of local inhomogeneity: attenuation of MR signal



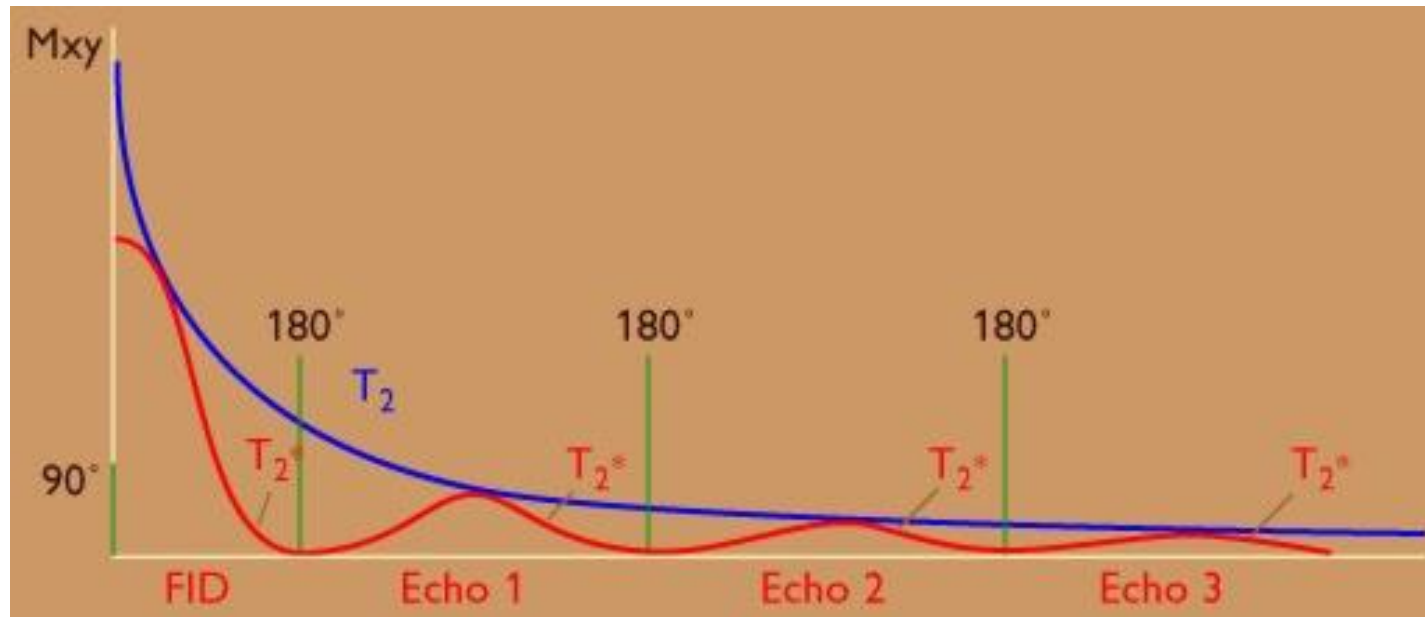
Reversible+irreversible, origin: spin-spin (molecular) interaction and **within-voxel inhomogeneities of the magnetic field**



Irreversible: dynamically changing difference in frequency/dephasing of the spin precessions –dephasing is not constant. Source: molecular motion and spin-spin interaction.

Reversible: constant difference in frequency (within one slice acquisition), dephasing speed is not changing, refocusing RF pulse can recover phase coherence. Origin: local magnetic field non-uniformities.

Impact of local inhomogeneity on T_2^*



T_2 relaxation time: irreversible dephasing, molecular interaction

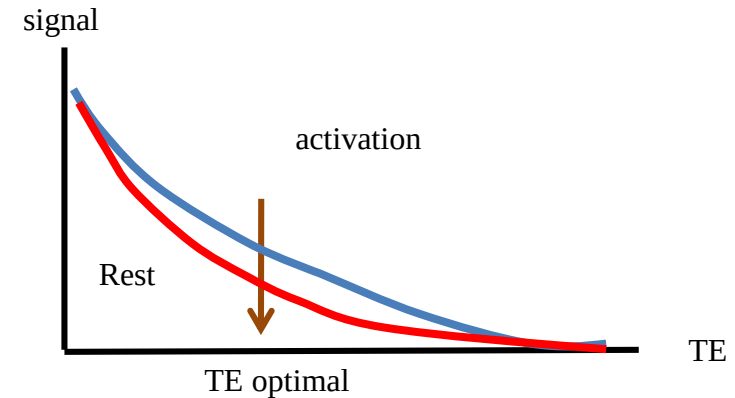
T_2^* relaxation time: MR signal attenuation due to irreversible+reversible dephasing. Local magnetic field non-uniformity is a major component of the effect: it correlates with local deoxyHb concentration.

How to detect BOLD contrast

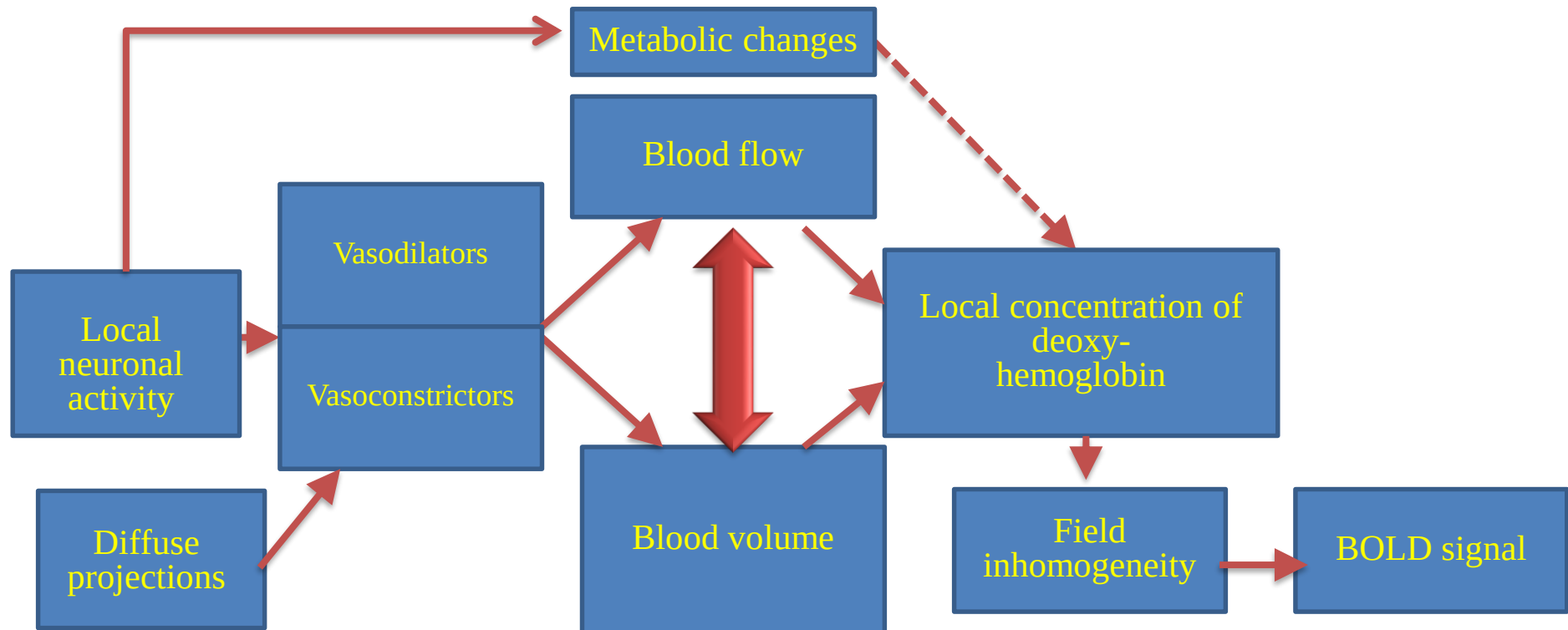
- Signal decay is sensitive to magnetic field inhomogeneities =>
 - Sensitive to signal difference based on deoxyHB concentration

Optimal read-out time:

- When signal difference is highest between different deoxyHB levels
 - TE=25-35ms at 3Tesla (depends on anatomical region as well)



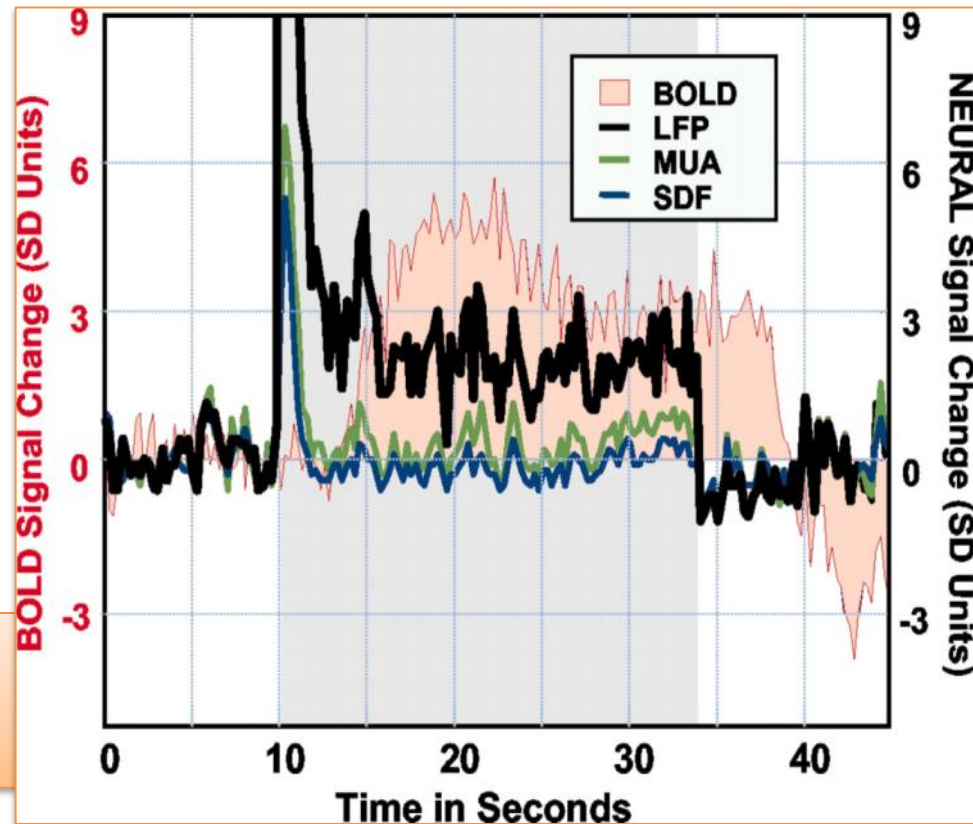
Link between BOLD and neural activity: Neurovascular coupling



Neuronal Origins of BOLD: proof of concept

- BOLD response correlates primarily with Local Field Potential that reflects activity in the neuropil (dendritic activity)
- Increased neuronal activity results in increased MR ($T2^*$) signal

LFP: Local Field Potential
MUA: Multi-Unit Activity
SDF: Spike-Density Function



Logothetis Journal of Neuroscience, 2003,

Gradient EPI: benefits

- Most frequently used sequence in fMRI:
 - Gradient Echo Planar Imaging (gradient EPI)

Why Gradient?

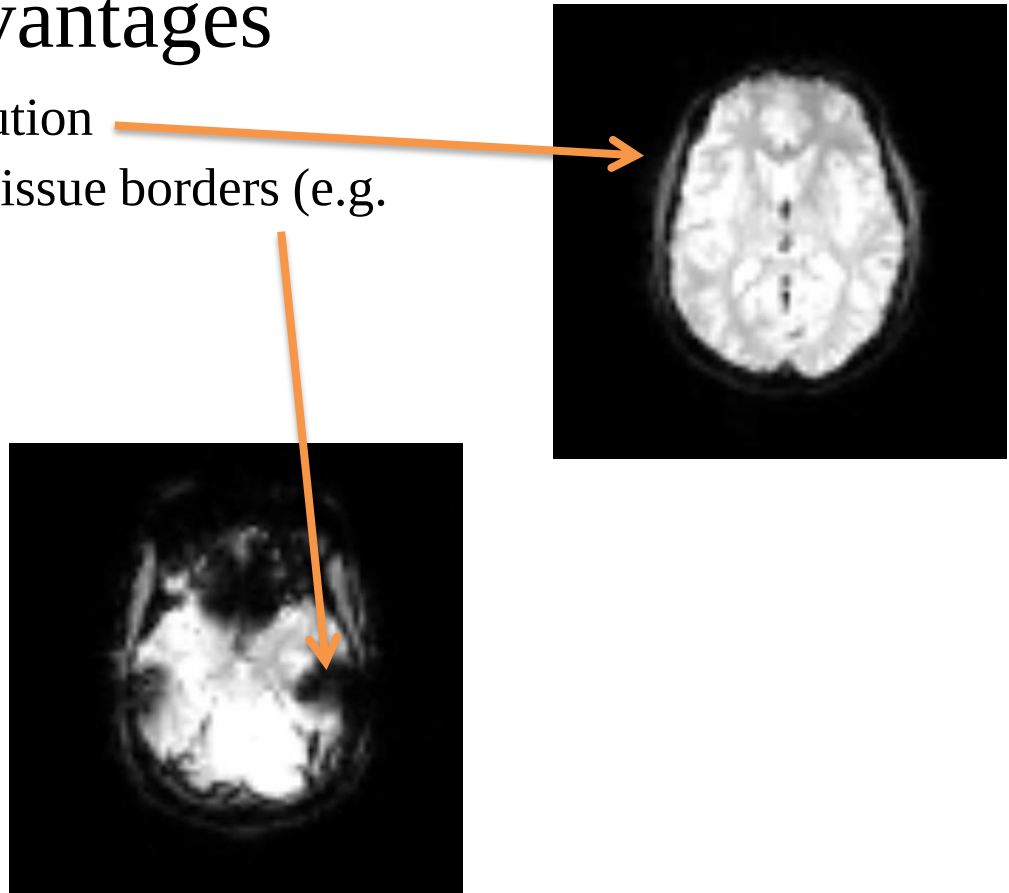
- Requires relatively long read-out time =>
 - Very sensitive to magnetic field inhomogeneities =>
 - Sensitive to signal difference based on deoxyHB concentration
- Signal decay is characterized by $T2^*$ relaxation

Why EPI?

- Relatively high temporal resolution: required time for a whole brain acquisition typically 2-3sec
- At higher magnetic fields (4.5T, 7T, 9.4T) can be combined with spin-echo sequence

Gradient EPI: disadvantages

- Low contrast and spatial resolution
- Serious distortions near to air/tissue borders (e.g. amygdala/inner ear)
- High water-fat shift
- Signal instability over time



Spatial Resolution and specificity of BOLD response

- In general: high spatial resolution because changes in BOLD response rely on changes in perfusion of *capillaries* ($\varnothing$ 5-10 μ m)
- Influencing factors:
- Voxel size (depending on region to scan 1-5mm)
 - attention! reduced voxel size $\rightarrow$ reduced signal compared with noise and increased acquisition time, but less diversity in tissue content
- Concordance of neural activity and vascular response
 - Arteries are fully oxygenated
 - Venous blood has increased proportion of dHb
 - Difference between Hb and dHb states is greater for veins
 - Therefore BOLD is the result of venous blood changes

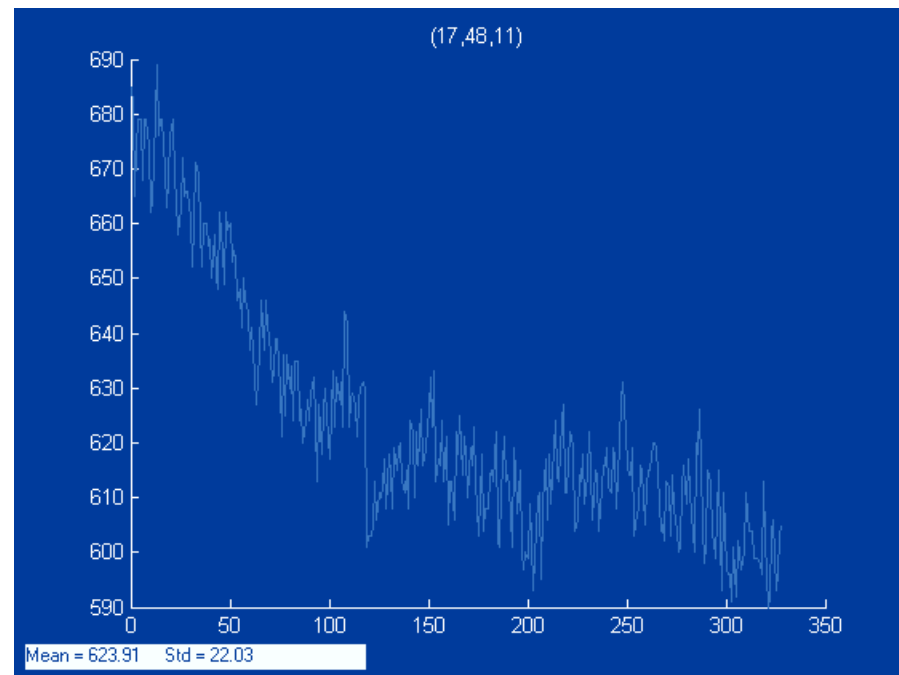
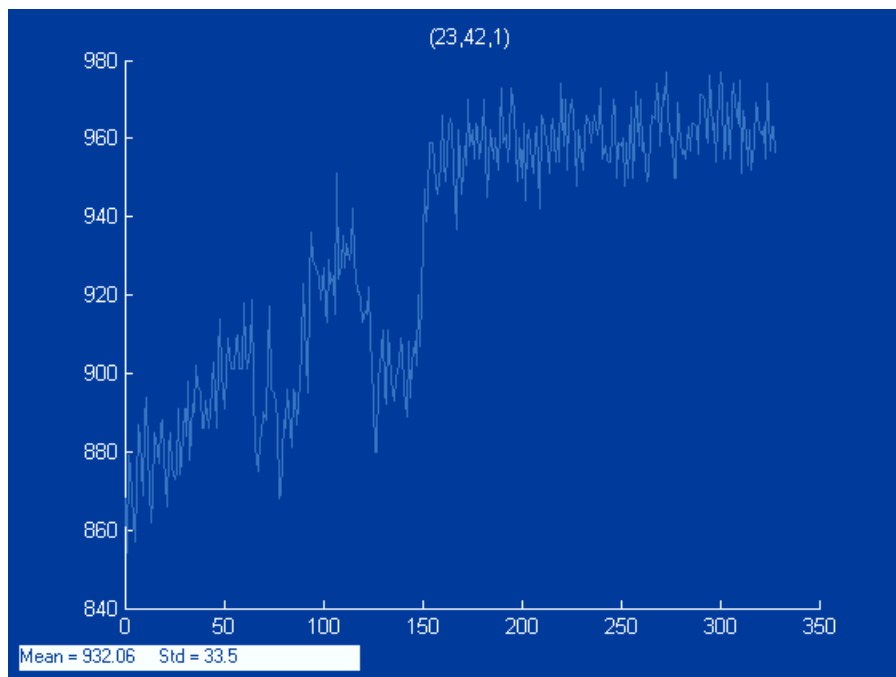
Signal can arise from larger and more distant blood vessels!!!

Temporal resolution of fMRI

- Typical sampling time of a volume: 2-3sec
- Temporal resolution is inversely related to
 - Spatial resolution
 - Imaging volume size
 - TE (sensitivity to BOLD)
- Stimuli can be detected:
 - Minimum duration : < 16 ms
 - Minimum onset diff: 100 ms to 2 sec
 - Above 2 sec, linear summation of responses
 - Below 2 sec: nonlinear interactions

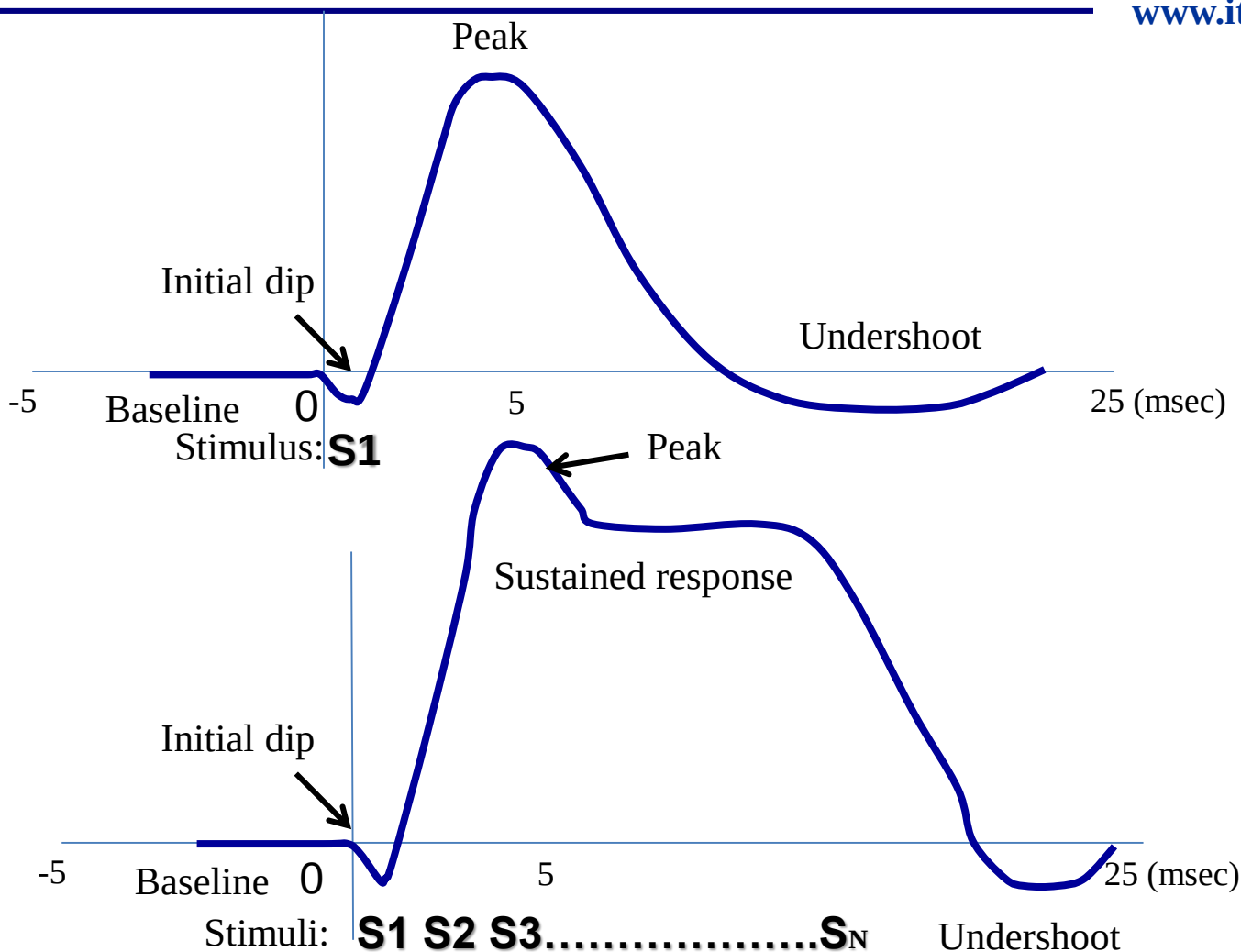
Stability of the BOLD signal

- Low frequency drifts and temporal autocorrelation is an inherent characteristic



Melyik fát rázzák?





Initial Dip (Hypo-oxic Phase)

- Initial Dip (1-2sec) may result from initial oxygen extraction before later over compensatory response
- Transient increase in oxygen consumption, before change in blood flow
 - Menon et al., 1995; Hu, et al., 1997
- Shown by optical imaging studies
 - Malonek & Grinvald, 1996
- Smaller amplitude than main BOLD signal
 - 10% of peak amplitude (e.g., 0.1% signal change)
- Potentially more spatially specific
 - Oxygen utilization may be more closely associated with neuronal activity than perfusion response

Rise (Hyperoxic Phase)

- Results from vasodilation of arterioles, resulting in a large increase in cerebral blood flow
- Inflection point can be used to index onset of processing

Peak – Overshoot

- Over-compensatory response
 - More pronounced in BOLD signal measures than flow measures
- Overshoot found in blocked designs with extended intervals
 - Signal saturates after ~10s of stimulation

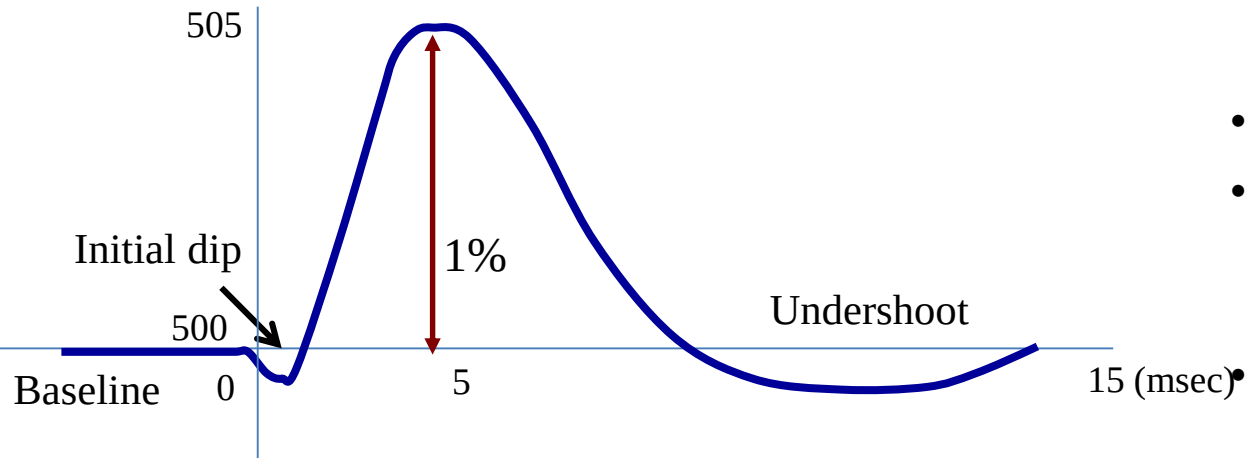
Sustained Response

- Blocked design analyses rest upon presence of sustained response
 - Comparison of sustained activity vs. baseline
 - Statistically simple, powerful
- Problems
 - Difficulty in identifying magnitude of activation
 - Little ability to describe form of hemodynamic response
 - May require detrending of raw time course

Undershoot

- Cerebral blood flow more locked to stimuli than cerebral blood volume
 - Increased blood volume with baseline flow leads to decrease in MR signal
- More frequently observed for longer-duration stimuli (>10 s)
 - Short duration stimuli may not evidence
 - May remain for 10s of seconds

Normalization of responses: Percent Signal Change

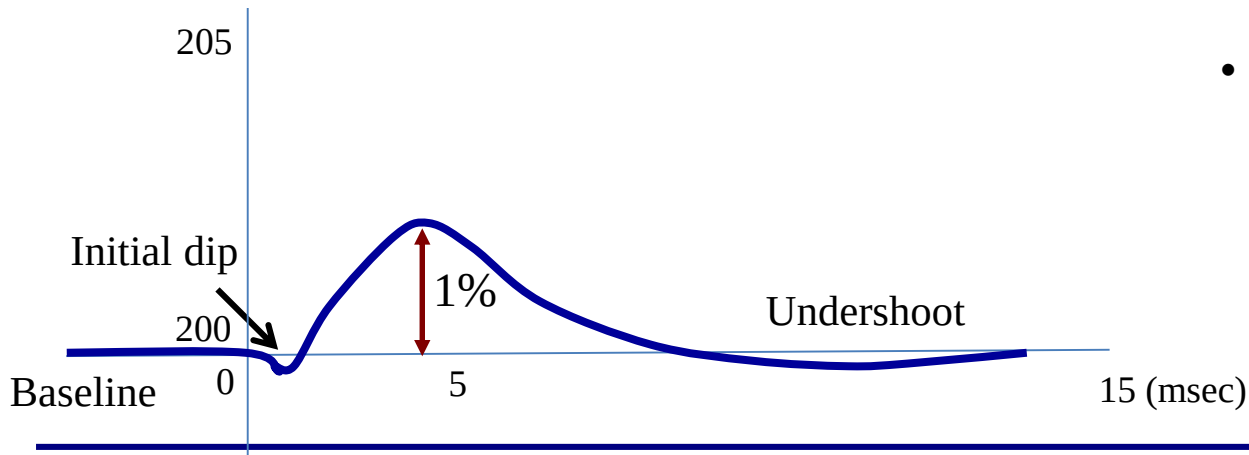


- Peak / mean(baseline)
- Basic assumption: signal is proportional to mean baseline.

• Question: mean baseline depends on what?

- Amplitude variable across subjects, age groups, etc.
- Peak signal change dependent on:

- Brain region
- activation parameters
- Voxel size
- Field Strength



Issues: what are we actually measuring?

- Inputs or Outputs?
 - BOLD responses correspond to intra-cortical processing and inputs, not outputs
 - Aligned with previous findings related to high activity and energy expenditure in processing and modulation
- Excitation or inhibition circuits?
 - Excitation increases blood flow, but inhibition might too – ambiguous data
 - Neuronal deactivation is associated with vasoconstriction and reduction in blood flow (hence reduction in BOLD signal)
- And what about the awake, but resting brain?
 - Challenges in interpreting BOLD signal
 - Presence of the signal without neuronal spiking

Issues: what are we actually measuring?

90.000 to 100.000 neurons per 1mm^3 of brain tissue

10^9 synapses, depending on cortical thickness

What is in a Voxel?

Volume of 55mm^3

- Using a $9\text{-}16\text{ mm}^2$ plane resolution and slice thickness of $5\text{-}7\text{ mm}$

Only 3% of vessels and the rest are....(be prepared!!)

- 5.5 million neurons
- $2.2\text{-}5.5 \times 10^{10}$ synapses
- 22km of dendrites
- 220km of axons

Relative vs. Absolute Measures

- BOLD fMRI provides relative change over time
 - Signal measured in “arbitrary MR units”
 - Percent signal change over baseline
 - Direct longitudinal or intersubject comparisons are impossible
 - within subject interregional (different cortical areas) comparisons : only qualitative or indirect
- Arterial spin labeling (another type of fMRI method discussed later) or PET provides absolute signal
 - Measures biological quantity in real units
 - CBF: cerebral blood flow
 - CMRGlc: Cerebral Metabolic Rate of Glucose
 - CMRO₂: Cerebral Metabolic Rate of Oxygen
 - CBV: Cerebral Blood Volume

Why the Growth of fMRI?

- Powerful
 - Improved ability to understand cognition
 - Better spatial resolution than PET
 - Allows new forms of analysis
- High benefit/risk ratio
 - Non-invasive (no contrast agents)
 - Repeated studies (multisession, longitudinal)
- Accessible
 - Uses clinically prevalent equipment
 - No isotopes required
 - Little special training for personnel

What fMRI Can Do

Help in understanding healthy brain organization

- map networks involved with specific behavior, stimulus, or performance
- characterize changes over time (seconds to years)
- determine correlates of behavior (response accuracy, etc...)

Current Clinical Applications

- presurgical mapping
- better understanding mechanism of pathology for focused therapy
- drug effect assessment
- assessment of therapy progress, biofeedback
- epileptic foci mapping
- neurovascular physiology assessment

Current Clinical Research

- assessment of recovery and plasticity
- clinical population characterization with probe task or resting state

What fMRI Can't Do

- Low SNR for routine clinical use (takes too long)
- Requires patient cooperation (too sensitive to motion)
- Low spatial resolution (each voxel has several million neurons)
- Low temporal resolution (hemodynamics are variable and sluggish)
- Indirectly related to neuronal activity
- Many physiologic variables influence signal
- Requires a task (BOLD cannot look at baseline maps)
- Confined space and high acoustic noise.

BIOMEDICAL IMAGING

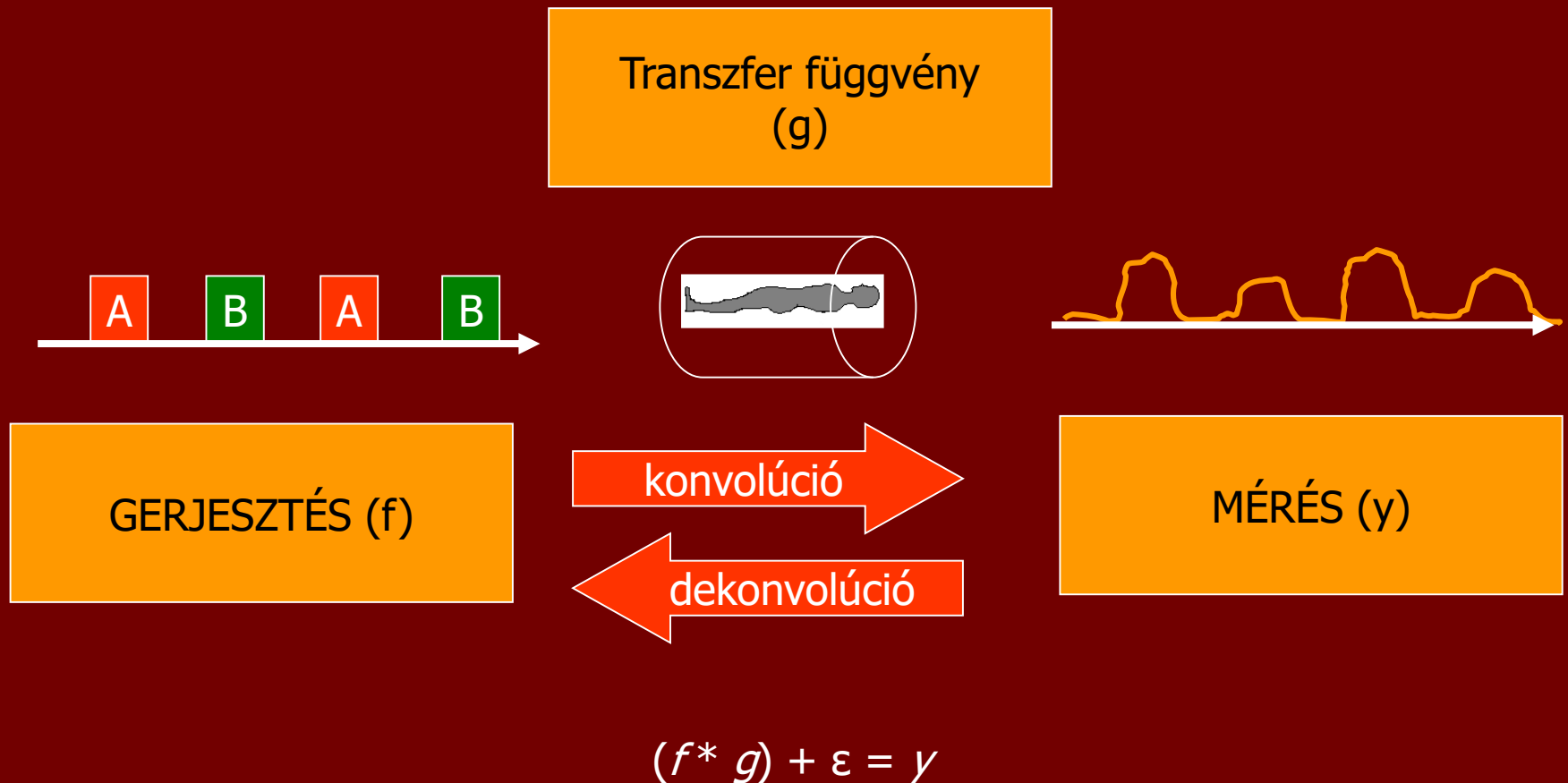
(Orvosbiológiai képalkotás)

fMRI – Data Processing and Basic Analysis

(fMRI – Adatfeldolgozás és elemzés)

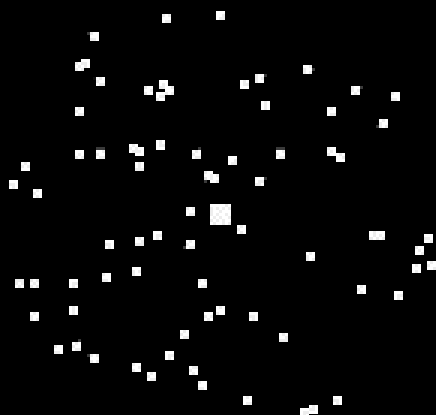
Gál Viktor, Bankó Éva

Inger-válasz modell

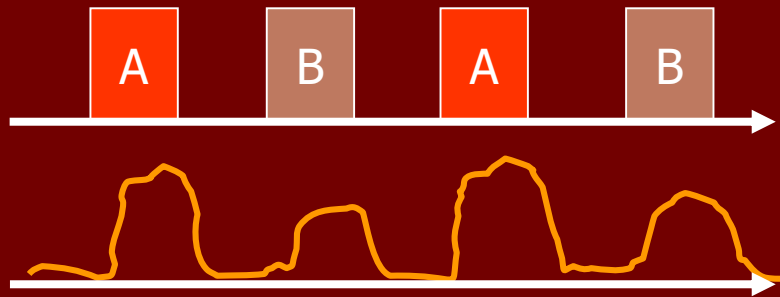


Tartalomjegyzék

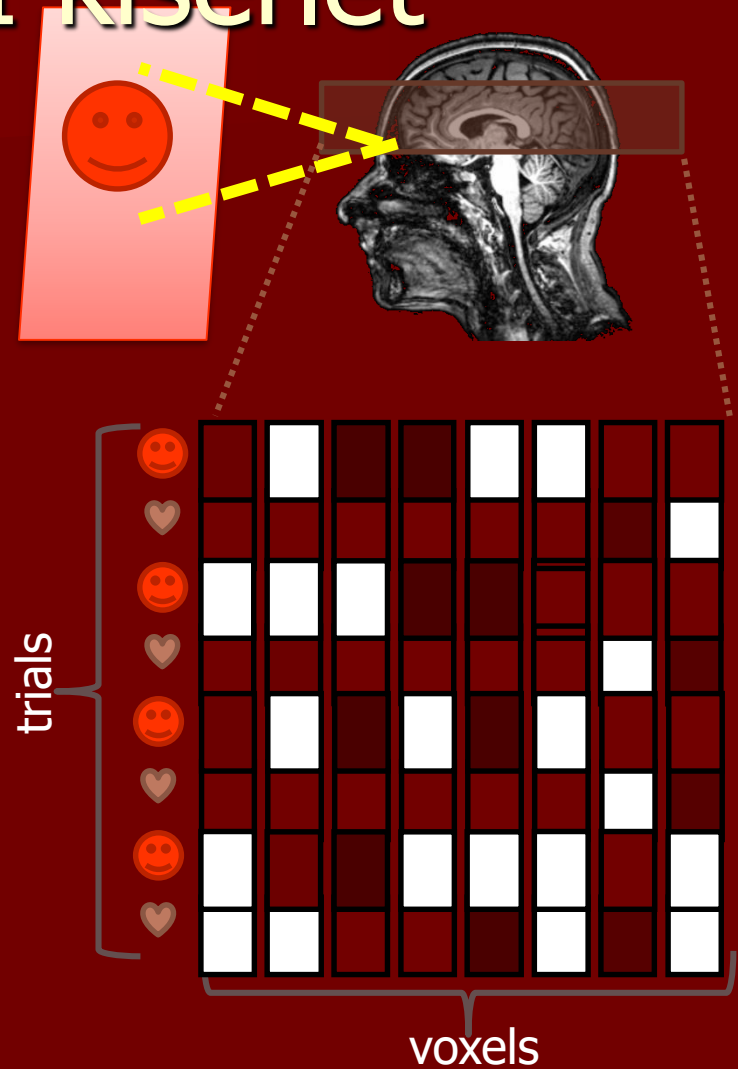
- Kísérlet-tervezés: adatgyűjtési és adatelemzési szempontok
- Elemzés, statisztika
- Előfeldolgozás



Tipikus fMRI kísérlet

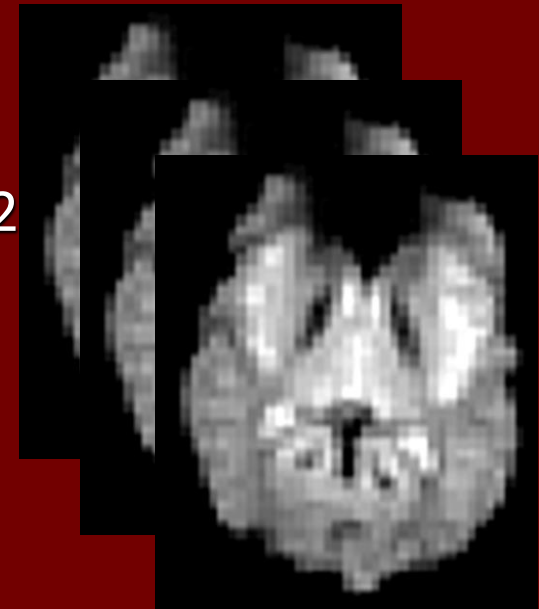
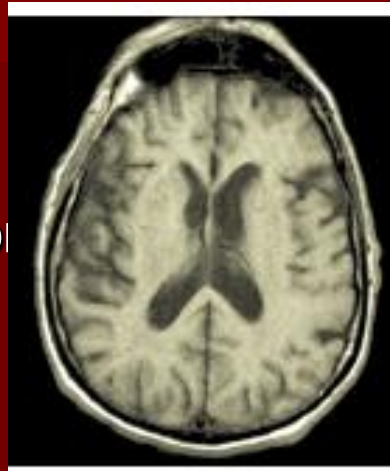


„Eseményhez kötött” FMRI kísérlet

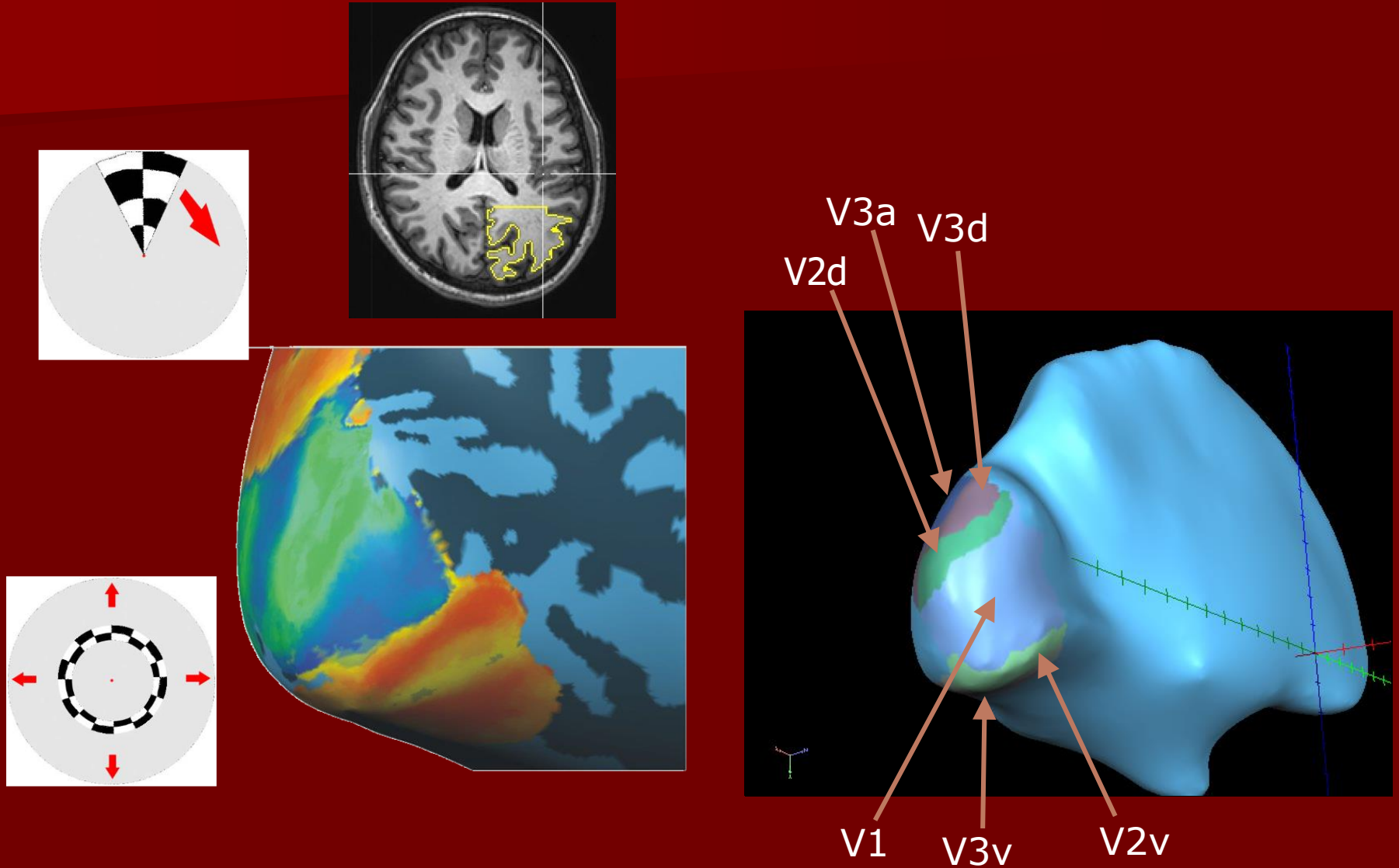


■ Acquired Data

- 3D T1 anatomy
 - $1 \times 1 \times 1$ mm resolution
- 4D T2* EPI images
 - 3D timeseries collected at each TR (1-2 s)
 - $\sim 4 \times 3.5 \times 3.5$ mm resolution



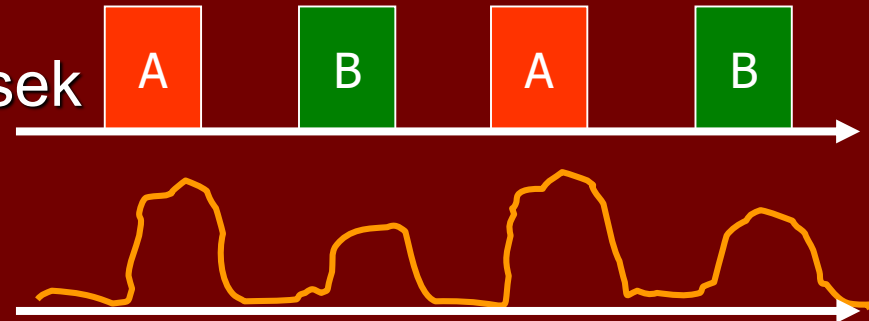
Látókérgi specializált területek lokalizációja



Kísérlet tervezése

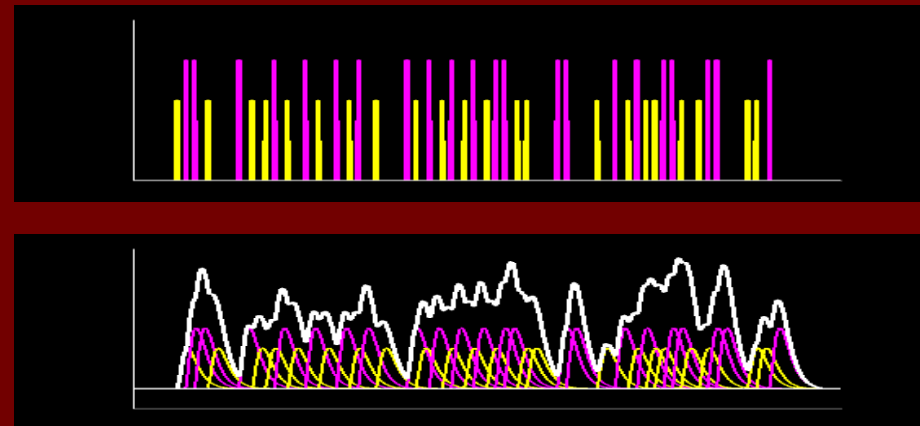
■ „Block design”:

- Hosszabb periódusú ingerlések és „rest” intervallumok
- Egyszerű
- Robosztus, nagy S/N arány
- Nem természetes, merev kísérleti keret, jel lecsengésével számolni kell



■ „Event related design” (sűrű ill. ritka):

- Mint az EEG kísérleteknél
- Bonyolultabb számítás
- Kisebb S/N
- Több ismételtség
- Flexibilis kísérleti keret



■ Statistical Analysis of Functional Images I.

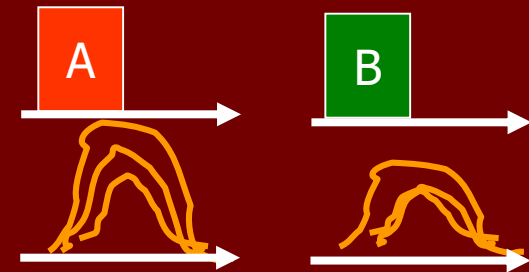
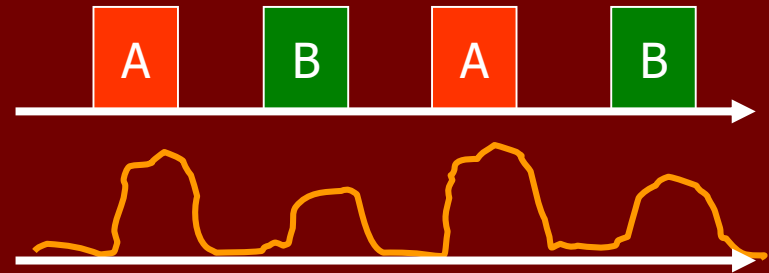
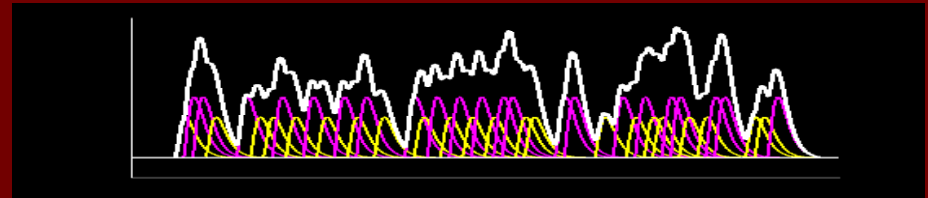
- Aims:
 - find and describe the effect of stimulation if there is any
- Based on the spatial complexity of the signal, there are:
 - one-dimensional methods
 - doing the statistics separately on a voxel-by-voxel basis (classic GLM regression method)
 - averaging the time course of predefined voxels in a certain area (region-of-interest: ROI) and doing the statistics on that (increases signal-to-noise ratio (SNR))
 - multi-dimensional (multi-variate) methods
 - finding patterns in time *and* space (decoding and encoding models, functional connectivity analysis, dynamic casual modelling)

■ Statistical Analysis of Functional Images II.

- Fitting models to the data:
 - find models that describe the signal and the noise and evaluate the fit
- Parametric models & statistics:
 - linear correlation and R-stat
 - event-related averaging + standard deviation – t -test
 - Multiple linear regression, general linear models (GLM)
- Non-parametric statistics
 - bootstrap
 - Monte-Carlo simulations

Adatok modellezése: időbeli lefutás

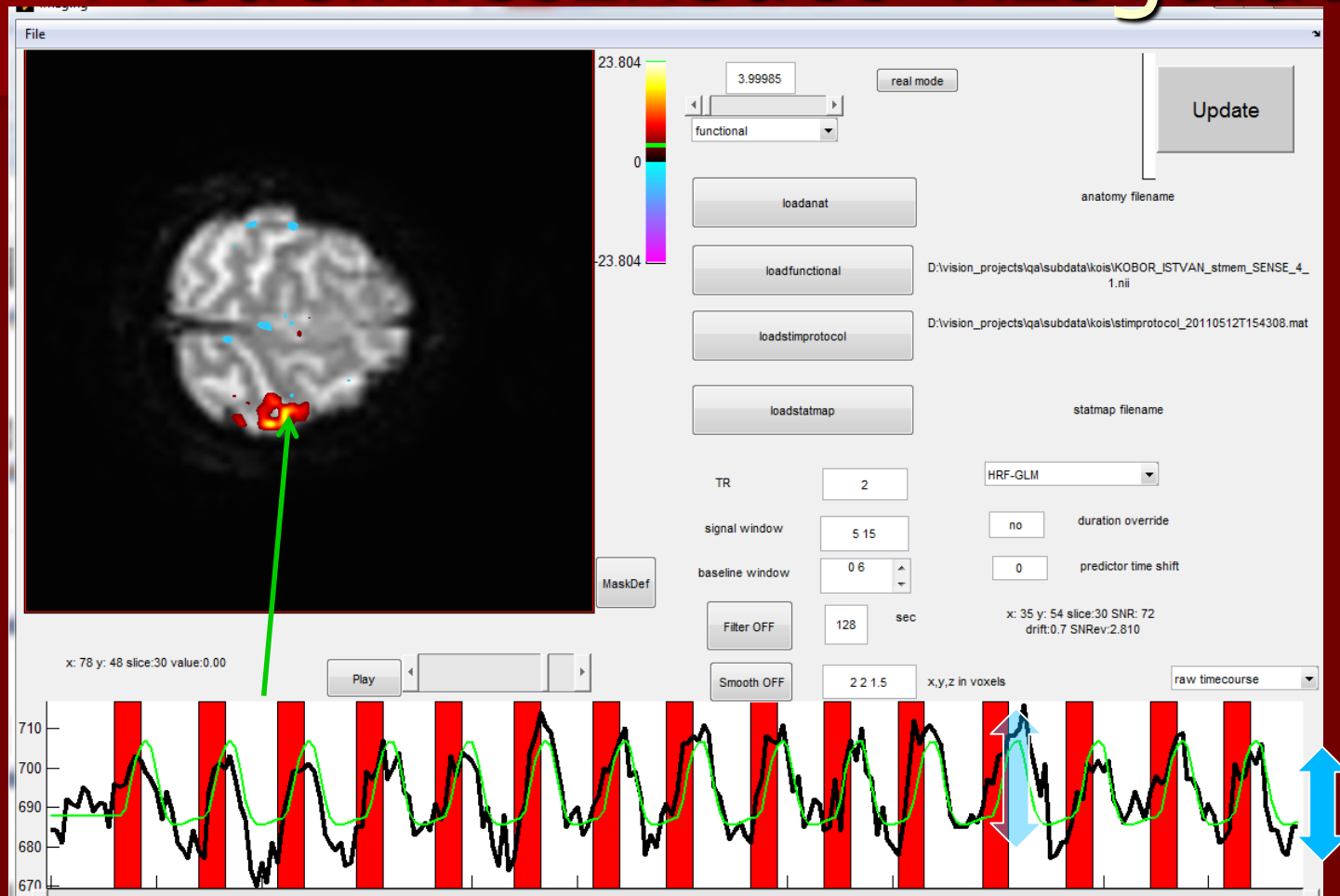
- A teljes kísérlet időbeli lefutásának modellezése:
 - HRF és FIR modell
 - Előny: feltehetően nem szeparálódó (szuperponálódó) bold válaszok esetén
 - Zaj modellbe illesztése
- Eseményhez kötött módon
 - átlagolás



■ Statistical Analysis of Functional Images III.

- Noise integration into models
 - models should take noise into account either as a separate term
 - there are models devoted to noise estimation (nuisance variability models) such as time autocorrelation or drift
- Univariate models treating each voxel separately need to be statistically corrected for
 - correction for the multiple comparison problem
- Group-level statistics model the population not particular individuals
 - Random effects models

Modellilleszkedés vizsgálata

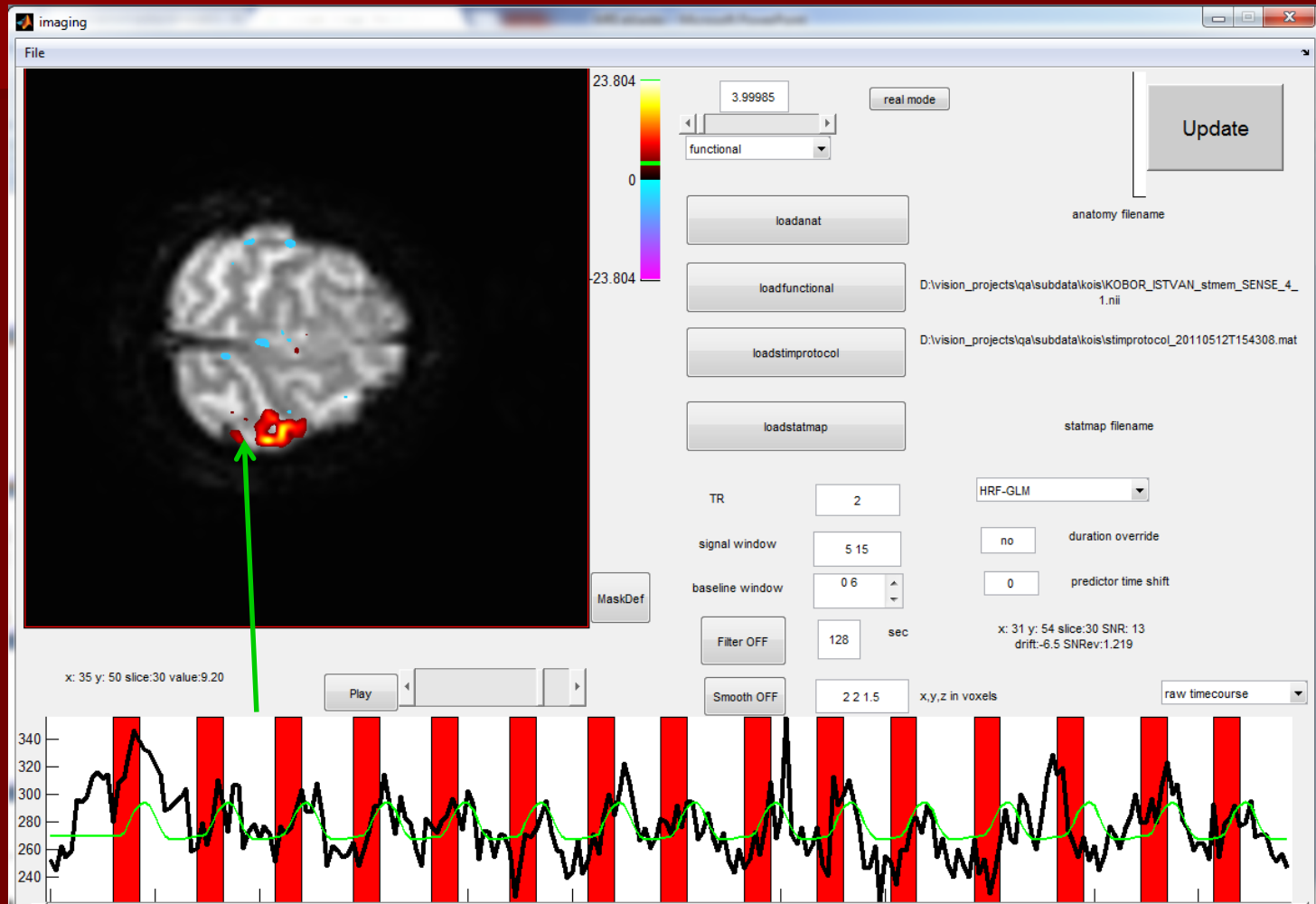


Végeredmény: statisztikai térképek - modell illesztése minden voxelre

Melyik fát rázzák?



Modellilleszkedés vizsgálata

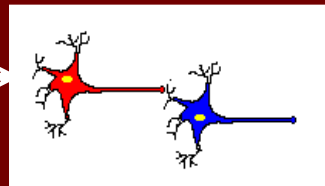


KI AZ ERŐSEBB?

Ki az erősebb?



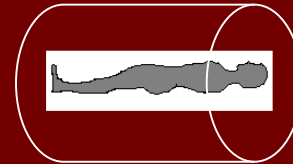
HRF (hemodynamic response function)



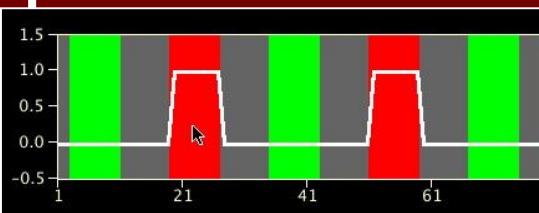
Idegrendszer



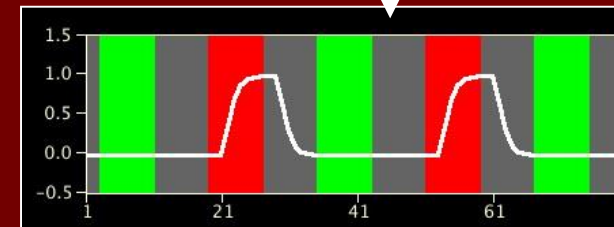
Hemodinamika



MR scanner



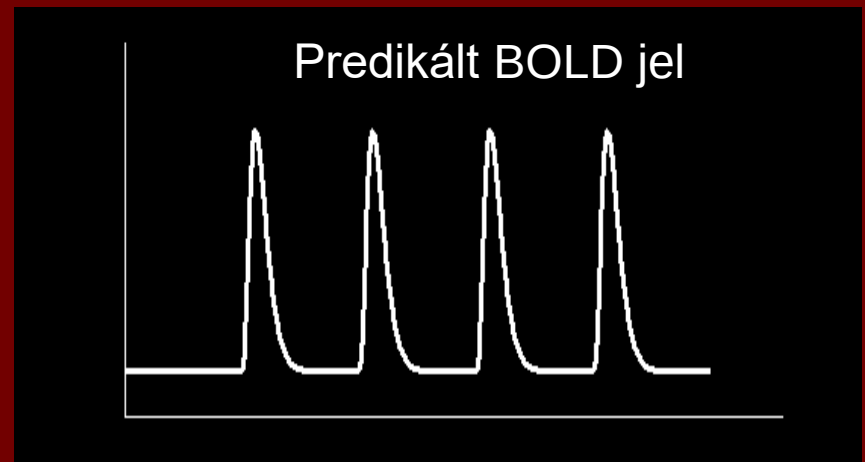
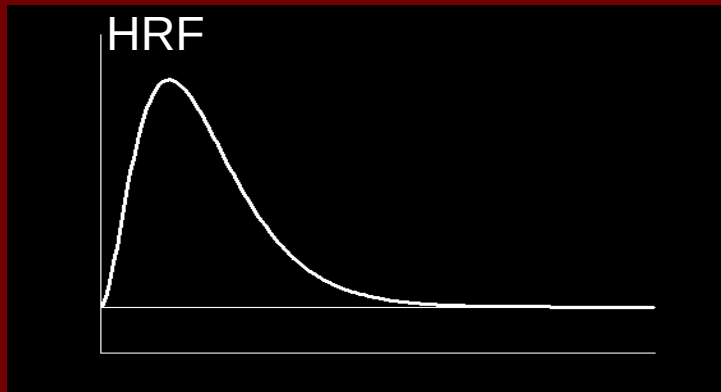
Ingerek időbeni
lefutása



HRF-el konvolvált
prediktor

BOLD fMRI válaszok modellezése

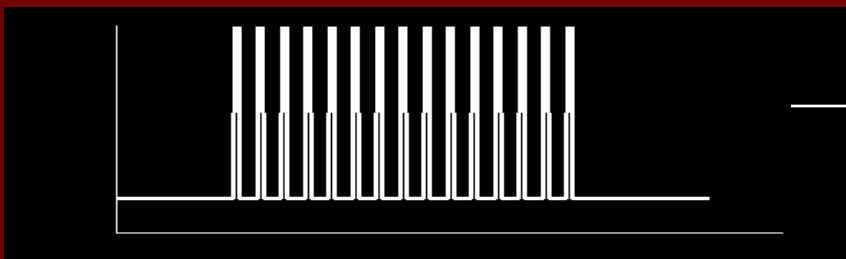
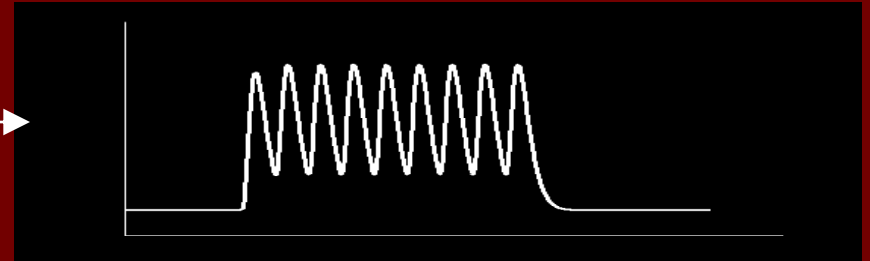
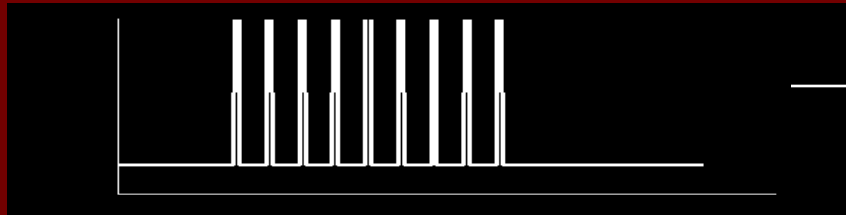
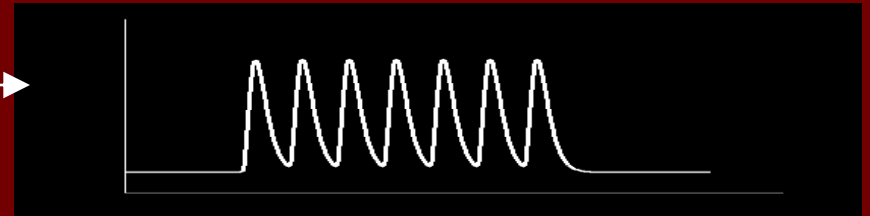
- Diszkrét ingerek és a BOLD jel kapcsolata a HRF-en keresztül:



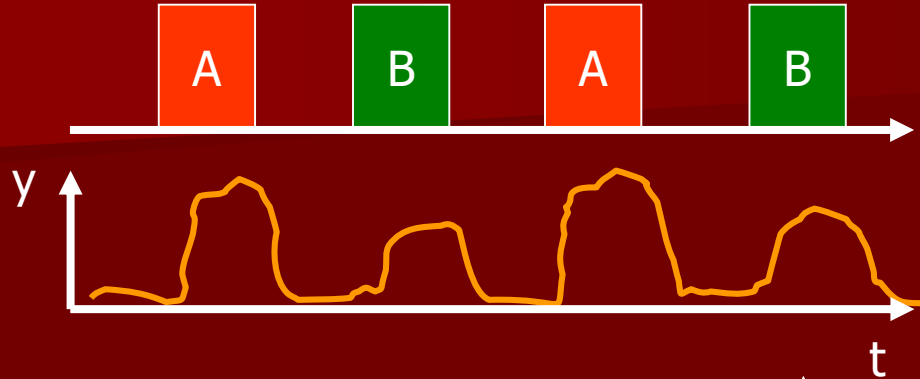
Ingerek sűrűsége és a BOLD jel

Stimulus

BOLD Jel

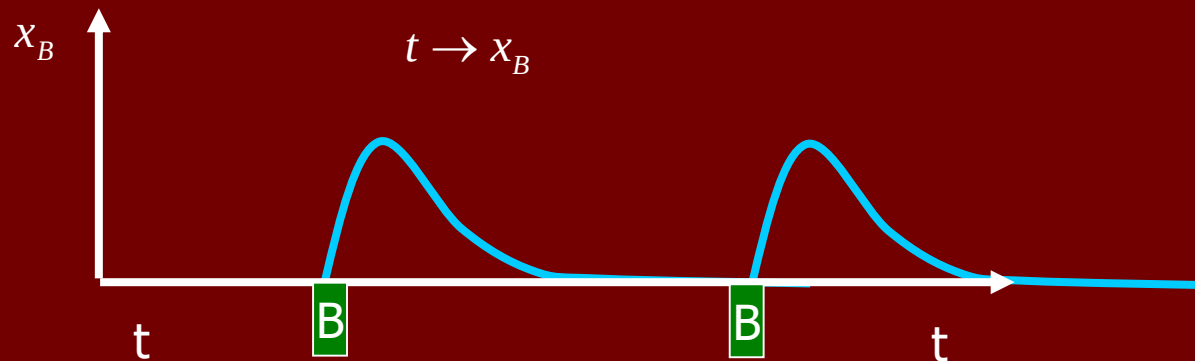
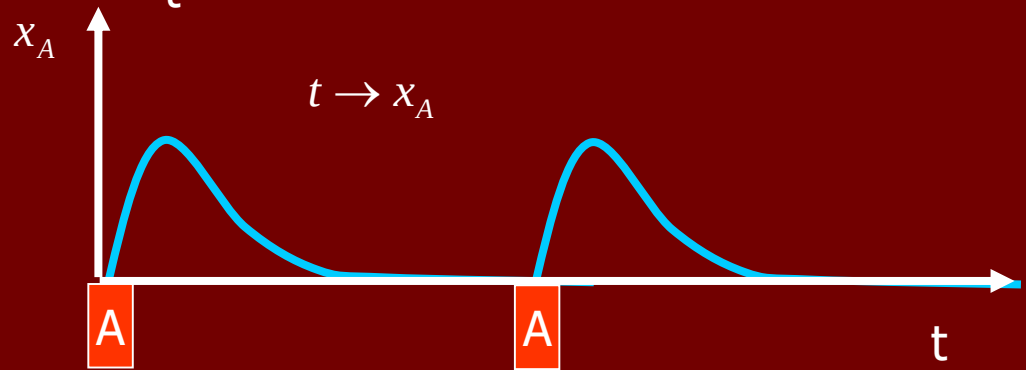
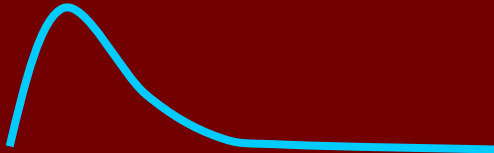


HRF és a GLM design matrix

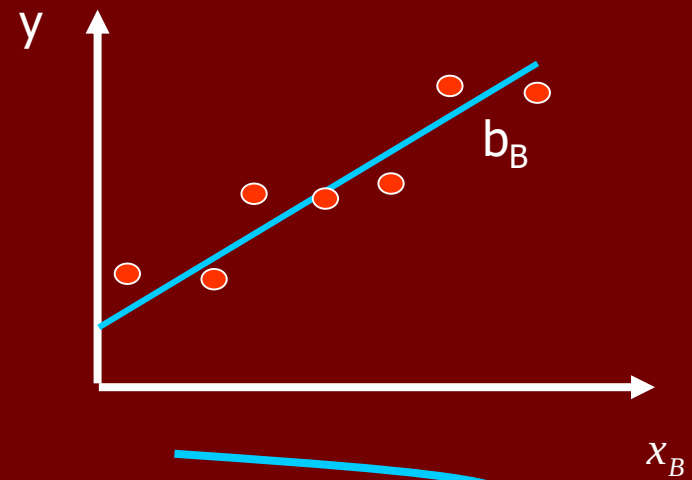
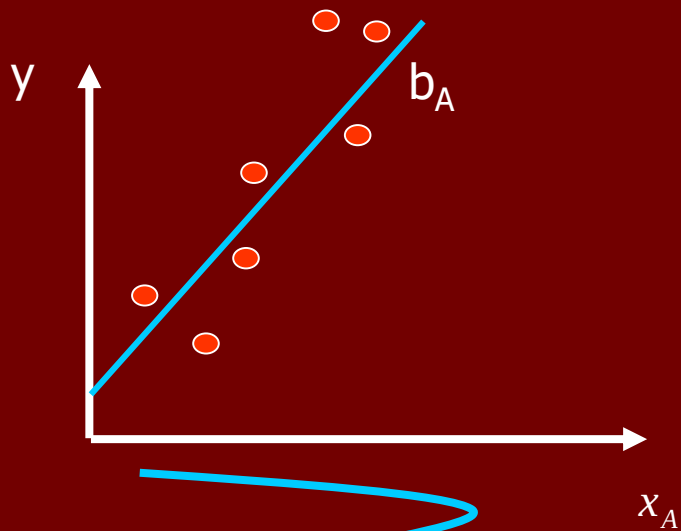


$$y = x_A b_A + x_B b_B + e$$

HRF: idő-"design matrix"
függvény



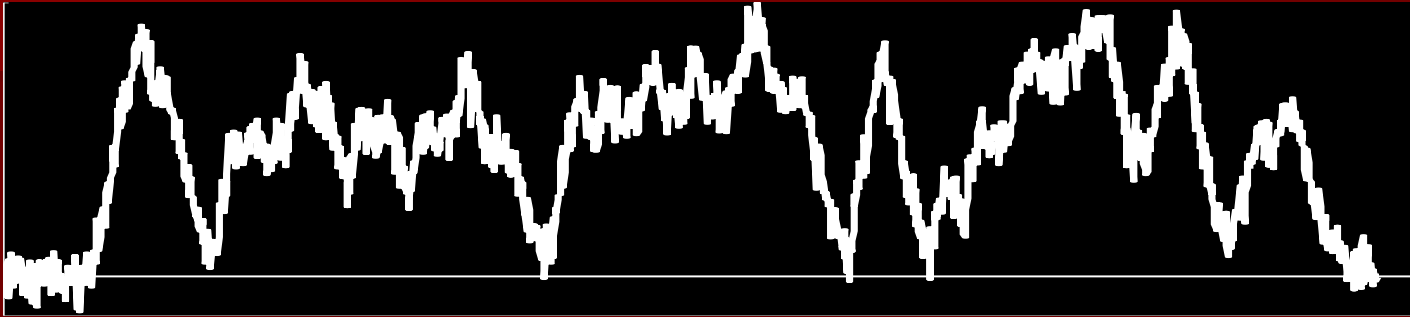
Regressziós koefficiensek



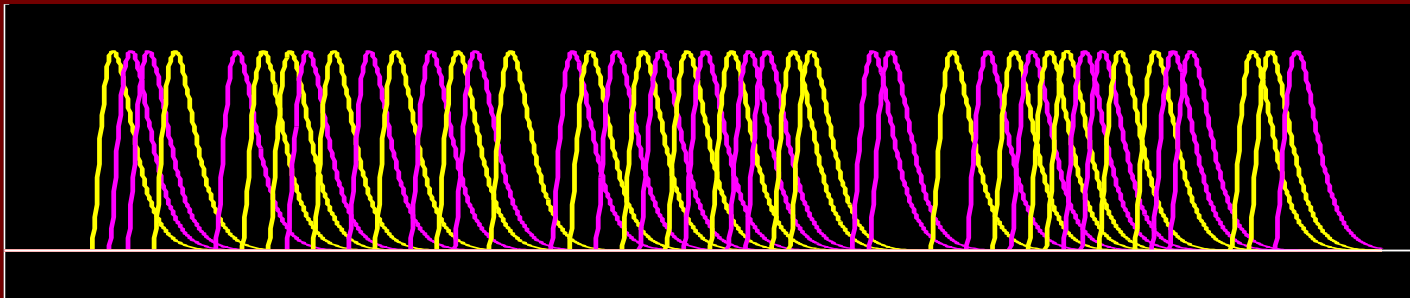
$$b_A > b_B$$

Gyakori ingerek – átfedő válaszok

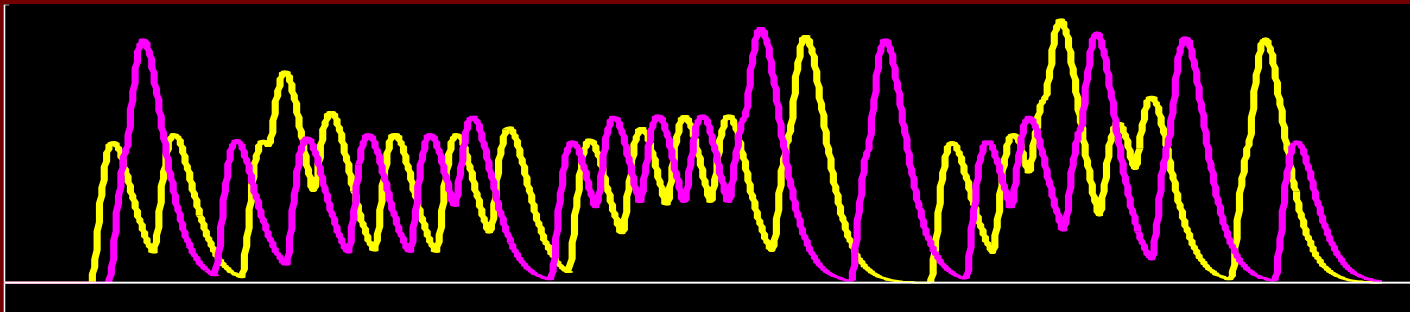
A) Mérés: BOLD jel



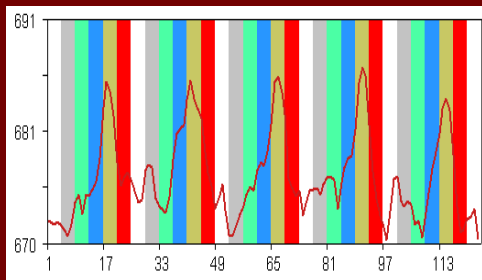
B) Modell: szeparált BOLD válaszok



C) Modell: BOLD

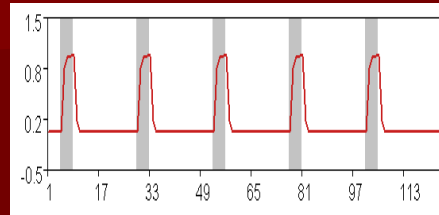


GLM: a BOLD jel modellezése



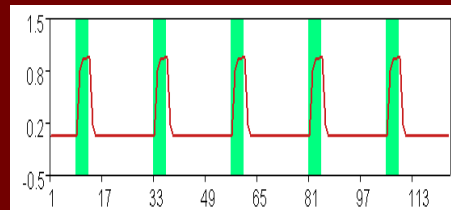
fMRI jel

$\beta_1 \times$

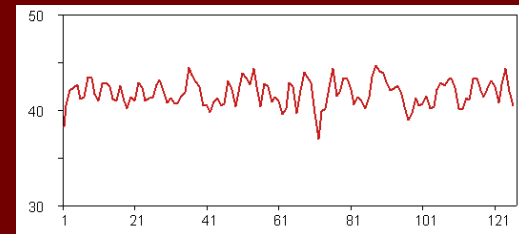


+

$\beta_2 \times$



+



reziduálisok

+

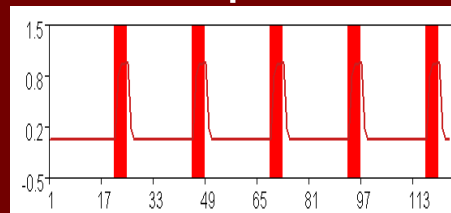
⋮

⋮

⋮

+

$\beta_n \times$



design mátrix

GLM: többszörös regresszió, prediktor változók

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & X_{11} & \dots & \dots & \dots & X_{1k} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & X_{n1} & \dots & \dots & \dots & X_{nk} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_0 \\ \vdots \\ \vdots \\ b_k \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_1 \\ \vdots \\ \vdots \\ e_n \end{bmatrix}$$

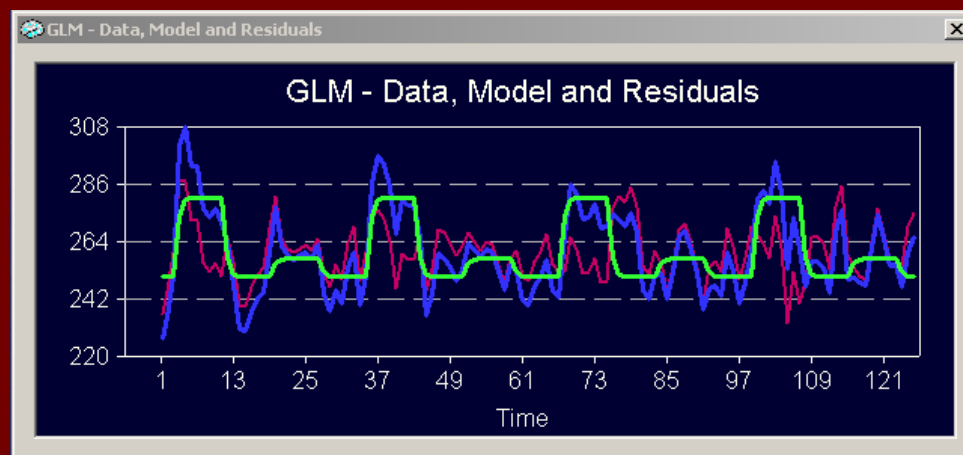
$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{e}$$

Többszörös regressziós modell

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{e}$$

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathbf{X}\mathbf{b}$$

$$\mathbf{e} = \mathbf{y} - \hat{\mathbf{y}}$$



GLM kivitelezés: modell illesztés

Egyszerű lineáris regresszió:

$$y = g^{-1}(\mathbf{bX}) + \mathbf{e}$$

$$y = \mathbf{bX} + \mathbf{e}$$

Regressziós koefficiensek becslése (legkisebb négyzetes eltérések módszere):

$$\mathbf{b} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y}$$

A modell és a hiba kapcsolata:

$$\mu = \mathbf{bX}$$

$$y = \mu + \mathbf{e}$$

Hiba a predikció és a mérés között (a modell illeszkedésének mérőfoka):

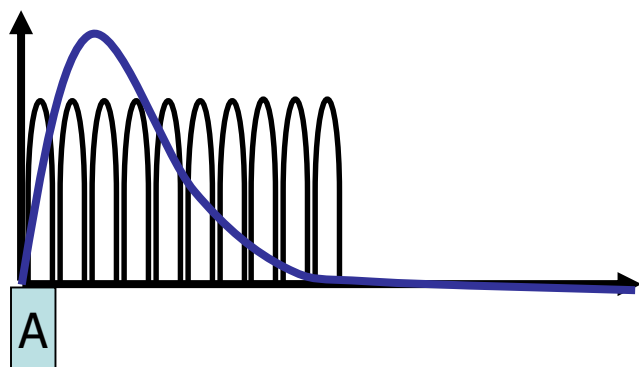
$$\mathbf{e} = \mu - y$$

A GLM kivitelezése

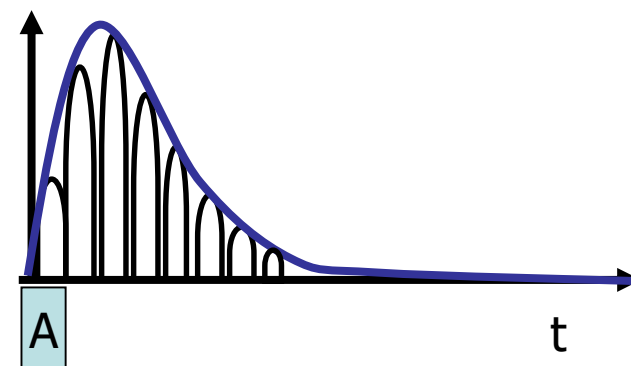
- A prediktorok (design mátrix) definiálása = modellezheti
 - stimulusok prezentációs időrendjét, tulajdonságait
 - a KSZ viselkedését (teljesítményét)
 - egyéb modellezhető zajt, zavaró körülményt
- Modell illesztése
 - lineáris koefficiensek meghatározása, az egyes prediktorok skálázása
- Vizualizáció
 - Teljes modell illeszkedése: t vagy F illetve reziduális variancia térkép
 - Kontraszt térképek – t próba
 - Kontribúciós térképek – F próba
 - Részletes ROI GLM grafikonok

FIR modell

1. Páciens v. régió

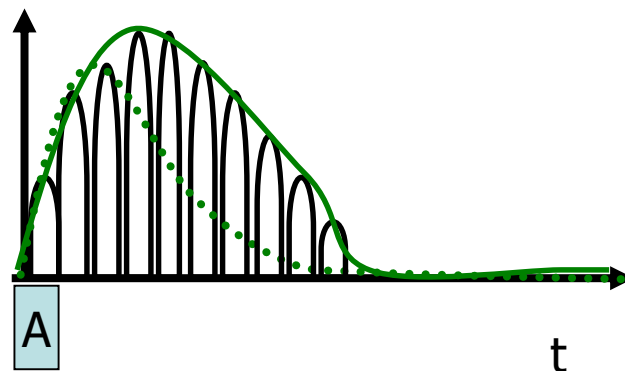
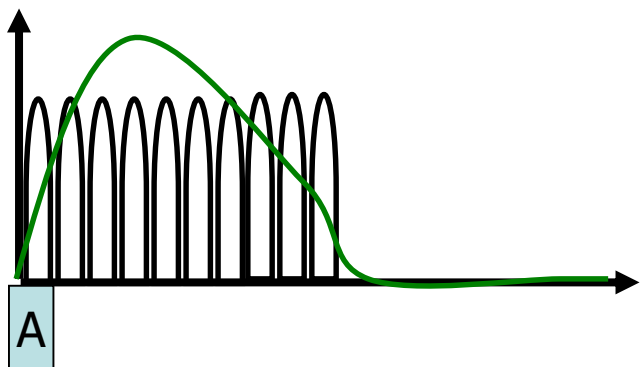


$$y = \sum_{n=0}^N b_i \delta(i - n) + \varepsilon$$

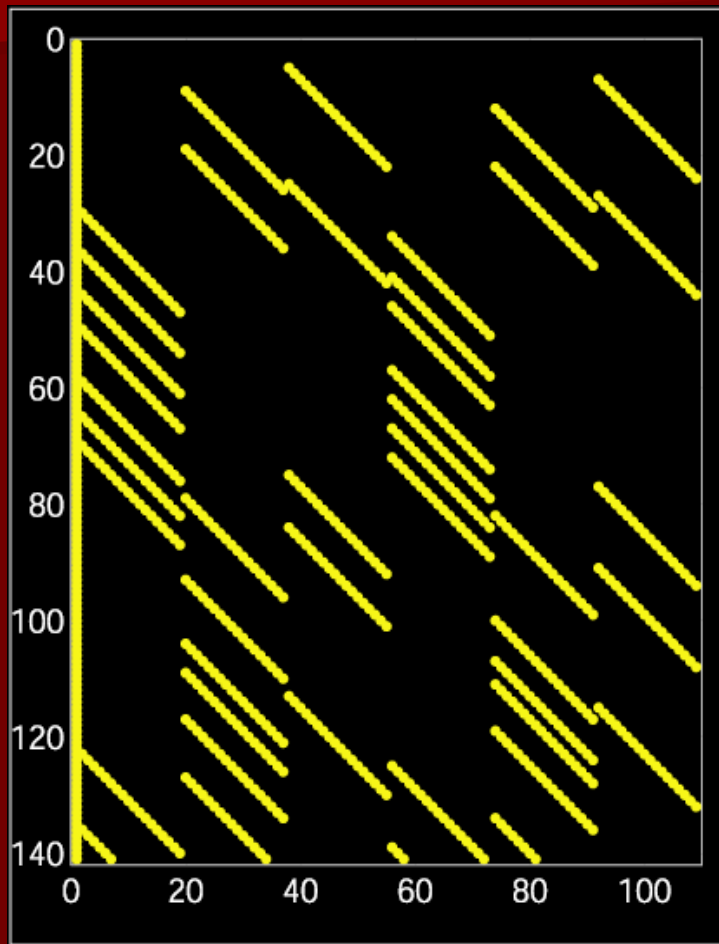


illesztés

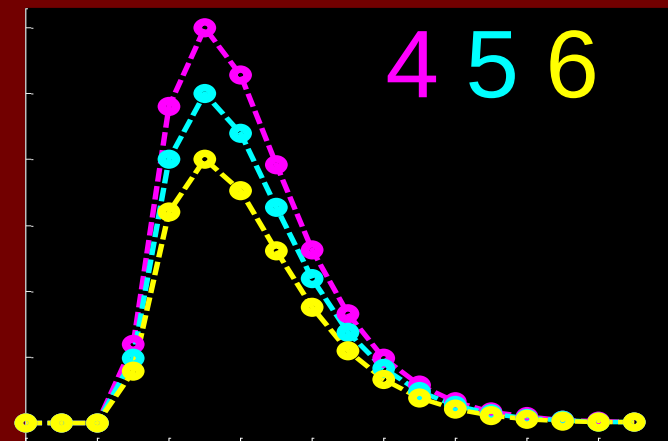
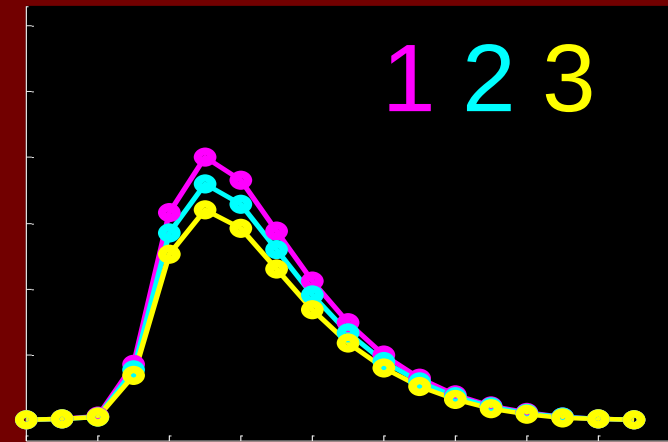
2. Páciens v. régió



FIR modell: lineáris dekonvolúció



1 2 3 4 5 6



Beta súlyok

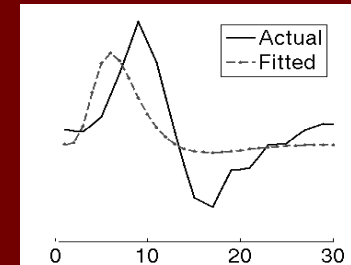
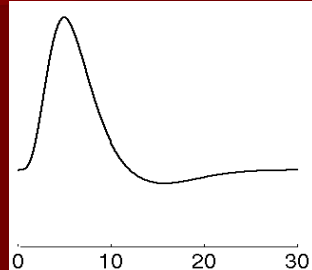
Biomedical Imaging: fMRI – Data Processing and Basic Analysis

www.itk.ppke.hu

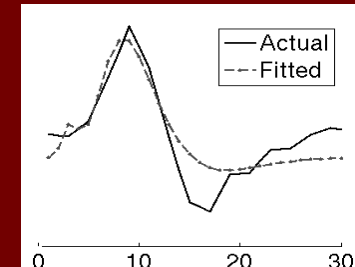
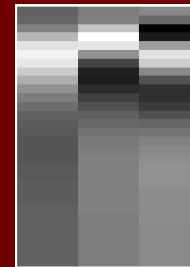
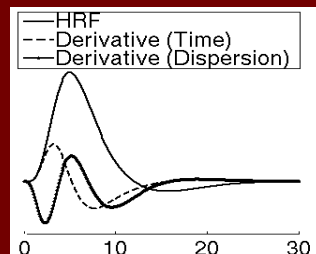
- The ultimate goal is to model the data the best possible way

Basis Functions

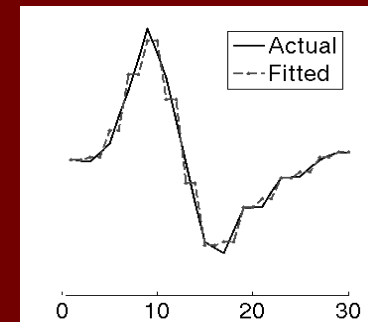
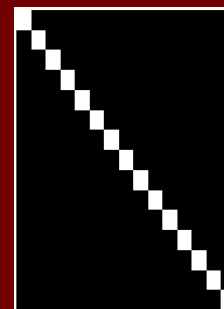
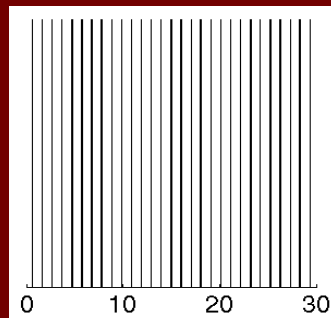
Single HRF



HRF + derivatives

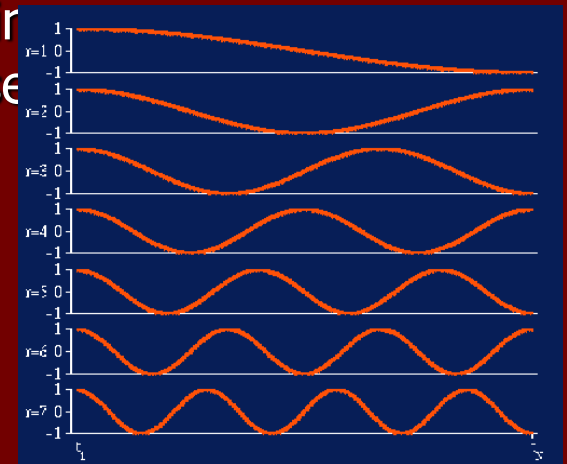


Finite Impulse Response (FIR)



■ Modeling Noise - “Nuisance Variability”

- if not modeled:
 - specificity decreases (due to underestimating variance and increasing the number of false positives)
- types:
 - drift (slow change):
 - can be linear or quadratic
 - denoising: discrete cosine transform (DCT)
 - autocorrelation:
 - fast, periodic autoregressive signals
 - elimination: AR(1): old + new noise
ARMA(1,1): AR + a series of independent white noise



DCT base functions

Statisztikák a vizualizációhoz

- F statisztika a többszörös determináltsági koefficiensen:

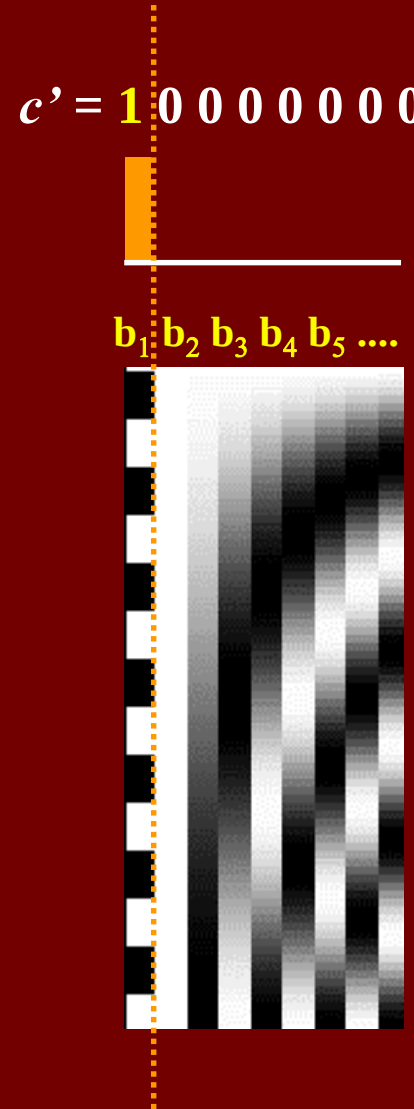
$$R^2 = \frac{\text{Var}(\hat{y})}{\text{Var}(y)}$$

- Kontraszt

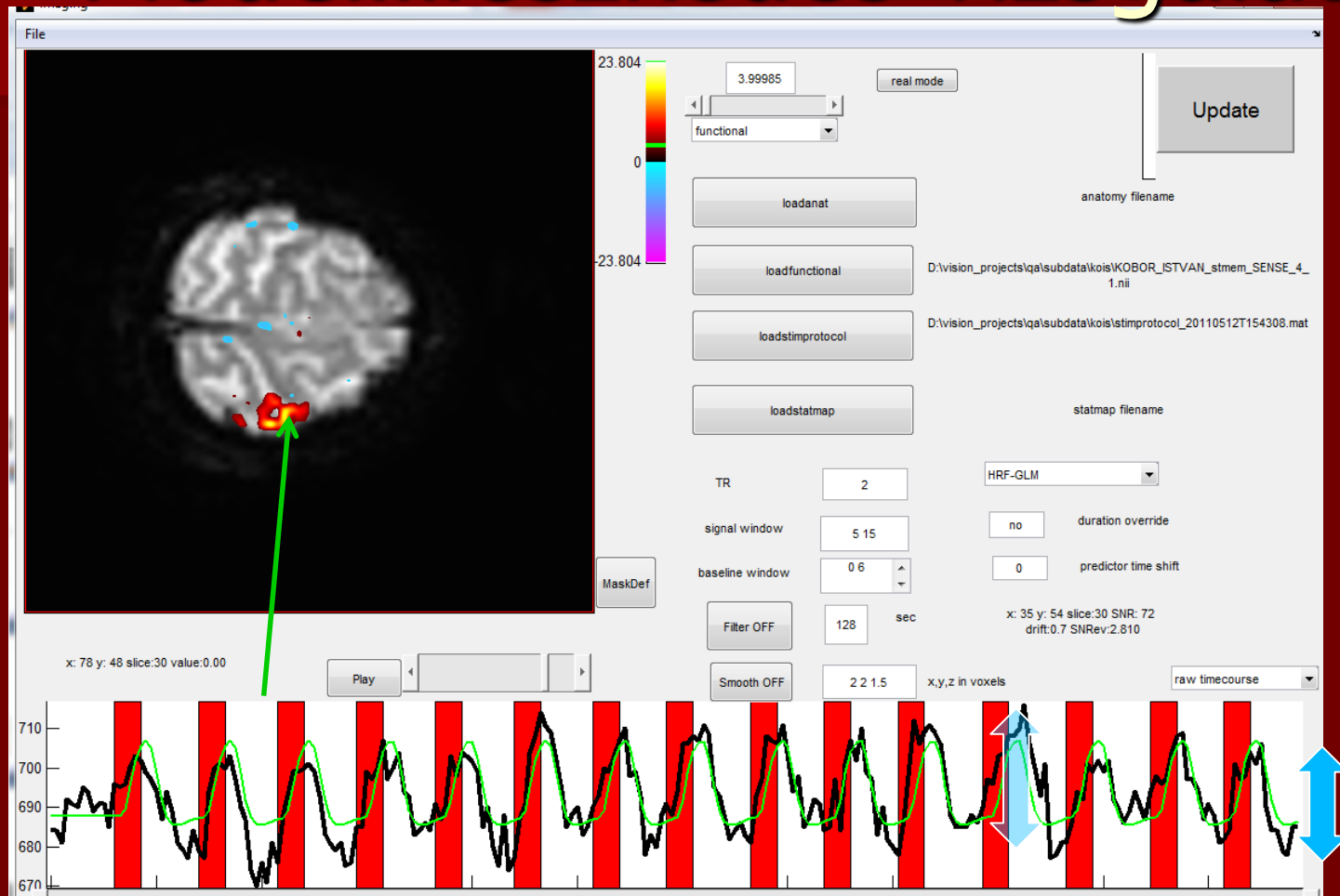
- A paraméterek lineáris kombinációja
- $c'\beta$

$$T = \frac{\text{becsült paraméterek kontrasztja}}{\sqrt{\text{Becslés szórása}}}$$

$$T = \frac{c'b}{\sqrt{s^2 c' (X'X)^+ c}}$$



Modellilleszkedés vizsgálata

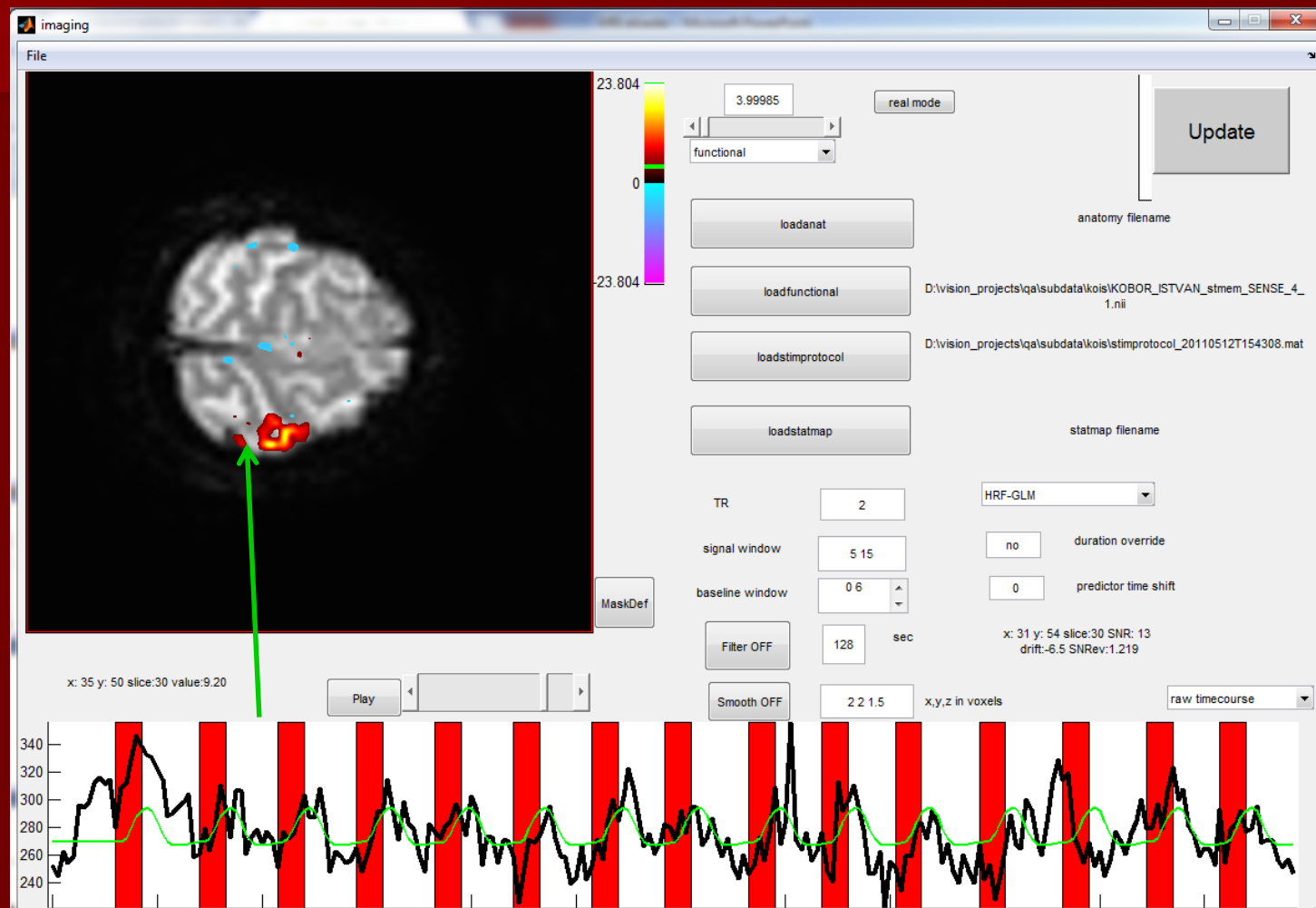


Végeredmény: statisztikai térképek - modell illesztése minden voxelre

Melyik fát rázzák?



Modellilleszkedés vizsgálata



KI AZ ERŐSEBB?

Ki az erősebb?

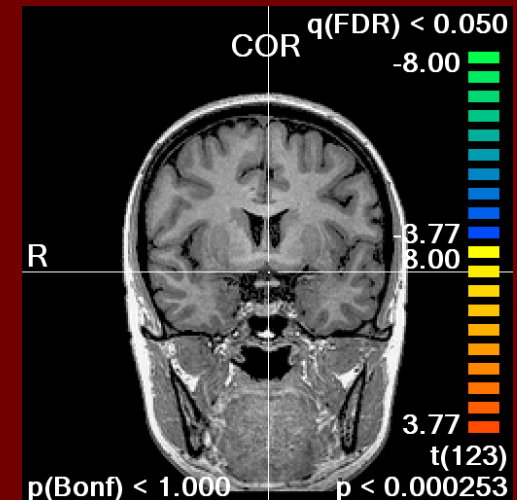
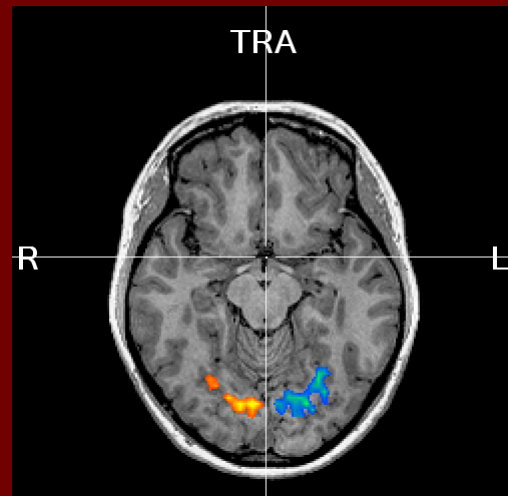
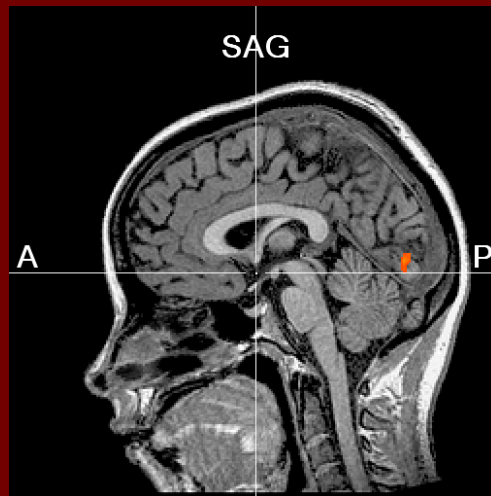


Biomedical Imaging: fMRI – Data Processing and Basic Analysis

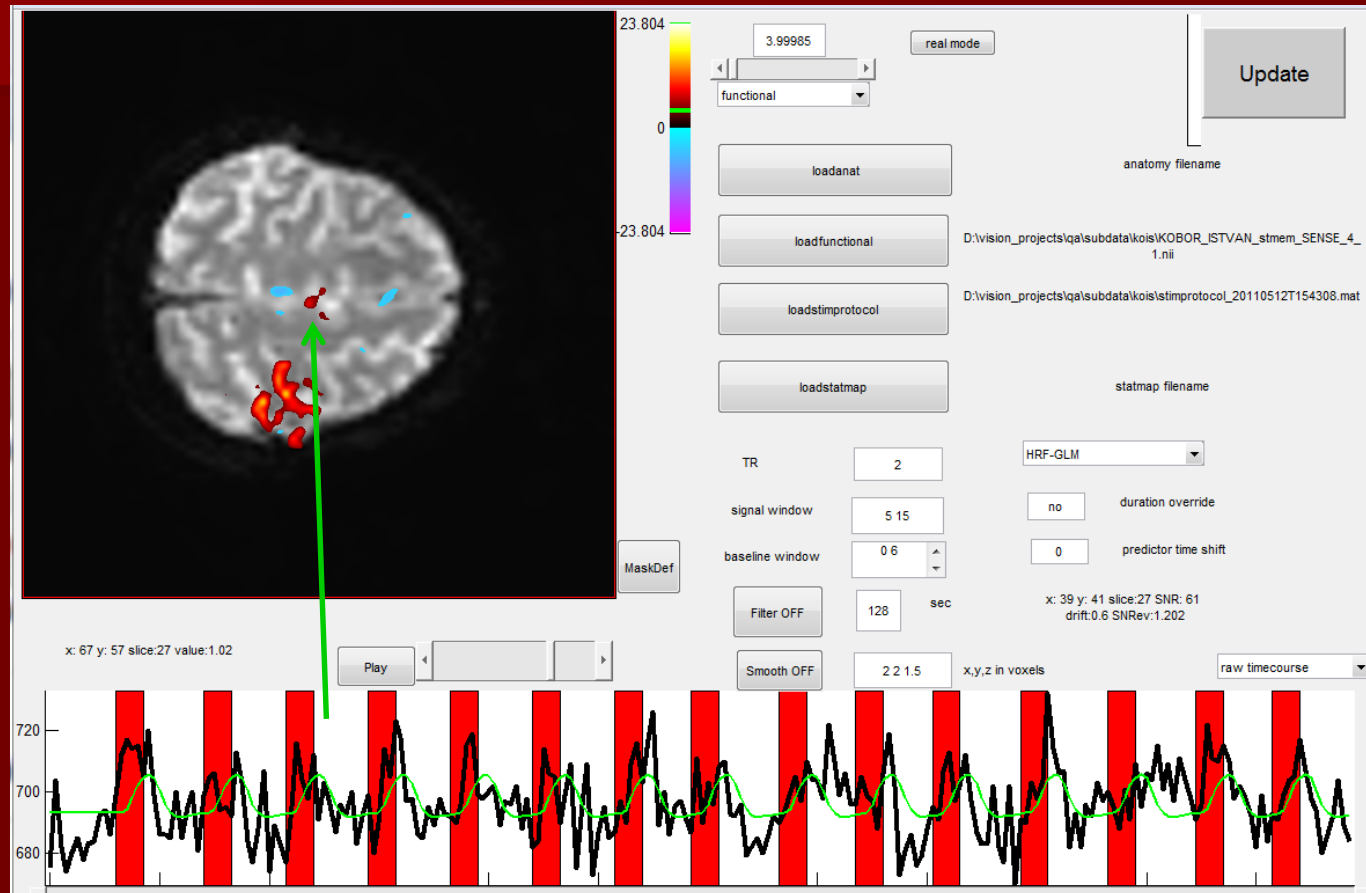
www.itk.ppke.hu

■ T-test example

■ $c = 1 \cdot b_1 + -1 \cdot b_2$



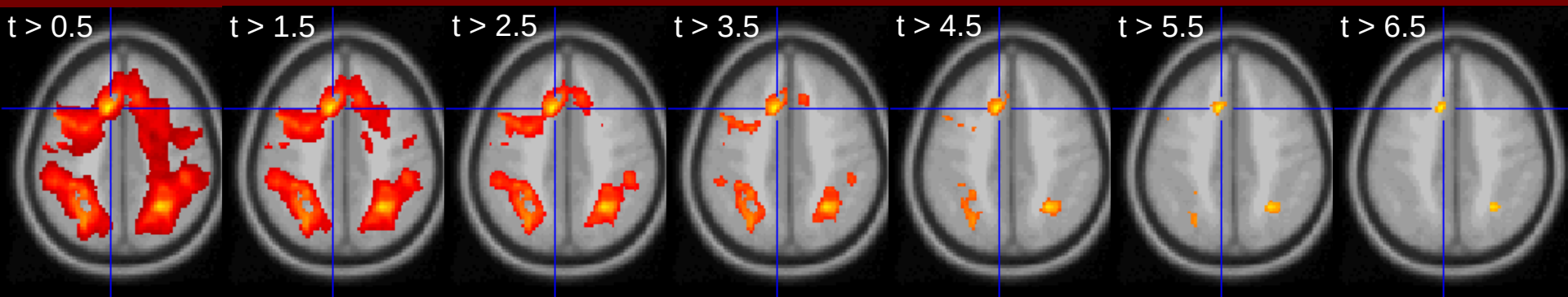
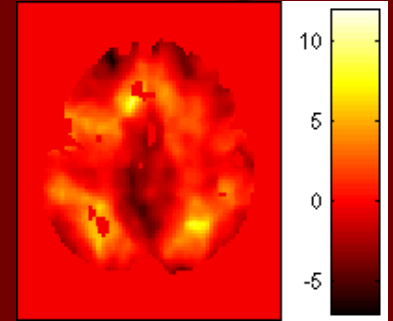
Nehézségek



Szignifikancia: α szignifikancia szint (pl.: $\alpha=0.05$) fals pozitívak aránya. (100,000 voxel tesztelése 5000 fals pozitív voxel eredményez)

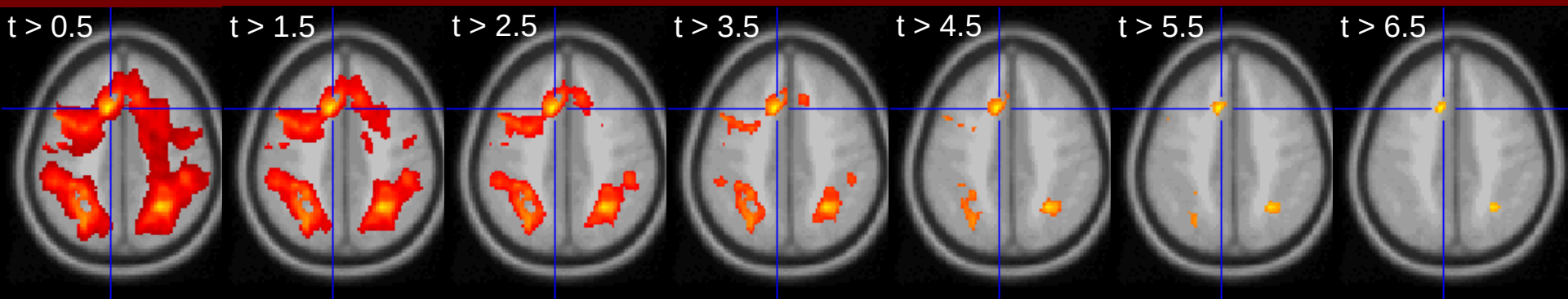
Többszörös statisztikák korrekciója

- Statisztikai térképek
 - GLM fit minden voxelre
 - T-statisztika minden GLM fitre (kontrasztok)
- A 100,000 voxelből melyik tényleg szignifikáns?
 - $\alpha=0.05 \Rightarrow 5,000$ fals pozitív! Nincs FP: $(1 - \alpha)^n$



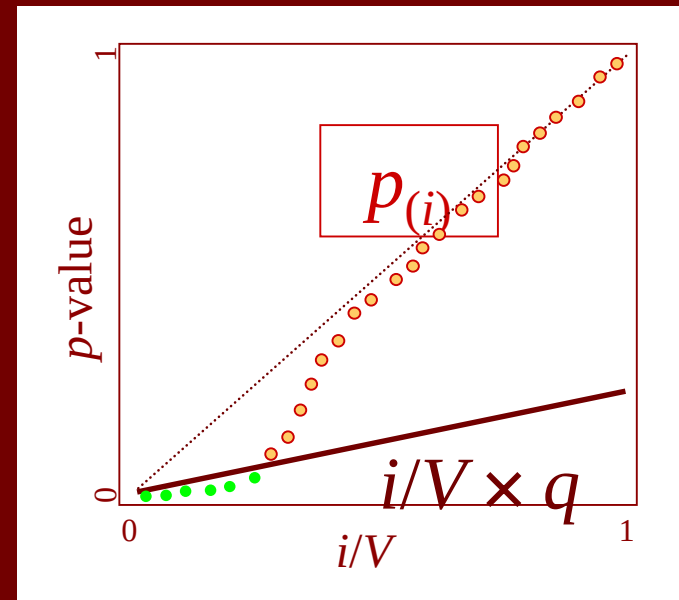
Többszörös statisztikák korrekciója

- Bonferroni: $\alpha_{\text{Bonf}} = \alpha / N$
- FDR
- Klaszterezési küszöb
- Random field theory



FDR módszer (Benjamini & Hochberg)

- $FDR = E(F/V)$
- $E(FDR)$ limit meghatározása: q
- P értékek sorrendben: $p_{(1)} \geq p_{(2)} \geq \dots \geq p_{(V)}$
- r a legnagyobb i amire igaz:
$$i/V \times q \geq p(i)$$
- $p_{(1)}, \dots, p_{(r)}$
hipotézisek elvetése



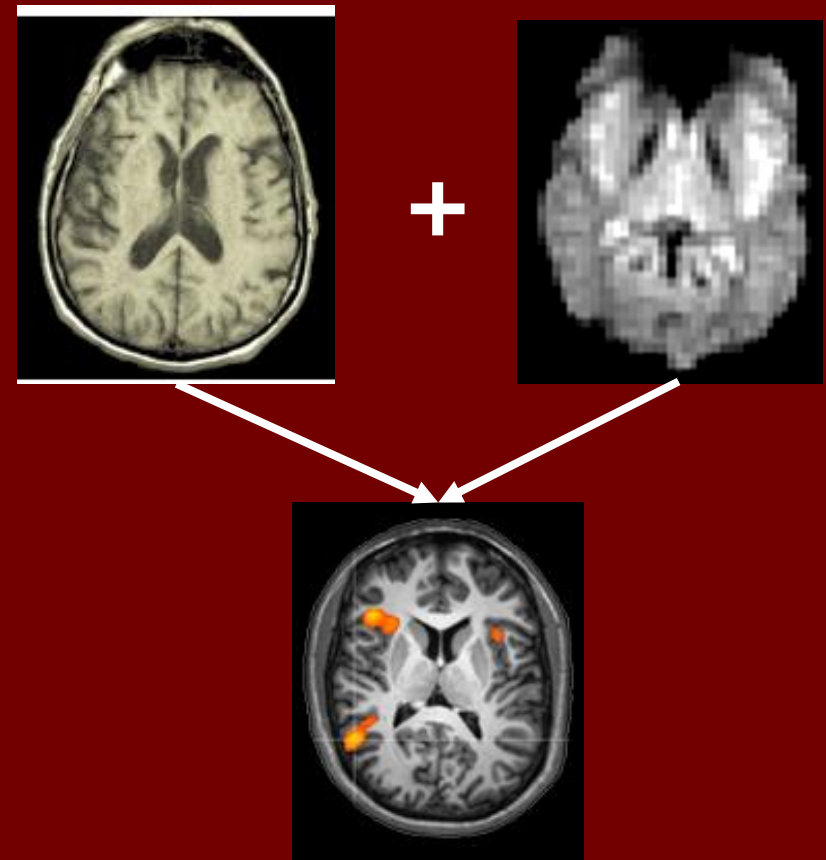
Korrekciók összehasonlítása

Bonferroni: $\alpha_{\text{Bonf}} = \alpha / V$

Test	Raw	Bonferroni	FDR
1	0.0001	0.0010	0.0010
2	0.0058	0.0580	0.0290
3	0.0132	0.1320	0.0440
4	0.0289	0.2890	0.0723
5	0.0498	0.4980	0.0996
6	0.0911	0.9110	0.1518
7	0.2012	1.0000	0.2874
8	0.5718	1.0000	0.7148
9	0.8912	1.0000	0.9011
10	0.9011	1.0000	0.9011

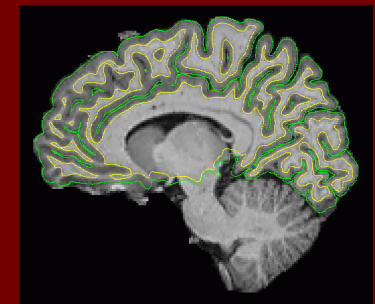
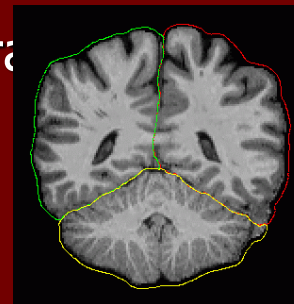
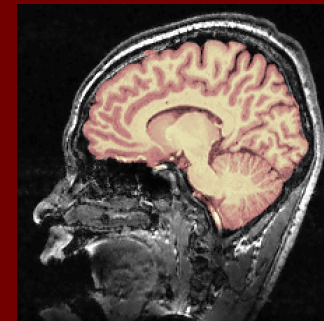
■ Preprocessing and Processing Steps

- Anatomical images
 - Intensity normalization
 - Skull-stripping
 - 3D reconstruction
 - Normalization (MNI or Talairach)
- Functional images
 - Coregistration
 - 3D motion correction
 - Slice-time correction
 - Smoothing
 - Defining ROIs
 - Regression analysis



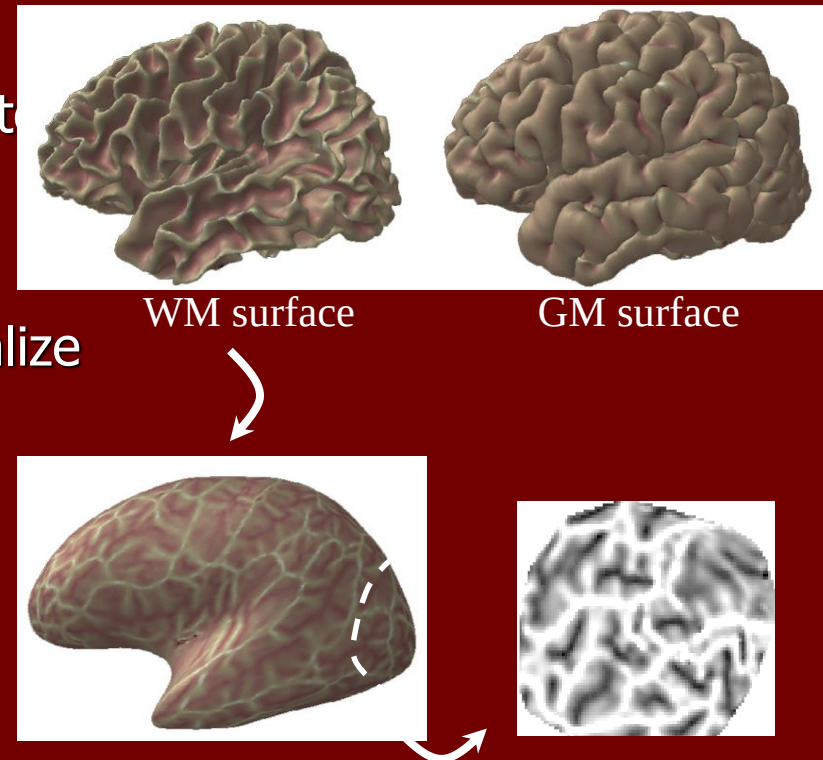
■ Anatomical Preprocessing I.

- Intensity normalization
 - make white matter (WM) homogenous to aid segmentation
- Skull-stripping
 - remove all non-brain tissues
 - caveat: shouldn't accidentally remove grey matter (GM)
- Segmentation
 - separate hemispheres, then separate GM from WM, so analysis can be restricted to GM



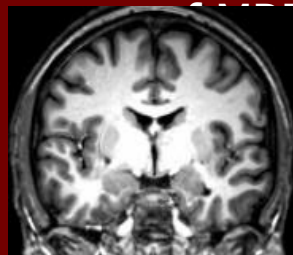
■ Anatomical Preprocessing II.

- Surface creation
 - make surfaces out of the segmented GM and WM
- Inflation
 - inflate WM surface to better visualize activations in sulci
- Flattening
 - cut a patch and flatten or cut at predefined sulci to flatten the whole brain

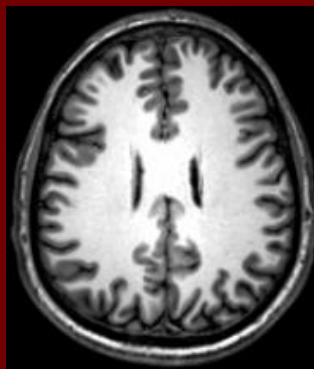


■ Anatomical Preprocessing III.

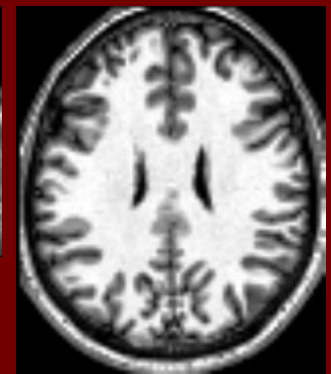
- Normalization
 - transform each individual brain into a standard space by predefined algorithms so 2nd-level (group-level) analysis can be performed
 - standard spaces:
 - Talairach space based on one post-mortem brain
 - Montreal Neurological Institute (MNI) space based on a large series of normal controls



individual space



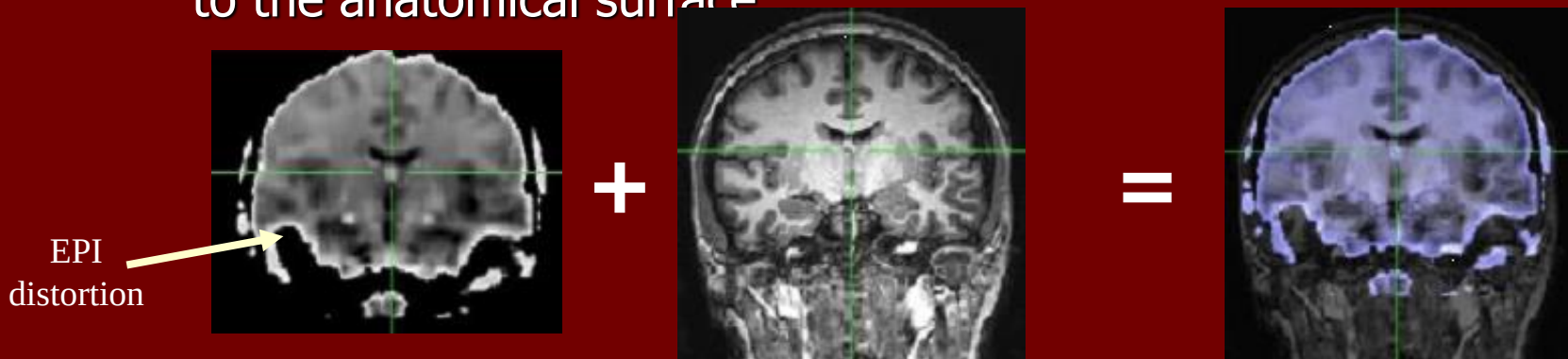
MNI space



■ Functional Preprocessing I.

- Coregistration

- 3D anatomy and the functional images are acquired in a different space; moreover the EPI sequence distorts the brain in the neighborhood of cavities
- a linear (or non-linear) warping algorithm is required to register both in the same space so statistical activations can be projected to the anatomical surface



■ Functional Preprocessing II.

- 3D Motion correction

- align all functional images to a reference image (usually the first image or the image in the middle of the scan) since their location could have slightly changed due to subject motion and all statistical analyses assume that the location of a given voxel within the brain does not change over time

- Slice-timing correction

- with a continuous descending EPI sequence, the bottom slice is acquired a TR later than the slice on the top, so there is a shift in the onset of the haemodynamic function. One solution to this problem is to interpolate the data during preprocessing as if the slices were acquired simultaneously

- Smoothing

- spatially smoothing each of the images improves the signal-to-noise ratio (SNR), but will reduce the resolution in each image

MRKK
Szentágotthai TK -
Semmelweis Egyetem
MR Kutatóközpont

A funkcionális MR klinikai alkalmazásai

dr. Kozák Lajos Rudolf, PhD

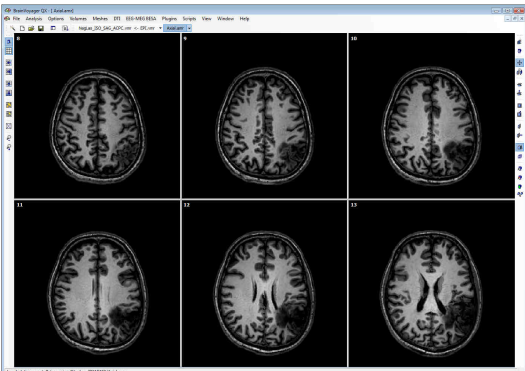
Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpont
lkozak@mrkk.sote.hu

MRKK fMRI szerepe a terápiás tervezésben
A lényeg...

- o Elokvens területek azonosítása
- o Lateralizációs mintázat leírása
- o Stimulálandó kéreg megtalálása
- o Hálózattérképezés
- o Minimálisan invazív műtéti technika lehetővé tétele
- o További kivizsgálás tervezése
- o Funkcionális átrendeződések kimutatása

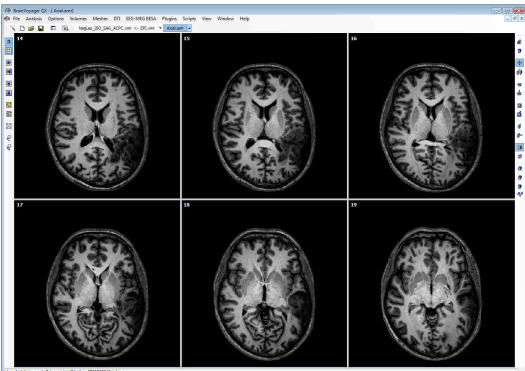
Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK fMRI szerepe a terápiás tervezésben
A feladat...



Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK fMRI szerepe a terápiás tervezésben
A feladat...



Kozák LR - Klinikai fMRI

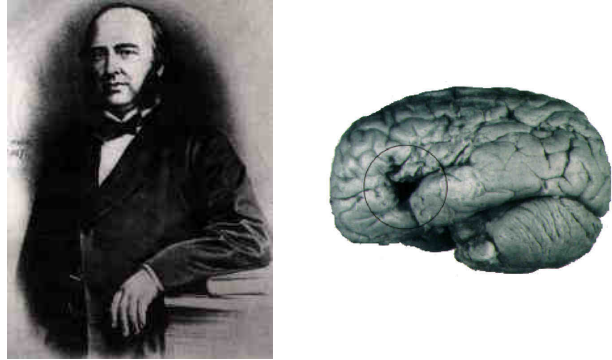
MRKK

#1

AZ AGYRA JELLEMZŐ A FUNKCIONÁLIS LOKALIZÁCIÓ

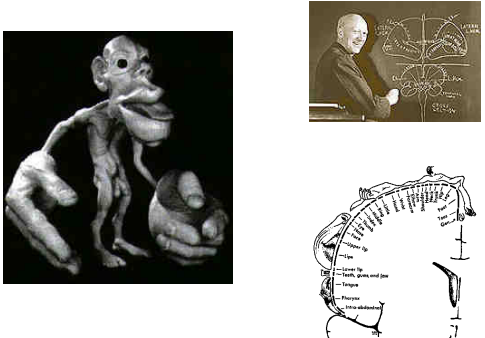
Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK **Struktúra és funkció**
Broca - motoros beszédközpont



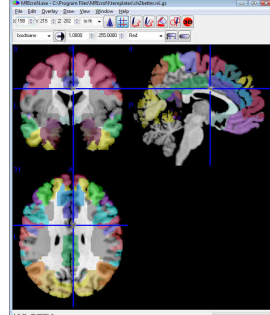
Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK | **Struktúra és funkció**
 Penfield - szomatotopikus reprezentáció



Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK | **Struktúra és funkció**
 Brodmann áréák



Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK

#2

**SEMMI SEM TÖKÉLETES ÉS AZ
 EMBEREK NEM GÉPEK
 (NEM VAGYUNK EGYFORMÁK)**

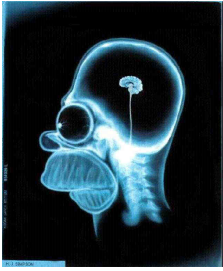
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK | **Elméleti szempontok II.**
 A térkép meglehetősen változatos

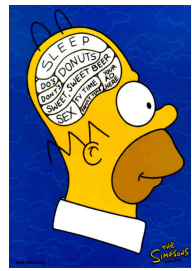
- o A nyelvvel, beszéddel kapcsolatos áréák nagyon változatosak
Binder et al., J Neurosci 1997; Stippich et al., Neurosci Lett, 2003
- o A BOLD választ a környező szöveti minőség is befolyásolja
 pl. nagyméretű gliómák környezetében a BOLD amplitúdó az esetek 53%-ban csökken
Grumlich et al., NeuroImage, 2006
- o A kognitív funkciók korfüggőek
Rotte et al., Age and Ageing, 2005

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK | **MRI és fMRI**
 Az alapvető különbség...



Az MRI az anatómiát vizsgálja.



A funkcionális MRI az agyműködést vizsgálja.

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK

#3

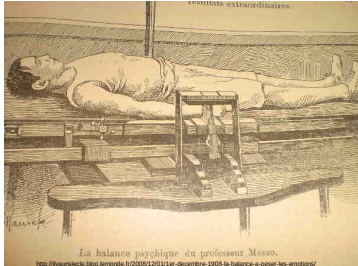
**A KERINGÉS FÜGG AZ
 AGYFUNKCIÓTÓL**
 (TERMÉSZETESEN NEM A KERINGÉS KÖZPONTI
 SZABÁLYOZÁSÁRÓL FOGOK BESZÉLNI)

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Az egyik első funkcionális kísérlet
és talán a legolcsóbb is...



Angelo Mosso
Olasz élettanász
(1846-1910)



La balance psychique du professeur Mosso.
http://www.leshermes.fr/leshermes/2008/03/20/2008-03-20-leshermes-a-propos-de-mosso/

"[Mosso kísérletében] a vizsgálat alanya egy ügyesen kiegyensúlyozott asztalon feküdt, mely akár a fej akár a láb irányába el tudott billenni, ha bármelyiknek a súlya megnövekedett. Abban a pillanatban, amikor valamilyen érzelmi, vagy intellektuális aktivitás megindult az asztal a fej felőli oldalra billent a vér redistribúciója miatt.

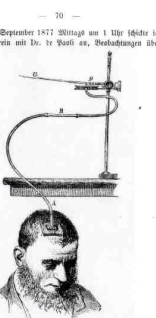
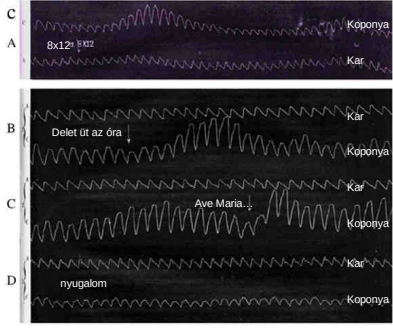
-- William James, *Principles of Psychology* (1890)

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK Az egyik első funkcionális kísérlet
és talán a legolcsóbb is...



September 1877: Wundt war 1 Uhr 15 Min. im Bett und las die Zeitung.

A 8x12s fMRI
B Delet üt az óra
C Ave Maria
D nyugalom

Koponya
Kar
Koponya
Kar
Koponya
Kar
Koponya

Zago et al., *Neuroimage* 2009

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK The first functional brain experiments
the Bruit-o-meter (electrophonograph)



John Farquhar Fulton
American physiologist
(1899-1960)



Walter K

after ten minutes rest in a darkened room:
after two minutes reading small print:
three minutes later, after two and half minutes rest in darkened room:

Zago et al., *Functional Neuroimaging: A Historical Perspective*, 2012

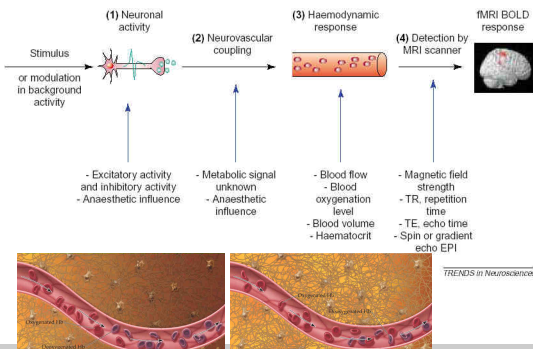
Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

#4
AZ „AGYFUNKCIÓ” MÉRHETŐ FMRI-VEL
(ÉS EGYÉB MÓDSZEREKKEL, MELYEKET MA CSAK ÉRINTEK)

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK Neurális válasz mérése fMR-rel
Mit is mérünk fMR-rel?



(1) Neuronal activity
Stimulus
or modulation in background activity
- Excitatory activity and inhibitory activity
- Anaesthetic influence

(2) Neurovascular coupling
- Metabolic signal unknown
- Anaesthetic influence

(3) Haemodynamic response
- Blood flow
- Blood oxygenation level
- Blood volume
- Haematocrit

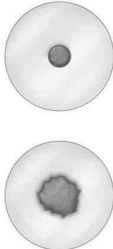
(4) Detection by MRI scanner
fMRI BOLD response
- Magnetic field strength
- TR, repetition time
- TE, echo time
- Spin or gradient echo EPI

TRENDS in Neurosciences

Kozák LR - Klinikai fMRI

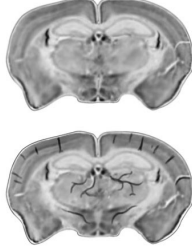
MRKK Neurális válasz mérése fMR-rel
Hogyan lehet ezt kimutatni?

o Az erek a vér oxigenációjától függő módon néznek ki T2 súlyozott MR képeken (Ogawa, 1992)



Oxygenált vér?
Nincs elvesztés...

Deoxygenált vér?
Jelvesztésé!!!



Huettel, Song, McCarthy 2004

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

#5

FMRI-VEL OXIGENÁLTSAĞOT ÉS MÉRÜNK

(ÉS EZZEL INDIREKT MÓDON A NEURÁLIS AKTIVITÁST)

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

Neurális válasz mérése fMRI-vel

Mivel rokonítható az fMRI-vel mért aktivitás?

- A BOLD-válasz az EEG lokális mezőpotenciáljaihoz rokonítható (LFP), amik leginkább a posztiszineptikus aktivitást jellemzik.
- És nem a multi-unitt aktivitáshoz, ami az akciós potenciálokat jellemzi

Logothetis & al, Nature 2001

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

Neurális válasz mérése fMRI-vel

Nem sejteket mérünk, nem is kolumnákat

27 mm³-es téri képelem (voxel)

- 2,7 millió neuron
- $1,1-2,7 \times 10^{10}$ szinapszis
- 11 kilométernyi dendrit
- 110 km axon található

Logothetis, Nature 2008

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

Neurális válasz mérése fMRI-vel

Mit reprezentál az aktiváció?

Thalamus

Logothetis, Nature 2008

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

Measuring neuronal response using fMRI

How is it related to other measures?

Laureys et al, 2002

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

fMRI és egyéb módszerek

A vizsgálatválasztás szempontjai

- **SPECT/PET-hez képest**
 - **Előny:**
 - Non-invazív, nincs radioaktivitás
 - Rugalmasabb paradigmák lehetségesek (mint PET)
 - **Hátrány:**
 - Iktális SPECT jobb a roham alatti perfúzióváltozások követésére
 - fMRI csak az oxigenáció változásairól ad információt

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

#6

A KLASSZIKUS MAPPING CÉLJA AZ ELOKVENS TERÜLETEK TÉRKÉPEZÉSE

(MÁSOK LEHET, HOGY GONDOLATOKAT AKARNAK OLVASNI, DE MI CSAK ORVOSOK VAGYUNK)

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

MRI és fMRI

Képfalkotási különbség...

MRI

egy kép, nagy felbontás
(1 mm)

fMRI

sok kép, kis felbontás
(~3 mm de lehet jobb is)

Hagyományosan MRI-vel egy képet készítenek egy szeletben, így az adott időpontnak megfelelő statikus információt nyerünk, fMRI-vel képsorozatokat készítenek az adott szeletről, így egy tetszőleges hosszúságú időtartamon belüli változásokat tudunk követni.

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

fMRI paradigma

- A vizsgálandó területtől függ
 - Képmegnevezés: Broca
 - Beszédértés: Wernicke
 - Ujjmozgatás: motoros területek
 - Retinotópiás térképezés: vizuális áréak
- Aktív és passzív időszakok váltakoznak, hogy a „célterületen” legyen megfelelő **funkcionális kontraszt**

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

Funkcionális kontraszt

- Adott agyi területen a paradigma aktív és passzív (alapvonal) időszakai között mérhető **aktivitáskülönbség**
- Azok a területeket fogják a képen világítani, ahol ez a különbség statisztikailag szignifikáns

M_{xy} jel

$M_0 \sin \theta$

T_2^* feladat

T_2^* kontroll

ΔS

TE_{optimum}

idő

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK

fMRI paradigma

Haller & Bartsch, Eur Radiol 2009

Kozák LR - Klinikai fMRI

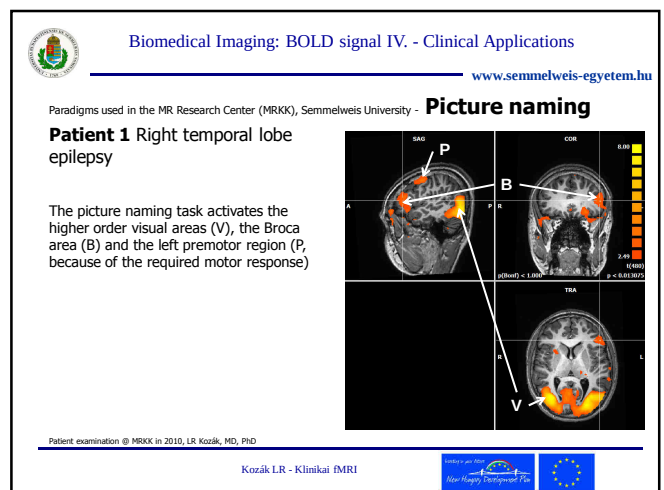
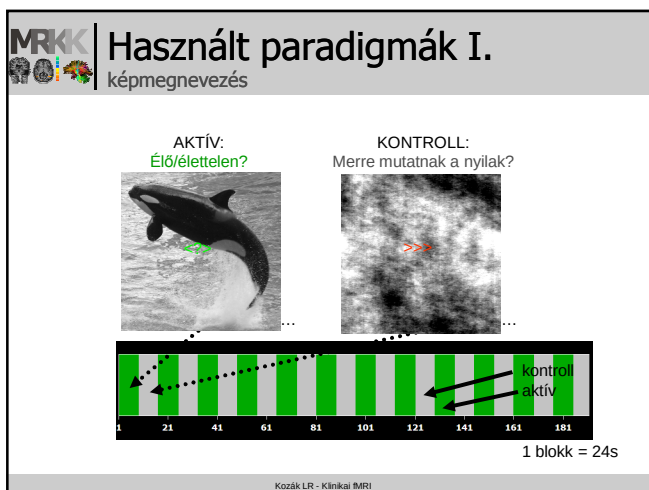
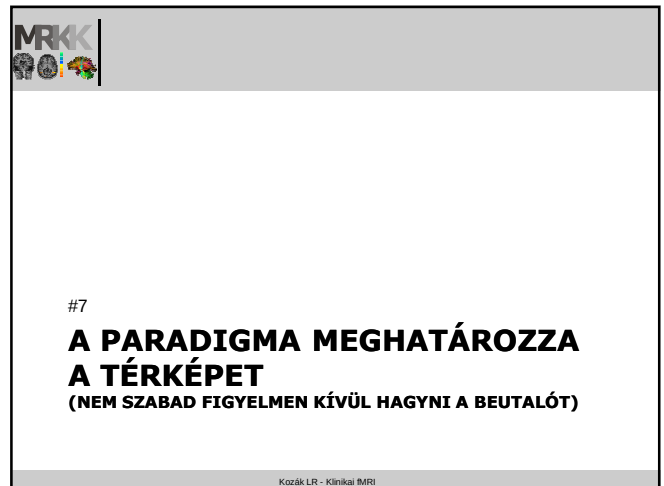
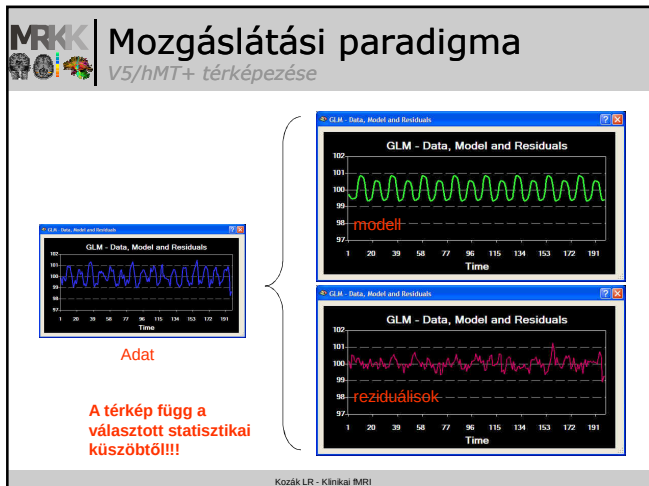
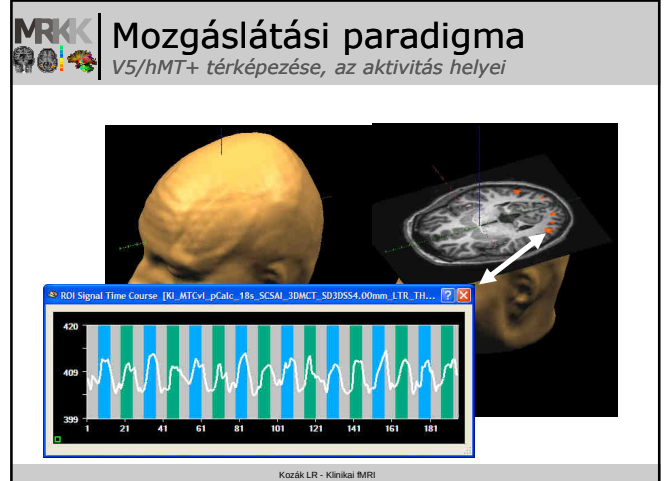
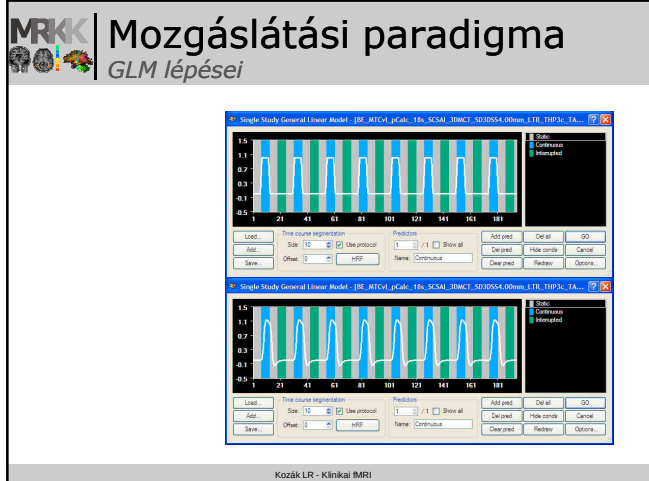
MRKK

Mozgáslátási paradigma

V5/hMT+ térképezése

- Szürke: statikus
- Kék: folyamatos mozgás
- Zöld: szaggatott mozgás

Kozák LR - Klinikai fMRI



MRKK **Használt paradigmák II.**
szinonima döntés

AKTÍV: Szinonima?
ajtó
teve

KONTROLL: Egyforma?
ZMVHB
ZWVHB

1 blokk = 24s
Fernández et al, Neuroimage, 2001

Kozák LR - Klinikai fMRI

Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications
www.semmelweis-egyetem.hu

Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University - **Synonym task**

Patient 1 Right temporal lobe epilepsy

The synonym task activates the Broca area (B) and the left dorsolateral prefrontal cortex (D) and the left premotor region (P).

Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK **Használt paradigmák III.**
hallás utáni megértés

AKTÍV: Szöveg a fejhallgatóban
Megfordított szöveg

KONTROLL: Megfordított szöveg

1 blokk = 24s

Kozák LR - Klinikai fMRI

Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications
www.semmelweis-egyetem.hu

Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University - **Speech comprehension**

Patient 1 Right temporal lobe epilepsy

The speech comprehension task activates Wernicke's area (W) and the higher order auditory cortices (A).

Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK **Használt paradigmák IV.**
hallás utáni döntési feladat

AKTÍV: Szavak - álszavak
Különböző magasságú hangok

KONTROLL: Különböző magasságú hangok

1 blokk = 24s
Szavak/álszavak: Dr. Szabó Léta és Dr. Honbolygó Ferenc MTA-PKI

Kozák LR - Klinikai fMRI

Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications
www.semmelweis-egyetem.hu

Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University - **Word-pseudoword task**

Patient 1 Right temporal lobe epilepsy

The word-pseudoword task activates Wernicke's area (W), the higher order auditory cortices (A), and Broca's area (B).

Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

Kozák LR - Klinikai fMRI

Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications
www.semmelweis-egyetem.hu

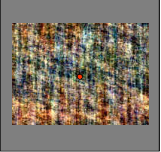
Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University – **Memory encoding**

During the **active part** of the task the patient is instructed to look at the images and try to memorize them. The whole set is presented twice.

ACTIVE:
Try to remember



CONTROL:
Relax



During the **passive part** the patient is instructed to relax.

The image pool contains 60 images. Stimuli are presented in every 3s within 30s blocks.

After the scanning session 32 images is shown to the patient who has to indicate which of them were presented previously.

Ávila et al. Am J Neurorad, 2006

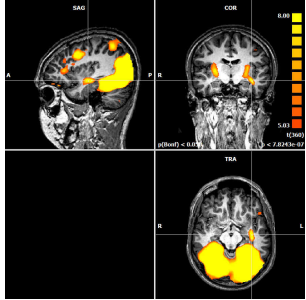
ClinicalMapping v6.6 © LR Kozák 2007-2010, MRKK

Kozák LR - Klinikai fMRI

Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications
www.semmelweis-egyetem.hu

Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University – **Memory encoding**

Patient 1 Right temporal lobe epilepsy



The task activates various areas including the visual cortex, areas involved in visual attention, even the Broca area. The cross shows a left lateralized activation focus in the temporal white matter.

Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

Kozák LR - Klinikai fMRI

Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications
www.semmelweis-egyetem.hu

Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University – **Hometown walking**

During the **active part** of the task the patient is instructed to imagine walking along a familiar route, and to visualize the surroundings.

ACTIVE:
Imagine the route

From HOME
To POST OFFICE

CONTROL:
Count

Up from 21 by 2

During the **passive part** the patient is instructed to count according to the given instruction.

Stimulation is done in 30s blocks.

Ávila et al. Am J Neurorad, 2006

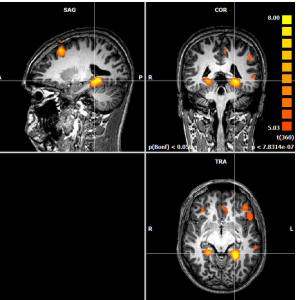
ClinicalMapping v6.6 © LR Kozák 2007-2010, MRKK

Kozák LR - Klinikai fMRI

Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications
www.semmelweis-egyetem.hu

Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University – **Hometown walking**

Patient 1 Right temporal lobe epilepsy



The task activates various areas. The cross shows an activation focus in the left mesial temporal lobe that is more extensive than that of the right mesial temporal lobe, suggestive of left lateralization of memory retrieval.

Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

Kozák LR - Klinikai fMRI

Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications
www.semmelweis-egyetem.hu

Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University – **Sensory-motor mapping**

During the **active part** of the task the patient is instructed to move the indicated limb. Hand areas are mapped by thumb opposition tasks; feet areas are mapped by a toe movement tasks; face areas are mapped by tongue movement task.

ACTIVE:
Move the indicated limb

<<< LEFT

CONTROL:
Rest

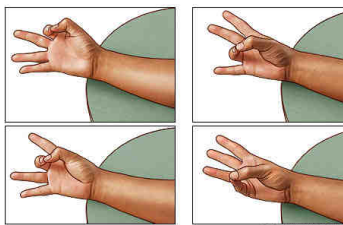
REST

During the **passive part** the patient is instructed to rest passively.

ClinicalMapping v6.6 © LR Kozák 2007-2010, MRKK

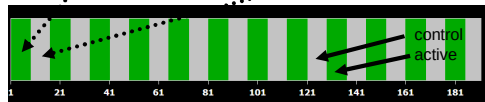
Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK | **Motor mapping**
Multiple tasks

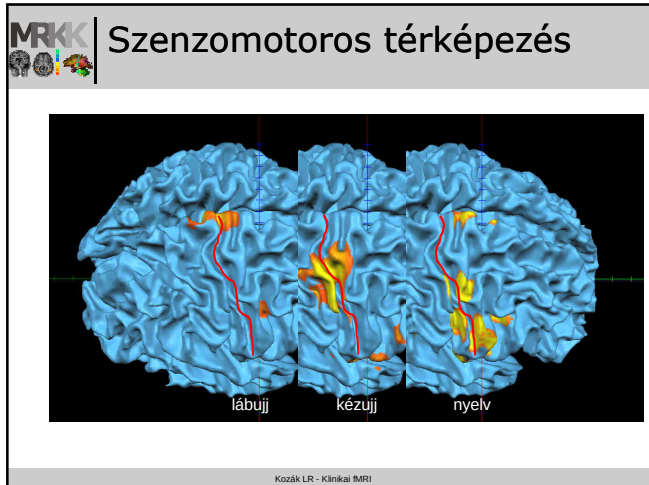


- Finger opposition
- Toe movement
- Tongue movement

rest



Kozák LR - Klinikai fMRI



MRKK | Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications

www.semmelweis-egyetem.hu

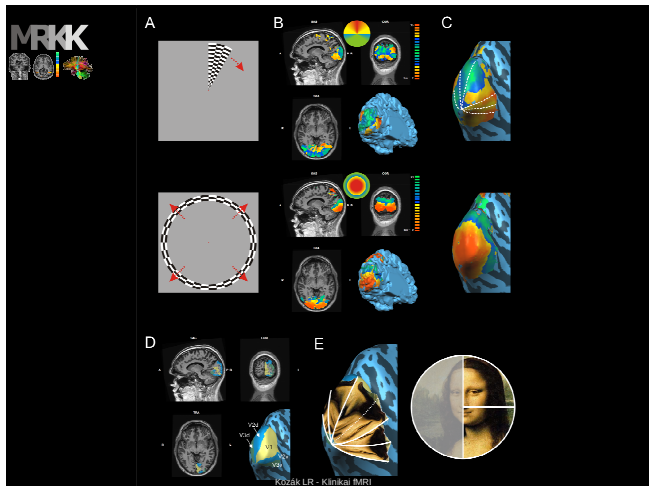
Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University - **Retinotopic mapping**

During retinotopic mapping a polar coordinate system representation of the visual field is fitted to the retinotopic visual areas. The mapping consists of two steps: **polar angle mapping** by a rotating wedge stimulus, and **eccentricity mapping** by an extending ring stimulus.

Both stimuli have a superimposed counterphasing (8Hz) checkerboard pattern.

ClinicalMapping v6.6 © LR Kozák 2007-2010, MRKK

Kozák LR - Klinikai MRI



MRKK | Biomedical Imaging: BOLD signal IV. - Clinical Applications

www.semmelweis-egyetem.hu

Paradigms used in the MR Research Center (MRKK), Semmelweis University - **Retinotopic mapping**

Patient 3 Retinotopic mapping in a case of occipital cortical dysgenesis

The dysgenesis (marked in green on the top right image) does not interfere with visual processing in the retinotopic visual areas (bottom images).

Patient examination @ MRKK in 2008, LR Kozák, MD, PhD

Kozák LR - Klinikai MRI

Logo of the Hungarian Government and the European Union.

MRKK

#8

EGY DOLOG AZ ELMÉLET, ÉS MÁS DOLOG A GYAKORLAT
(AZ ÉRTELMEZÉST SOK TÉNYEZŐ BEFOLYÁSOLJA)

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK | Gyakorlati szempontok I.
Mindenki másképp működik

- Noha a BOLD-válasz lefutása a korai szenzoros áréakban nagyjából azonos,
Boynton et al., J Neurosci, 1996; Josephs et al., HBM, 1997; Zarahn et al., NeuroImage, 1997
- a válaszdinamika az agyon belül
Schacter et al., NeuroImage, 1997
- és egyénenként is jelentősen változó.
Aguirre et al., NeuroImage, 1998
- Ráadásul az aktivitások jelentősen függenek az egyén pillanatnyi állapotától (éberség, figyelem)
McGonigle et al., NeuroImage, 2002

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Gyakorlati szempontok II.

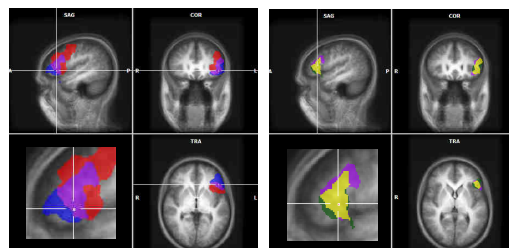
A térkép meglehetősen változatos

- A nyelvvel, beszéddel kapcsolatos áréak nagyon változatosak
Binder et al., J Neurosci 1997; Stippich et al., Neurosci Lett, 2003
- A lateralizáció nagyban függ az alkalmazott feladattól
Carpentier et al., Epilepsia, 2001; Baciú et al., Neuroradiol 2005
- A kognitív funkciók korfüggőek
Rotte et al., Age and Ageing, 2005
- A BOLD választ a környező szöveti minőség is befolyásolja
pl. nagyméretű gliomák környezetében a BOLD amplitúdó az esetek 53%-ban csökken
Grumlich et al., NeuroImage, 2006
- A térkép függ a térerőtől
Schwarz A, Auer T, Komoly S, Dóczi T, Janszky J. Ideggyogy Sz. 30;60(7-8):337-41.
Tielemans A, et al. Invest Radiol. 2007;42(2):130-8.

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Gyakorlati szempontok III.

A térkép meglehetősen változatos



FCG
p. orbit.: szemantika
p. trág.: szintaktika
p. opercul.: fonológia

Képmegnevezés
Szinonima döntés
Metszet

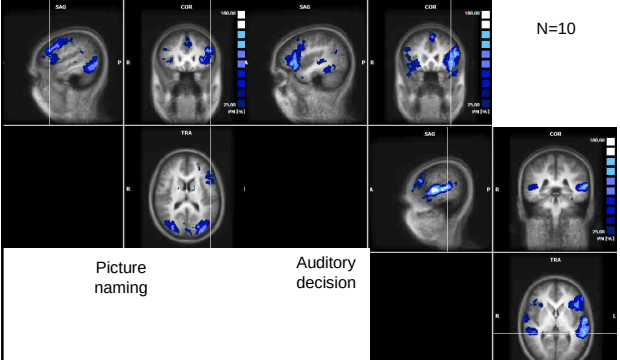
Képmegnev. & Gr. döntés
Hallás utáni döntési feladat
Metszet

Csoport-GLM, N=10, $p < 0.0001$ Bonf

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Elméleti szempontok II.

A térkép meglehetősen változatos



N=10

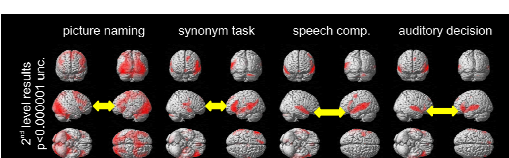
Picture naming

Auditory decision

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Humans are not machines

The activation maps are very variable

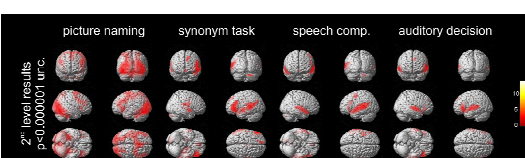


- There are marked differences between the maps obtained with the different paradigms:
 - Picture naming: strong bilateral activations
 - Synonym task: strongly lateralized
 - Auditory tasks: bilateral temporal activations

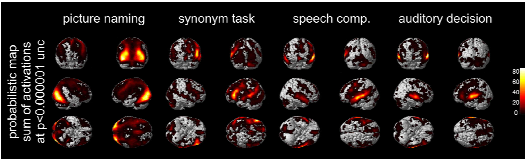
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Humans are not machines

The activation maps are very variable



2nd level results
 $p < 0.000001$ unc.



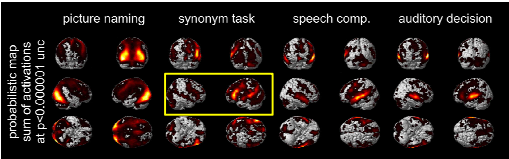
probabilistic map
sum of activations
at $p < 0.000001$ unc.

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Humans are not machines

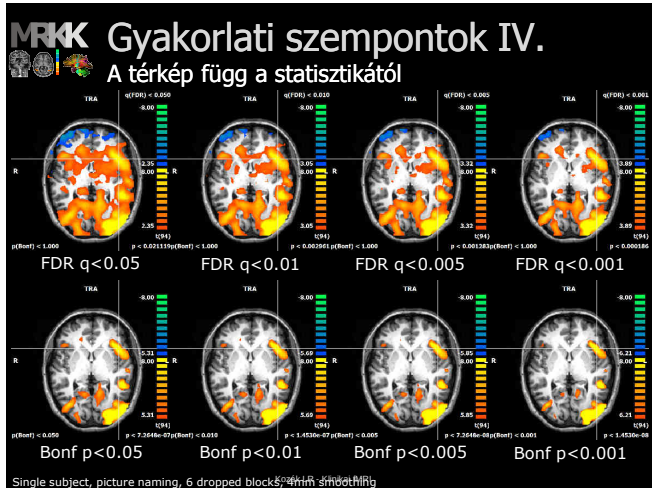
The activation maps are very variable

- The probabilistic maps show that
 - The synonym task has the most consistent activation pattern in the Broca area, and is also consistent in the Wernicke area
 - Speech comprehension seems to overperform the auditory decision task in the Wernicke area



probabilistic map
sum of activations
at $p < 0.000001$ unc.

Kozák LR - Klinikai MRI

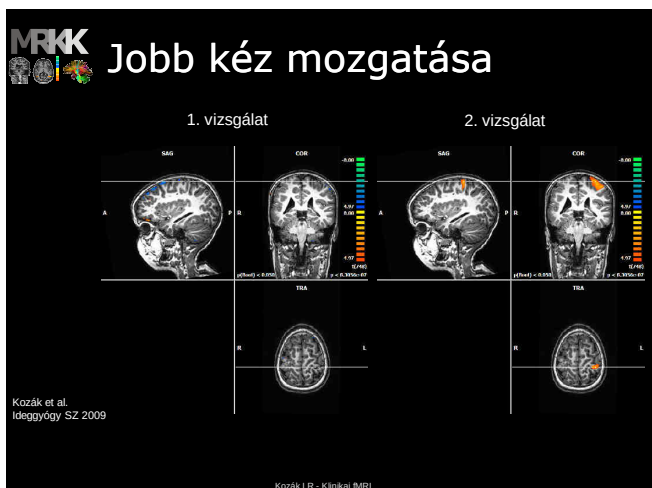
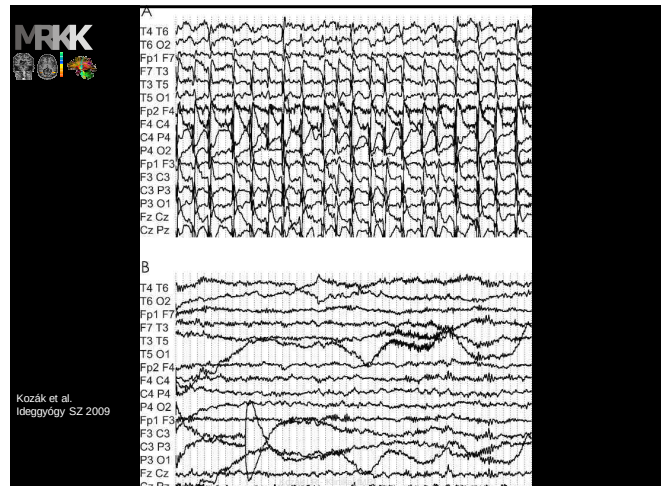
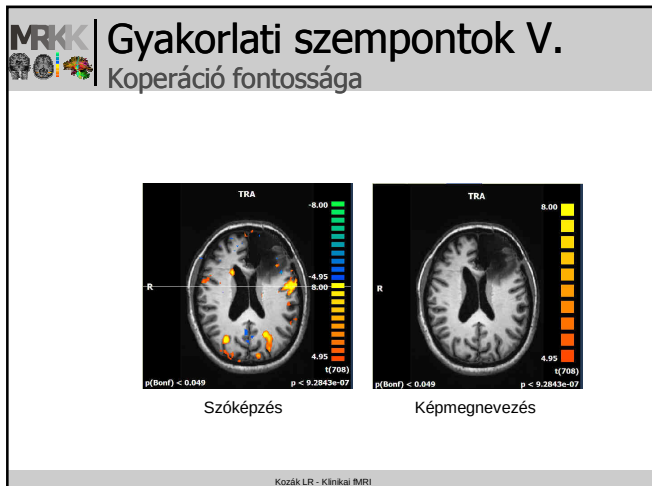


MRKK Gyakorlati szempontok V.

A térkép függ a beteg(ség)től

- o **Léziók hatásai vegyesek:**
 - kompresszió
 - érújdonképződés
 - metabolikus változások
 - terápia (gyógyszeres, sebészi)
 - cavernosus angioma (susc.)
- o **Páciens állapota:**
 - Jelet csökkenti (minden ami vazodilatátor):
 - hiperventilláció
 - cukorbetegben inzulin beadása
 - anémia
 - Jelet növeli (minden ami vazokonstriktor)
 - hiperkapnia
 - theophyllin
 - magas Htk
 - Ciklus-specifikus eltérések

Kozák LR - Klinikai MRI

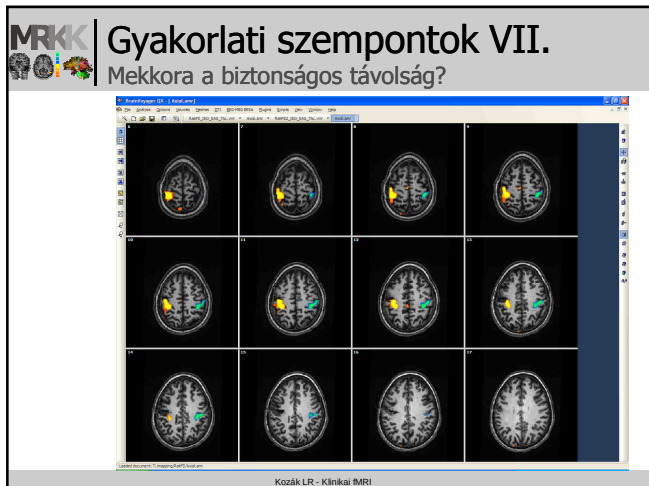
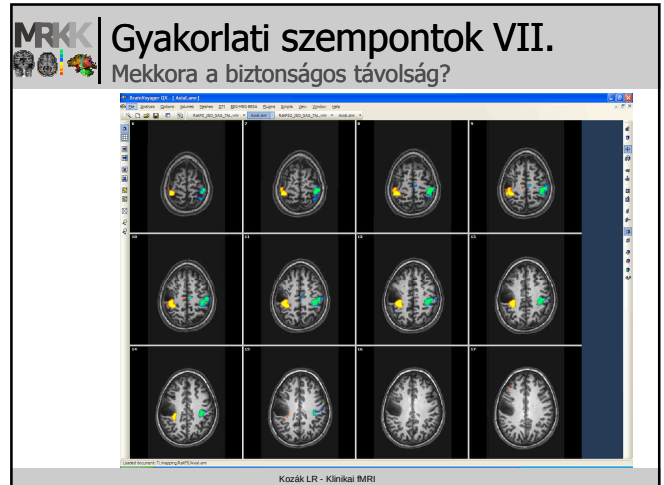


MRKK Funkcionális kontraszt

Adott agyi területen a paradigma aktív és passzív (alapvonal) időszakai között mérhető **aktivitáskülönbség**

Azok a területeket fognak a képen világítani, ahol ez a különbség statisztikailag szignifikáns

Kozák LR - Klinikai MRI



MRKK Gyakorlati szempontok VII.
Mekkora a biztonságos távolság?

- o Preoperatív tervezés vs. intraoperatív tervezés
 - Ha nincs az aktivációk és a lézió között sulcus/gyrus akkor érdemes éber műtétet végezni és elektromos mikrostimuláció segítségével azonosítani a funkcionálisan aktív területeket.
- o Viszont intraoperatív tervezésre nem csak emiatt lehet szükség
 - Koponyamegnyitásnál brain shift
 - Nem egyértelmű fMRI eredmény (pl. kompresszió miatt)

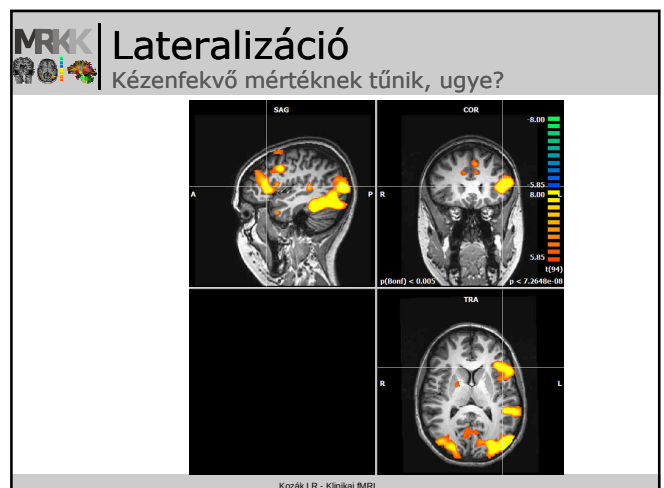
Kozák LR - Klinikai MRI

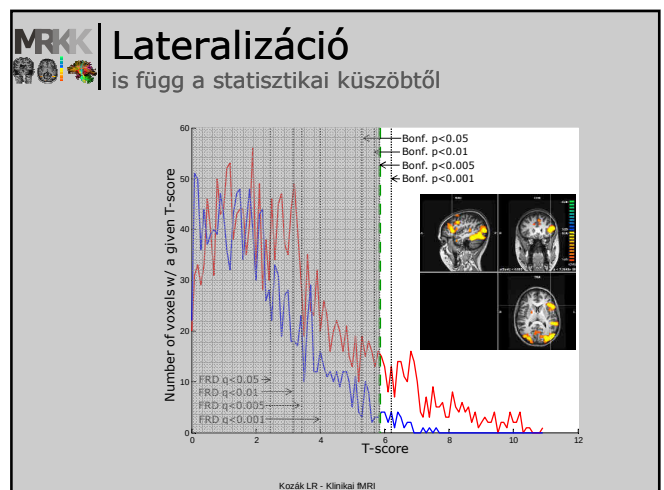
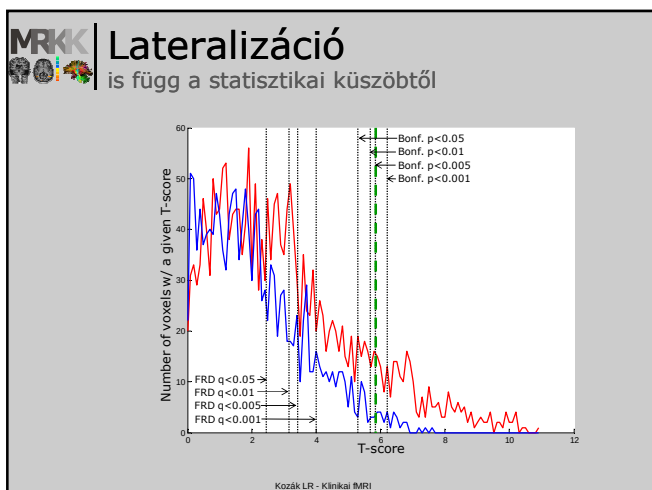
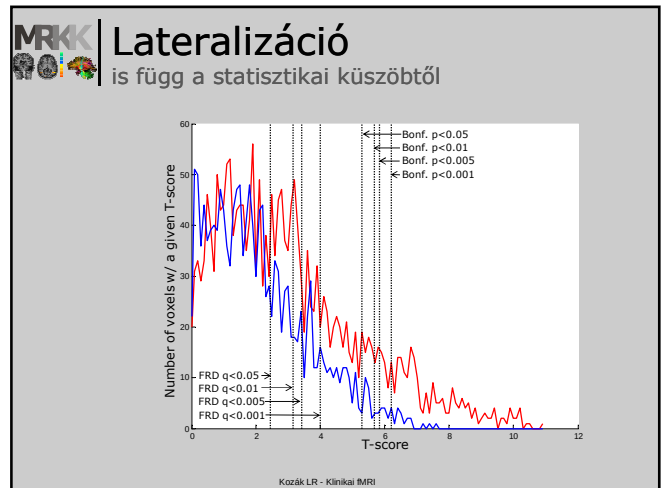
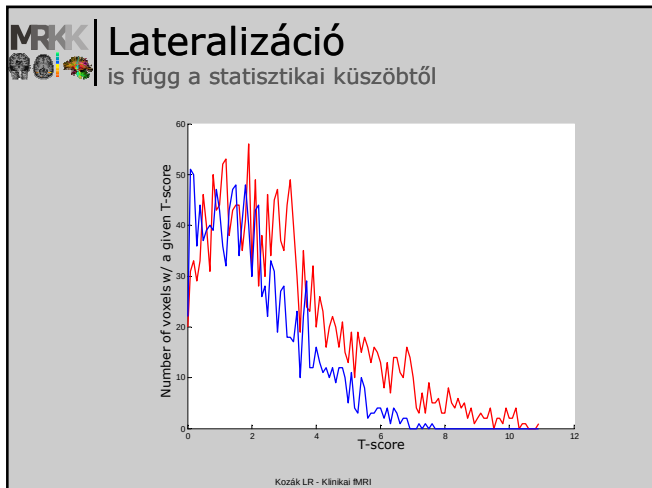
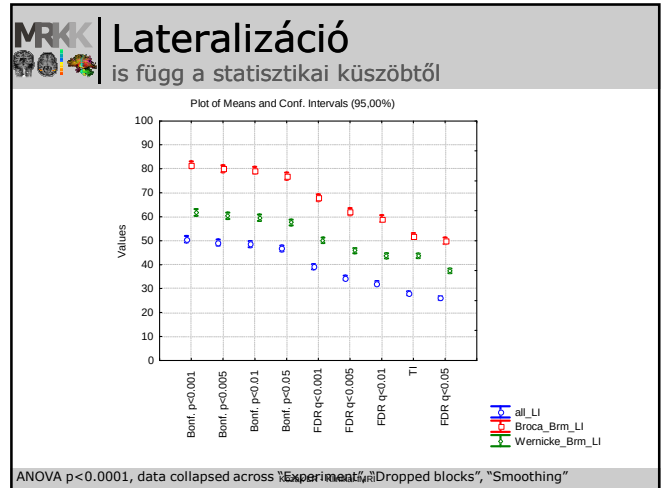
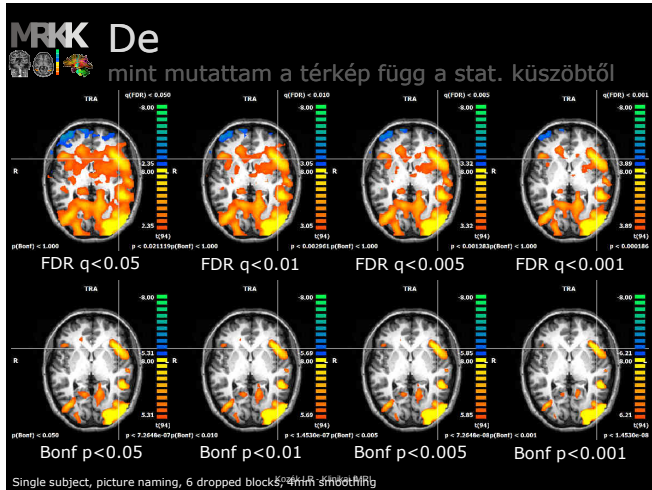
MRKK

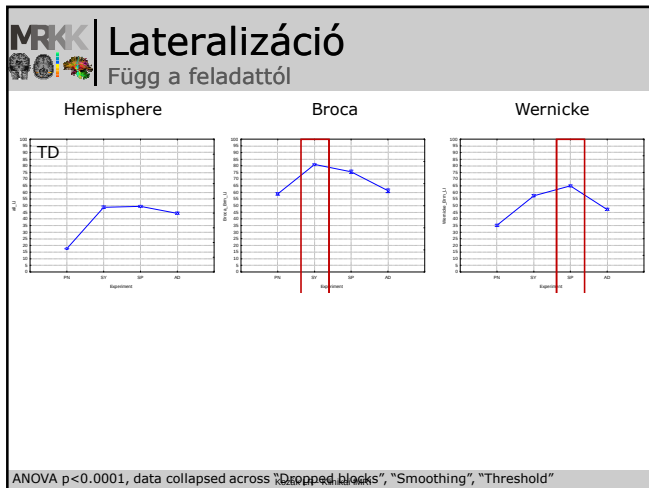
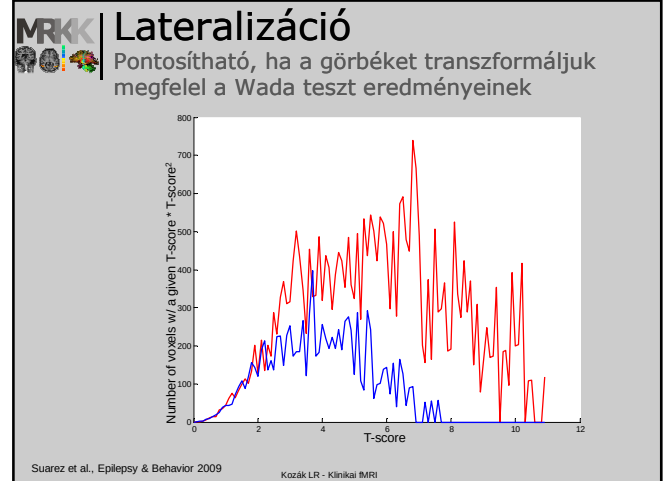
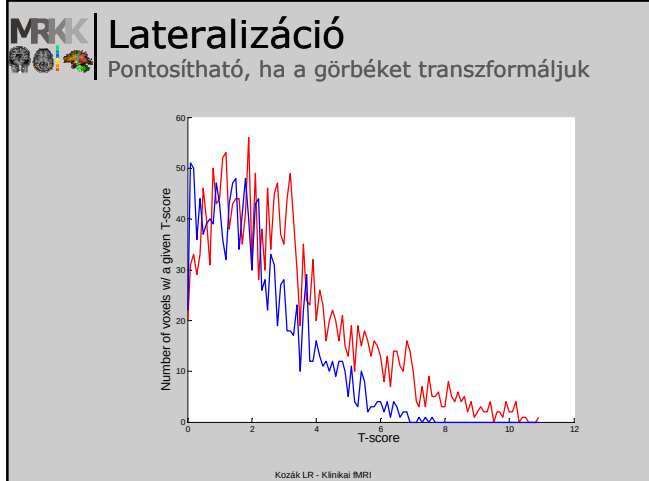
#9

LATERALIZÁCIÓSZÁMÍTÁS A GYAKORLATBAN
(MEGBÍZHATUNK EZEKBE AZ ÉRTÉKEKBEN?)

Kozák LR - Klinikai MRI







MRKK |

#10

AKTÍV FELADAT NÉLKÜL IS LEHET FMRI-T VÉGEZNI (ÉS GYAKRAN ÉRDEMES IS)

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK | Nyugalmi fMRI

Mit értünk nyugalmi fMRI alatt?

- o Agyunk sosem csendes
 - Folyamatos tüzelési minták
 - Folyamatos fluktuáció a BOLD válaszbán
- o Nyugalmi állapotban regisztrált BOLD jel mutatja a fluktuációt
 - Nyugalmi fMRI alatt a lassú komponenseket értjük
 - 0.01-0.08 Hz (Cordes et al., 2000, 2001), 0.01-0.15 Hz (Niazy et al., 2008; Smith et al., 2008)
 - Légzés (0.1-0.5 Hz) szűrésre kerül
 - Pulzus (0.6-1.2 Hz) Szűrésre kerül
- o Téti korrelációk keresése zajlik

Kozák LR - Klinikai fMRI

MRKK | Nyugalmi fMRI

Mire jó? Konnektivitás mérésére

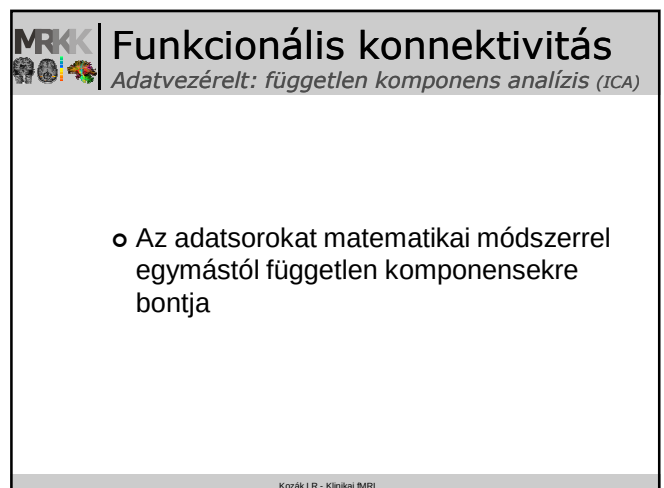
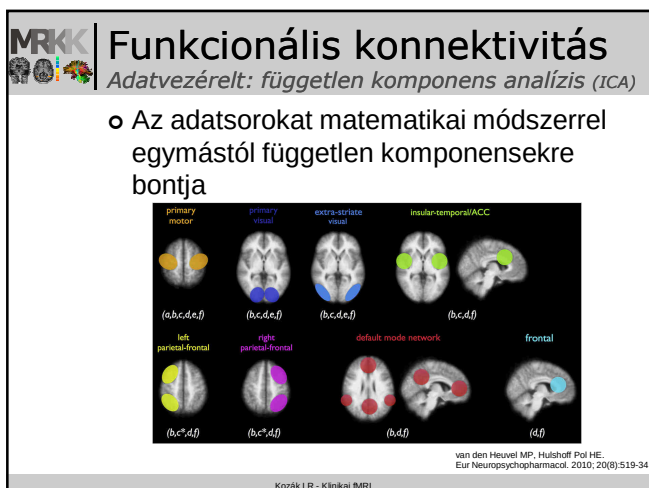
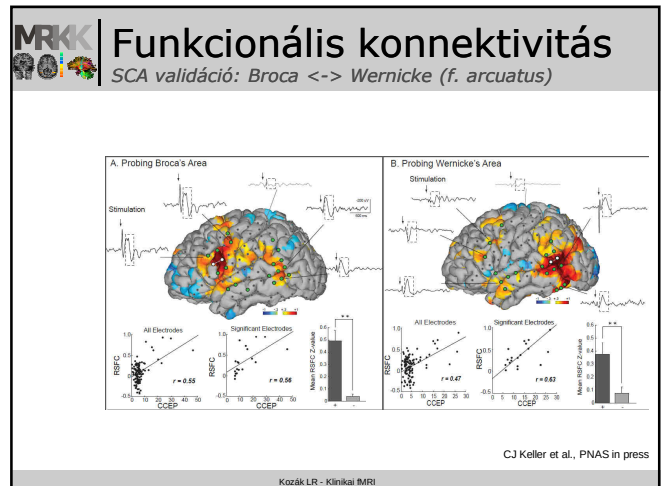
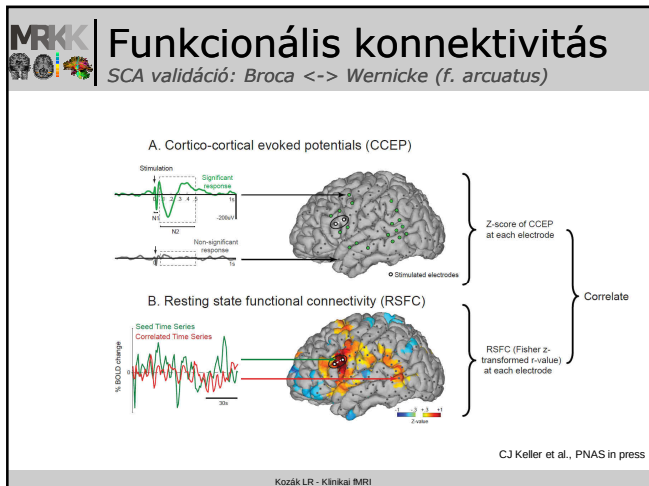
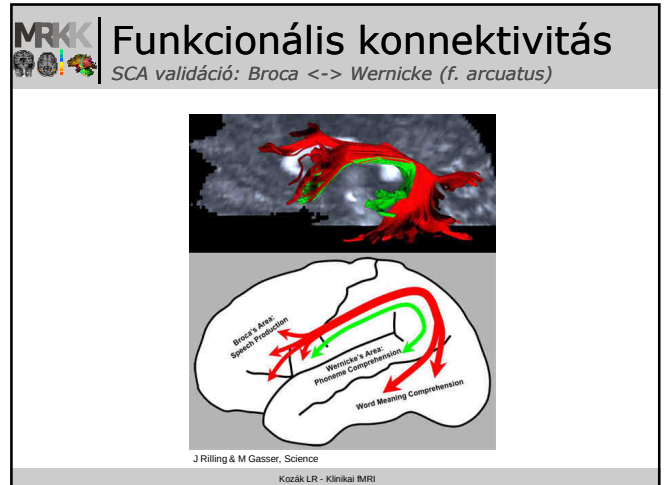
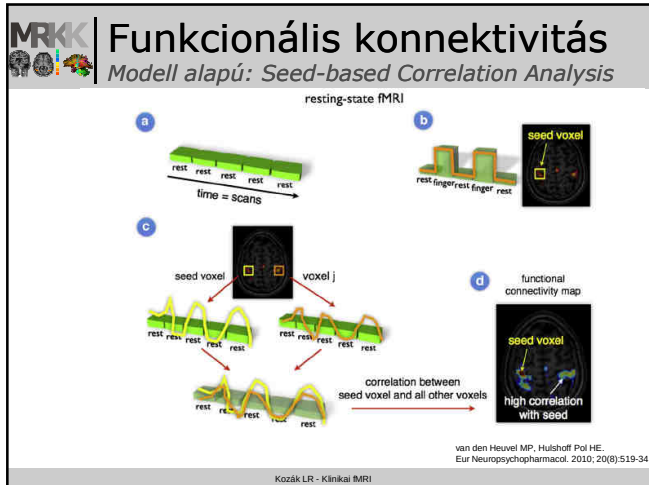
- o Konnektivitás:
 - Egyes agyi régiók közötti kapcsolat
 - Strukturális (anatómiai kapcsolat)

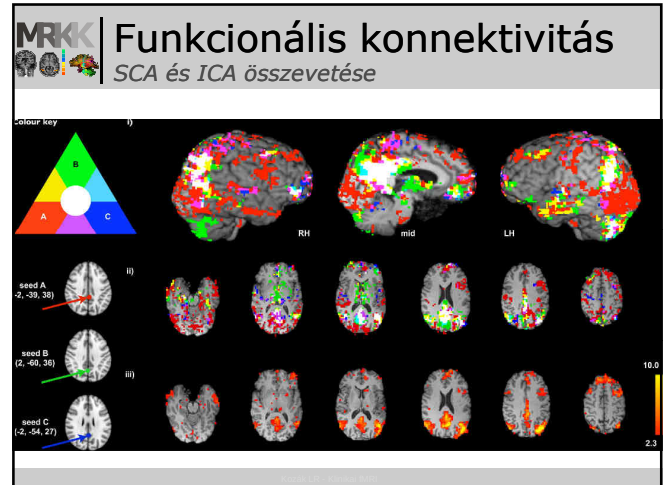
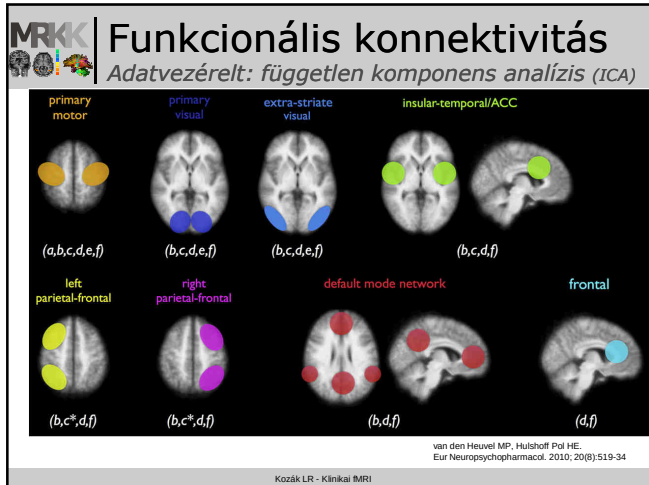
control bundles
association bundles
projection bundles

DTI

- Funkcionális (kapcsolat aktivitásokon keresztül)
 - Nyugalmi fMRI – SCA, ICA

Kozák LR - Klinikai fMRI

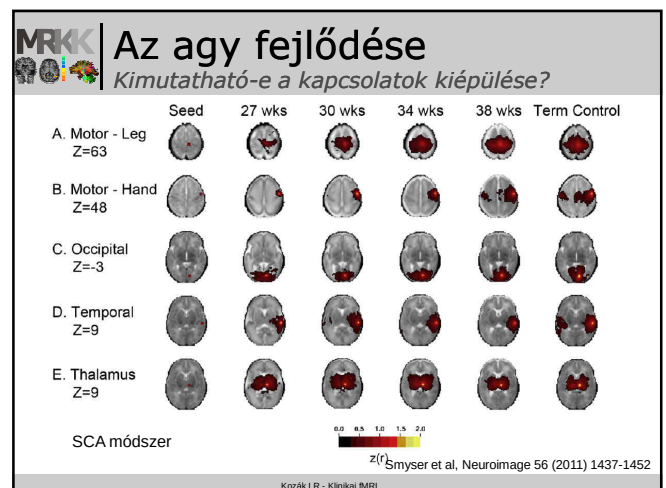
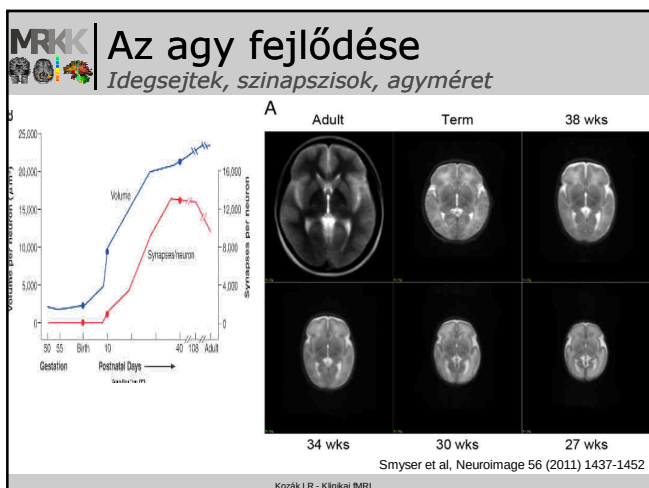
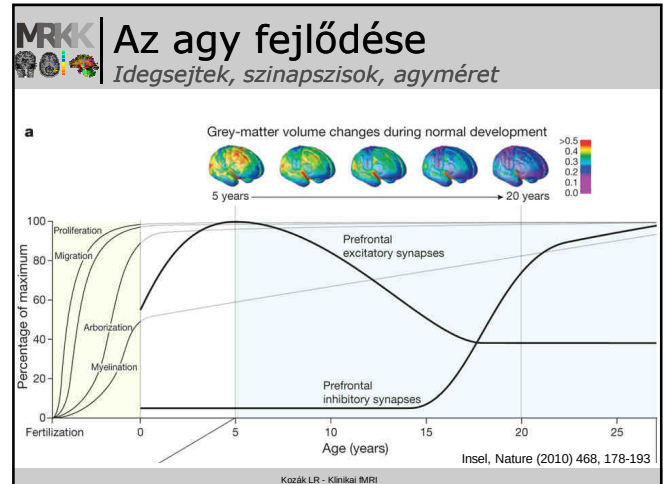


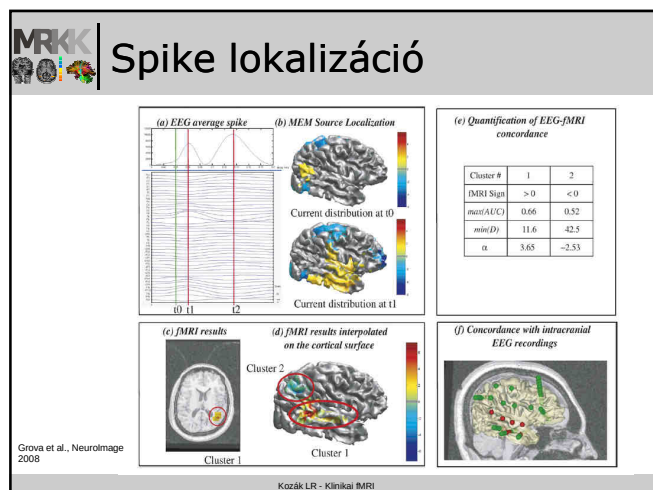
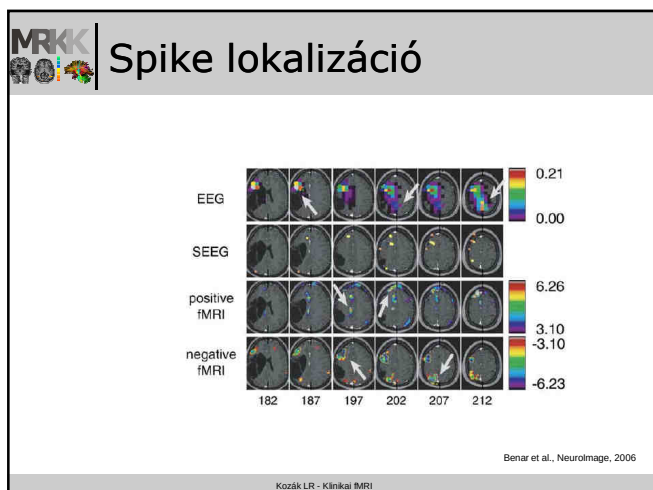
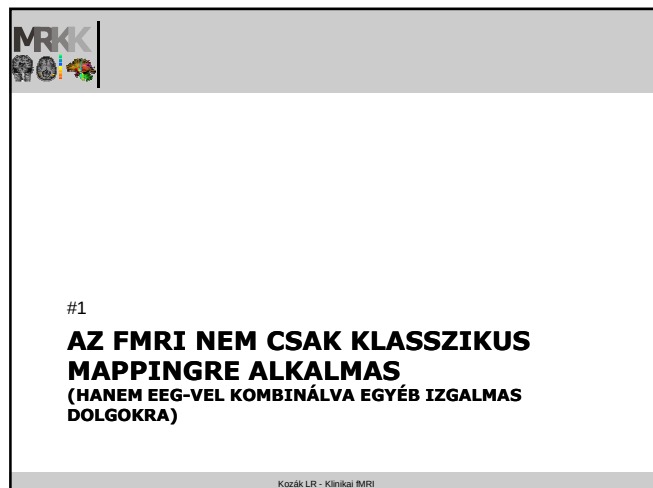
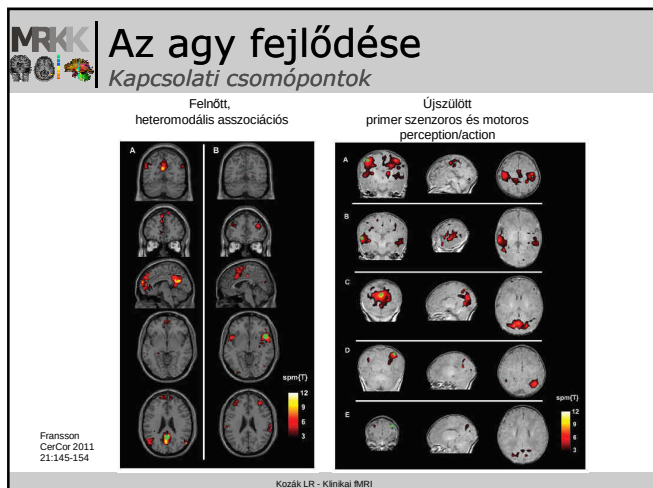
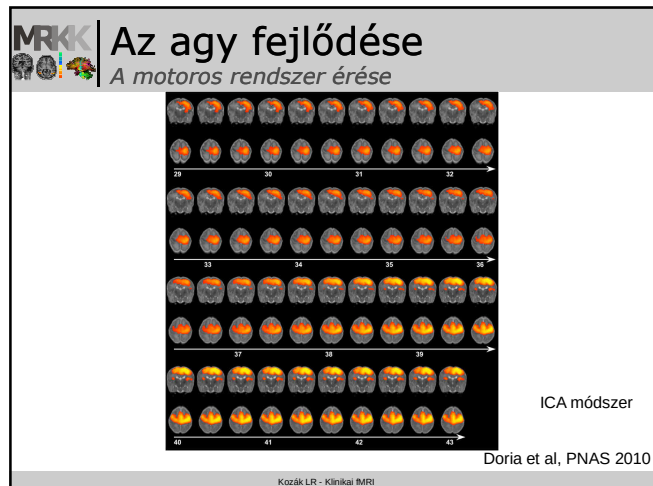


Amiről beszélni fogok

- o Mi az fMRI?
- o Mi a nyugalmi fMRI?
- o Mit mondhat a nyugalmi fMRI az agyfejlődésről?

Kozák LR - Klinikai MRI





MRKK Rohamkövetés

Következő előadás

Epileptic Network

Donaire et al., Epilepsia 2009

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK

#12

**SEMMIT NEM LEHET PÉLDÁK NÉLKÜL
KORREKT MÓDON TANÍTANI**
(NIHIL RECTE SINE EXEMPLO DOCETUR AUT DISCITUR
COLUMELLA XI. 1,4)

Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK
Szentágotthai TK -
Semmelweis Egyetem
MR Kutatóközpont

1. példa

Polymicrogyria / epilepszia

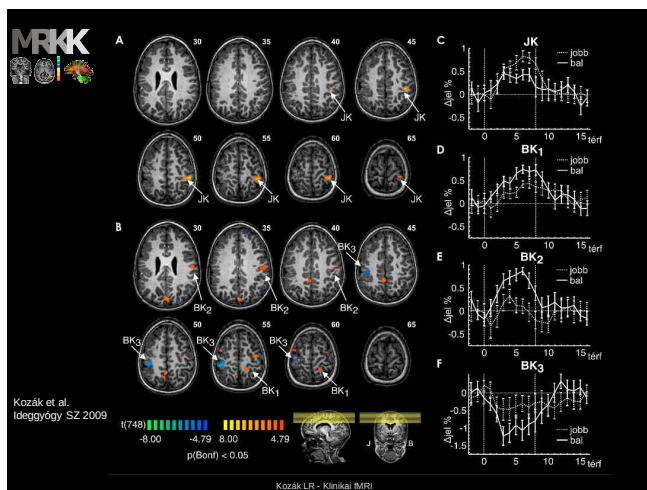
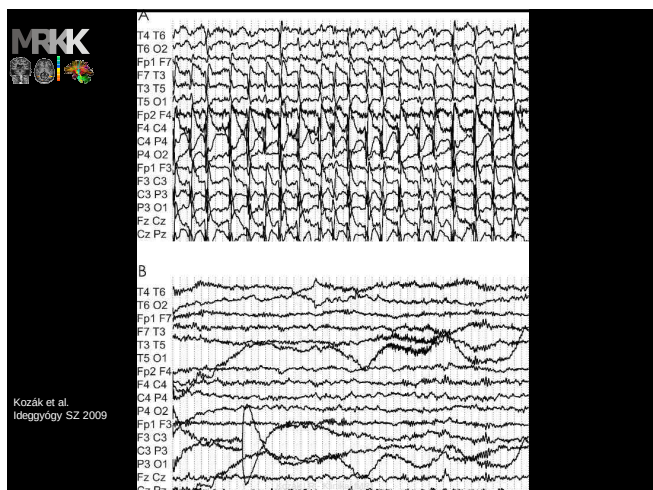
Kozák et al.
Ideggyógy SZ 2009

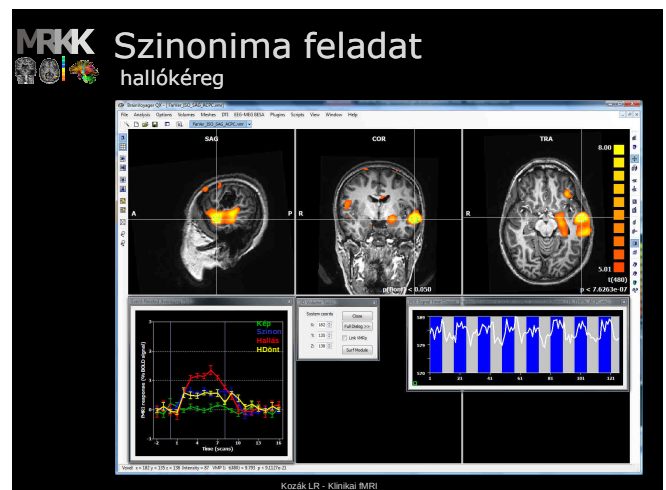
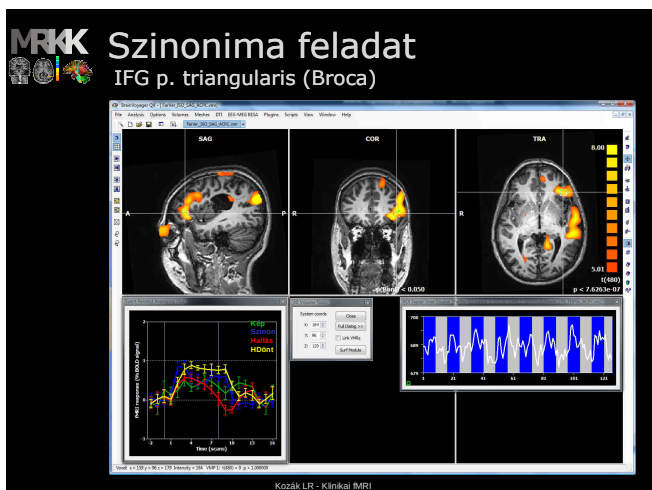
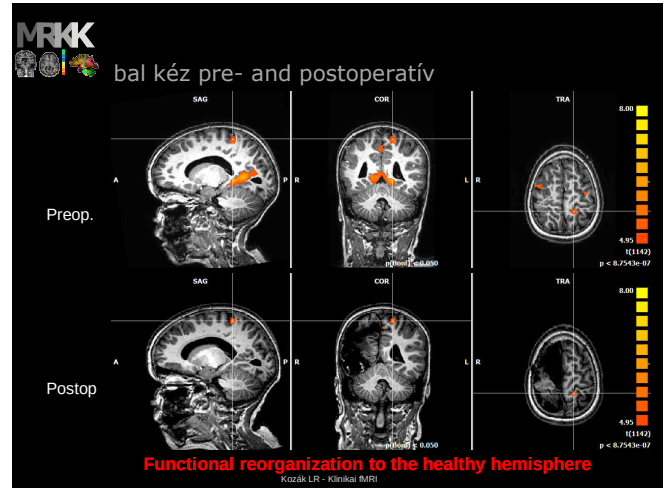
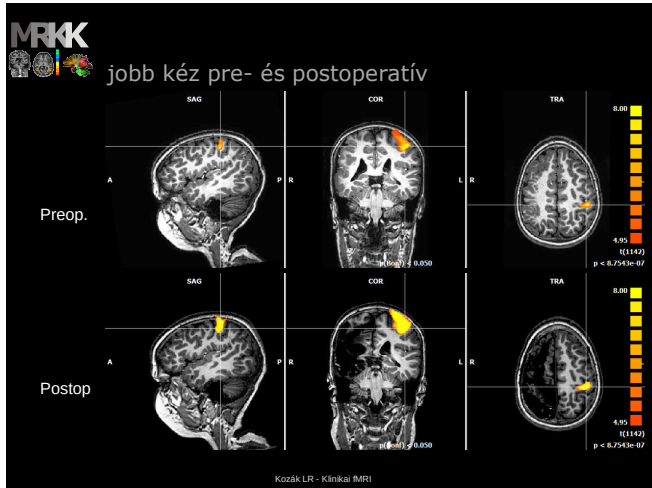
MRKK

A B C

Kozák et al.
Ideggyógy SZ 2009

Kozák LR - Klinikai MRI



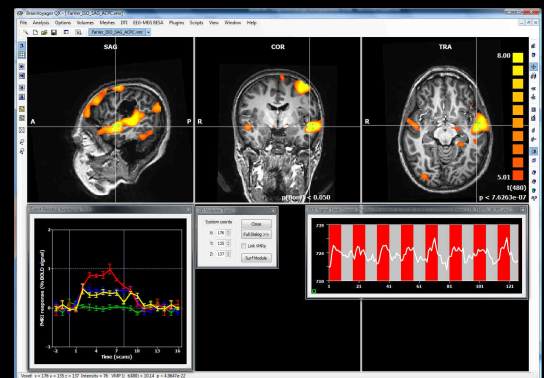


MRKK Szinonima feladat Wernicke



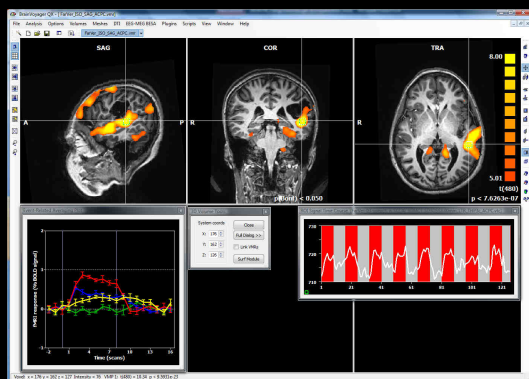
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Hallás utáni megértés hallókéreg



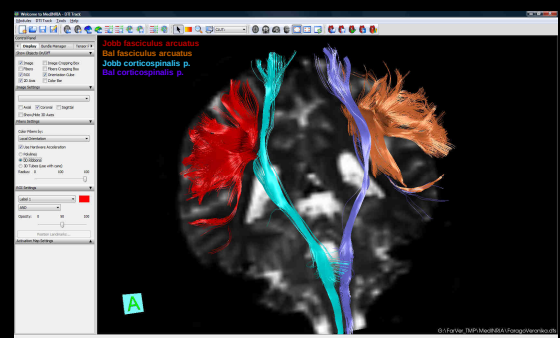
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK Hallás utáni megértés Wernicke



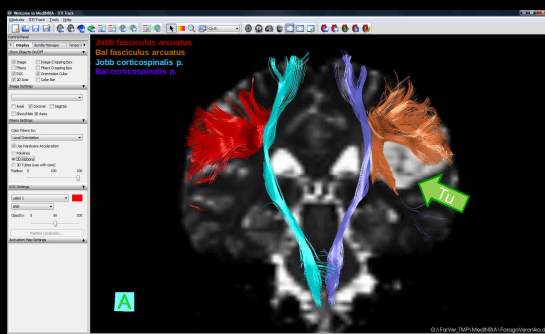
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK DTI Traktográfia jo. az FA és a CST jól elkönül egymástól, bo. nem



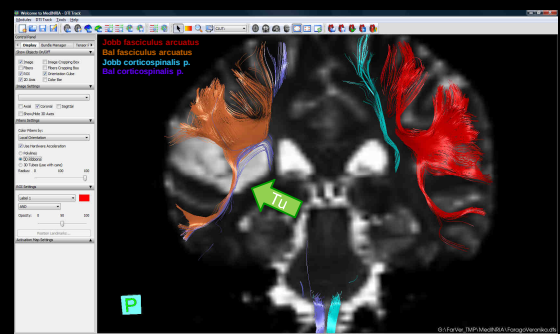
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK DTI Traktográfia jo. az FA és a CST jól elkönül egymástól, bo. nem



Kozák LR - Klinikai MRI

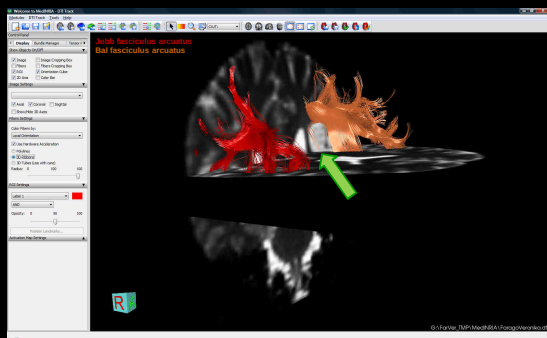
MRKK DTI Traktográfia jo. az FA és a CST jól elkönül egymástól, bo. nem



Kozák LR - Klinikai MRI

DTI Traktográfia

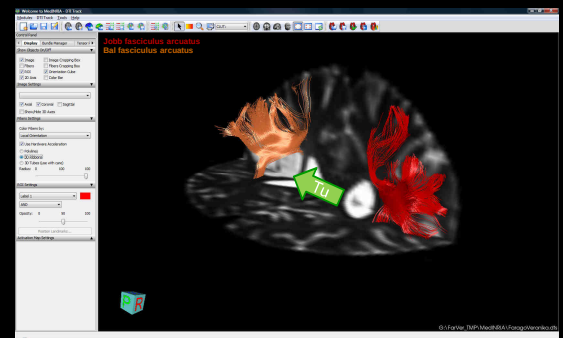
a jobb f. arcuatust a DNT felfelé nyomja



Kozák LR - Klinikai MRI

DTI Traktográfia

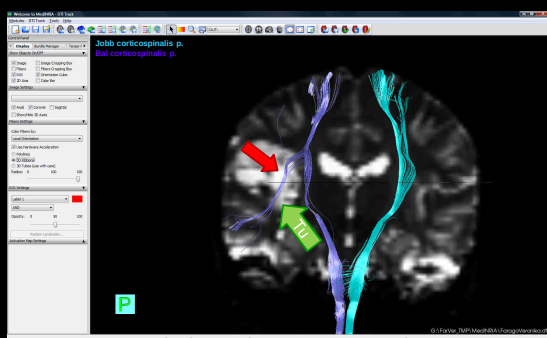
a jobb f. arcuatust a DNT felfelé nyomja



Kozák LR - Klinikai MRI

DTI Traktográfia

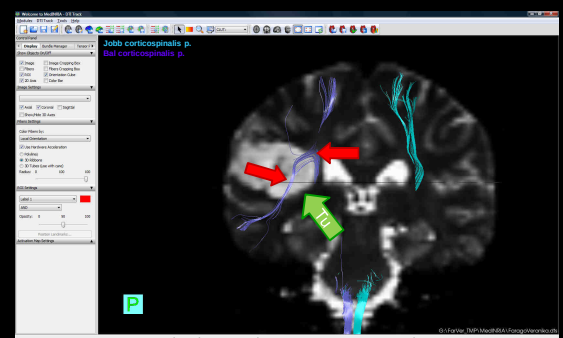
a tumor a jobb CST-t kis mértékben a középvonal felé tolja



Kozák LR - Klinikai MRI

DTI Traktográfia

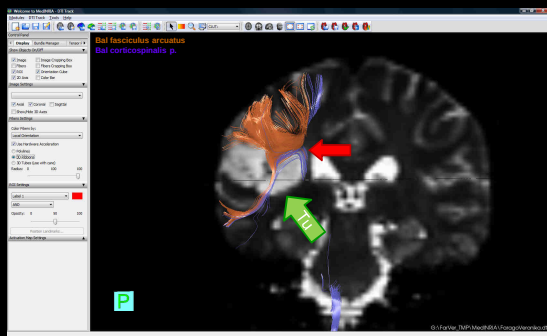
a tumor a jobb CST-t kis mértékben a középvonal felé tolja



Kozák LR - Klinikai MRI

DTI Traktográfia

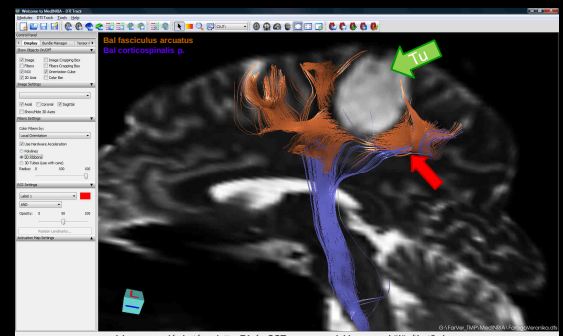
a kompressziós hatás miatt a FA és CST egyes voxelekben nem különíthető el egymástól, ezért a CST mintha az FA-ban folytatódna (piros nyíl)



Kozák LR - Klinikai MRI

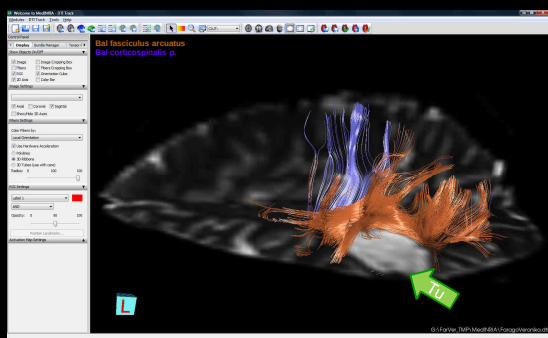
DTI Traktográfia

a f. arcuatust a tumor oldala mentén fut



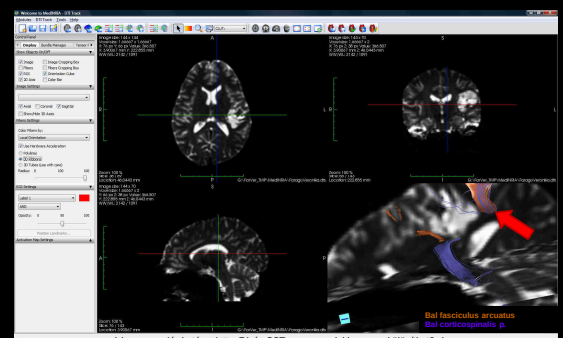
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK DTI Traktográfia a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut



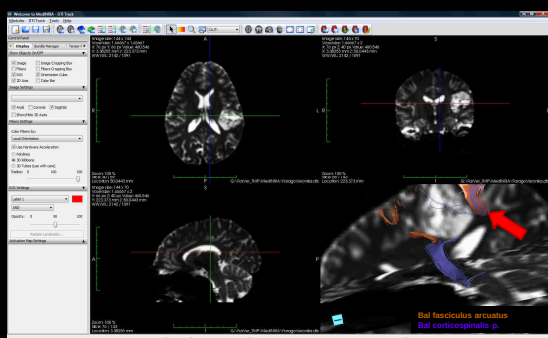
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK DTI Traktográfia a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut



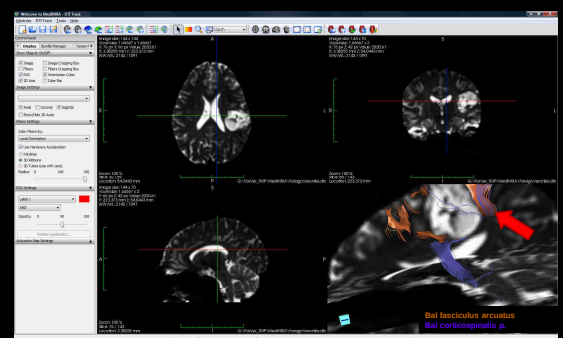
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK DTI Traktográfia a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut



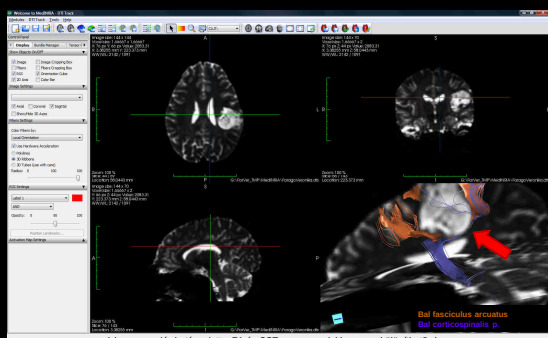
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK DTI Traktográfia a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut



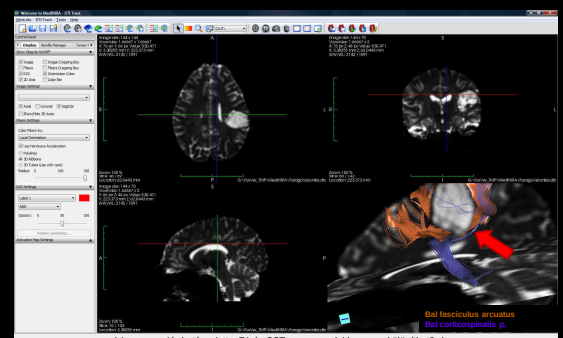
Kozák LR - Klinikai MRI

MRKK DTI Traktográfia a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

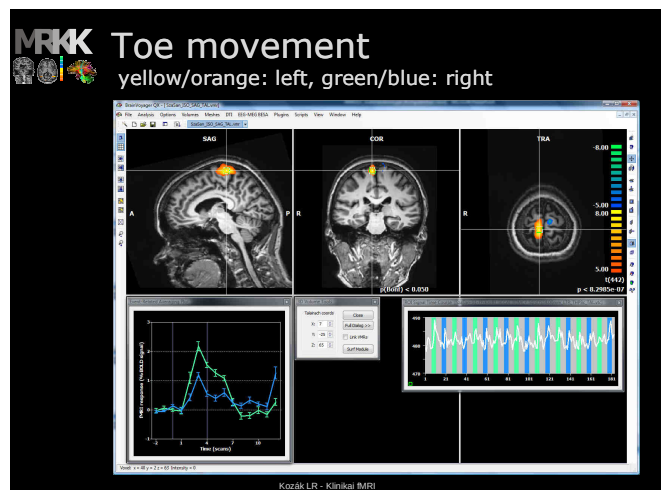
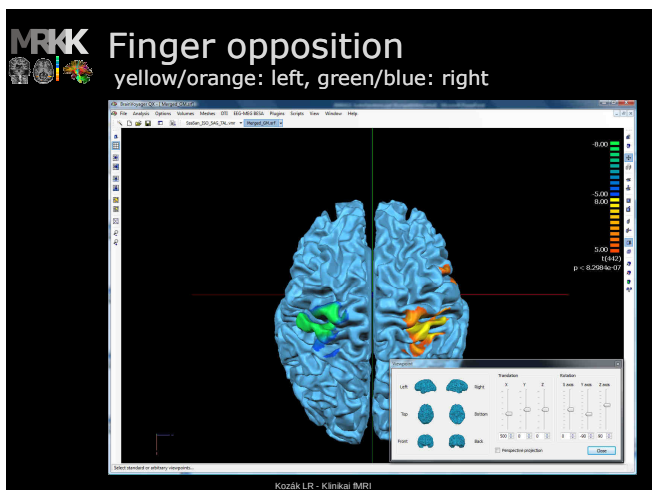
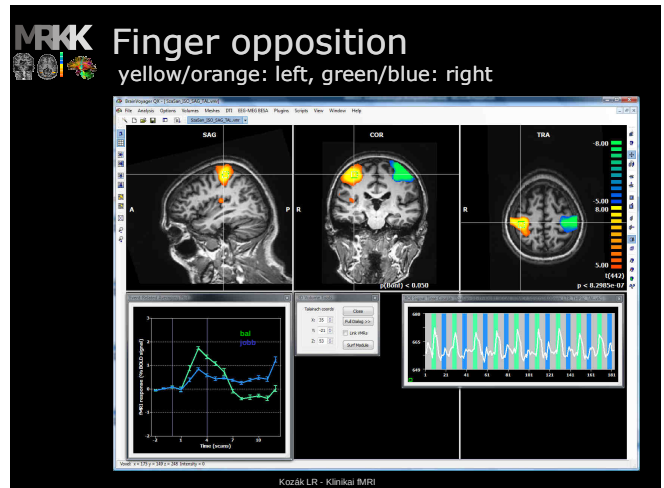
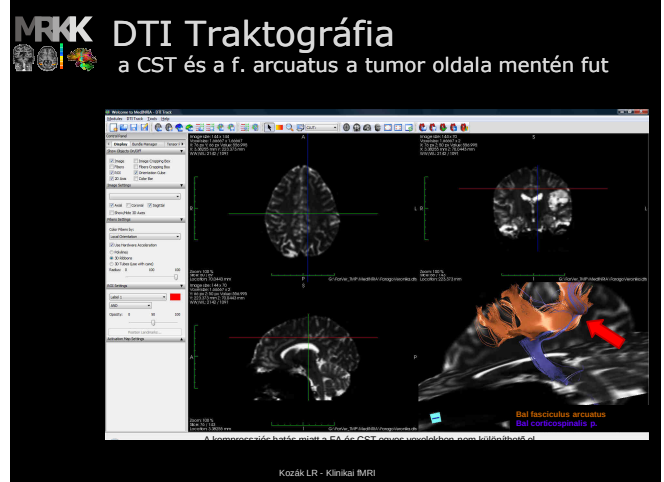
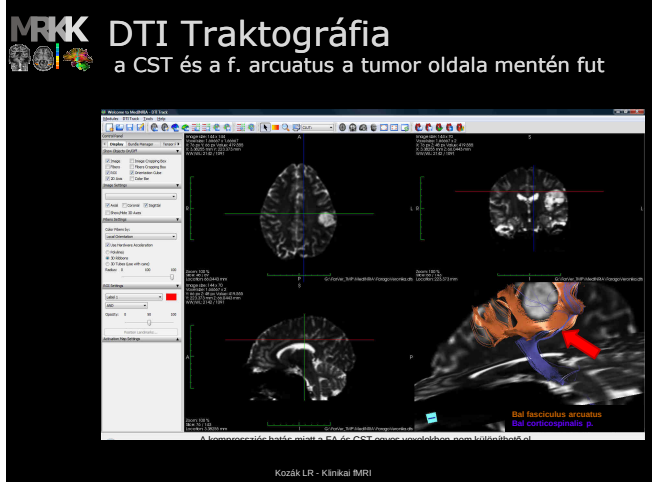


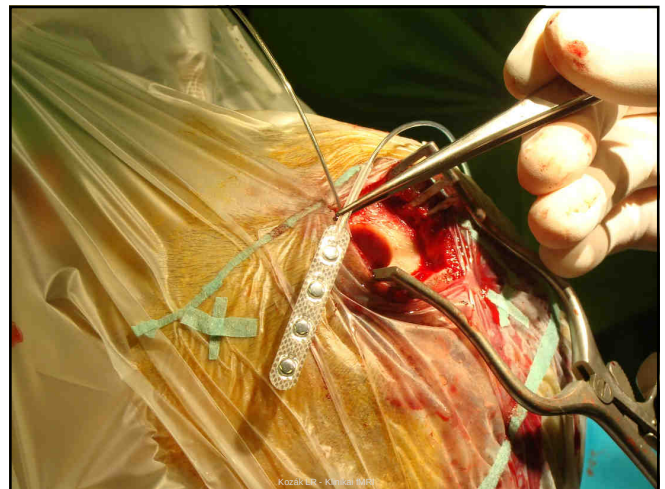
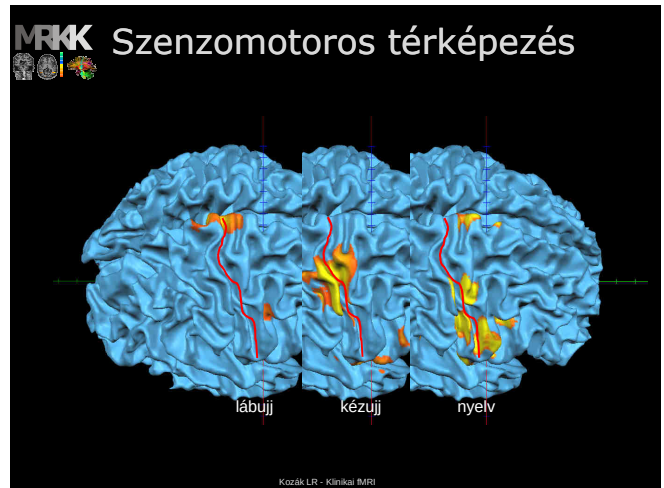
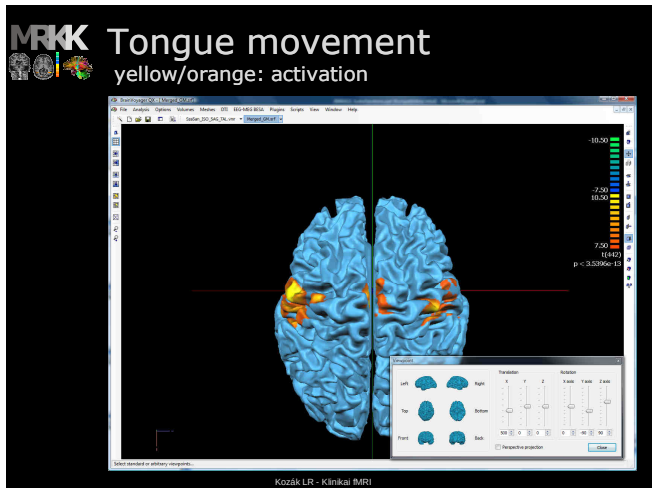
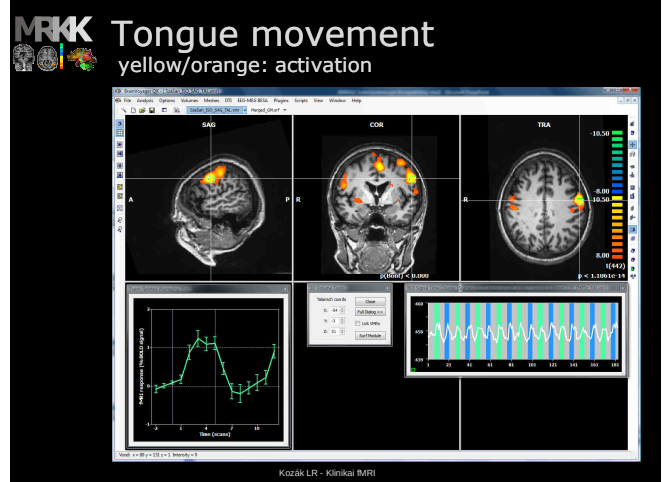
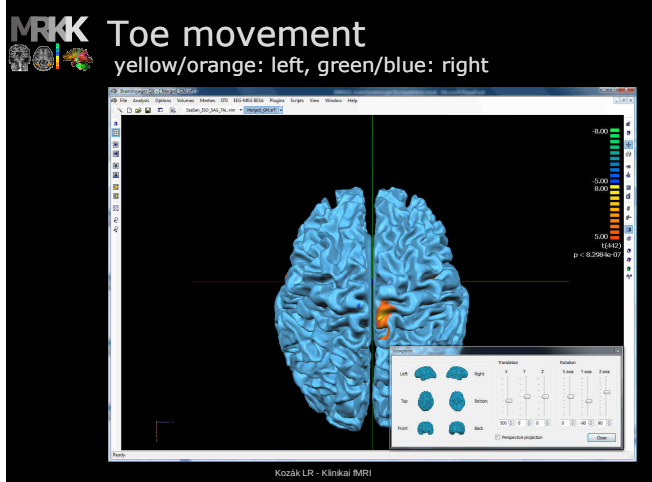
Kozák LR - Klinikai MRI

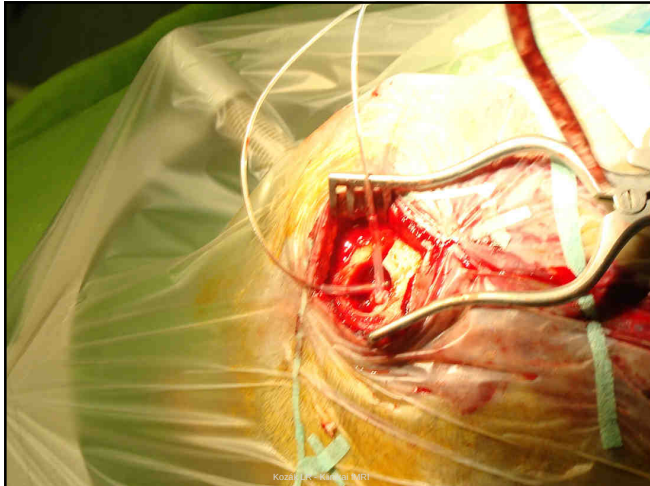
MRKK DTI Traktográfia a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut



Kozák LR - Klinikai MRI







#13

**AZ FMRI EGY REMEK
KLINIKAI MÓDSZER**
 (MOST JÖN AZ ÖSSZEGZÉS)

Kozák LR - Klinikai fMRI

Mi az fMRI?
Egy olyan képalkotó eljárás, mely az agyműködés metabolikus korrelátumait méri

- Standard MR scannert használ
- A neurális aktivitásra a lokális „oxigéntartalomból” következtet
- Nem-invazív, ismételhető, különféle betegeken/alanyokban használható
- Jó téri és elfogadható időbeli felbontással rendelkezik

Kozák LR - Klinikai fMRI

fMRI szerepe a terápiás tervezésben
A lényeg...

- Elokvens területek azonosítása
- Lateralizációs mintázat leírása
- Stimulálandó kéreg megtalálása
- Hálózatterképezés
- Minimálisan invazív műtéti technika lehetővé tétele
- További kivizsgálás tervezése
- Funkcionális átrendeződések kimutatása

Kozák LR - Klinikai fMRI

www.semmelweis-egyetem.hu

Biomedical Imaging

(Orvosbiológiai képzőkötés)

New Frontiers in Biomedical Imaging: DTI

(Az orvosbiológiai képzőkötés új irányai: DTI)

Lajos R. Kozák, M.D., Ph.D.
lkozak@mrkk.sote.hu

2012.05.14. TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

1

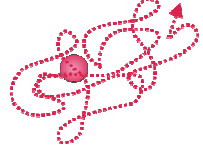
Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion

The water molecules are in constant motion

- Random rotations by thermal motions
 - Leading to local magnetic field variations and thus
 - T2 effects
- Random displacements or diffusion
 - Random walk or Brownian motion
 - In a sufficiently big compartment the probability of moving in a given direction is equal across directions (isotropy)



2012.05.14. TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

2

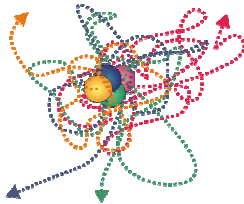
Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion

Due to the complete randomness of motion, a group of molecules starting from roughly the same location spread out over time

- The variance of the spread over time along a given spatial axis is $\sigma^2 = 2DT$ where D is the diffusion coefficient
- As they are equally likely to move in any direction, the mean displacement of the molecules is 0
- Diffusion is a local effect, the displacement is present over short distances



2012.05.14. TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

3

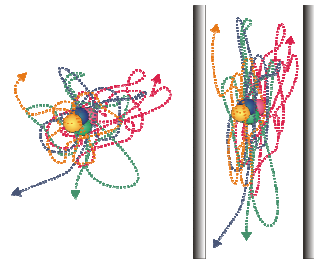
Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion anisotropy

If molecular motion is limited by non-permeable walls, the pattern of diffusion becomes anisotropic, i.e. there is a higher probability of diffusion along directions parallel with the boundaries than along directions perpendicular to them.

Diffusion in the cerebral **gray matter** is **isotropic**.
Diffusion in the cerebral **white matter** is **anisotropic**.



Isotropic diffusion Anisotropic diffusion

2012.05.14. TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

4

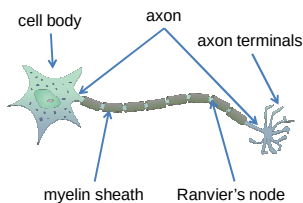
Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion anisotropy in the human brain

The axons of neurons are surrounded by a myelin sheath

- extended and modified plasma membrane of Schwann cells wrapped around the axon in a spiral fashion
- protects the axons
- facilitates signal transduction
- impermeable to water



2012.05.14. TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

5

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

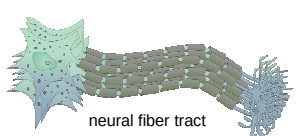
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion anisotropy in the human brain

Bundled axons limit the diffusion of water along the axonal axis.

There are 3 main types of axonal bundles found in the white matter of the human brain

- **Commissural bundles** provide connection between the hemispheres
- **Association bundles** provide longitudinal connections within hemispheres
- **Projection bundles** provide connections to the peripheral nervous system



neural fiber tract

diffusion along axons in a neural fiber tract

2012.05.14. TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

6

A fehérállomány szerkezete

Mielinhüvellyel borított axonrostokból áll
A axonok lehetnek diffúzan elosztottak ill. kötegekbe rendeződhetnek

- **Projekciós kötegek:** kéreg és subcorticalis struktúrák között
- **Asszociációs kötegek:** hemispheriumon belüli cortico-corticalis kapcsolatok
- **Commissuralis kötegek:** homológ területek közötti kapcsolat

DTI klinikai alkalmazásai
- 2010.10.18.

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion anisotropy in the human brain

Commissural bundles

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion anisotropy in the human brain

Projection bundles

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion anisotropy in the human brain

Association bundles

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion anisotropy in the human brain

Commissural bundles
Projection bundles
Association bundles

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

MRKK

FREE NUCLEAR INDUCTION
By E. F. Hahn

Another influence which destroys the phase memory of precession is that due to the self diffusion of molecules which contain resonant nuclei. Since there is an established gradient of the magnetic field over the volume of the sample, a molecule whose nuclear moment has been flipped initially in a field H_0 , say, in the course of time 2τ , drift by Brownian motion into a randomly differing field H_1 . Therefore, as τ is increased, a lesser number of moments participate in the generation of in-phase nuclear radio-frequency signals. The theory of the diffusion effect can be incorporated into the nuclear equations, and a useful expression is obtained by which the self-diffusion coefficient of molecules can be measured from the plotted envelope curve and known parameters.

Physics Today, p. 4-9, 1953

Kozák Lajos Rudolf -
Infobionikai Videokonferencia

“Gold Standard” for Diffusion Measurement

“All methods for measurement of diffusion depend on somehow ‘labelling’ molecules. To the extent that the ‘label’ has a negligible effect on the diffusion process itself, a method may be said to truly the ‘self-diffusion’ constant. In the method here described a molecule is in effect labelled by the direction of the nuclear magnetic moment it carries; a more innocuous label would be difficult to imagine”.

IHY Carr, EM Purcell (1954), *Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments*. Phys. Rev. **94**(3): 630-638.

Kozák Lajos Rudolf -
Infobionikai Videokonferencia

13

Stejskal & Tanner Pulsed-Gradient Spin Echo (PGSE)

EO Stejskal, JE Tanner, *Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-dependent Field Gradient*, J. Chem. Phys., **42**: 288-292, 1965

Kozák Lajos Rudolf -
Infobionikai Videokonferencia

14

Conception of Diffusion MRI

“The basic zeugmatographic [MRI] principle ... permits the generation of 2- and 3-dimensional images displaying chemical compositions, *diffusion coefficients*, and other properties of objects measurable by [NMR] spectroscopic techniques”.

Lauterbur PC. *Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance*. Nature **1973**; 242:191-192.

Kozák Lajos Rudolf -
Infobionikai Videokonferencia

15

AUR Memorial Award

Translational Molecular Self-Diffusion in Magnetic Resonance Imaging
I. Effects on Observed Spin-Spin Relaxation $\ln \left[\frac{A(ON)}{A(OFF)} \right] = -\gamma^2 G^2 D \delta^2 (\Delta - \delta/3)$

GERARD E. WEEBRY, MD, MICHAEL E. MAREK, IV, PhD, AND RICHARD L. ERMAN, MD *Invest Radiol* 1984;19(6):484-490.

Translational Molecular Self-Diffusion in Magnetic Resonance Imaging
II. Measurement of the Self-Diffusion Coefficient

E. WEEBRY, MD, MICHAEL E. MAREK, IV, PhD, AND RICHARD L. ERMAN, MD *Invest Radiol* 1984;19(6):491-498.

Kozák Lajos Rudolf -
Infobionikai Videokonferencia

16

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion weighted MRI (DWI)

Uses a spin-echo pulse sequence with two additional gradients applied during the sequence

Pulsed-Gradient Spin Echo (PGSE)

EO Stejskal, JE Tanner: *Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-dependent Field Gradient*, J. Chem. Phys., **42**:288-292, 1965.

- First gradient disrupts the magnetic phases of all protons
- Second gradient restores the phases of **stationary** protons

2012.05.14.

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

17

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion weighted MRI (DWI) cont'd

- But the second gradient does not completely re-phase the spins
- The restoration of signal is incomplete for protons that have moved (diffused) during the elapsed time

This sequence is very sensitive to bulk head movement, as well

Diffusion in each voxel can be calculated from the signal decay knowing the acquisition parameter **b**

$$D = \frac{1}{b} \ln \left(\frac{S_0}{S} \right)$$

2012.05.14.

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

18

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

$$S(q_k, \tau) = S_0 e^{-\gamma^2 \delta^2 |g_k|^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) g_k^T D g_k}$$

$$D = \frac{1}{b} \ln \left(\frac{S_0}{S} \right)$$

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 19

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion weighted MRI (DWI) cont'd

- On the example DWIs (diffusion sensitive gradients applied in three directions all with the same b-value) dark areas represent areas with high degree of diffusion
- Using a single b=0 reference image, i.e. an image without diffusion weighting (S_0)
- D can be calculated voxelwise, and presented as an apparent diffusion coefficient (ADC) image

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 20

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion weighted MRI (DWI) cont'd

As gradients encode directions in the magnet, diffusion can be measured in arbitrary directions.

This flexibility provides a means for describing neural tract orientations by measuring diffusion anisotropy.

The 32 diffusion direction vectors of the standard high resolution DTI sequence used at the Semmelweis University MR Research Center (MRKK) is visible on the right.

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 21

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffúziós irányok

Kozák Lajos Rudolf - Infobionikai Videokonferencia

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 22

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffúziós irányok

Referenciakép T2W

Diffúzió súlyozott képek DWI

Kozák Lajos Rudolf - Infobionikai Videokonferencia

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 23

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

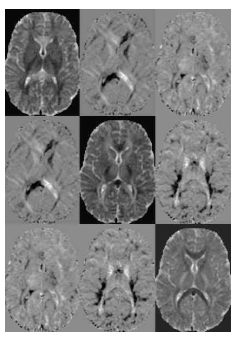
Types of diffusion anisotropy

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 24

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

The diffusion tensor

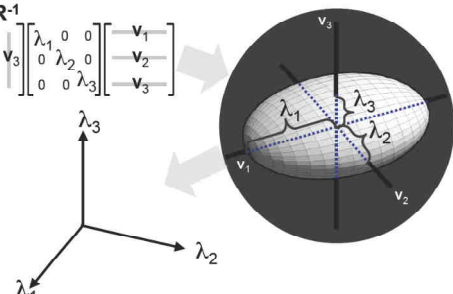
- Diffusive properties can be described with a 3 X 3 symmetric tensor matrix

$$D = \begin{bmatrix} D_{XX} & D_{XY} & D_{XZ} \\ D_{YX} & D_{YY} & D_{YZ} \\ D_{ZX} & D_{ZY} & D_{ZZ} \end{bmatrix}$$


2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 25

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

A diffúziós tenzor

$$D = R \Lambda R^{-1} = \begin{bmatrix} \mathbf{v}_1 & \mathbf{v}_2 & \mathbf{v}_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -\mathbf{v}_1 \\ -\mathbf{v}_2 \\ -\mathbf{v}_3 \end{bmatrix}$$


A diffúziós tenzor sajátértékei az ún. diffúziós koefficiensek (λ_1 , λ_2 , and λ_3) a diffúzió 3 főirányában

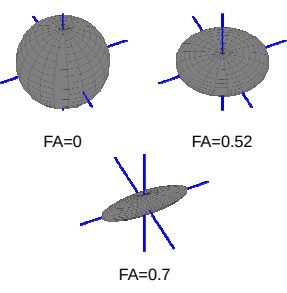
Kozák Lajos Rudolf - Infobionikai Videokonferencia 26

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Fractional anisotropy (FA)

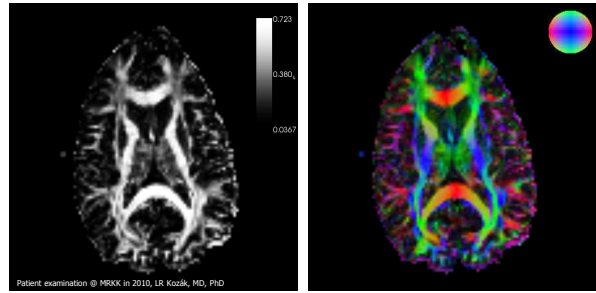
$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_x - \lambda_y)^2 + (\lambda_x - \lambda_z)^2 + (\lambda_y - \lambda_z)^2}{2(\lambda_x^2 + \lambda_y^2 + \lambda_z^2)}}$$

- Direction independent measure of anisotropy
- FA maps can be color coded according to the direction of highest diffusion:
 - LEFT-RIGHT
 - ANTERIOR-POSTERIOR
 - FEET-HEAD



2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 27

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI



Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

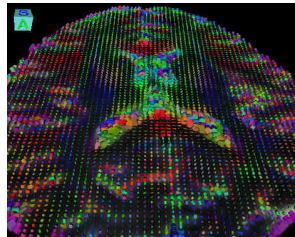
FA map FA map color coded according to the direction of highest diffusion

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 28

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion tensor imaging (DTI)

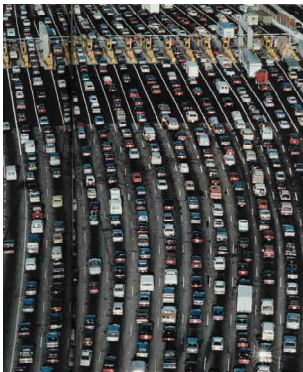
- Diffusion tensors can be calculated and visualized voxelwise
- The primary direction calculated from the tensor can be used as input for tractography



Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 29

Nem lehet az egyes idegrostokat követni



A voxelméret milliméteres
A axonok mikrométeresek

MRKK Kozák Lajos Rudolf - Infobionikai Videokonferencia 30



Tractography

Tracts are built from a collection of connected voxels during tractography. During **streamline tractography** neighboring voxels are connected if the tensor in one points towards the other. DTI voxels are on the scale of 2x2x2 mm, while neuronal fibers are on the scale of microns, therefore tensors provide aggregated information.

Thus connectivity must be modelled

- With a discrete model of tensors (top row) connections or directions can be missed or misinterpreted
- With a continuous model of tensors (bottom row) the results are more realistic.



2012.05.14.

TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



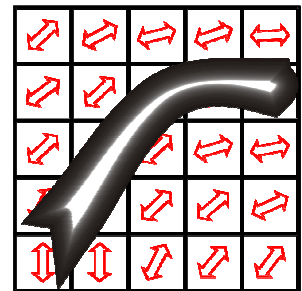
31



Tractography

Probabilistic tractography uses a Bayesian approach to estimate the most probable connections

- Time demanding
- Hardware demanding
- Cannot fully solve **crossing fiber** and **kissing fiber** uncertainties
 - Although a priori information helps in some cases



2012.05.14.

TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



32

De mi a helyzet a kereszteződésekkel?

Kozák Lajos Rudolf -
Infobionikai Videokonferencia

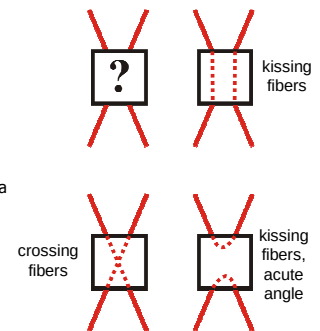
33



Tractography pitfalls

Due to the low resolution of DTI, especially compared to the size of neural axons, uncertainties arise when:

- fibers cross within a voxel
- fibers come to close vicinity within a voxel (kissing fibers)
- fiber direction changes in an acute angle



2012.05.14.

TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



34



Ways to improve DTI

DTI uncertainties can be decreased using special sequences and special post processing methods:

- increasing the number of diffusion directions (HARDI)
 - very time consuming, not appropriate in a clinical setting
 - increased probability of head movement artifacts
- modeling higher order tensors
 - needs HARDI data
 - time consuming
 - computationally intensive
- modeling two (or more) tensors simultaneously
 - Needs HARDI data
 - computationally intensive

Tuch et al., 2002
Descoteaux et al., 2006

2012.05.14.

TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



35

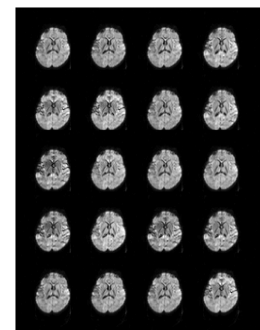


Ways to improve DWI/DTI

Pulse-triggering improves DWI/DTI image quality

The DWI sequence is very sensitive to tissue motion, but tissue motion is not limited to bulk head movements. CSF pulsation can also cause movement artifacts, which can be more prominent in the pediatric population.

20 images recorded in the feet-head diffusion direction is shown on the right; the variability in the images is clearly visible.

Kozák et al., ESNR 2010
Kozák et al., submitted

2012.05.14.

TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



36

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

A DWIs with triggering

B DWIs without triggering

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Ways to improve DWI/DTI

Pulse-triggering improves DWI/DTI image quality

Pulsatile artifacts are often visually identifiable when pulse triggering is not used.

Contrary to what has been shown in adults, the pulsation artifacts can be observed throughout the brain in the pediatric population.

Kozak et al., *ESNR 2010*
Kozak et al., *submitted*

	triggered	non-triggered	difference
Vol. 3			
Vol. 7			
Vol. 12			
Vol. 16			

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100

Triggered - non-triggered [%]

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Triggered

Non-triggered

Slice 1
Volume 1

Kozak et al., *submitted*

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Cumulative significance distribution over patients

Kozak et al., *submitted*

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Kozak et al., *submitted*

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Ways to improve DWI/DTI

Pulse-triggering improves DWI/DTI image quality

These artifacts can strongly influence calculated tensor parameters, such as fractional anisotropy and/or eigenvectors. Using pulse triggered acquisitions can eliminate pulsatile artifacts.

Pulse triggering is feasible for DWI in infants because it does not increase the acquisition time substantially given the infants' relatively higher heart rate and smaller brain size.

Kozak et al., *ESNR 2010*
Kozak et al., *submitted*

	with pulse trigger	without pulse trigger	FA difference
B04			

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Kozak et al., submitted

2012.05.14., TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Clinical applications of DWI/DTI

Stroke

Primary cause is interruption of blood flow to brain region → ischemic injury, infarction.

It is difficult to differentiate between acute and chronic ischemia using standard MR sequences.

As "time means life" in case of stroke, DWI is a very important clinical tool.

2012.05.14., TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Acute and chronic stroke can be differentiated using diffusion MRI.

Acute stroke is seen as reduction in ADC (decreased signal intensity on the ADC image, and increased signal intensity on the DWI), while chronic ischemia has increased ADC (increased signal intensity on ADC, and decreased intensity on DWI).

The reduction in diffusivity is due to cell swelling and increased tortuosity of extracellular fluid spaces.

2012.05.14., TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Clinical applications of DWI/DTI

Brain tumors

DWI can help in **tumor grading**

- high cellular density (lymphomas, dysembryoplastic neuroepithelial tumors) → low ADC
- cellular density increases with degree of malignancy in gliomas

DTI is useful for **pre-surgical evaluation** and treatment planning in brain tumor patients.

Fiber tractography can estimate the relationship between the tumor and nerve fiber bundles especially important for the quality of life (corticospinal tract, arcuate fasciculus, callosal fibers, etc.).

Epilepsies

DTI can be useful for describing epileptogenic neural circuits in epilepsy patients.

Lymphomas & extracranial tumors

DWIBS (Diffusion Weighted whole body Imaging with Background Suppression) are useful for tumor viability assessment, its predictive value matches that of PET-CTs.

e.g. Kwee et al., Eur Radiol, 2008
Rudics et al., submitted

2012.05.14., TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Diffusion restriction in case of a brain metastasis of pulmonary origin.

Patient examination @ MRKK, images courtesy of G Rudics, MD, PhD.

2012.05.14., TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Future clinical applications

DTI-based temperature measurements

The cerebrospinal fluid can freely move within the lateral ventricles.

- In case of non-limited diffusivity the diffusion constant of water depends only on the temperature.
- CSF is almost pure water, containing only some ions in normal conditions
- Using artificial CSF containing phantoms, the relationship between temperature and CSF diffusivity can be calculated

$$T = \frac{2256.74K}{\ln \left[\frac{4392.21 \times 10^{-3} \frac{mm^2}{s}}{D \frac{mm^2}{s}} \right]} - 273.15^\circ K$$

Kozak et al., Acta Paed, 2010

2012.05.14., TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI
www.semmelweis-egyetem.hu

Future clinical applications

DTI-based temperature measurements

Upon calibration and CSF-pulsation correction, ventricular temperatures can be estimated in vivo. This can be especially useful in cases of hypothermic treatment following:

- perinatal brain ischemia
- traumatic brain injury

Kozák et al., Acta Paed, 2010

Yamada et al., showed increased temperature in Moyamoya patients using this method (NeuroReport, 2010).

2012.05.14. TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006 49

Újszülöttkori encephalopathia és MR képalkotás:

Látható-e a két éves fejlődésneurológiai kimenetel az első élethét diffúziós paramétereiben?

Témavezetők: dr. Kozák Lajos Rudolf^a
dr. Szabó Miklós^b

a: SE – MR Kutatóközpont
b: SE – I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Kolossváry Márton ÁOK-II

Perinatális asphyxia

Incidencia

2-3 súlyos- közepesúlyos hypoxiás ischaemiás encephalopathia (HIE) / 1000 élveszülött¹

- 20 % halálozás
- 20 % maradandóan súlyosan károsodott
- 60 % egészséges / enyhén károsodott túlélő

MR

- T₁, T₂:** kóros jelintenzitás, amely pathológiás elváltozásra utal
- Diffúzió súlyozott képalkotás (DWI):** effektív diffúziós együttható (apparent diffusion coefficient, ADC) érték, amely cytotoxikus oedémáról ad információt
- Diffúziós Tenzor Képalkotás (DTI):** frakcionális anizotrópia (FA) érték, amely a fehérállomány integritásáról nyújt információt

■ Csak normothermiások vizsgálva
■ Nincs tanulmány amely a neurológiai kimenetelt vizsgálta volna

Nincs olyan korai biomarker ami kielégítően előrejelezné a neurológiai kimenetelt!

1: A neonatális intenzív centrumok tevékenysége (2005-2009), Páll G., Valek A. ISBN: 97896388560-2-9

DTI – diffúziós tenzor képalkotás

Tensor-Based Spatial Statistics (TBSS)^{2,3}

Operátor független módszer a fehérállomány integritásának vizsgálatára

FA = $\frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$

FA = 0
FA = 0,7

2: Smith et al. (Neuroimage, 2006) 3: Ball et al. (Neuroimage, 2010)

Problémafelvetés és kutatási hipotézis

Problémafelvetés:

Nincs jelenleg olyan korai biomarker, amely kielégítően előrejelezné a későbbi neurológiai kimenetelt. Amennyiben lenne, akkor új neuroprotektív terápiák klinikai tesztelése során nem kellene megvárni a két éves neurológiai utánkövetést, a terápia hatásosságának eldöntésére.

Hipotézis:

Hypothermiával kezelt HIE-s újszülöttek két éves kori neurológiai státusza előrejelezhető TBSS segítségével.

Betegek és Módszerek

MR mérési adatok

- 26 gyerek adatait vizsgáltuk
- MRKK: 3 Tészlás Philips MR készülék
- 32 irányú DTI felvételek
- 24 életórát követően készült felvételek
- FA-térképek és TBSS kivitelezése: Oxfordi Egyetem FMRIB kutató csoportjának FSL v. 4.1 programjával

Betegek és Módszerek

Neurológiai utámkövetés és csoportbeosztás

Neurológiai utámkövetés: Bayley Scale of Infant Development-II⁴

- Mentális fejlődési index
- Psychomotoros fejlődési index

2 éves kori utánvizsgálat

Értékek	Neurológiai fejlődés
> 115	Átlagosnál gyorsabb
100 - 114	Átlagos
85 - 99	Enyhén megkésett
70 - 84	Közepesen megkésett
< 70	Súlyosan megkésett
-	Exitálás

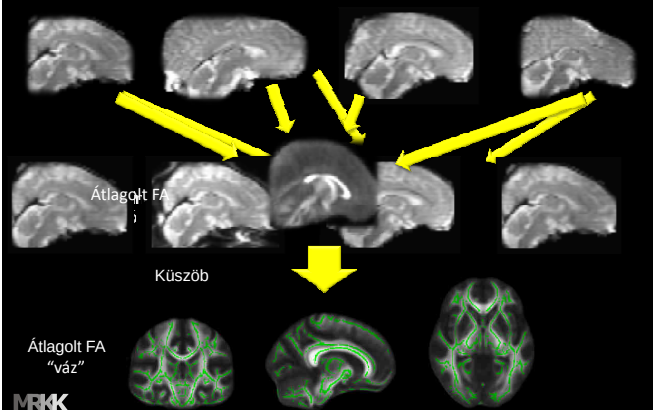
Acut MR vizsgálat (első élethét)

- **Enyhe:** Radiológiailag nem igazolható HIE (n=6)
- **Közepes:** Radiológiailag igazolható HIE (n=10)
- **Súlyos:** < 70 pont, vagy neurológiai okú exitálás (n=10)

MRKK

4: Bayley, N. (1993). Bayley Scales of Infant Development Second Edition. San Antonio: The Psychological Corporation. ISBN: 0761646043

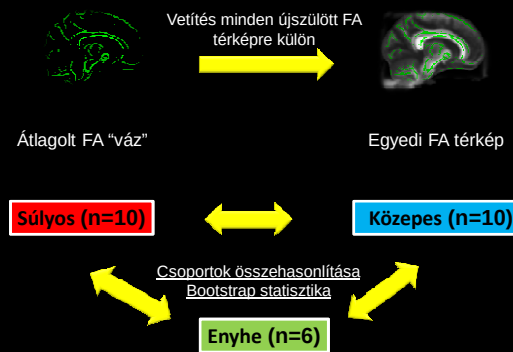
TBSS (1)



Átlagolt FA "váz"

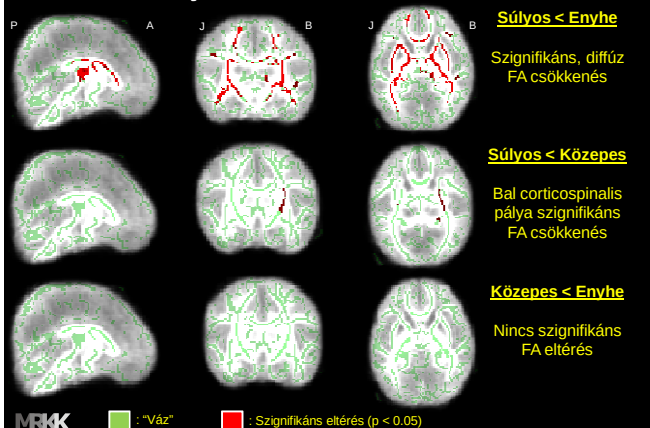
MRKK

TBSS (2)



MRKK

Eredmények



Konklúziók

Hipotézis: hypothermiával kezelt HIE-s újszülöttek két éves kori neurológiai státusza előrejelezhető TBSS segítségével

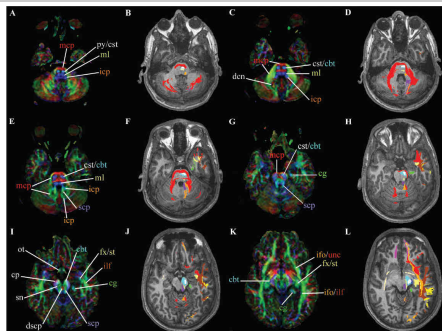
Az első életnapokban (acut / subacut időszakban) mért FA értékek, TBSS-szel vizsgálva, szoros összefüggést mutatnak a két éves kori motoros és mentális teljesítménnyel.

HIPOTÉZIS IGAZOLVA

A TBSS ígéretes eljárás a neurológiai károsodások korai előrejelzésében asphyxiás újszülöttek esetén.

MRKK

Trendek - atlaszok



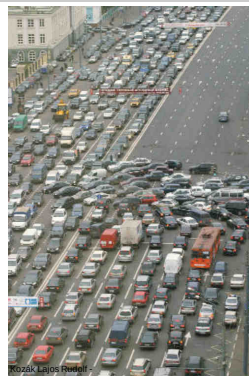
Wakana et al., 2004

MRKK

Kozák Lajos Rudolf - Infobionikai Videokonferencia

61

Tractographia a gyakorlatban?



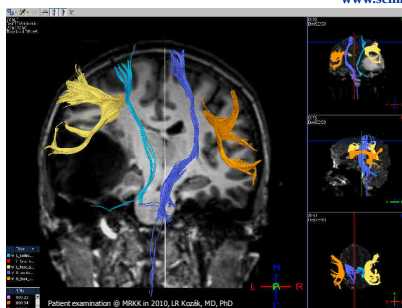
Kozák Lajos Rudolf - Infobionikai Videokonferencia

62



Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

www.semmelweis-egyetem.hu



Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

Both the left corticospinal tract and the arcuate fasciculus are displaced by the large temporal tumor visible as a decreased signal intensity region on the T1W coronal image.

2012.05.14.

TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

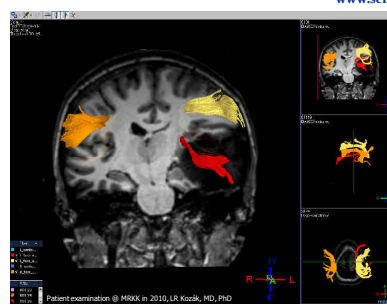


63



Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

www.semmelweis-egyetem.hu



Patient examination @ MRKK in 2010, LR Kozák, MD, PhD

The tumor not only displaces the arcuate fasciculus, but also separates it into an upper and lower bundle.

2012.05.14.

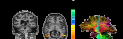
TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



64

MRKK

Szentágotthai TK -
Semmelweis Egyetem
MR Kutatóközpont

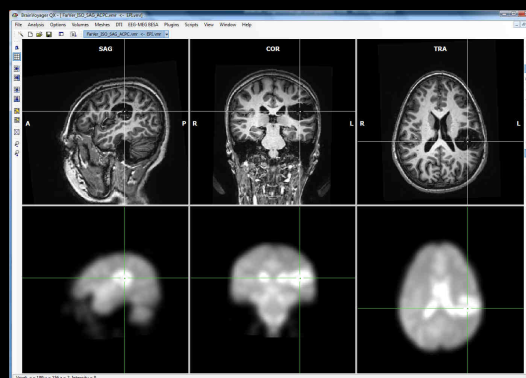


CASE #1

DNET in the supramarginal region
fMRI & DTI (and their pitfalls)



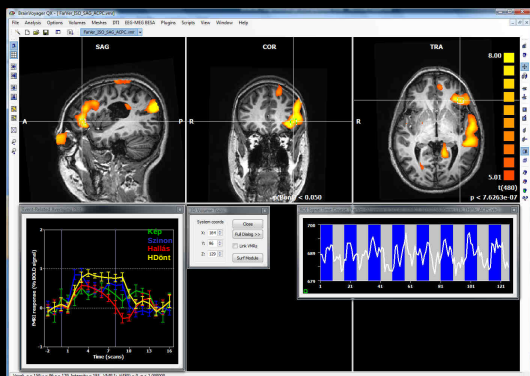
Anatómiai viszonyok



65



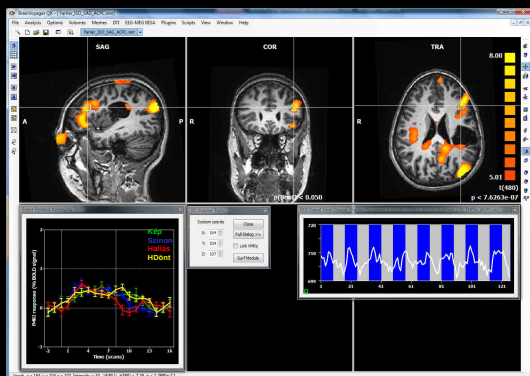
Szinonima feladat IFG p. triangularis (Broca)



67



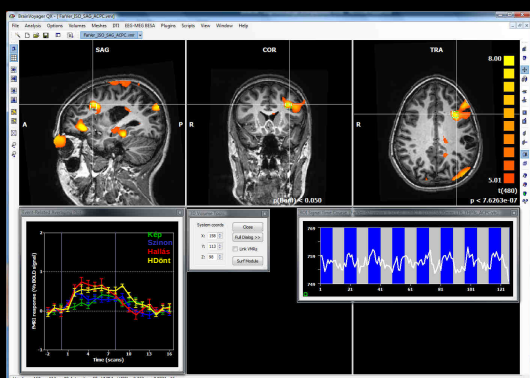
Szinonima feladat IFG p. opercularis (Broca)



68



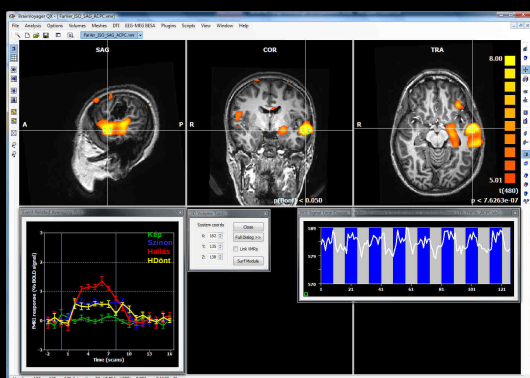
Szinonima feladat DLPFC



69



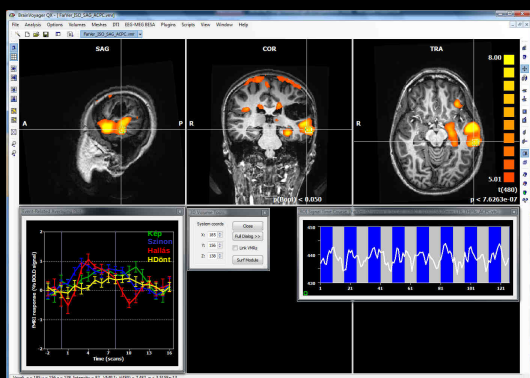
Szinonima feladat hallókéreg



70



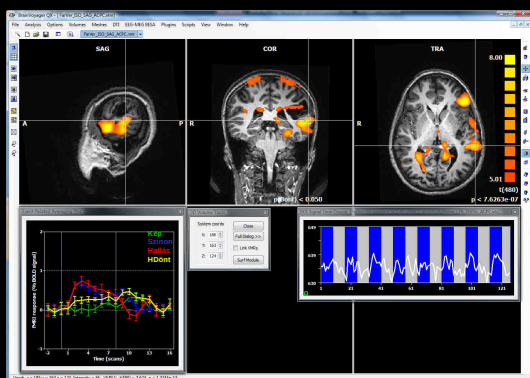
Szinonima feladat hallókéreg



71



Szinonima feladat Wernicke



72



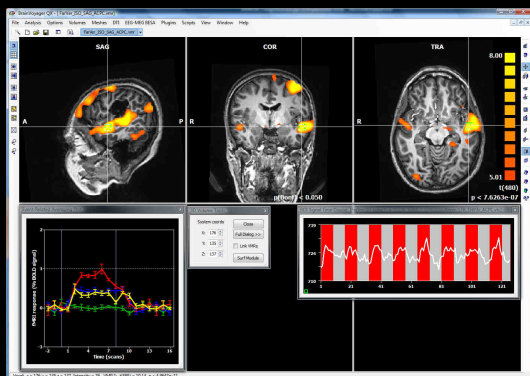
Hallás utáni megértés hallókéreg



73



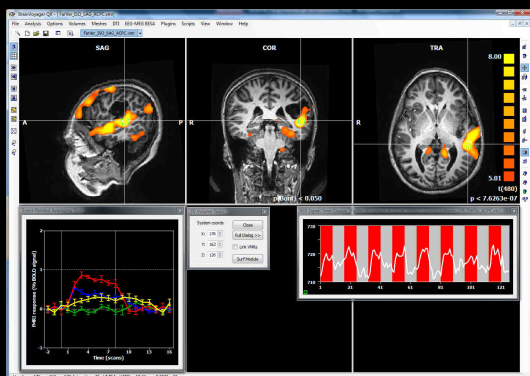
Hallás utáni megértés hallókéreg



74



Hallás utáni megértés Wernicke



75



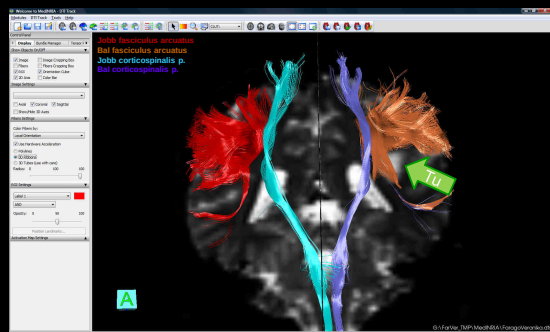
Hallás utáni megértés Wernicke



76



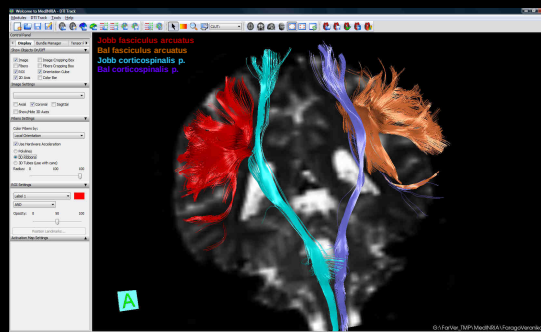
DTI Traktográfia f. arcuatusok és corticospinalis tractusok



77



DTI Traktográfia jo. az FA és a CST jól elkönül egymástól, bo. nem

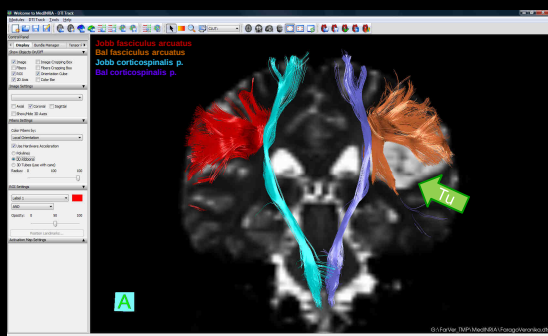


78



DTI Traktográfia

jo. az FA és a CST jól elkönül egymástól, bo. nem

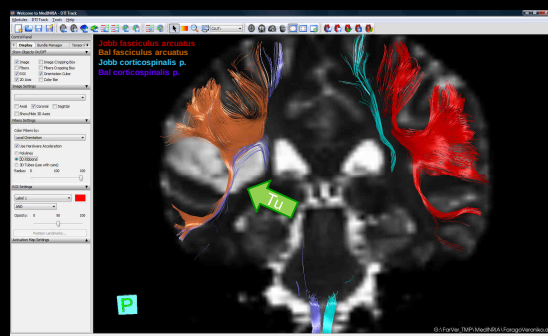


79



DTI Traktográfia

jo. az FA és a CST jól elkönül egymástól, bo. nem

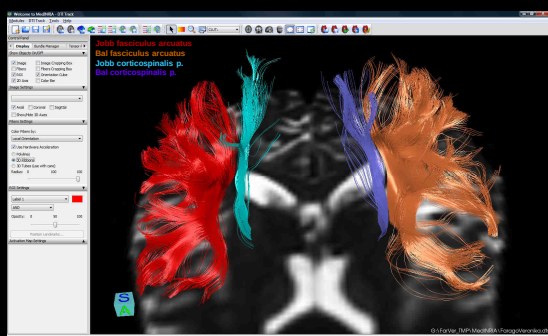


80



DTI Traktográfia

jo. az FA és a CST jól elkönül egymástól, bo. nem

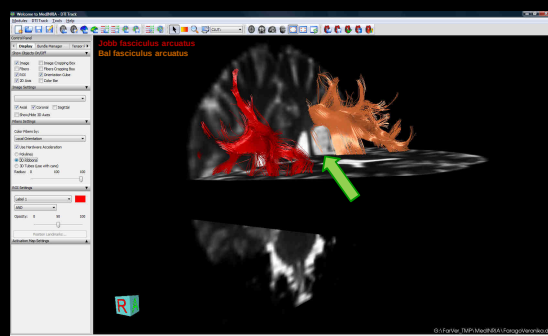


81



DTI Traktográfia

a jobb f. arcuatust a DNT felfelé nyomja

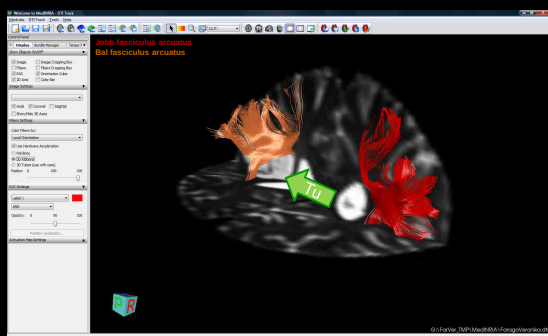


82



DTI Traktográfia

a jobb f. arcuatust a DNT felfelé nyomja

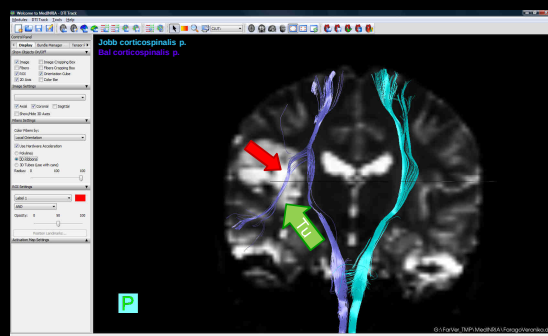


83



DTI Traktográfia

a tumor a jobb CST-t kis mértékben a középvonal felé tolja

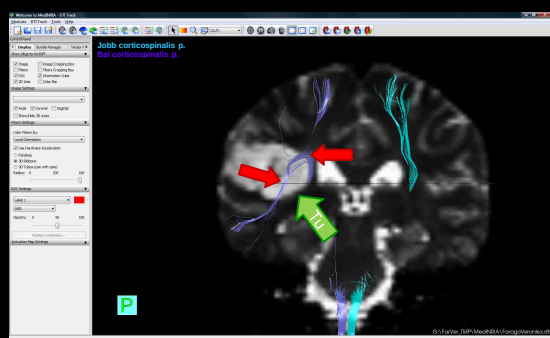


84



DTI Traktográfia

a tumor a jobb CST-t kis mértékben a középvonal felé tolja

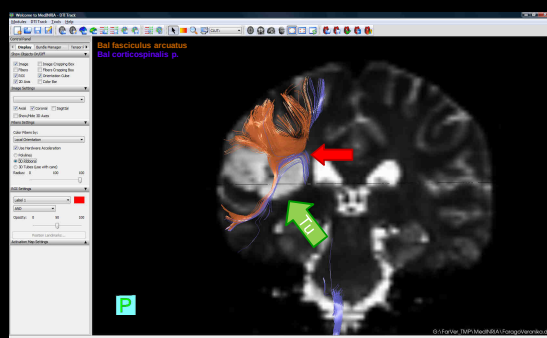


85



DTI Traktográfia

a kompressziós hatás miatt a FA és CST egyes voxelekben nem különíthető el egymástól, ezért a CST mintha az FA-ban folytatódna (piros nyíl)

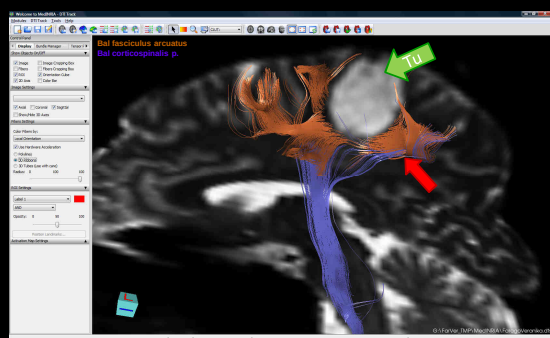


85



DTI Traktográfia

a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

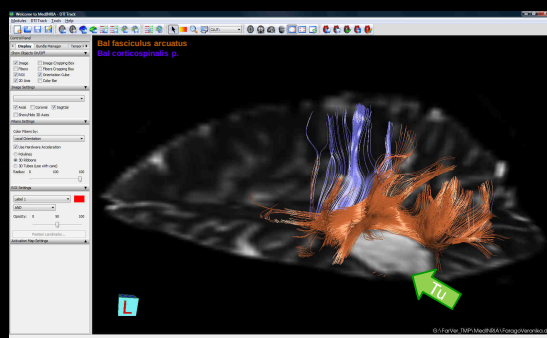


87



DTI Traktográfia

a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

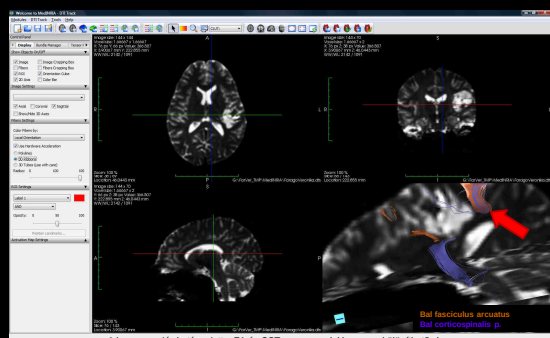


88



DTI Traktográfia

a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

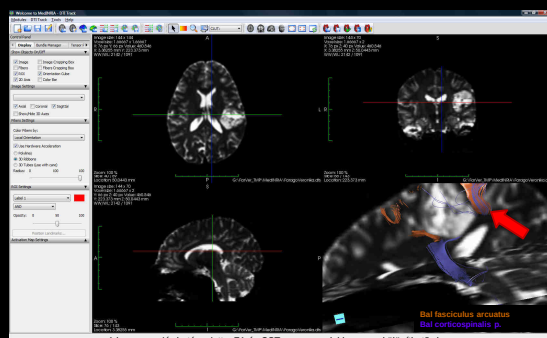


89



DTI Traktográfia

a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

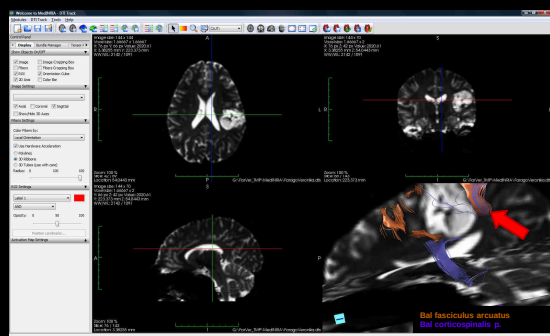


90



DTI Traktográfia

a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

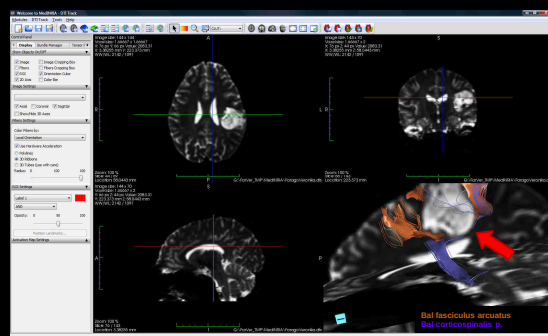


91



DTI Traktográfia

a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

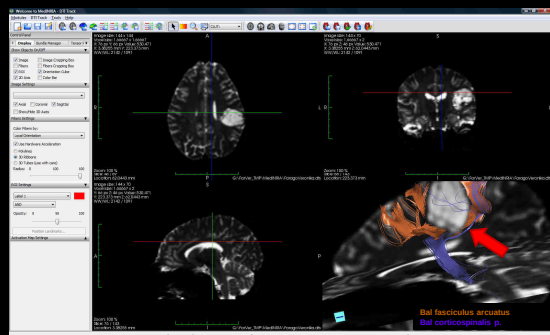


92



DTI Traktográfia

a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

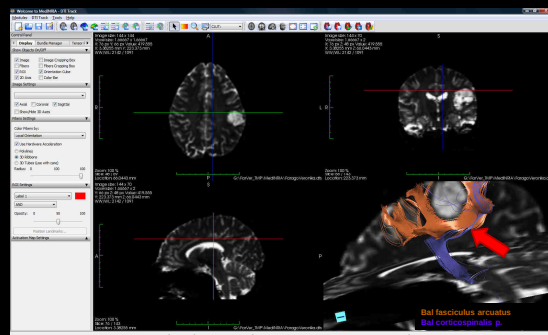


93



DTI Traktográfia

a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut

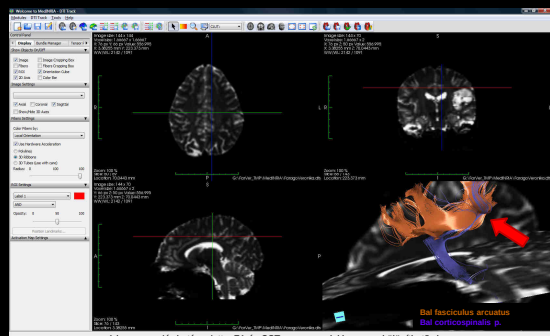


94



DTI Traktográfia

a CST és a f. arcuatus a tumor oldala mentén fut



95



Case #2

Temporal tumor
fMRI & DTI

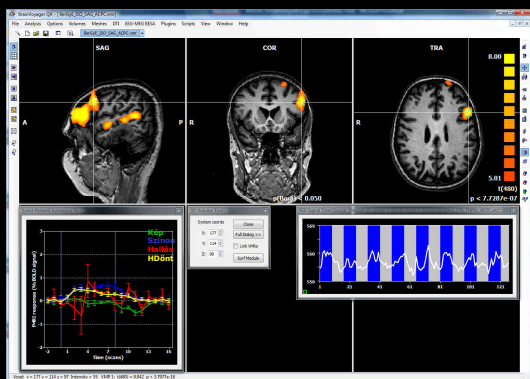
MRKK Anatómiai viszonyok



MRKK Szinonima feladat Broca



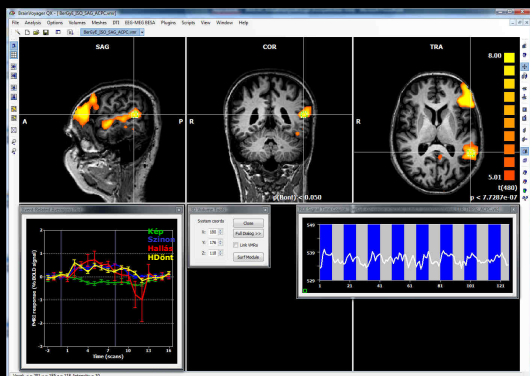
MRKK Szinonima feladat DLPFC



MRKK Szinonima feladat hallókéreg



MRKK Szinonima feladat Wernicke



MRKK Hallás utáni megértés hallókéreg

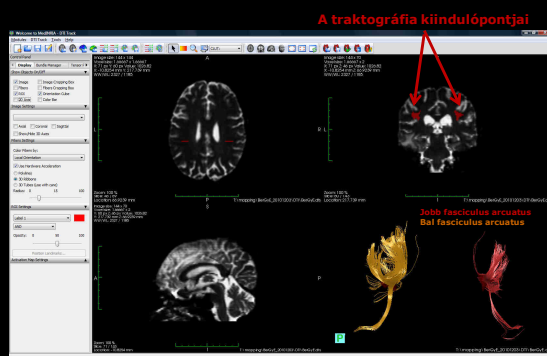




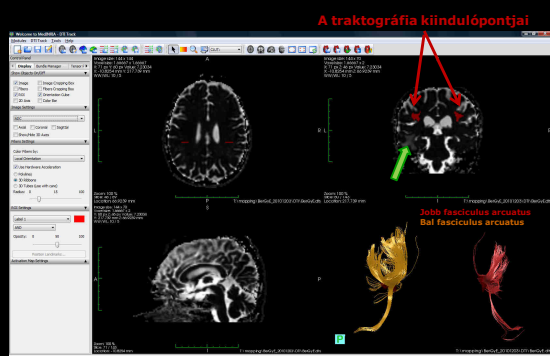
Hallás utáni megértés Wernicke



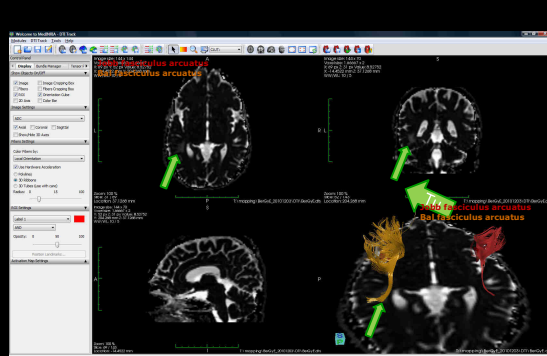
DTI Traktográfia (T2W referenciaképen) f. arcuatusok



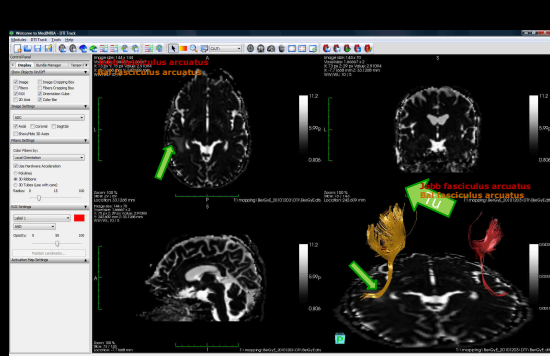
DTI Traktográfia (ADC képen) f. arcuatusok



DTI Traktográfia (ADC képen) f. arcuatusok

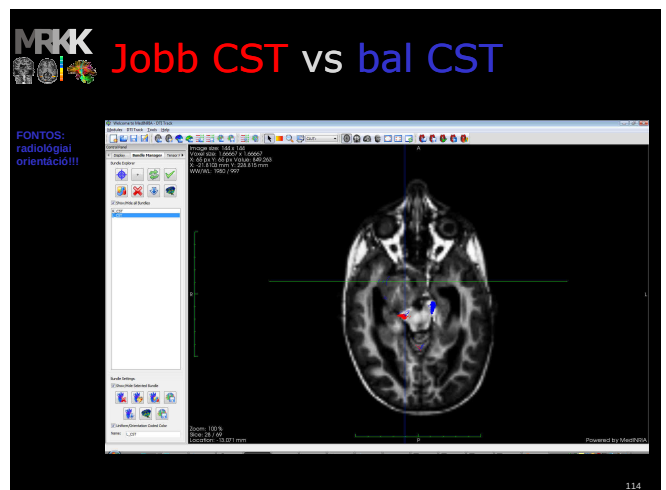
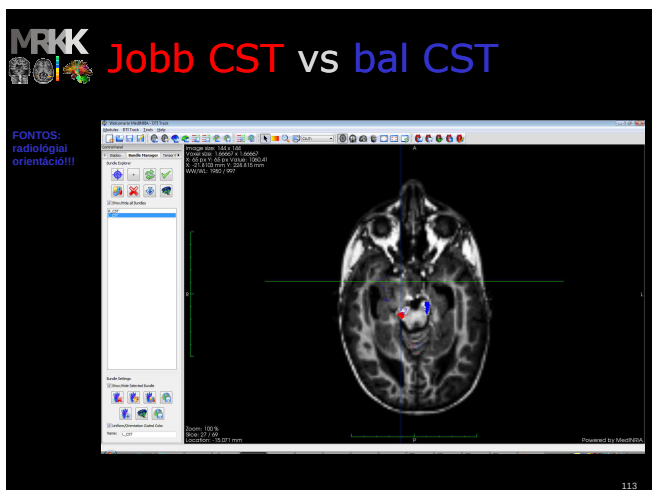
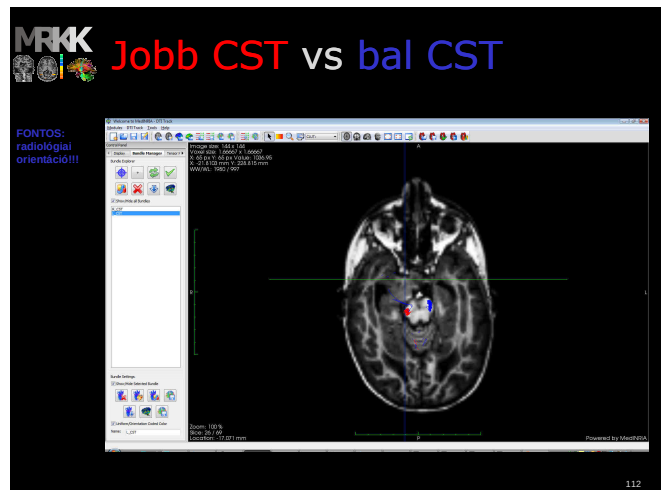
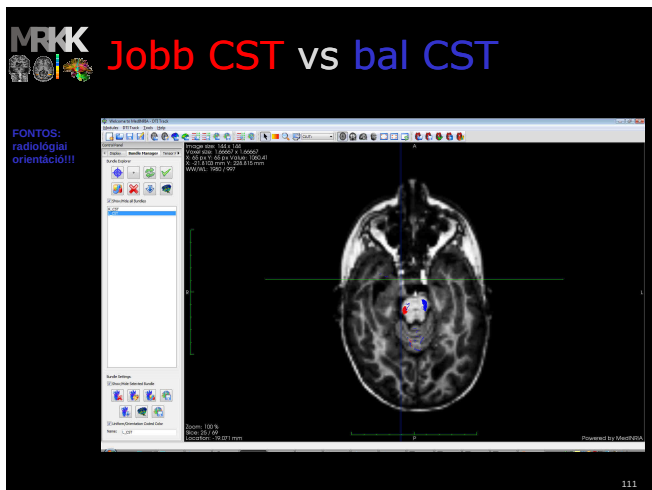
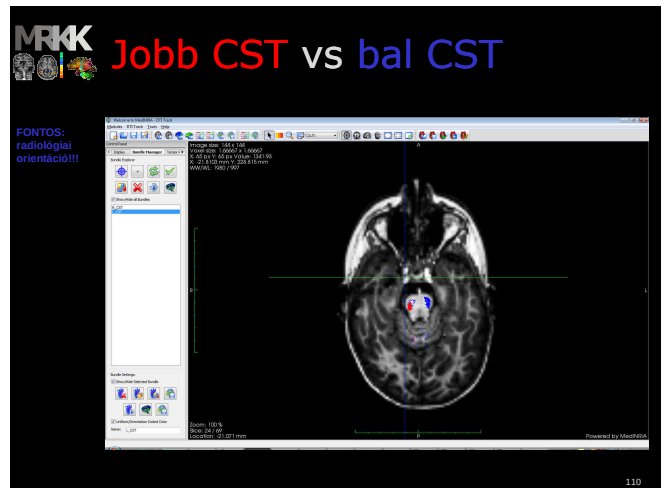
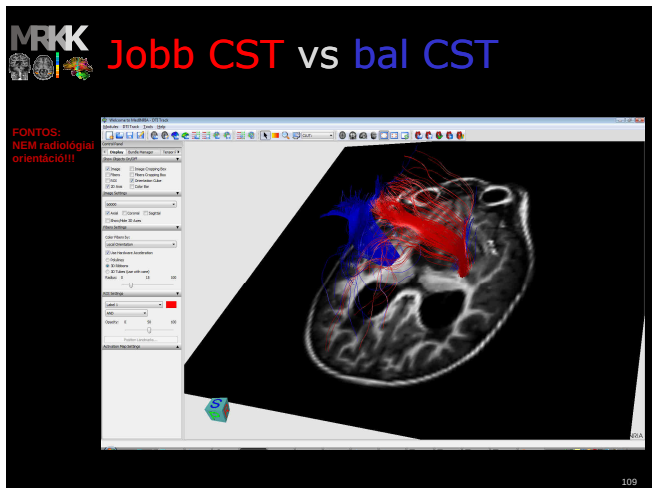


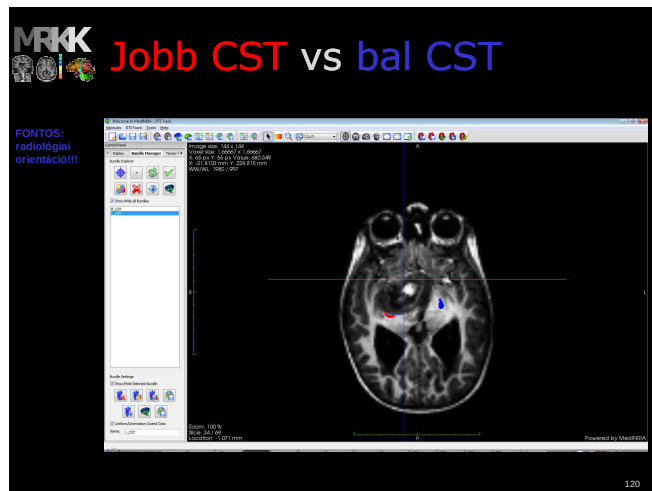
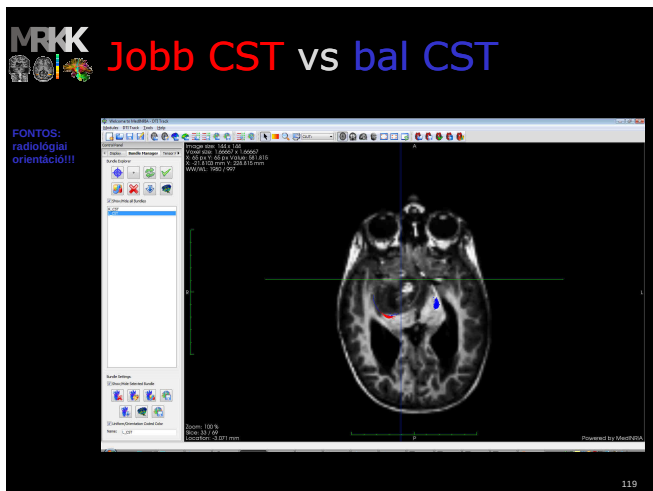
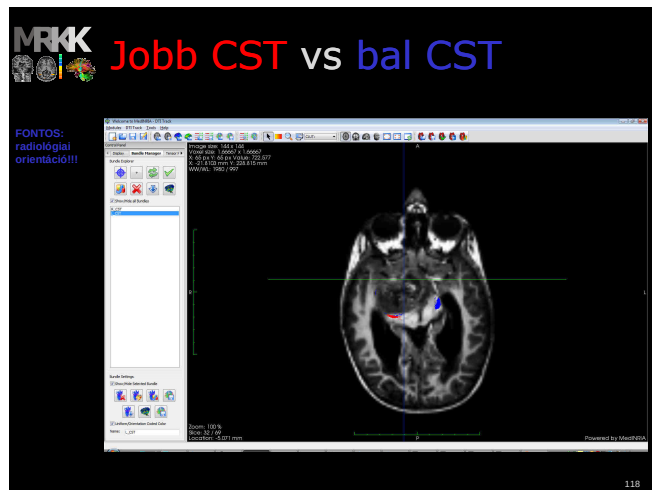
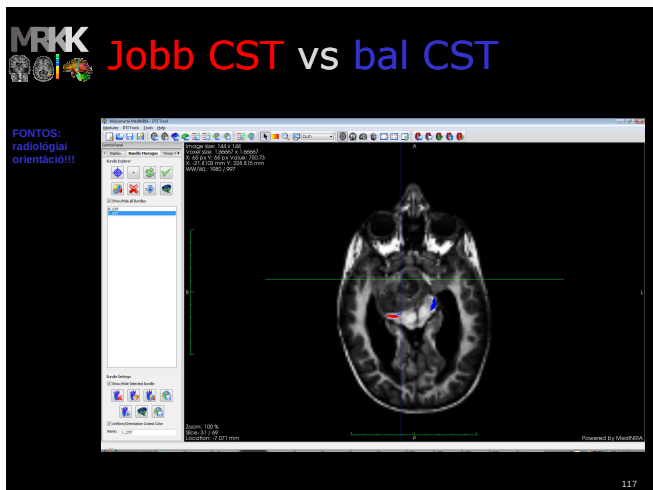
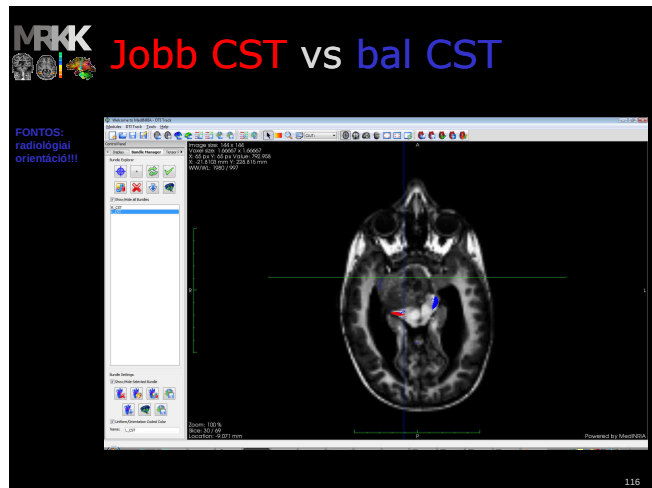
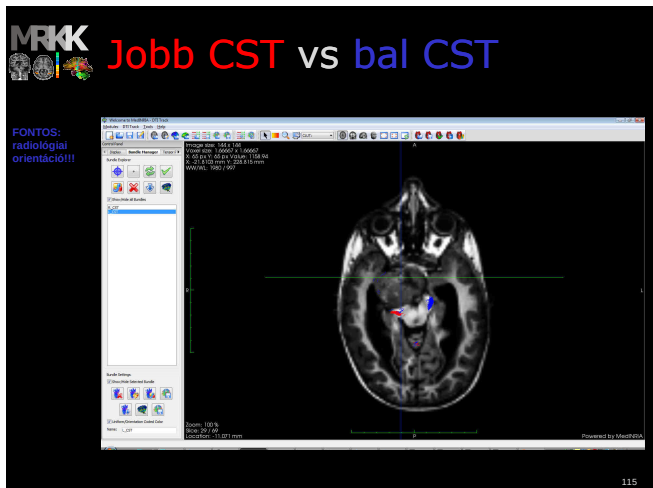
DTI Traktográfia (ADC képen) f. arcuatusok

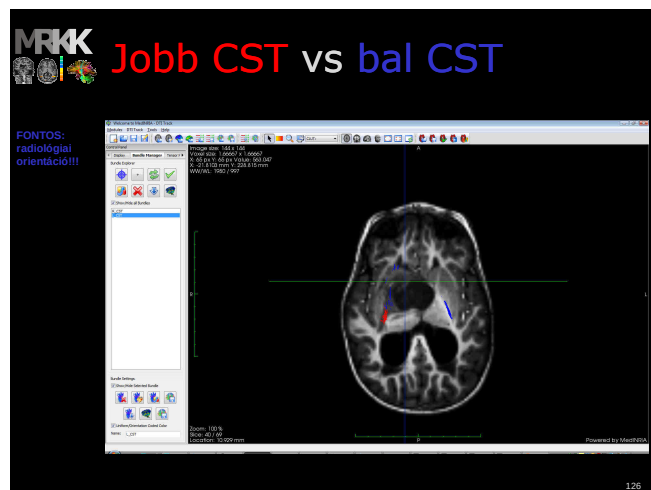
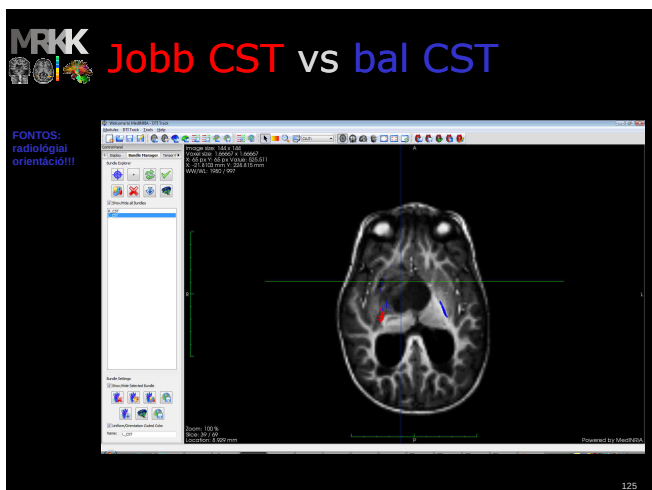
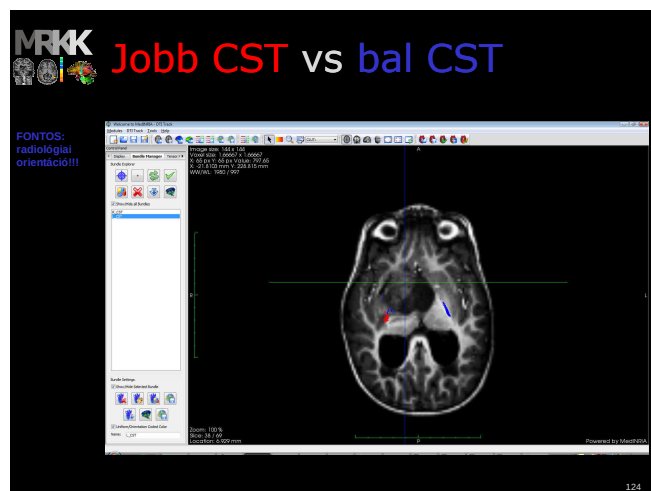
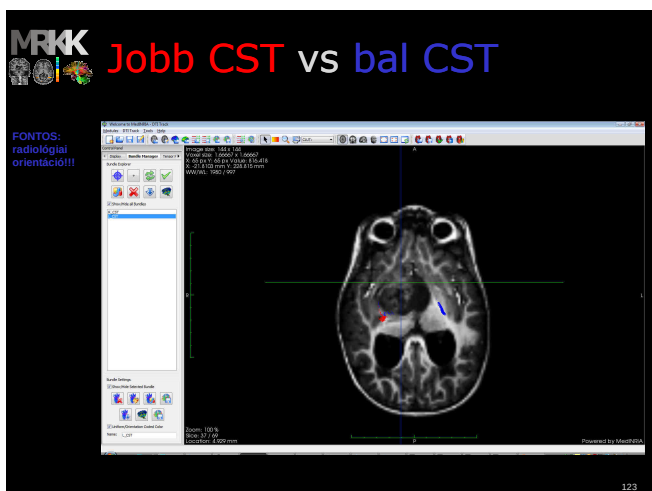
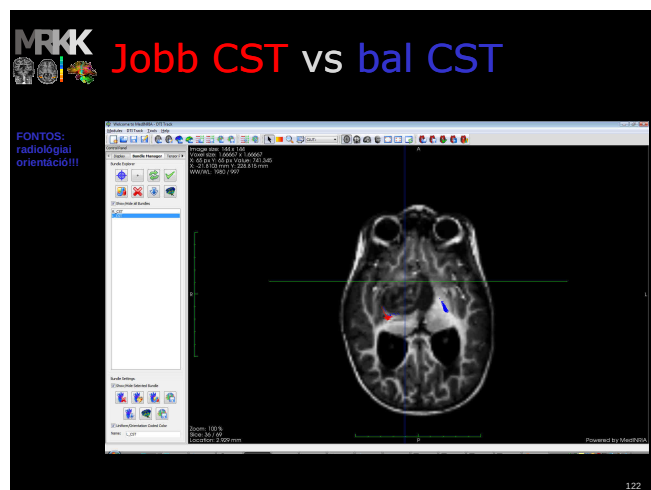
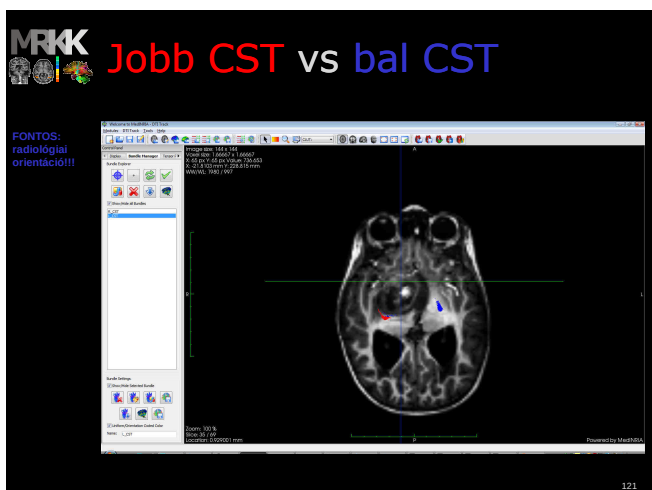


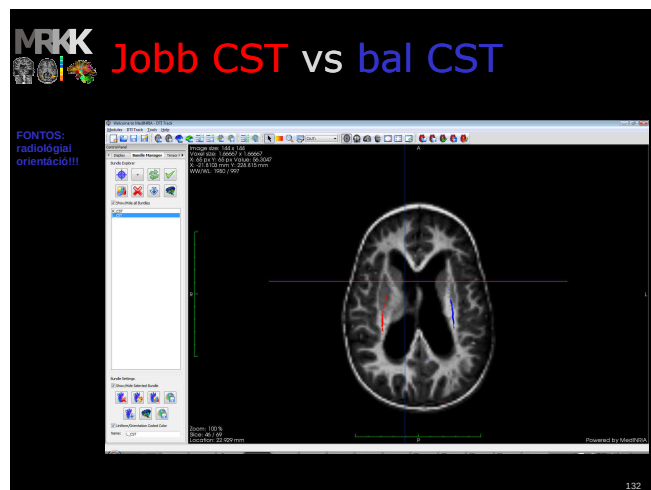
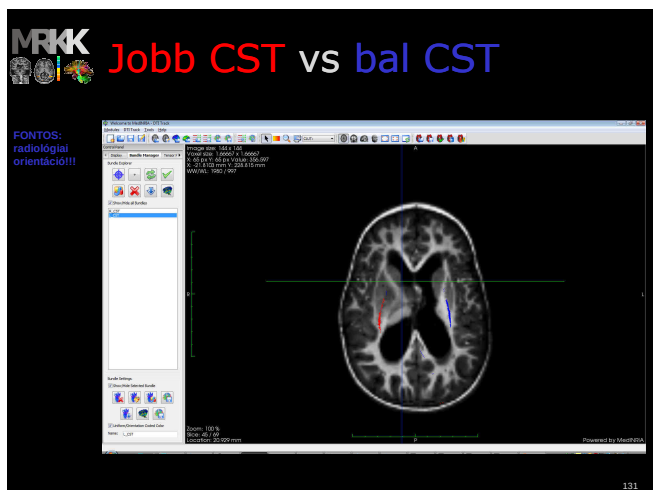
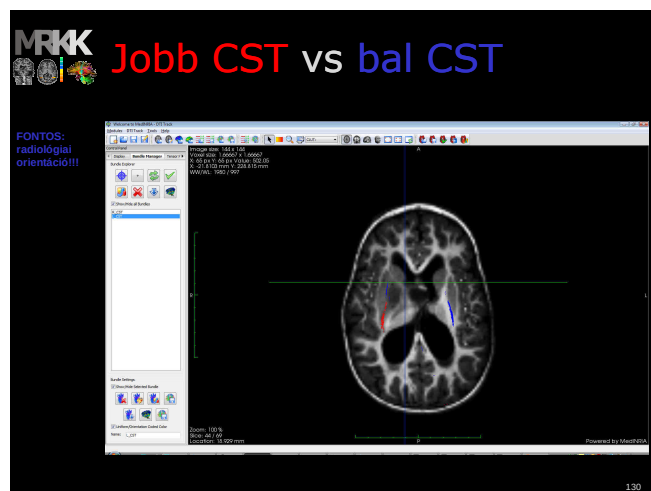
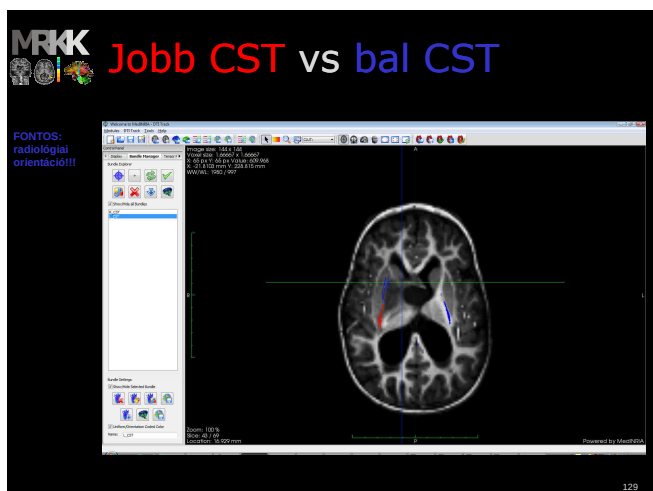
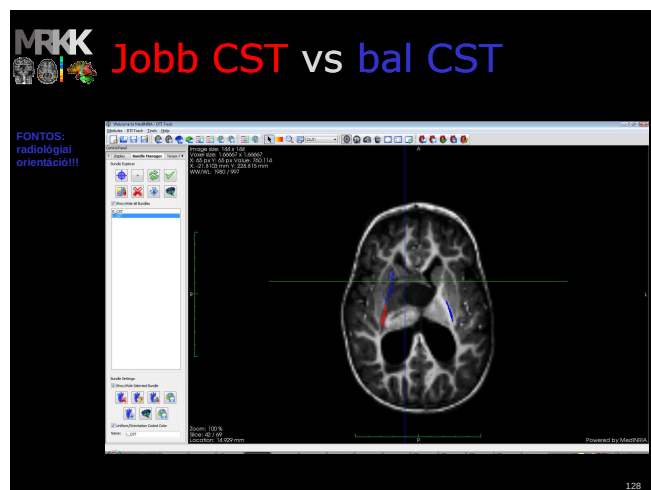
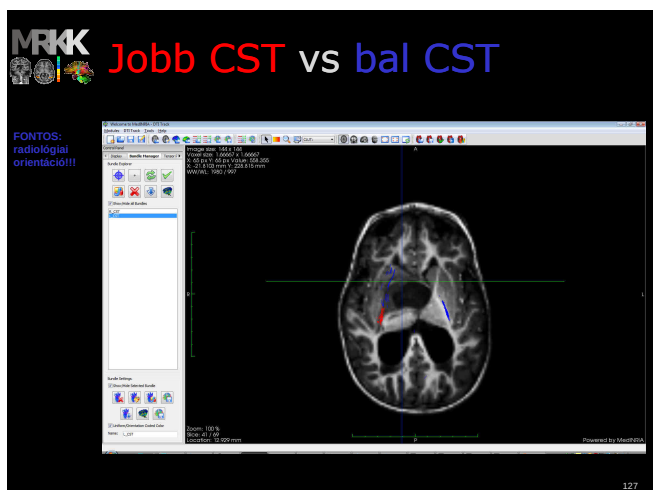
Case #3

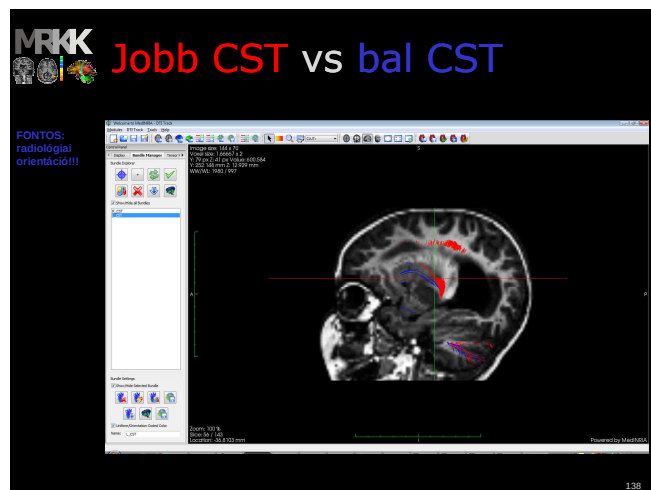
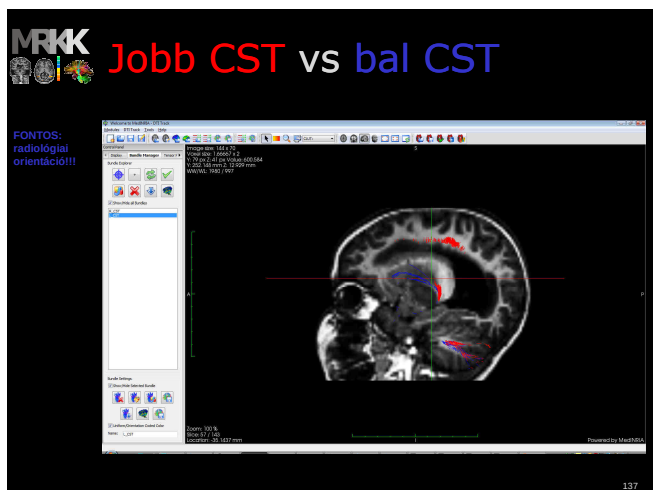
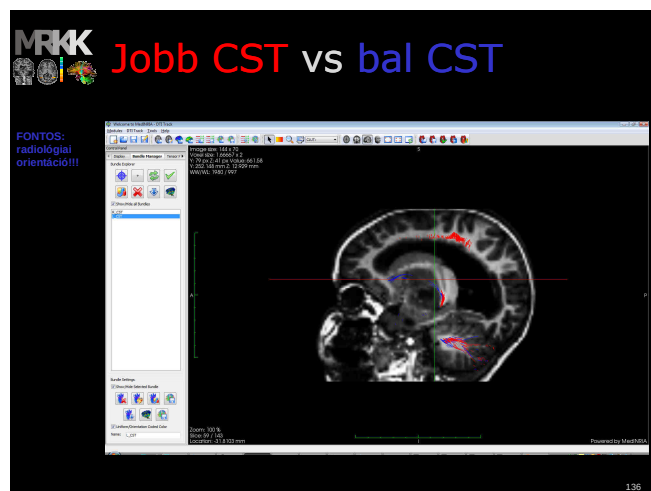
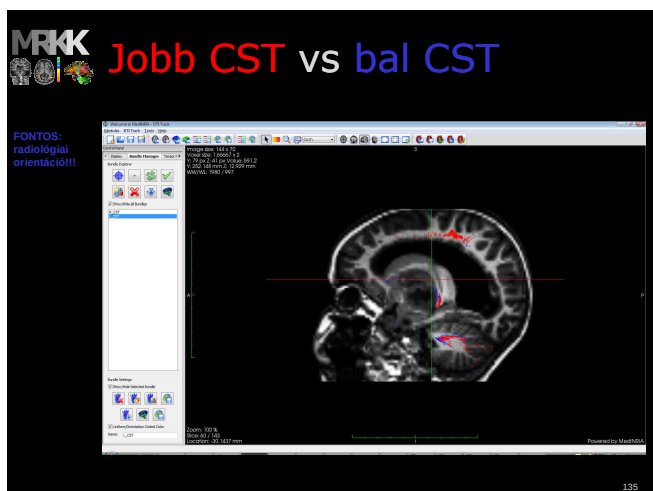
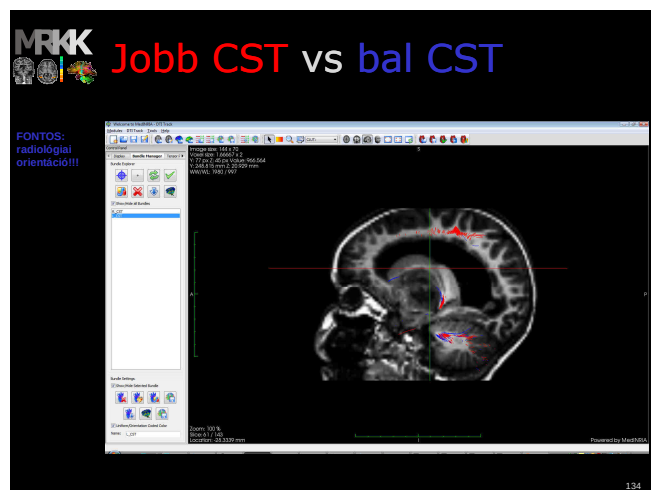
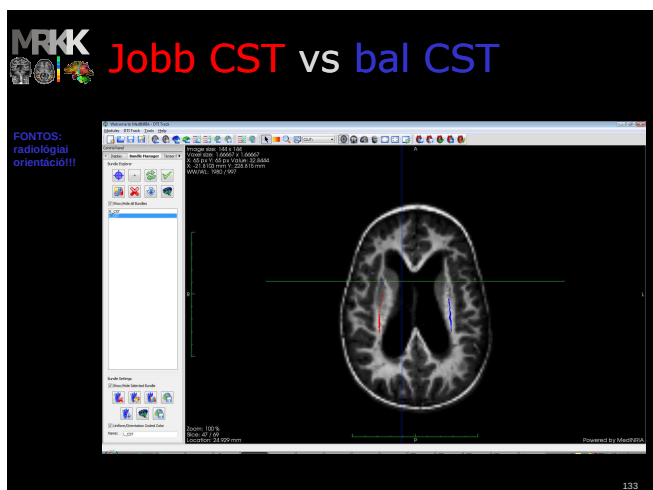
Tumor in the basal ggl.
DTI





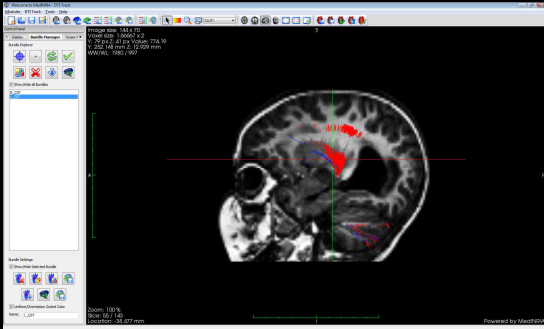






Jobb CST vs bal CST

FONTOS:
radiológiai
orientáció!!!



139

[illegible][illegible]

Jobb CST vs bal CST

FONTOS:
radiológiai
orientáció!!!

Jobb CST vs bal CST

142

kézi
lézióbejelölés más valószínűséggel tartalmazza a perifocalis
ödéma által érintett területeket is

FONTOSSÁG: NEM radiológiai orientáció!!!

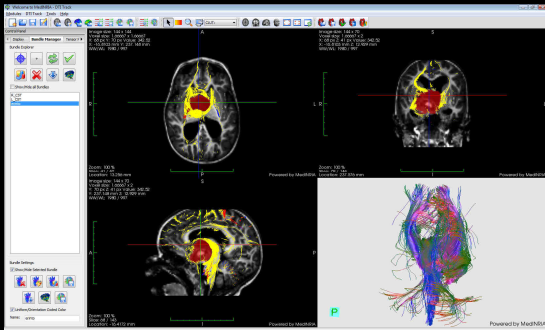
Powered by Medtronic

143

MRKK
MAGYAR RADIOLÓGIAI KÖZÖSSÉG

kézi
lézióbejelölés más valószínűséggel tartalmazza a perifocalis
ödéma által érintett területeket is

FONTOS:
radiológiai
orientáció!!!



The screenshot displays a medical software interface with four brain MRI slices and a 3D reconstruction. The slices are arranged in a 2x2 grid, showing axial, coronal, and sagittal views. The 3D reconstruction is shown in the bottom right corner. The software interface includes a menu bar at the top, a toolbar with various icons, and a sidebar on the left with a list of items. The slices are labeled with 'P' for posterior and 'A' for anterior. The 3D reconstruction is labeled with 'P' for posterior. The software interface also displays technical data for each slice, such as 'Case: 1012', 'Series: 1012', 'Image: 1012', 'Frame: 1012', 'Time: 1012', 'Date: 1012', 'Time: 1012', 'Date: 1012', 'Time: 1012', 'Date: 1012'.

MRKK
Szentágotkai TK -
Semmelweis Egyetem
MR Kutatóközpont

Case #4

Tumor in the central region
fMRI & DTI

MRKK

A T1 súlyozott képeken alacsony intenzitású terület a T2* súlyozott fMRI képeken magas intenzitással ábrázolódik

MRKK

Kézujj mozgatás (b>j modell)
sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz

MRKK

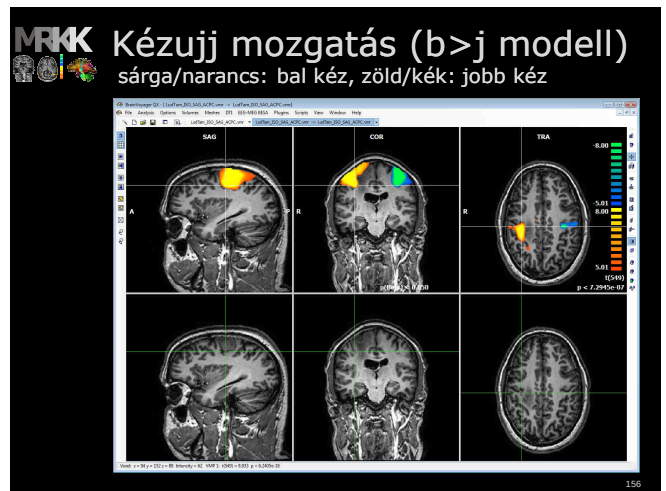
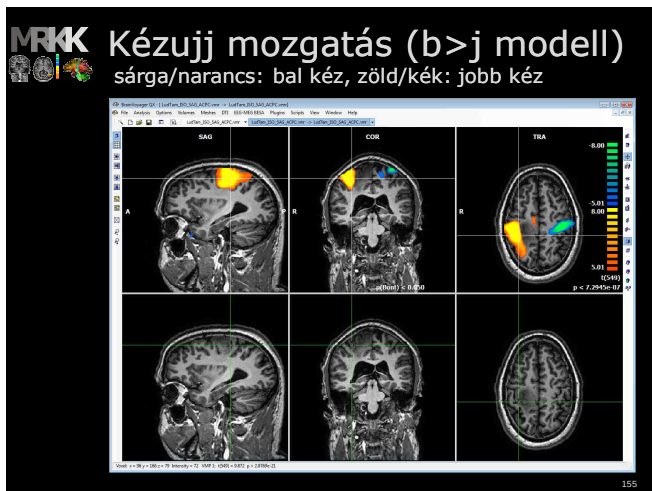
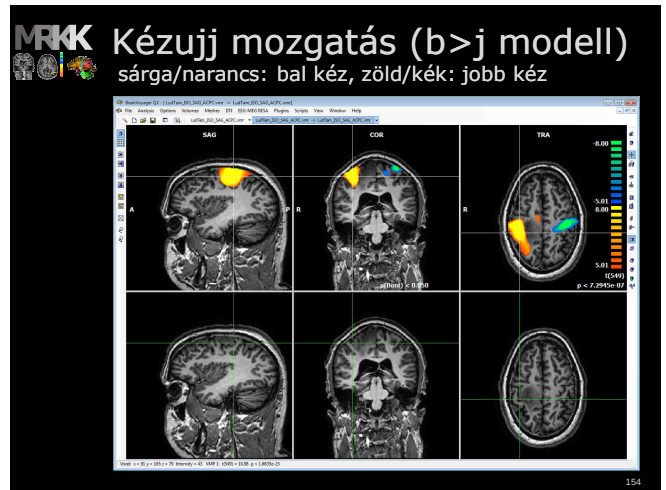
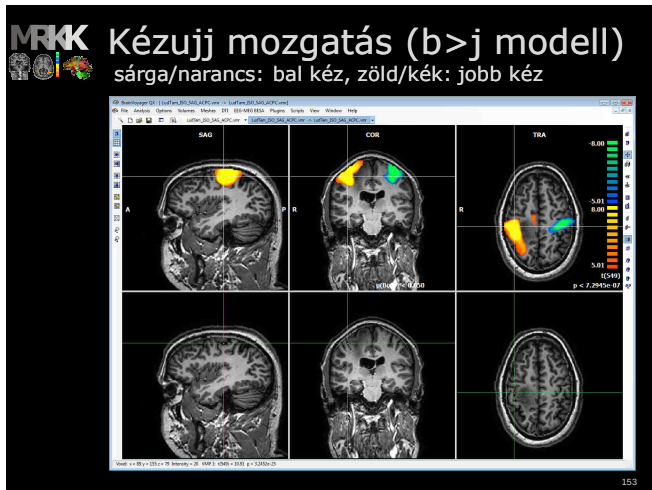
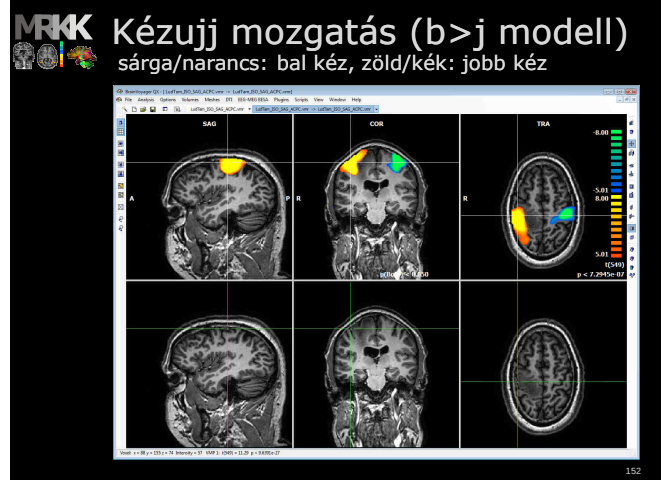
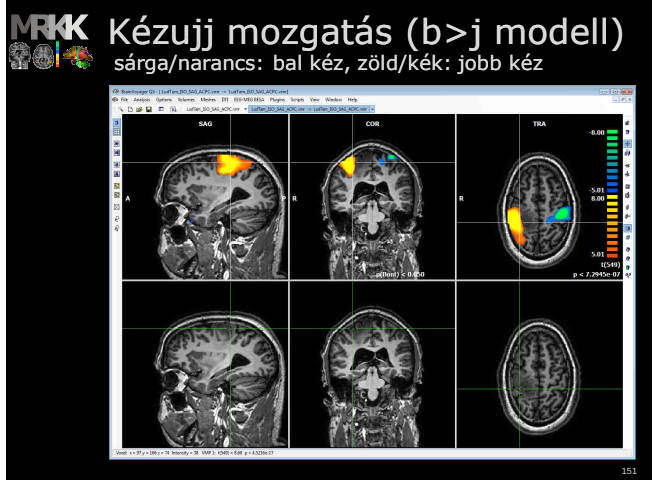
Kézujj mozgatás (b>j modell)
sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz

MRKK

Kézujj mozgatás (b>j modell)
sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz

MRKK

Kézujj mozgatás (b>j modell)
sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz



Kézuji mozgás (b>j modell)

sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz



157

Lábuji mozgás 1 (b>j modell)

sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz



158

Lábuji mozgás 1 (b>j modell)

sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz



159

Lábuji mozgás 1 (b>j modell)

sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz



160

Lábuji mozgás 2 (b>j modell)

sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz



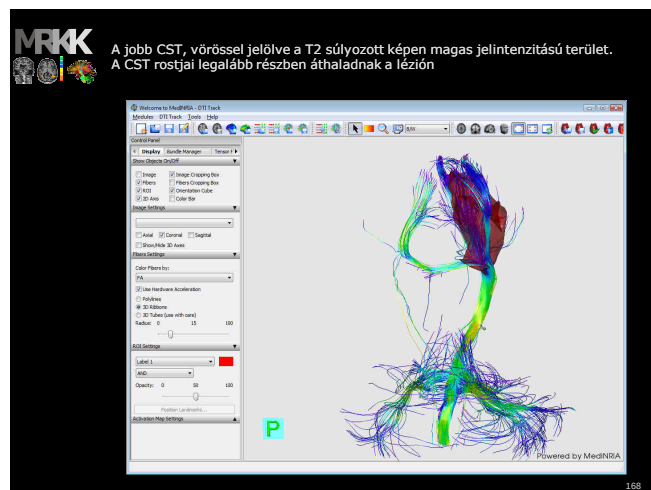
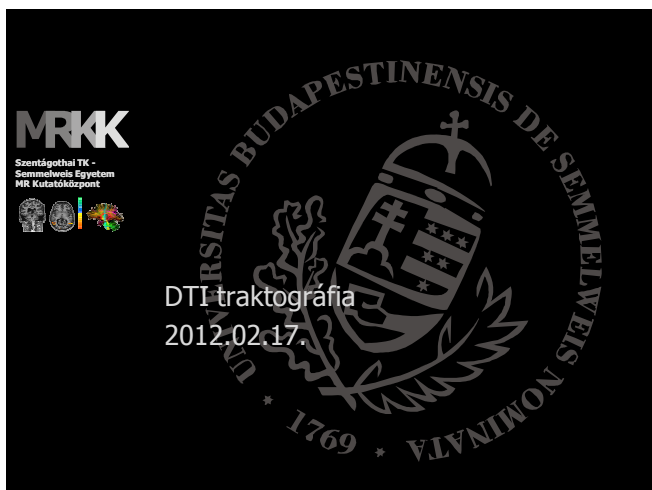
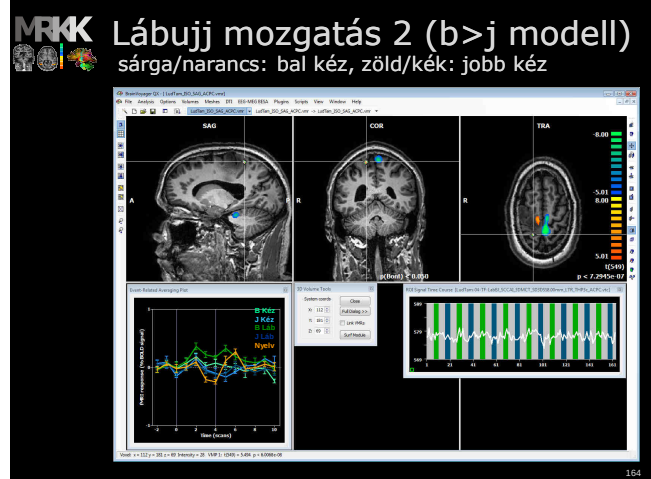
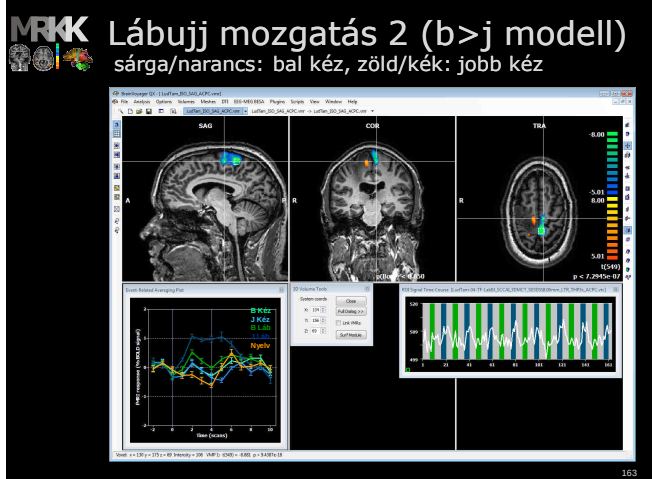
161

Lábuji mozgás 2 (b>j modell)

sárga/narancs: bal kéz, zöld/kék: jobb kéz

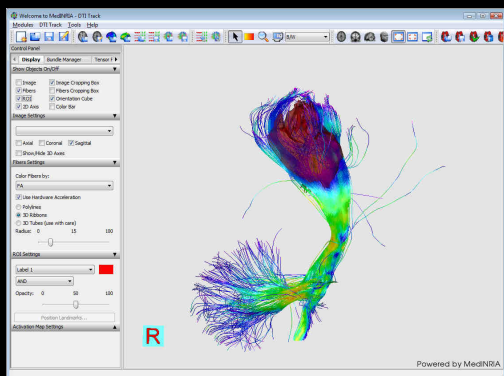


162





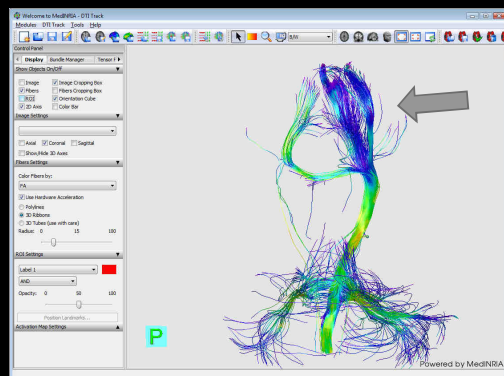
A jobb CST, vörössel jelölve a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású terület.
A CST rostjai legalább részben áthaladnak a lézió



169



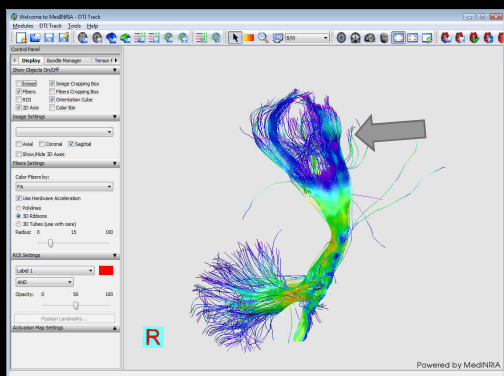
A jobb CST.
A CST rostjainak frakcionális anizotrópia értéke (egyenirányítottsága) az érintett területen lecsökkent (kék szín, szemben az elvárt zölddel, nyíllal jelölve)



170



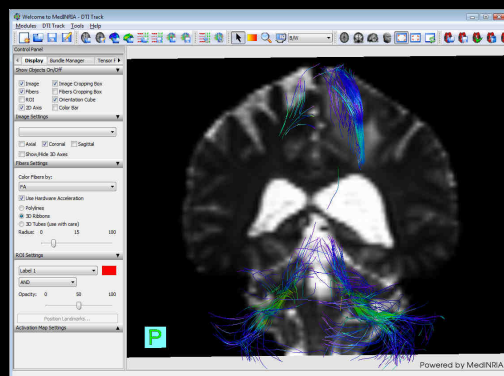
A jobb CST.
A CST rostjainak frakcionális anizotrópia értéke (egyenirányítottsága) az érintett területen lecsökkent (kék szín, szemben az elvárt zölddel, nyíllal jelölve)



171



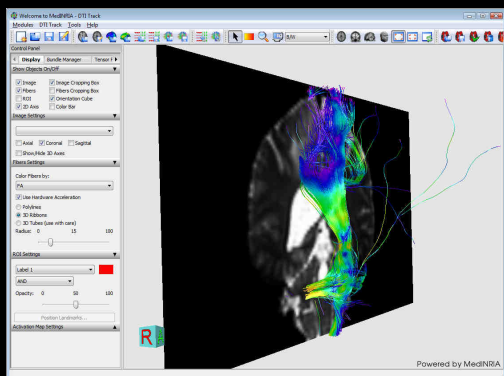
A jobb CST viszonya a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású területéhez.



172



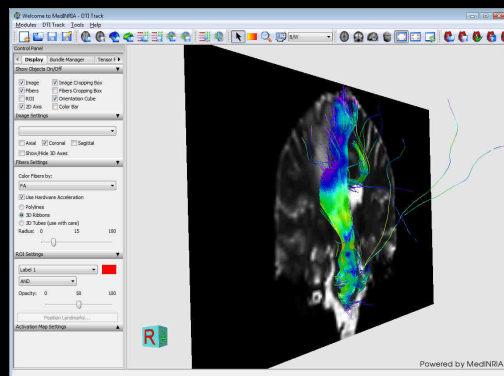
A jobb CST viszonya a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású területéhez.



173



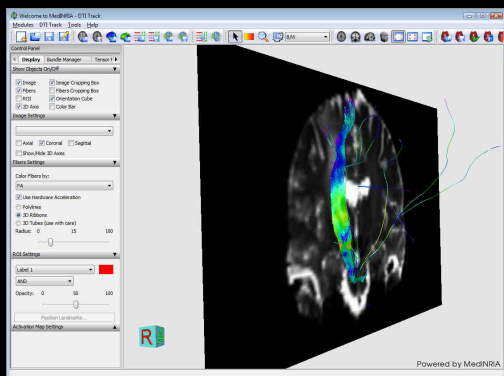
A jobb CST viszonya a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású területéhez.



174



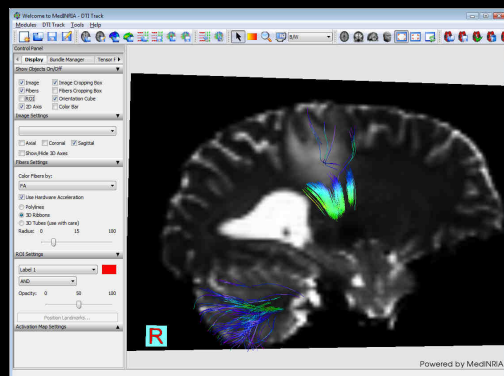
A jobb CST viszonya a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású területhez.



175



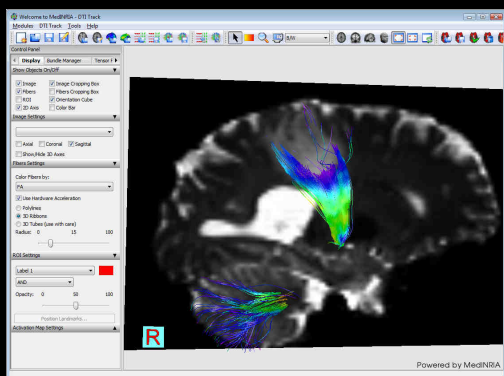
A jobb CST viszonya a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású területhez.



176



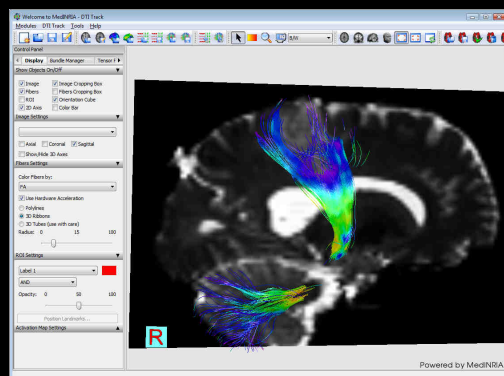
A jobb CST viszonya a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású területhez.



177



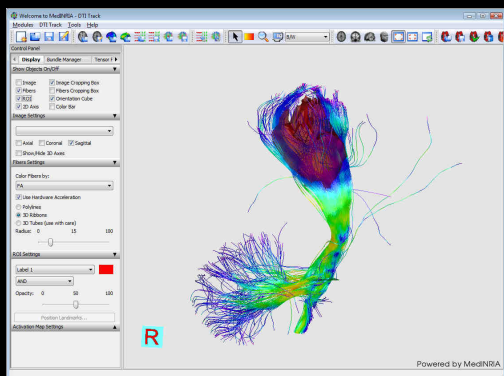
A jobb CST viszonya a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású területhez.



178



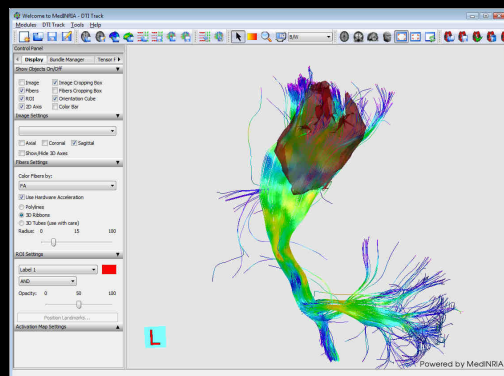
A jobb CST, vörössel jelölve a T2 súlyozott képen magas jelintenzitású terület.
A CST rostjai legalább részben áthaladnak a lézión.



179



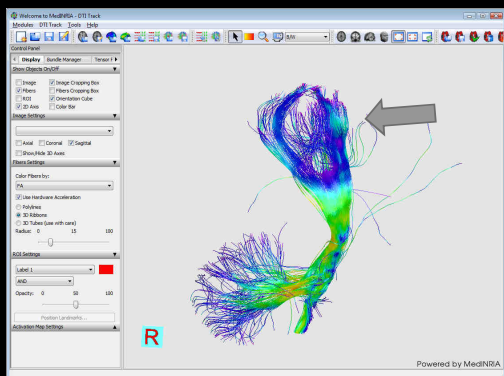
A bal CST, vörössel jelölve a jobb oldali lézióval analóg terület.



180



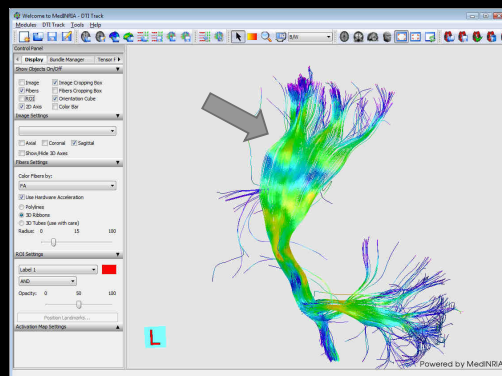
A jobb CST.
A CST rostjainak frakcionális anizotrópia értéke (egyenirányítottsága) az érintett területen lecsökkent (kékés szín, szemben az elvárt zölddel, nyíllal jelölve)



181



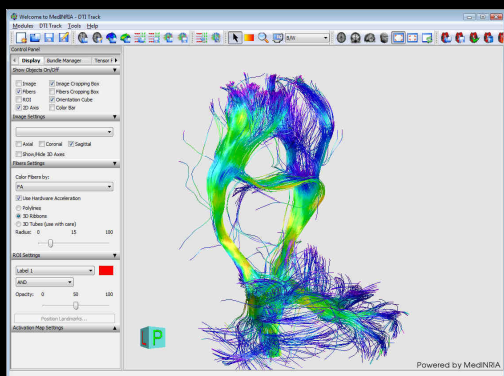
A bal CST.
A CST rostjainak frakcionális anizotrópia értéke az érintett területen megtartott (zöldes árnyalatok, nyíllal jelölve)



182



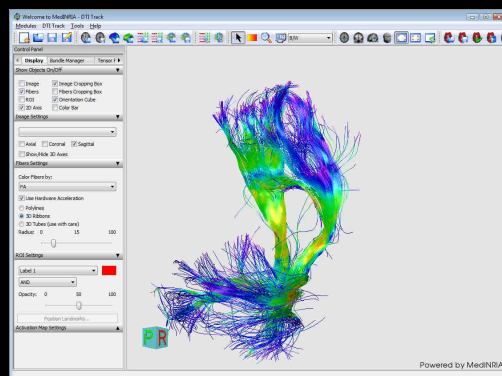
A két CST összehasonlító képe.



183



A két CST összehasonlító képe.



184



Biomedical Imaging: New Frontiers in Biomedical Imaging - DTI

www.semmelweis-egyetem.hu

DWI/DTI summary

Diffusion weighted imaging is capable to measure water diffusivity in vivo. These measurements can give information both on structure and function.

Structural aspects

As the main diffusion direction of water is strictly restricted along the axons in the cerebral white matter, DTI can depict neural connections in healthy subjects and patients.

Functional aspects

As water diffusivity depends on the balance of extracellular and intracellular factors, any pathology affecting these compartments (e.g. stroke, lymphoma, etc.) can cause changes in diffusivity, thus DWI can be used for diagnostic and prognostic purposes.

2012.05.14.

TÁMOP - 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006

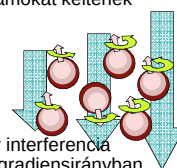
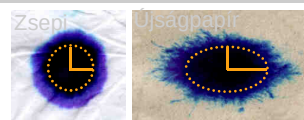


18



DTI összefoglalás: MRI

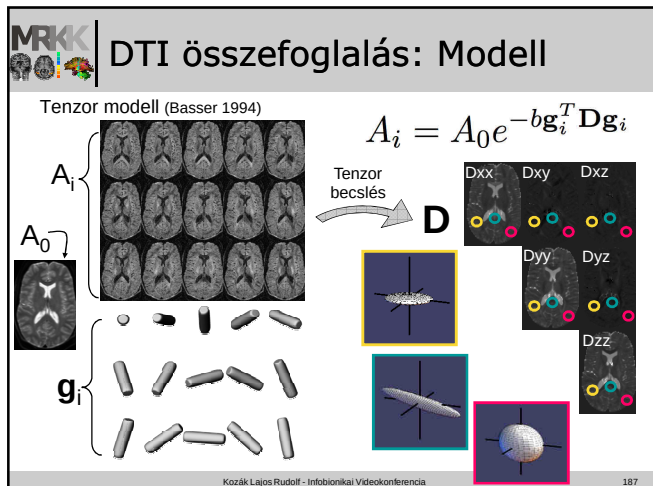
- Diffusion: egy anyag brown mozgása egy másikon át
- Anizotrópia: a diffúzió mértéke irányfüggő
- A mágneses gradiensnek a protonok fázisaiban térben eloszló hullámokat keltenek



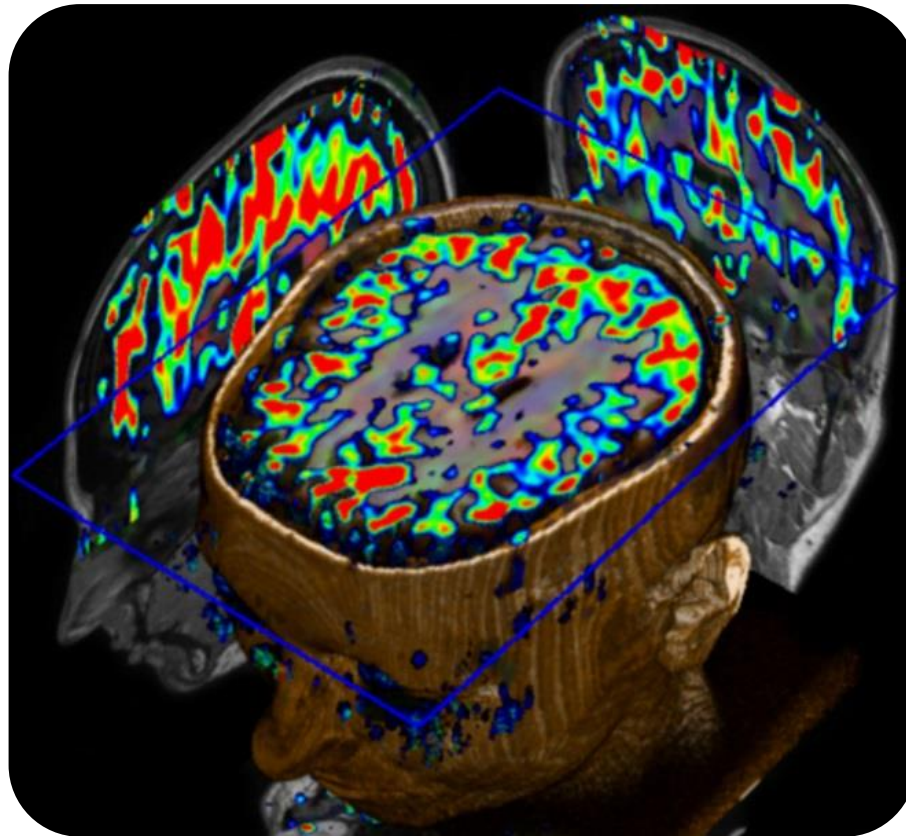
- A destruktív interferencia kimutatja a gradiensirányban fellépő diffúzió relatív nagyságát.

Kozák Lajos Rudolf - Inhibicionális Videokonferencia

186



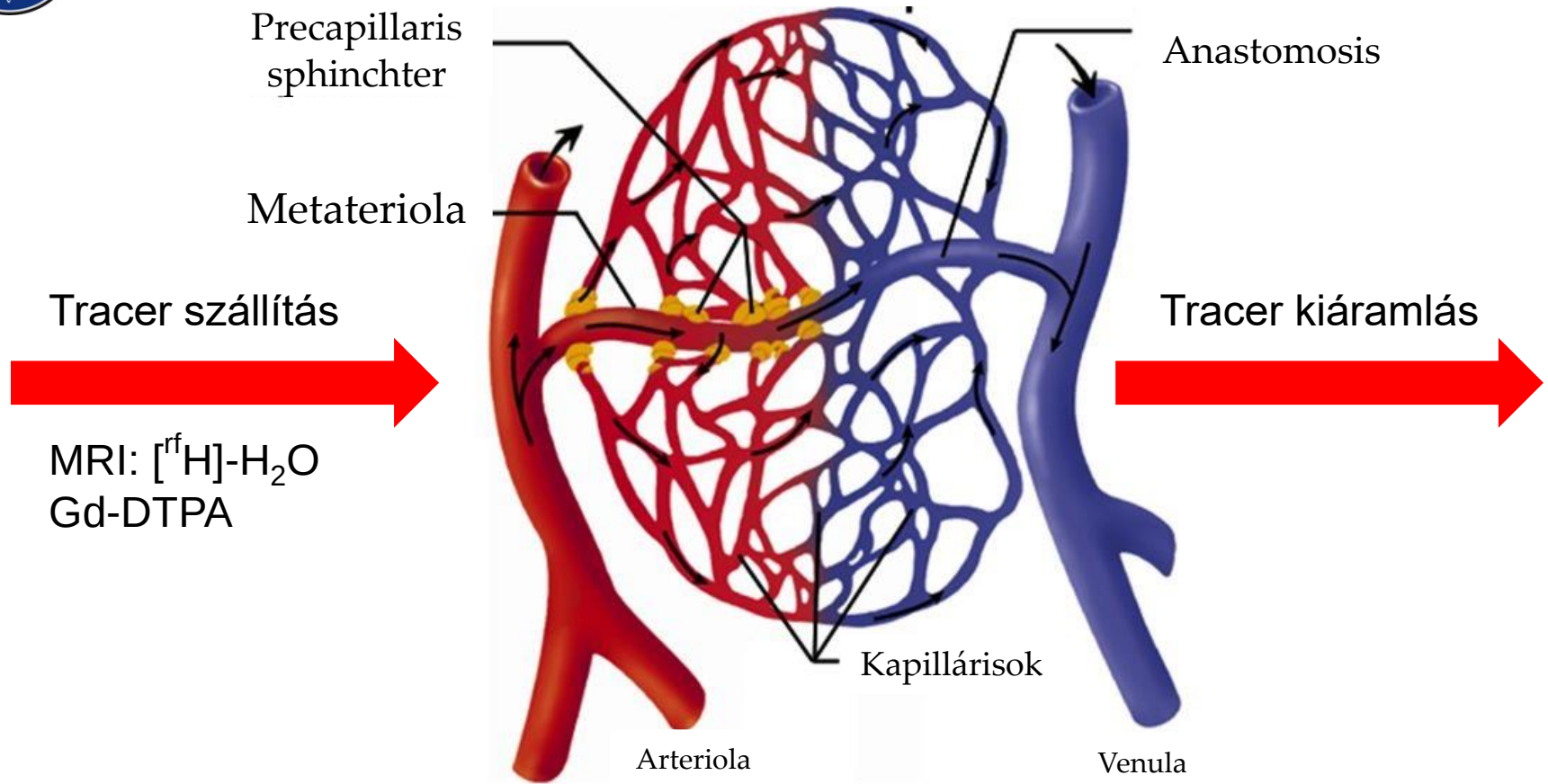
Arterial Spin Labeling (ASL)



Kiss Máté



Perfúziós modell



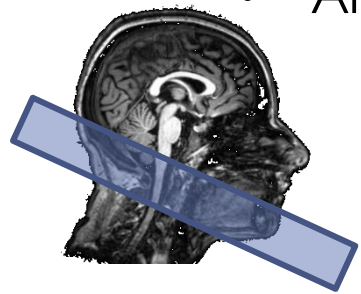
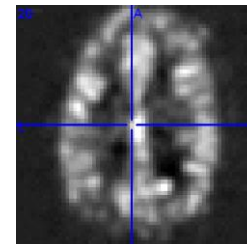
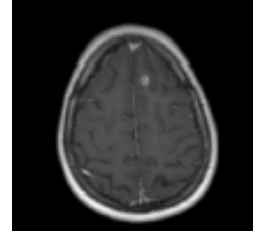
Perfúzió: Kapilláris szinten lévő szöveti vérátáramlás

„Az a sebesség, amellyel egy adott tömegű vagy térfogatú szövetben lévő vérmennyiség újra feltölti a kapilláris hálózatot”



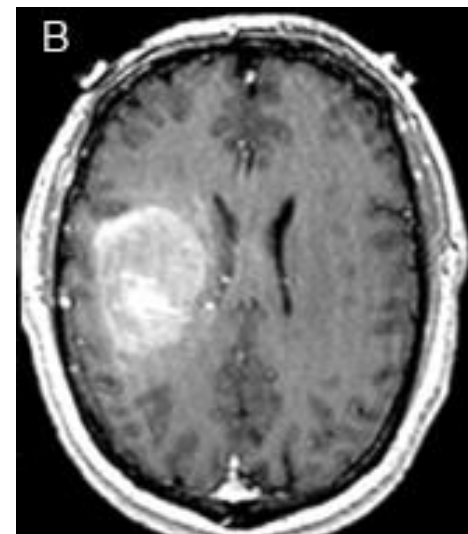
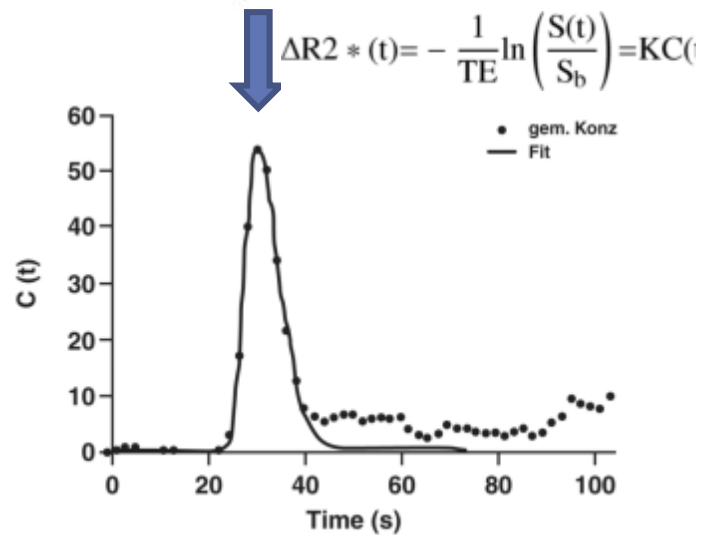
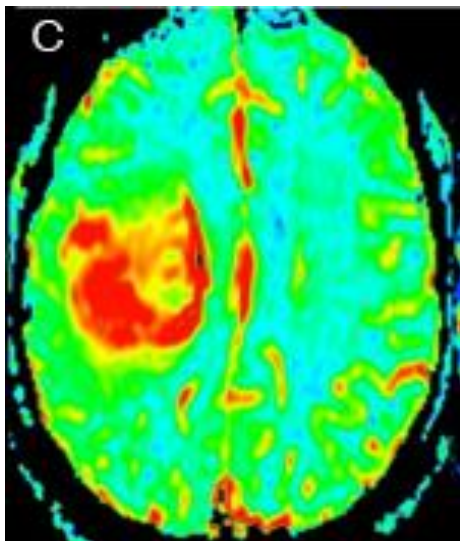
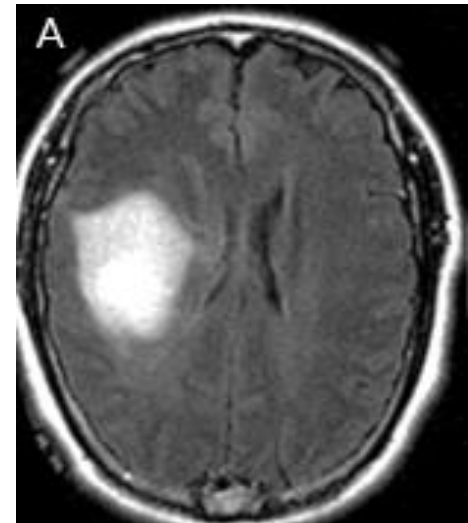
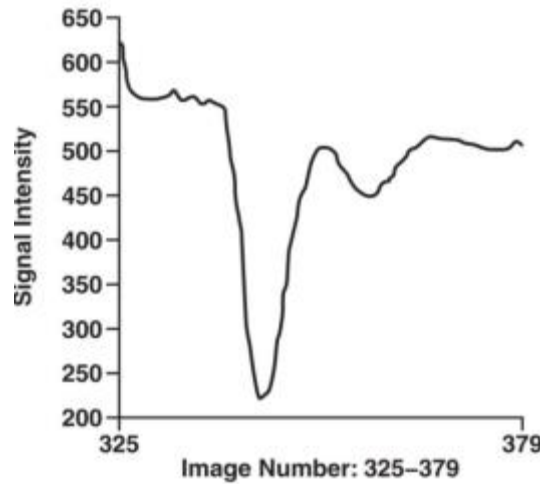
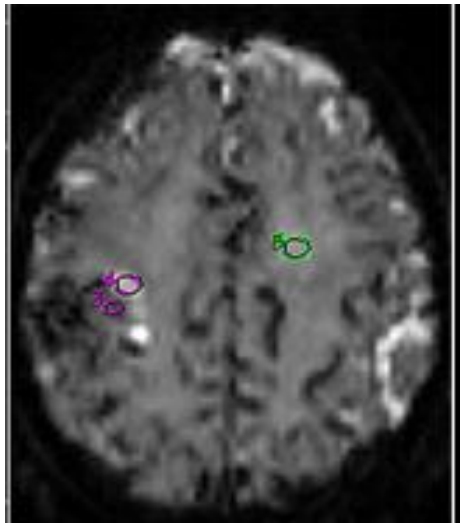
Agyi perfúzió mérése

- Lokális agyi perfúzió/cerebral blood flow (CBF) mérése
- *Invazív:*
 - Kontrasztos perfúzió, kontrasztanyag alkalmazásával (Dynamic-susceptibility Contrast perfusion, **DSC**)
- *Non-invazív:*
 - Arterial Spin Labelling (**ASL**)



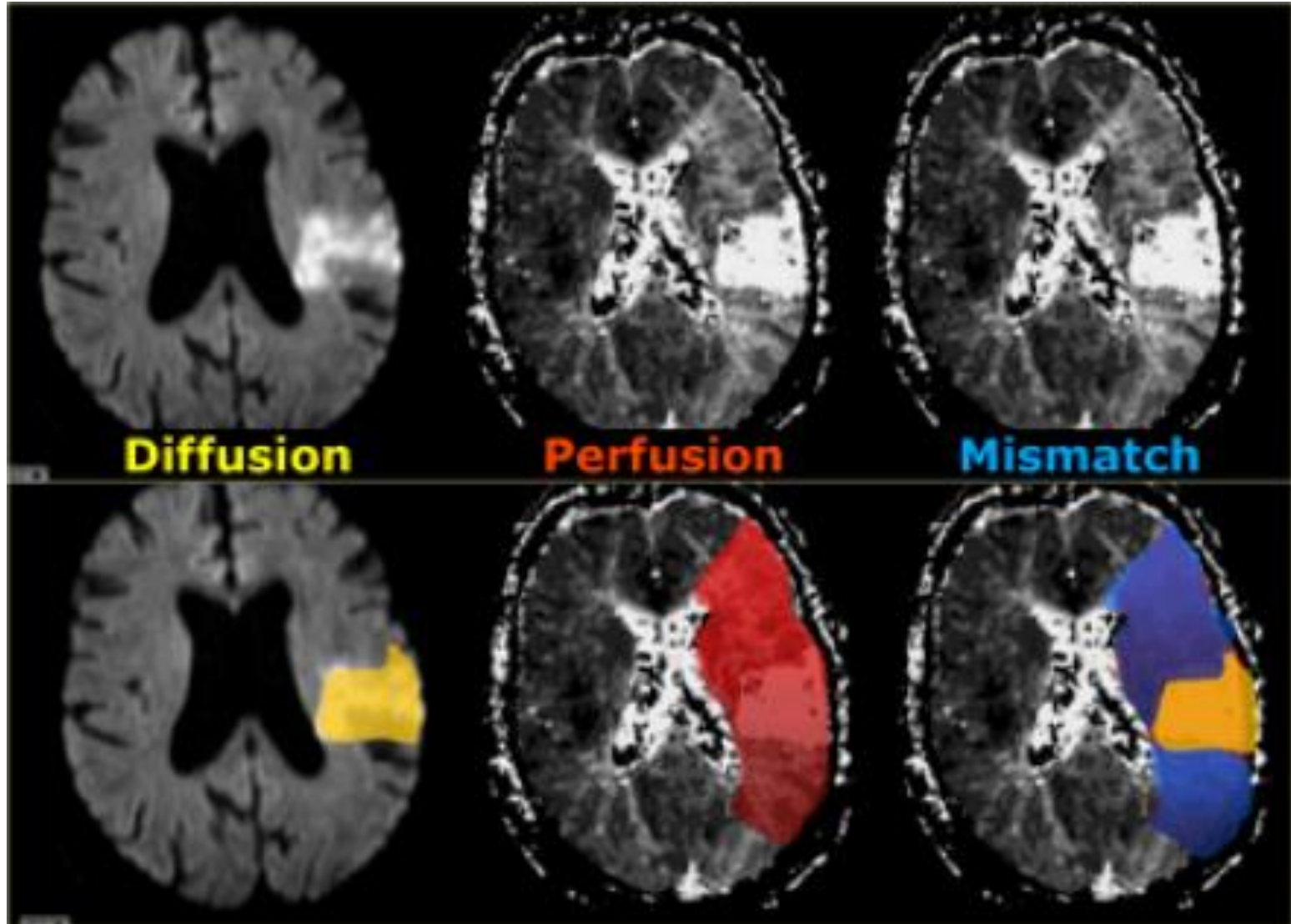


Perfúziós MR





Perfúziós MR



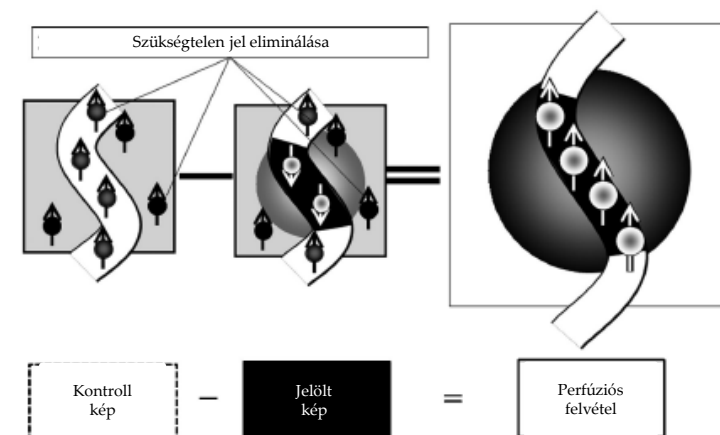
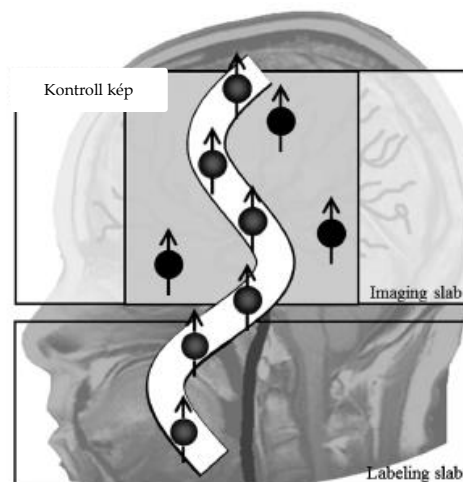
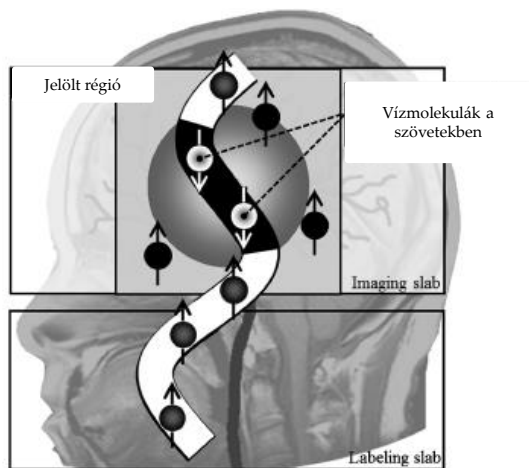
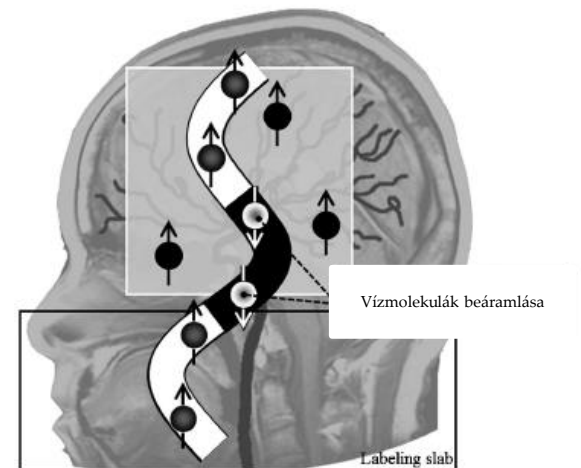
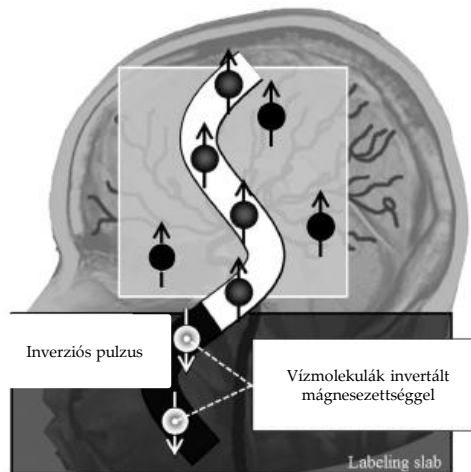
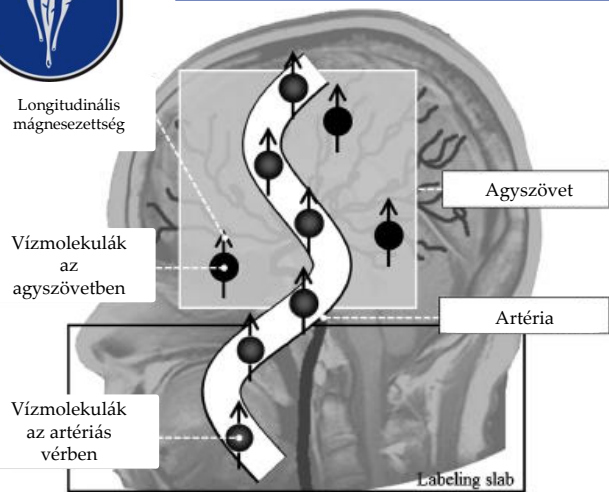


Arterial Spin Labeling - ASL

- Non-invazív technika a perfúzió meghatározásához
- Többször ismételhető kvantitatív mérés
- Az artériában lévő folyadékot (vizet) használja fel a képkotához
- Az artériás vérben lévő spinek jelölése (endogén anyag)
- Egy adott idő elteltével a jelölt spinek megjelennek a látómezőben
- A „jelölt vér” kicserélődik -> Perfúzió

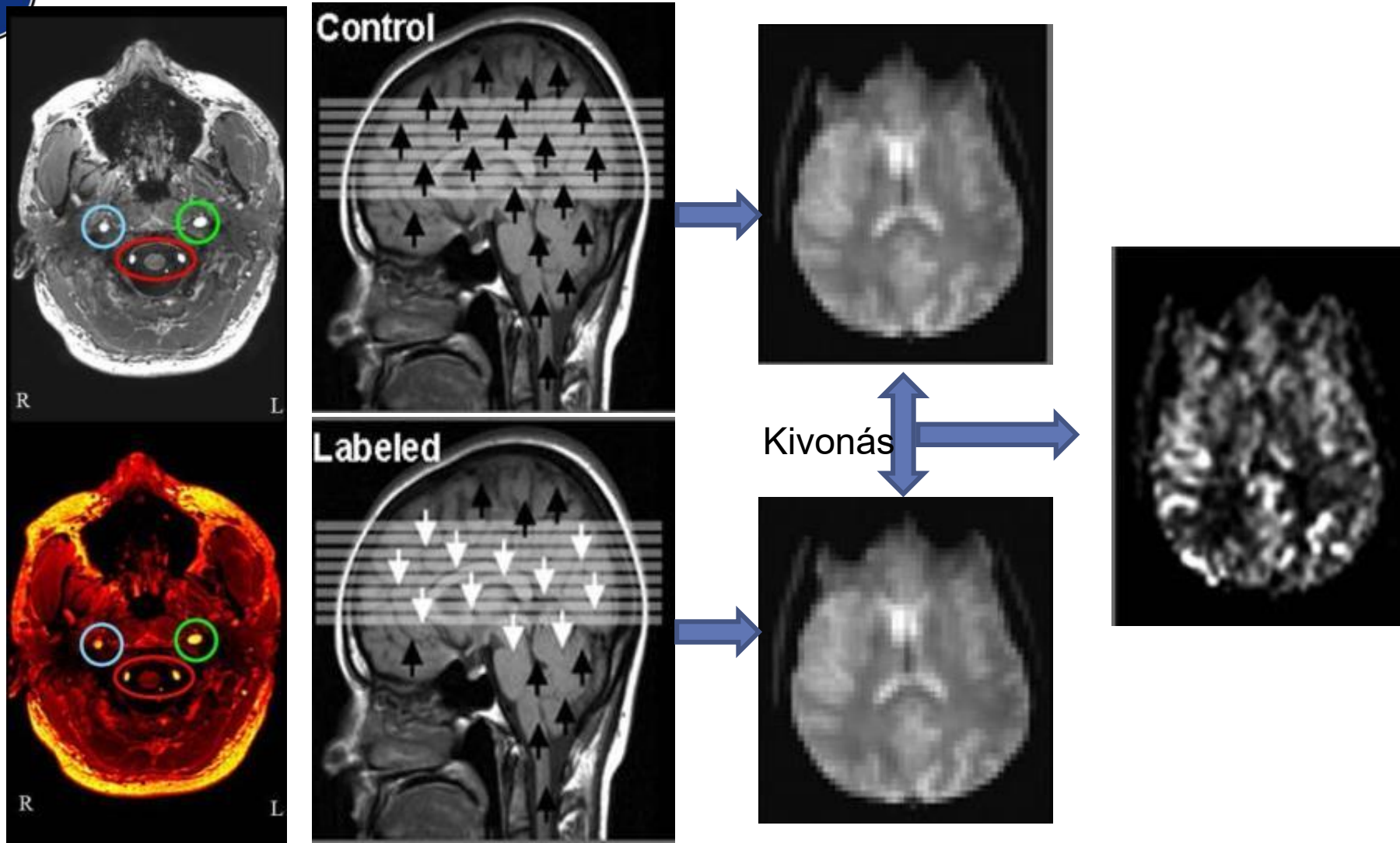


ASL





Arterial Spin Labelling (ASL)



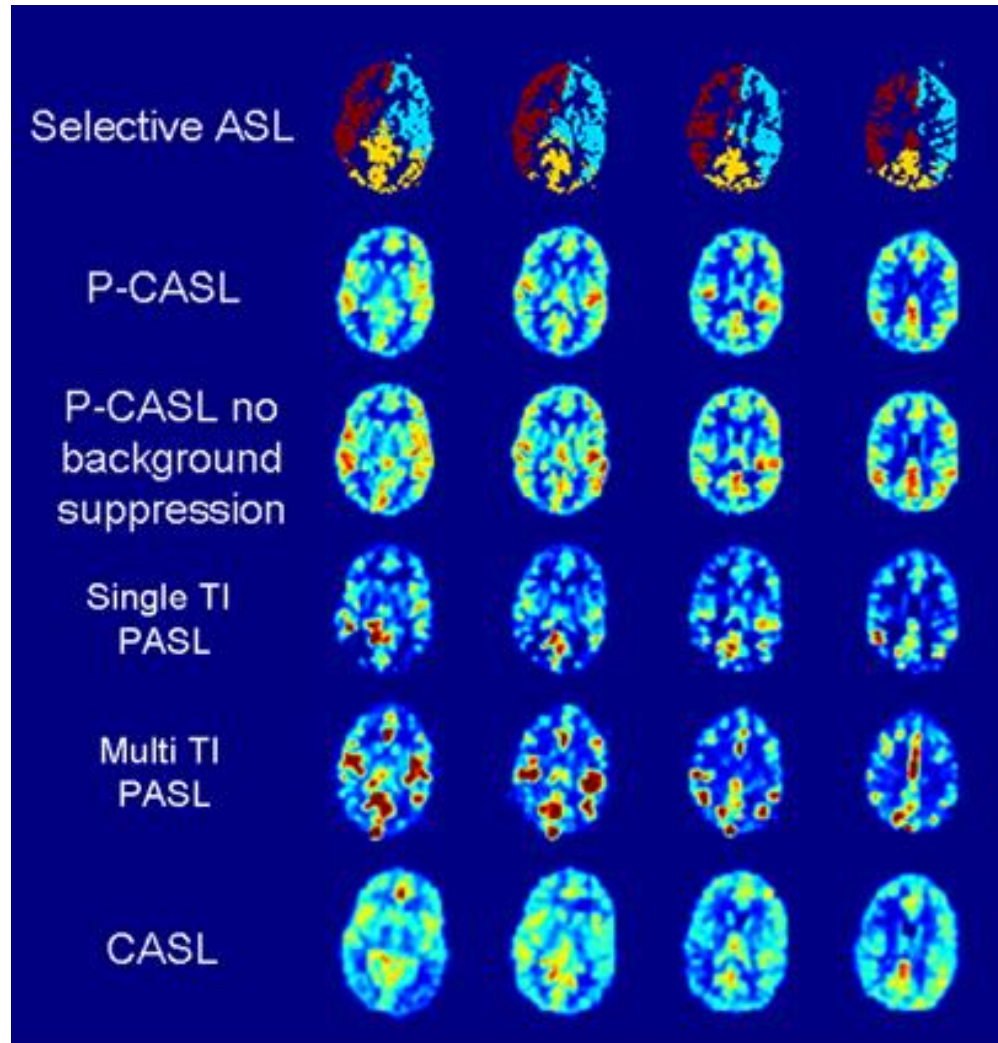


ASL technikák

	PASL	CASL	pCASL	VSSL
Jelölés hatékonysága	95%	80-90%	85-95%	50%
SNR	+	+++	++++	+
Jelölt terület	Fix (1-2 cm-el a mért régió alatt – 10-15 cm-es terület)	8-9 cm-el az AC-PC sík alatt	8-9 cm-el az AC-PC sík alatt	Globális
SAR (Specific Absorption Rate)	+	+++	++	+
Érzékenység	++++	+++	+++	+
Jelölő technika	1 Inverziós pulzus	Folyamatos RF pulzus (1-2s)	1-2 mp-es RF pulzusok	Áramlás kódolt (15-30 ms)



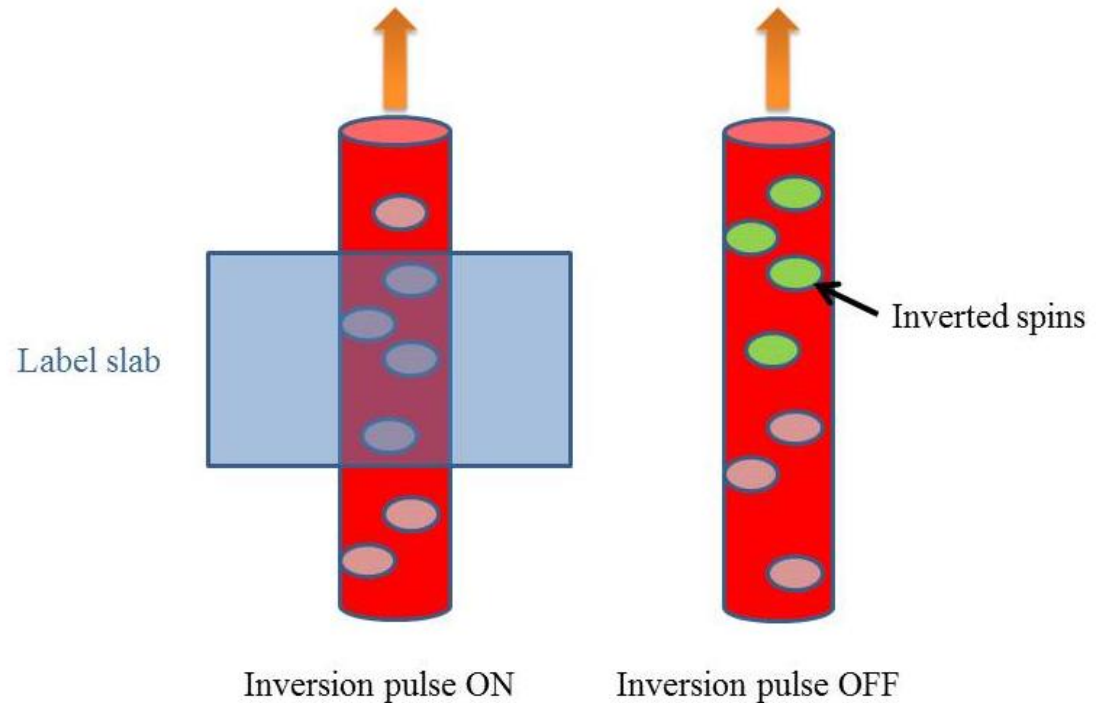
ASL technikák CBF térképe





Pulsed ASL (pASL)

- A legegyszerűbb ASL technika
- Nem szükséges speciális MR hardware
- Alacsony SNR
- Gyors akvizíció



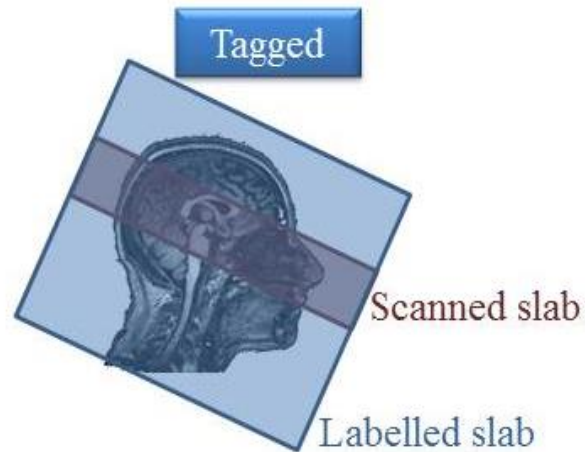


Pulsed ASL (pASL)

Pulsed ASL (PASL) variants

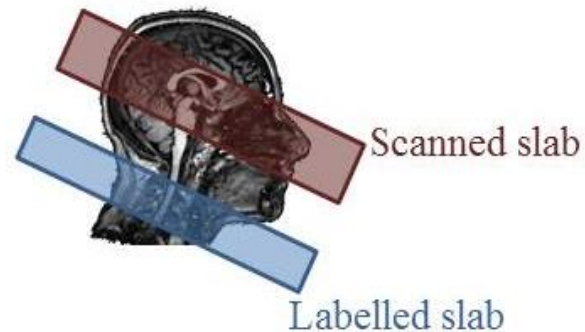
➤ FAIR

Flow sensitive
alternating inversion
recovery

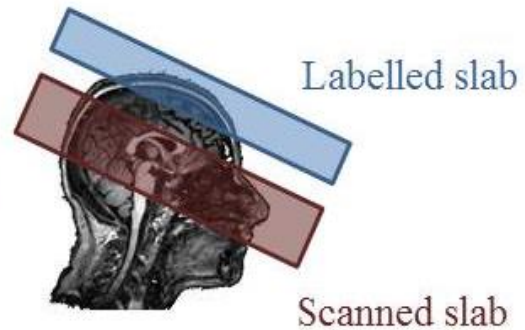


➤ EPISTAR

Signal targeting with
alternating
radiofrequency



Control

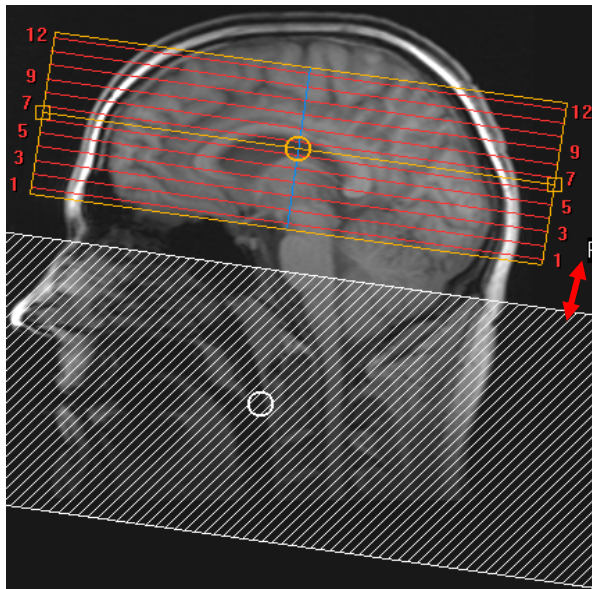




Label gap

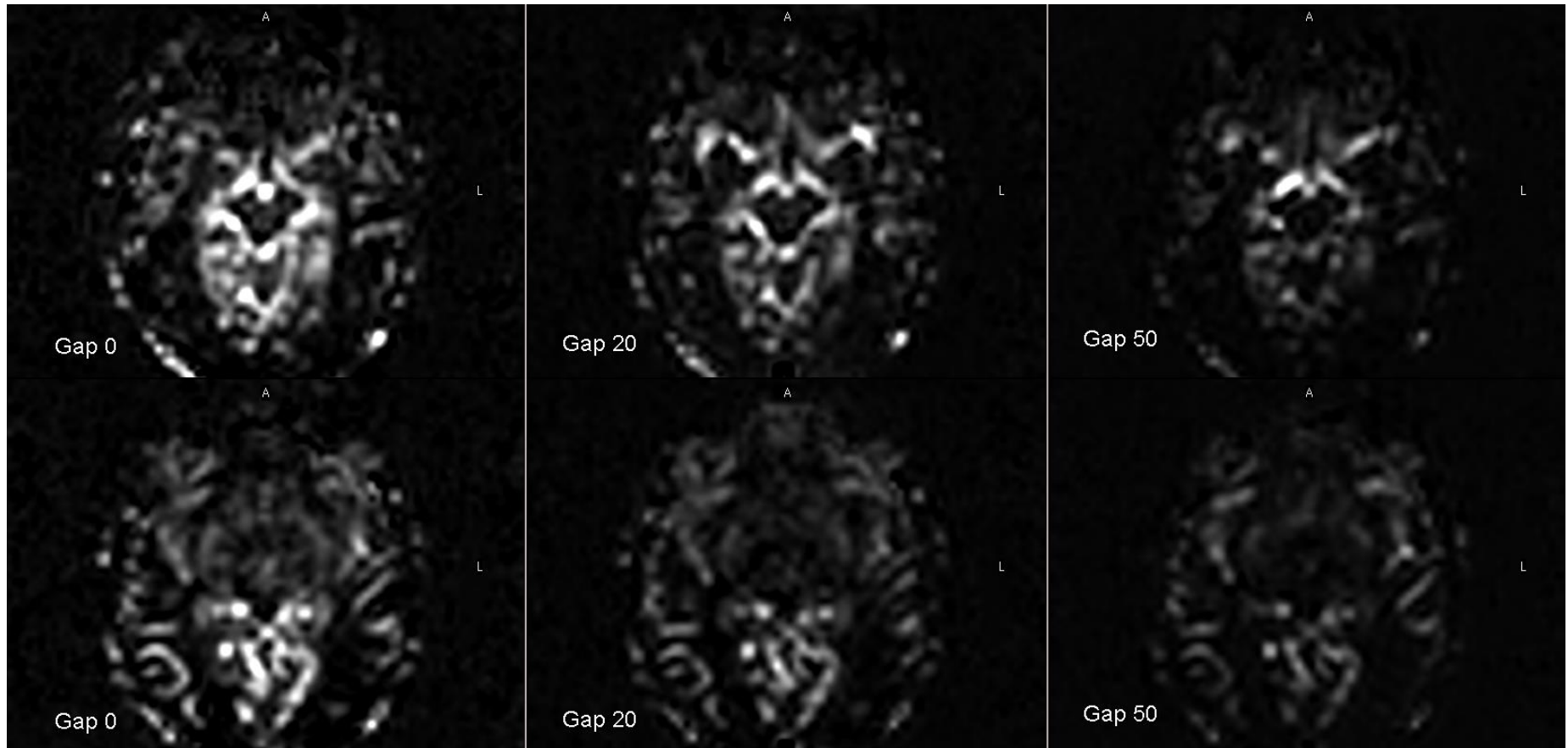
Arterial Spin labeling	yes
label delay (ms)	1200
label thickness (mm)	130
label gap (mm)	20

- A jelölt és mért terület meghatározása
- Label gap: 20mm-30mm





Label gap



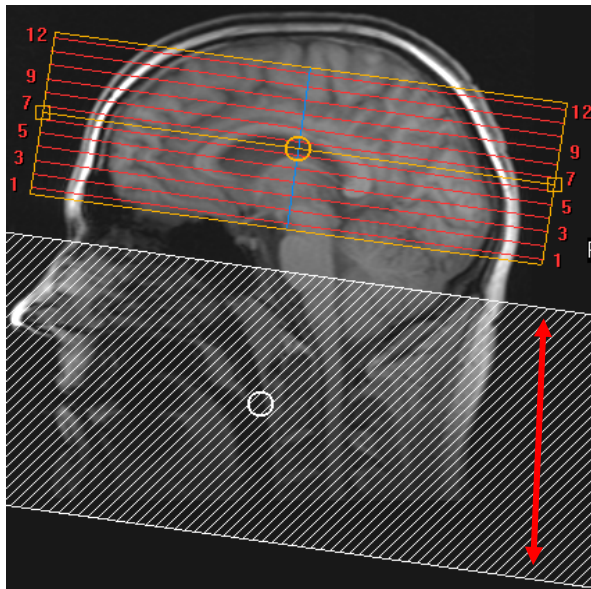


Label thickness

Arterial Spin labeling	yes
label delay (ms)	300
label thickness (mm)	130
label gap (mm)	20

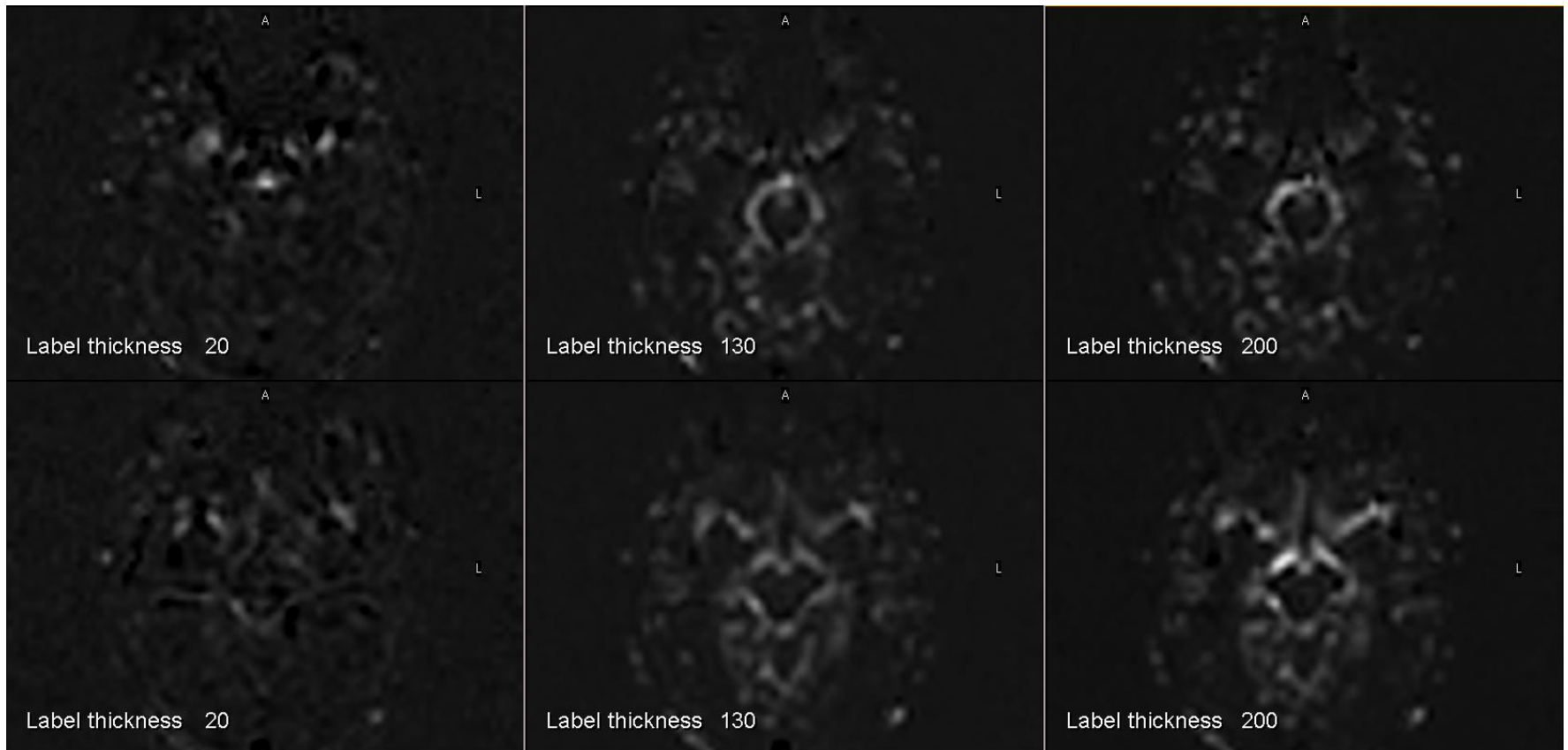
- A jelölt terület nagyságának meghatározása
- Az átlagos nagyság: 120 -140mm

Csecsemő és gyermekvizsgálat esetén mindenképpen változtatást igényel!



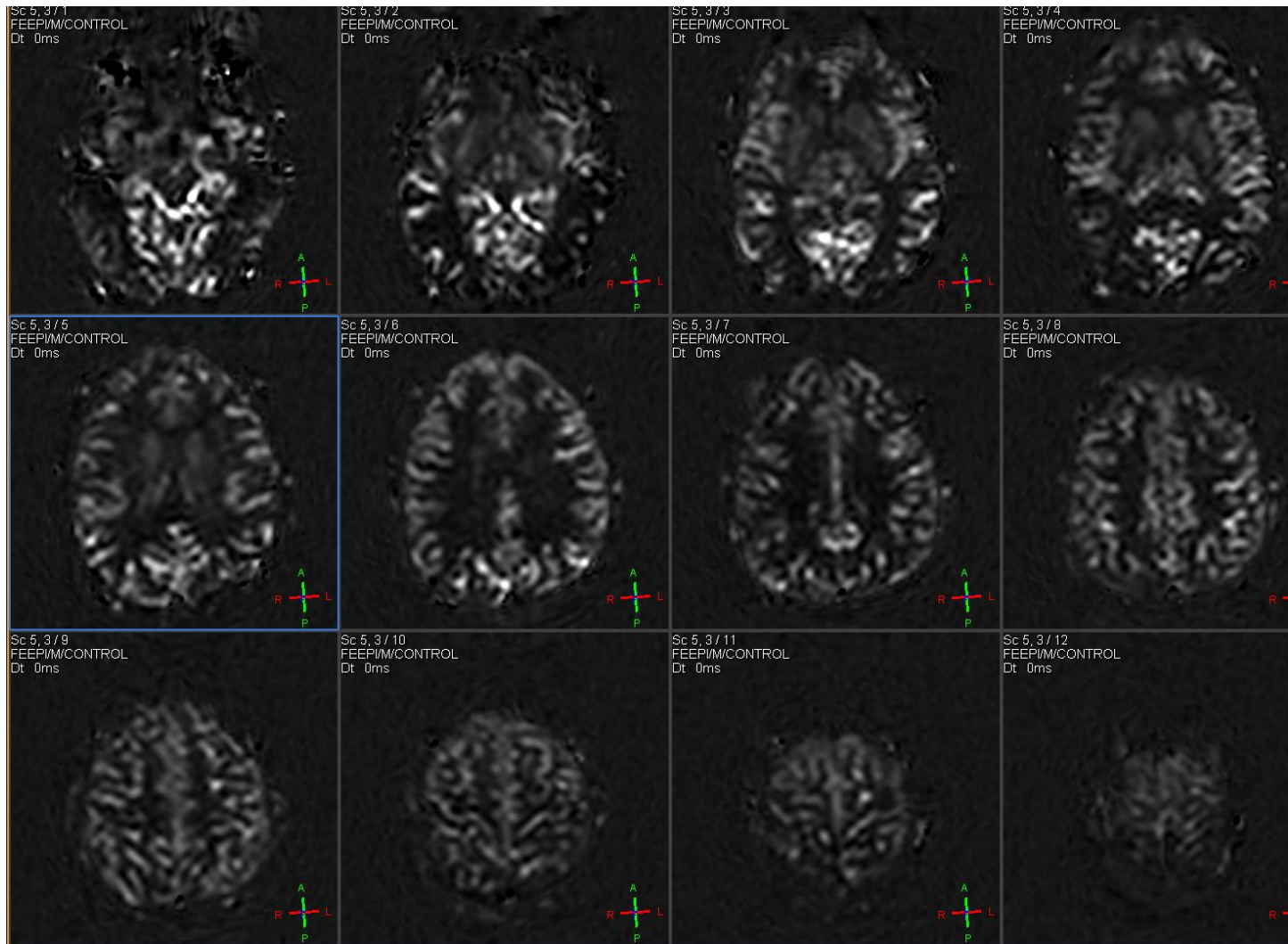


Label thickness





Normal subject





Label delay

Arterial Spin labeling	yes
label delay (ms)	1200
label thickness (mm)	130
label gap (mm)	20

- Késleltetés [ms]
- Tényleges kapilláris perfúzió
-
- A pre-szaturációs pulzus (40 ms) nincs benne a késleltetésben

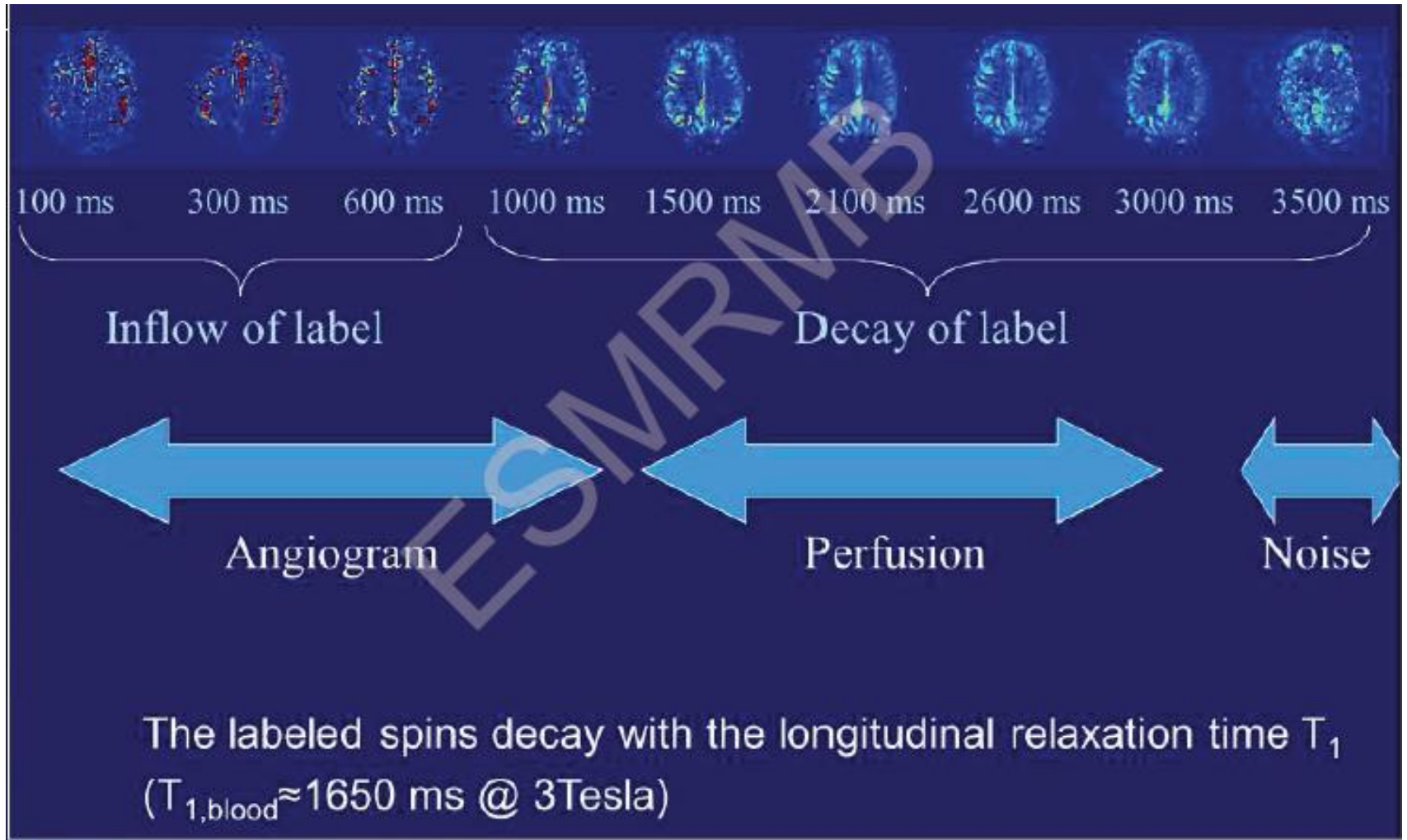


Label delay meghatározása

- Cardio-vascularis állapot
- A konkrét érték meghatározása alany függő
- Mikor jelenthet problémát?
 - Túl korai – nincs perfúzióváltozás
 - Korai – csak parciális perfúzió
 - Késői – minimális perfúzióváltozás
- Stroke – kollaterális keringés!

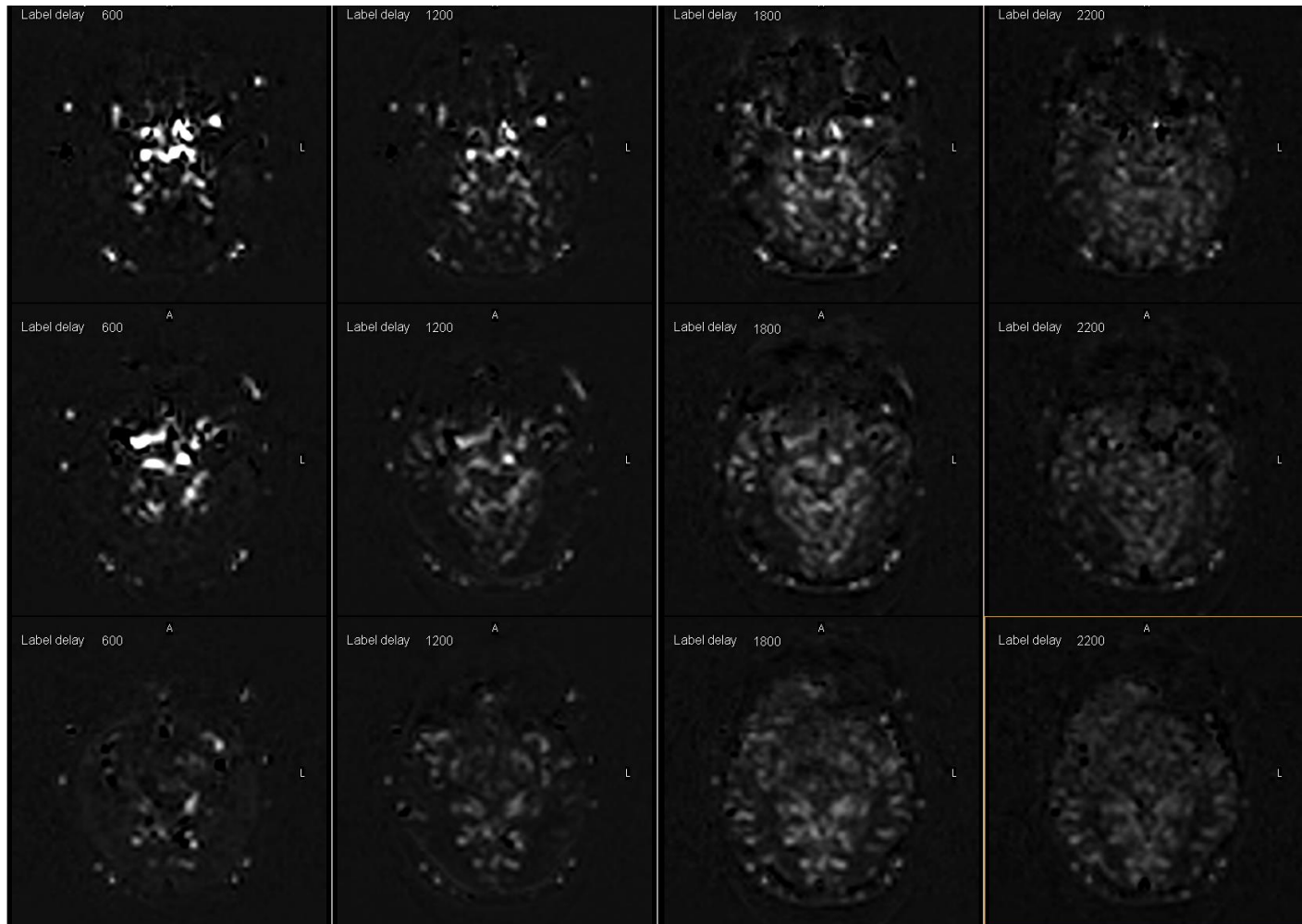


Az Inverziós idő(k) szerepe

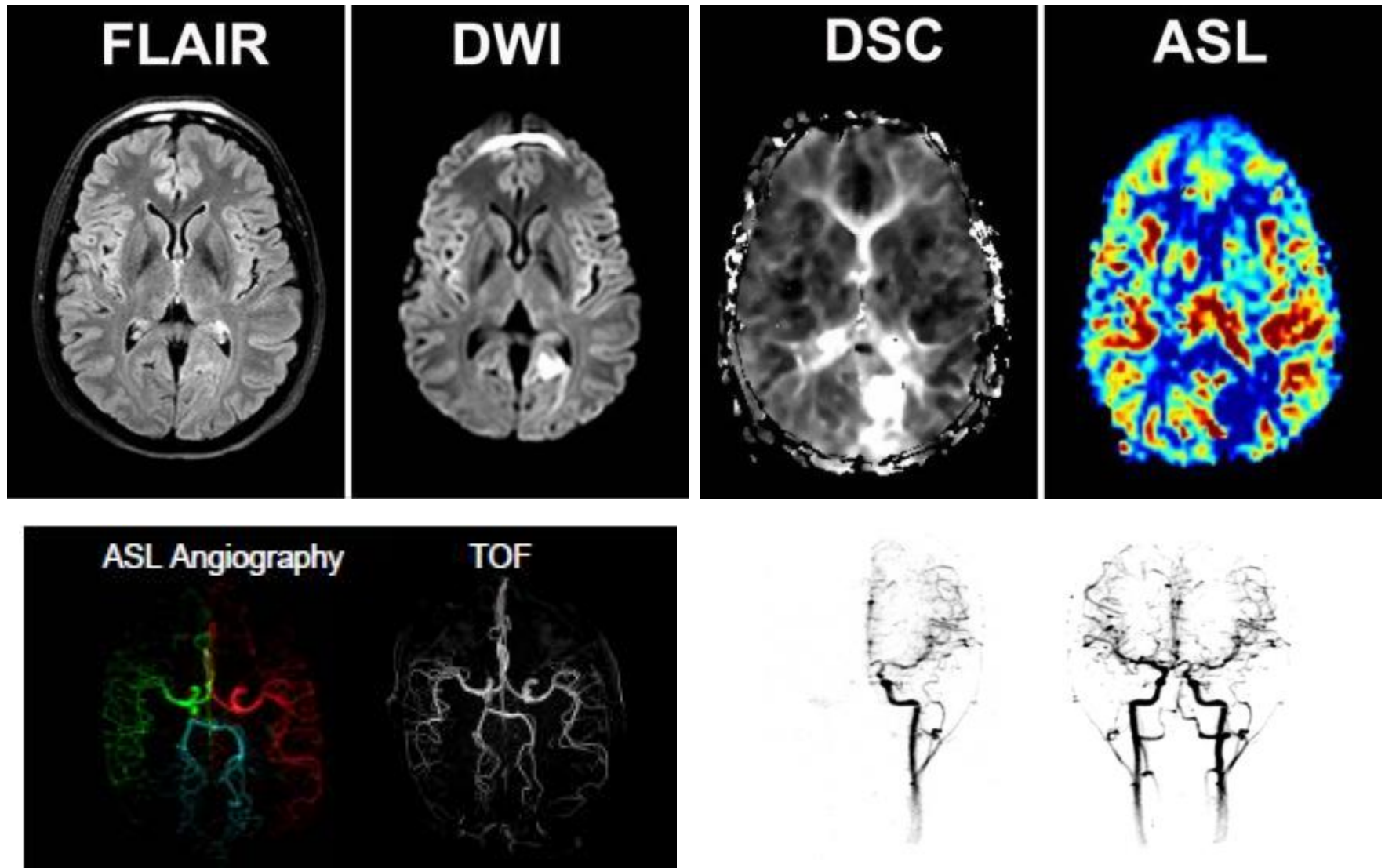




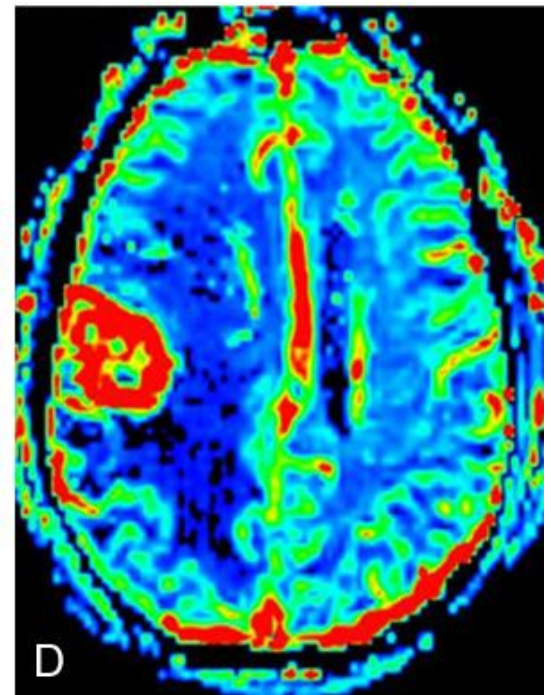
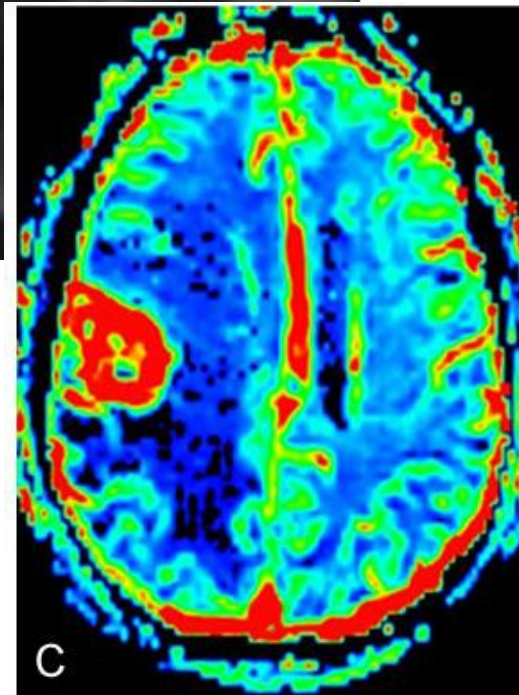
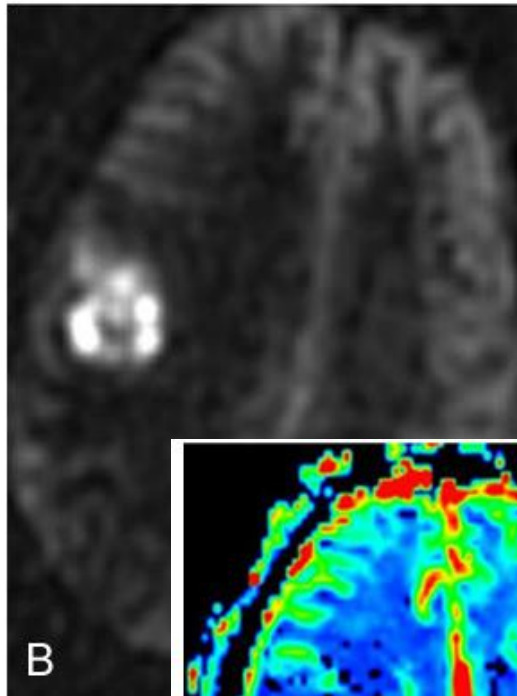
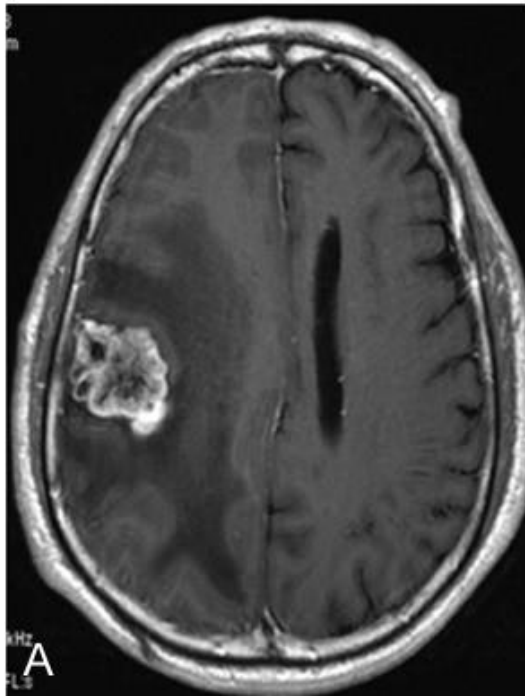
Determination of label delay



ASL – acut Stroke és MRA



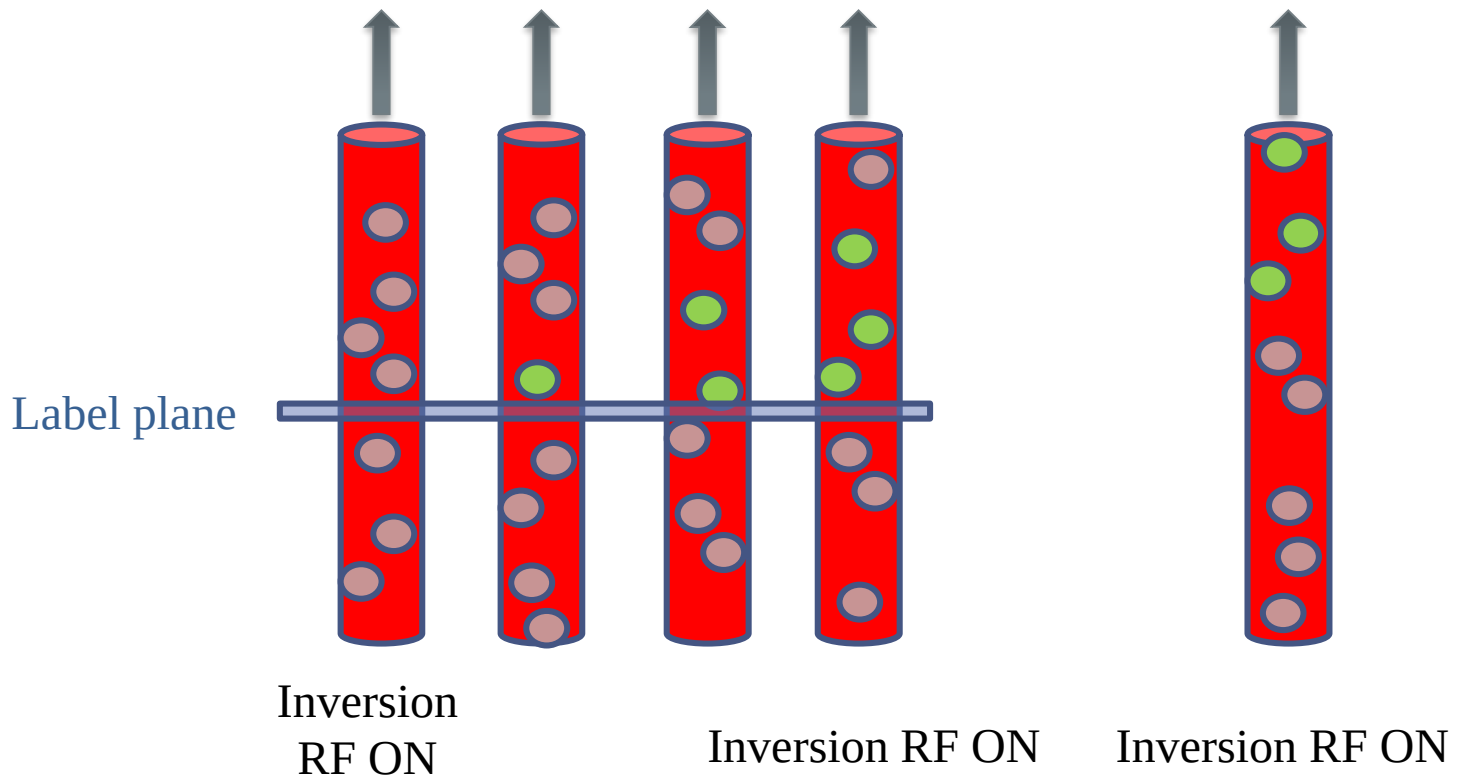
ASL tumorokban





Continuous ALS (CASL)

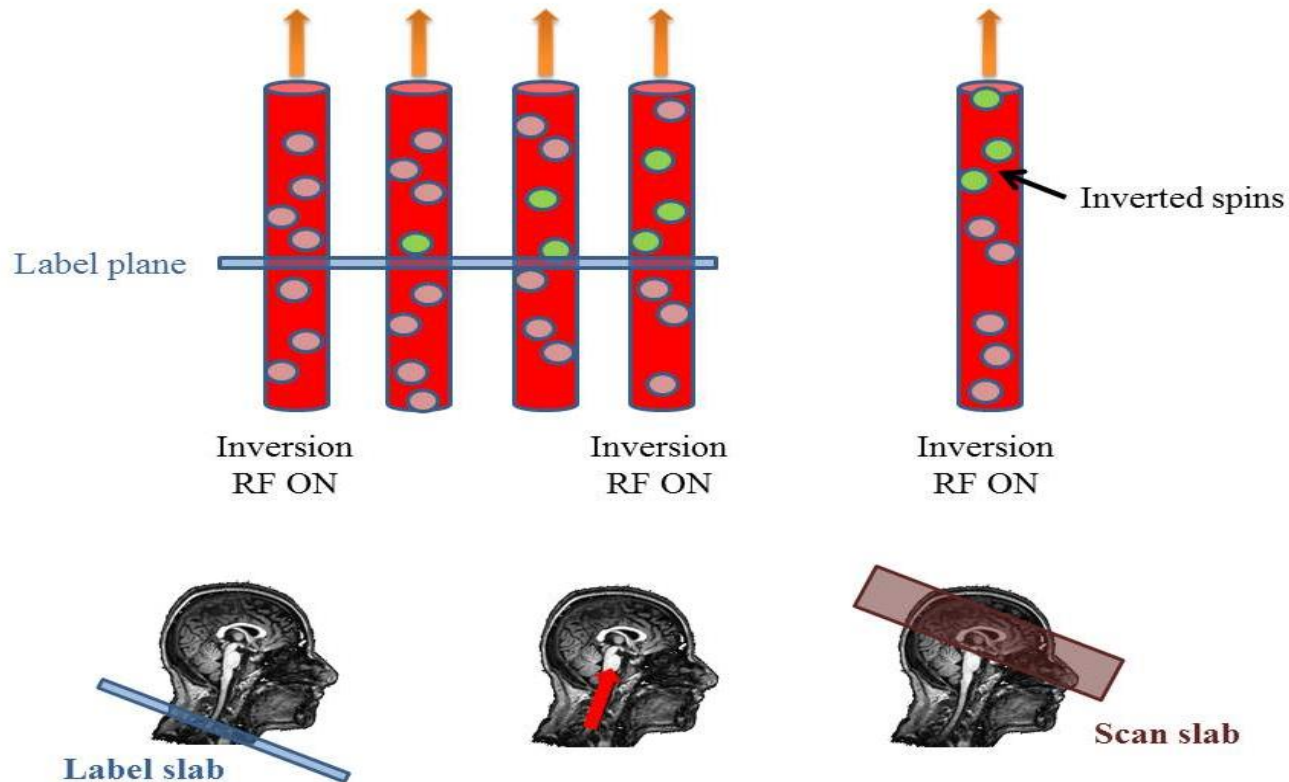
- Speciális MR hardware szükséges a folyamatos RF pulzusok miatt
- Nagyobb SNR, mint PASL esetén
- Lassú akvizíció



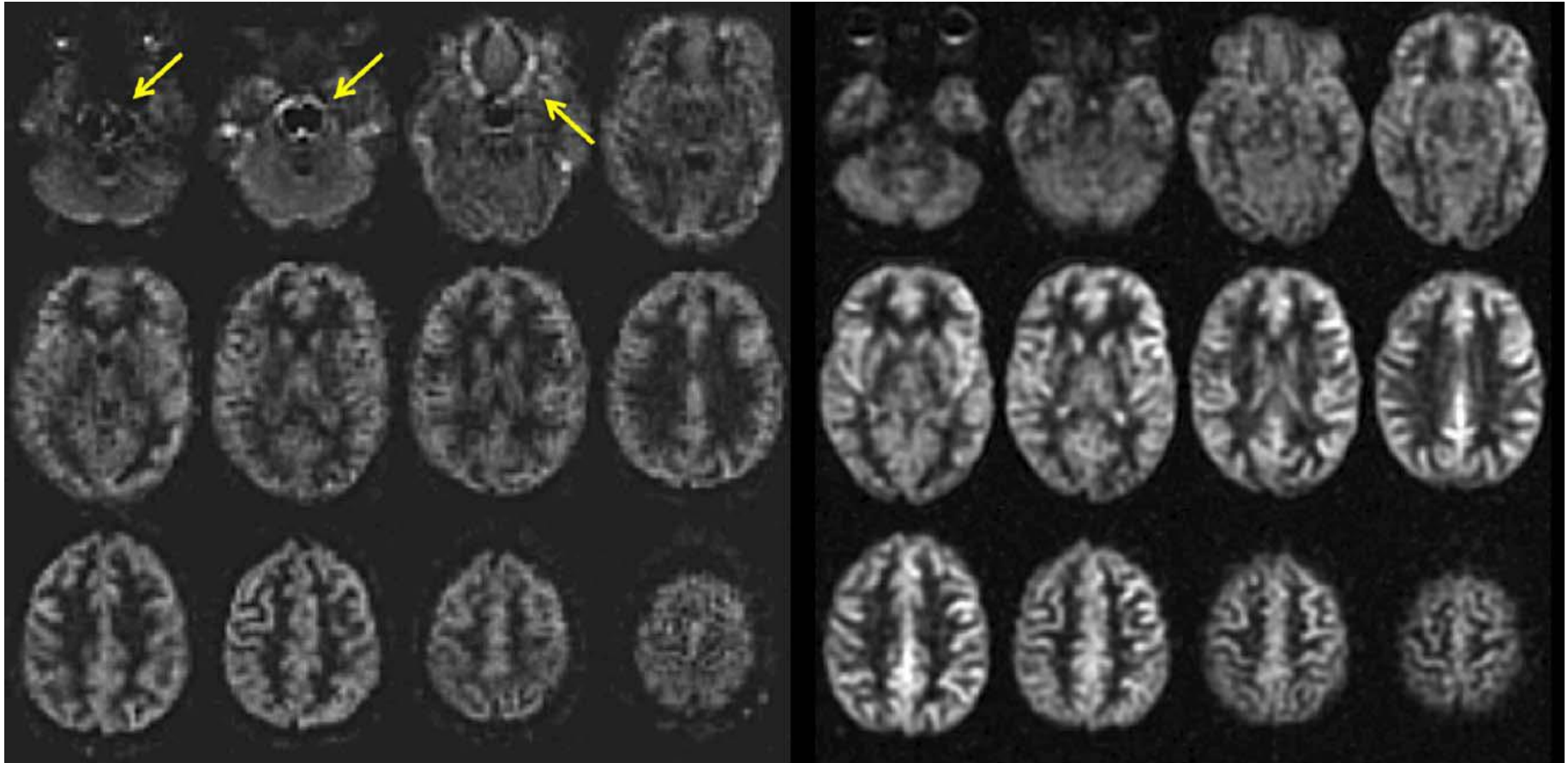


Pseudo-Continuous ALS (pCASL)

- Sok, rövid RF pulzus – az egyetlen folyamatos helyett (CASL)
- Nagyobb SNR, mint PASL esetén
- Nagyobb a jelölés hatékonysága, mint PASL esetén



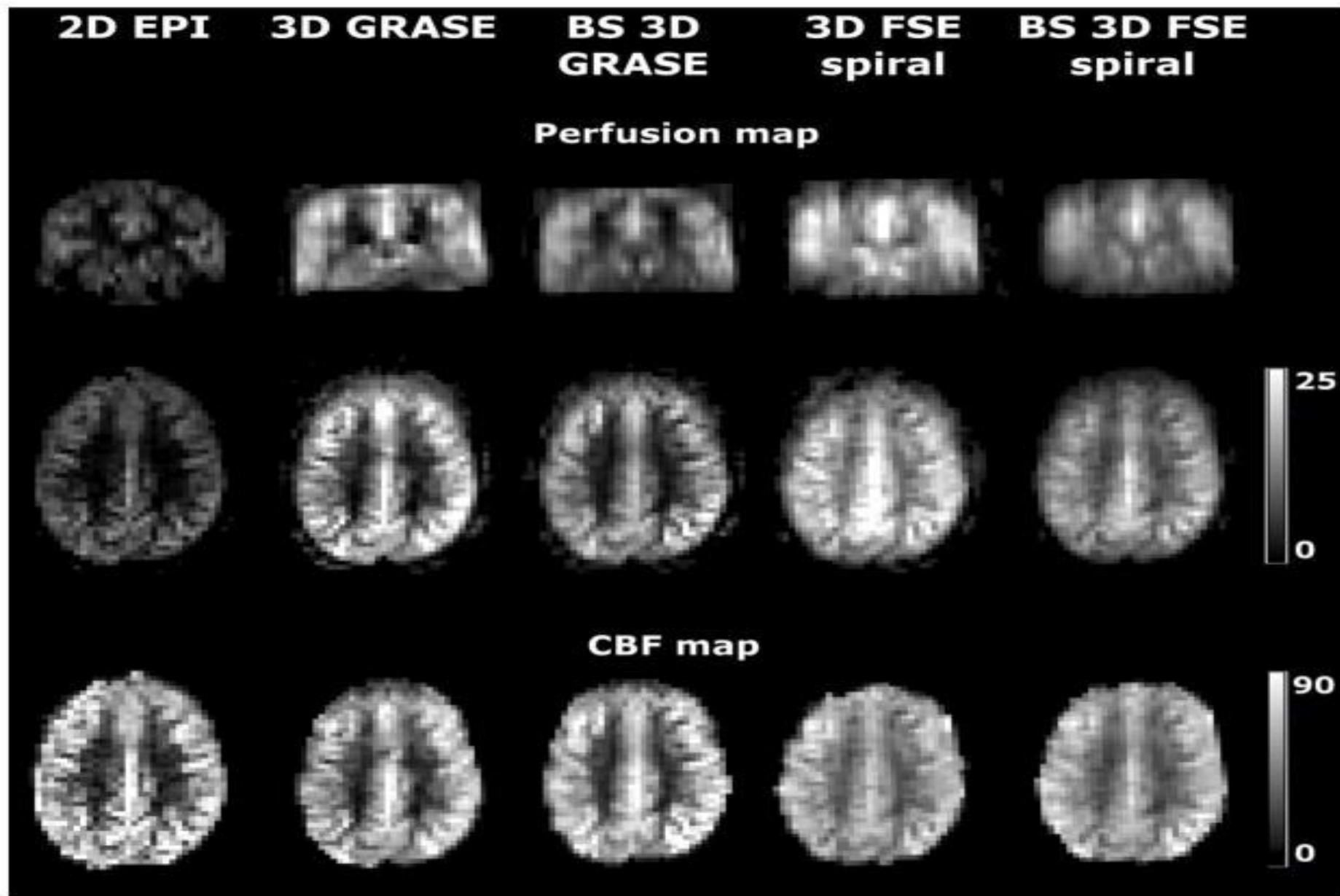
2D és 3D ASL összehasonlítása



2D EPI

3D EPI GRASE
TSE és EPI kombinációja

ASL – előnyök és hátrányok



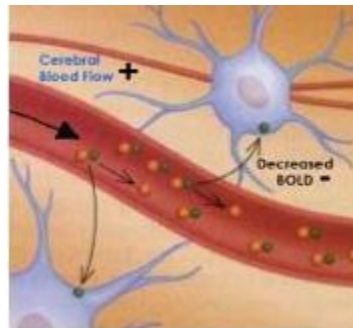


BOLD fMRI

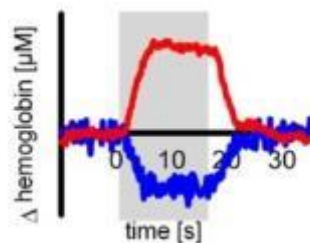
- Neurális aktivitás



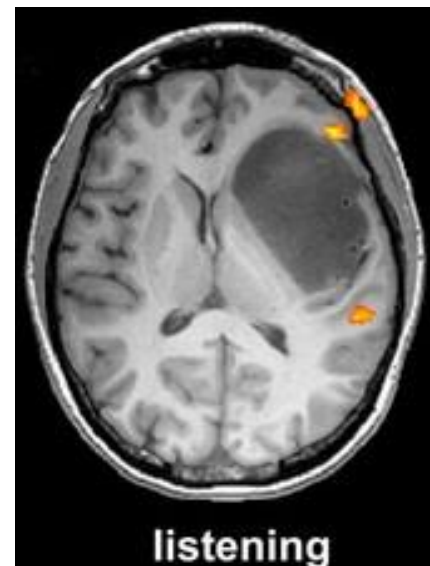
- CBF $\uparrow\uparrow\uparrow$
- O_2 metabolizmus $\uparrow$



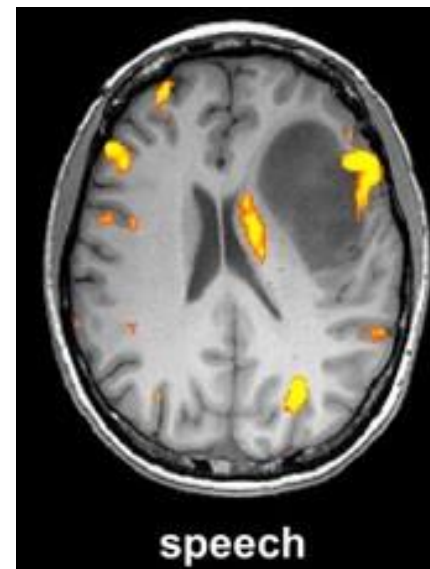
- Oxy-Hgb $\uparrow\uparrow$
- Deoxy-Hgb $\downarrow$



- BOLD jel $\uparrow$
- Blood Oxygen Level Dependent



listening



speech



Event-related Perfúziós fMRI

Stimulus



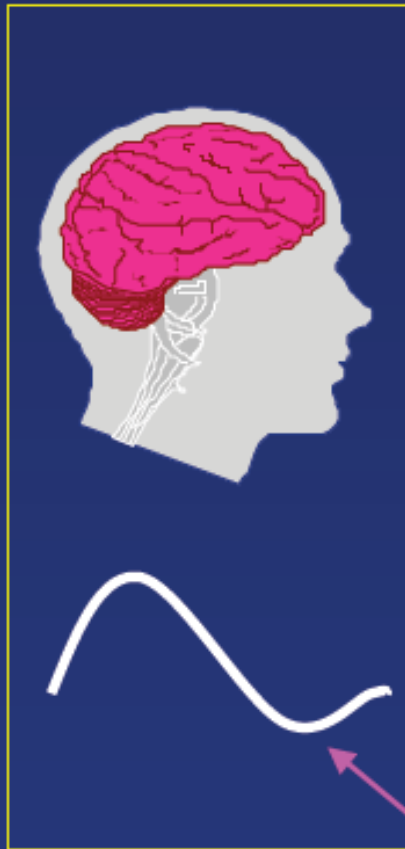
Periódikus



Random



$T_S = 1 \text{ second}$



ASL

Control

Tag



$T_A = 2 \text{ to } 4 \text{ s}$



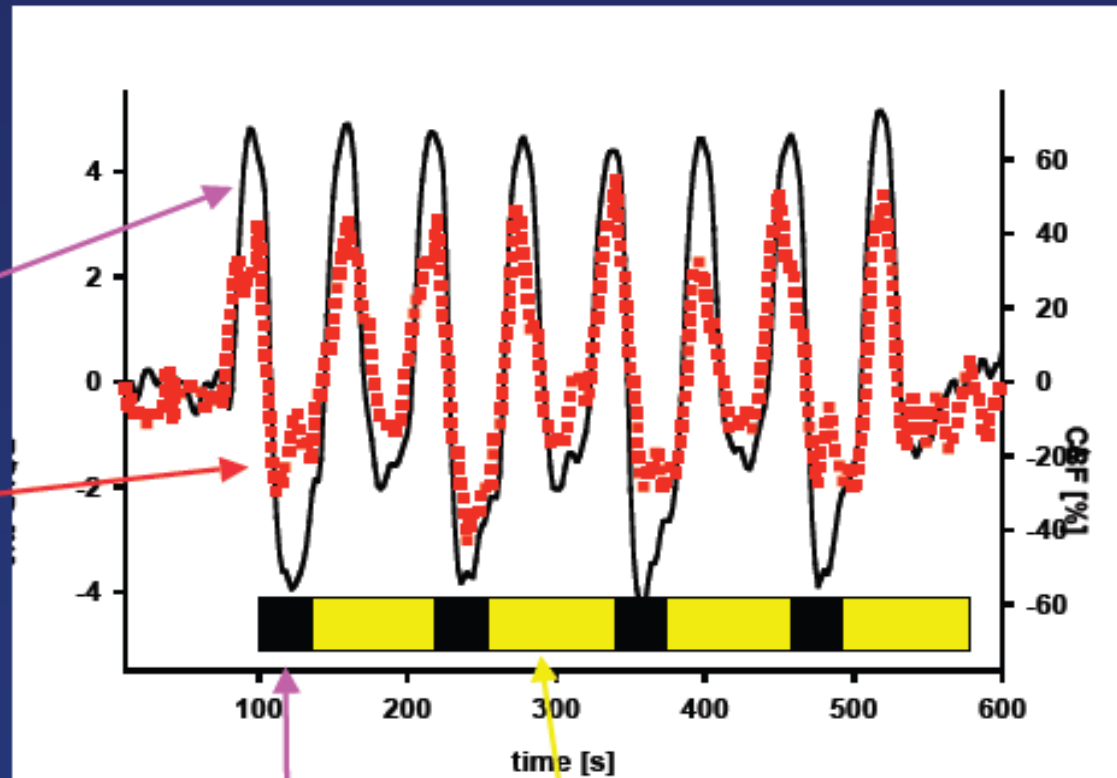
Cél: HRF
meghatározás



BOLD és CBF jel összevetése

BOLD

CBF
PICORE
QUIPSS II

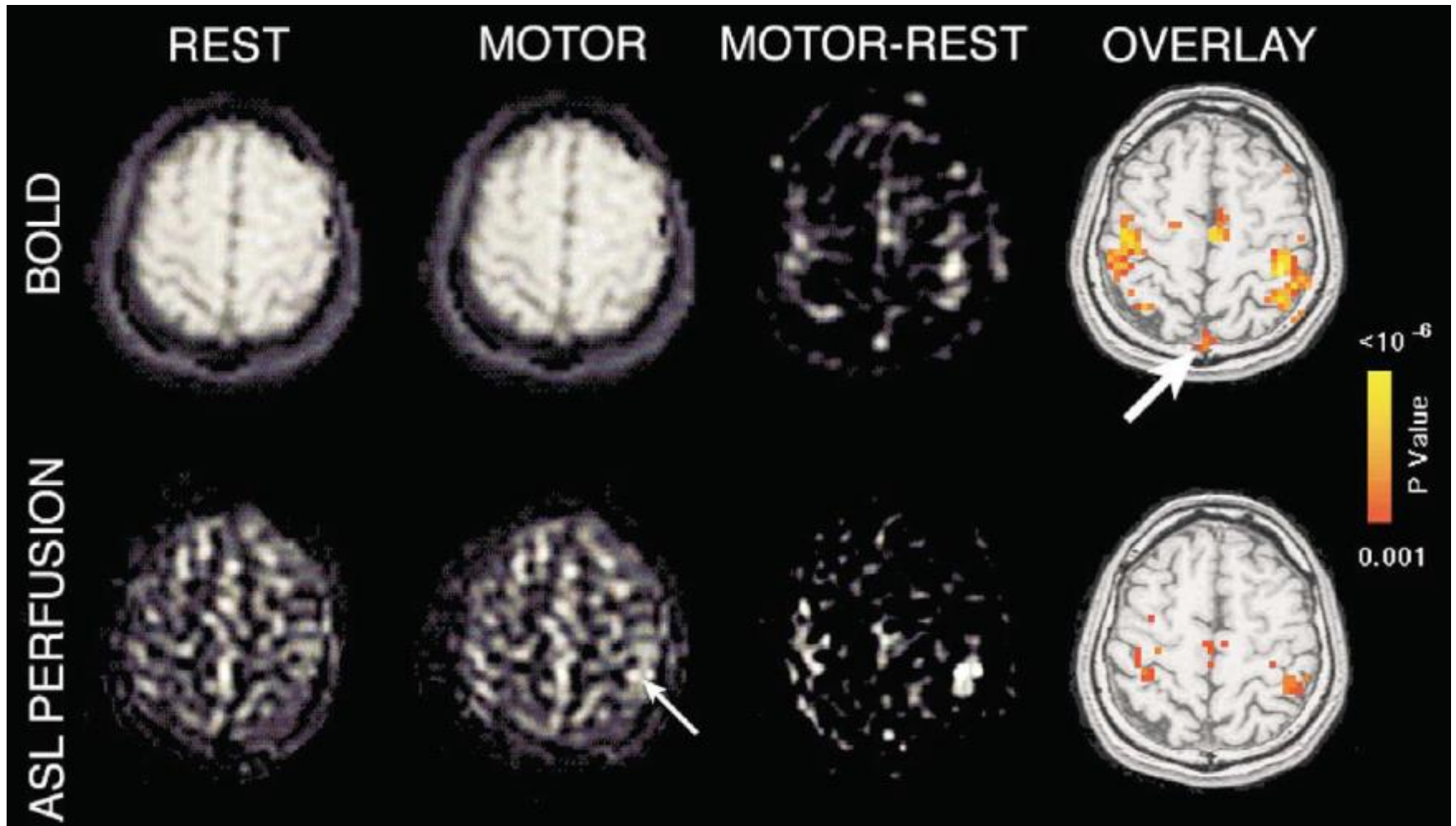


CLOSED OPEN





fMRI – BOLD vagy ASL?





ASL és BOLD

ASL jobb, mint aBOLD

Kvantitatív, független mérések, kisebb driftek...



- Kisebb between-subject variabilitás
- Kisebb within-subject, inter-session variabilitás
 - Longitudinal studies
 - Alacsony frekvenciás neurális aktivitás (drug response)

- Jobb funkcionális térbeli lokalizáció



ASL - hátrányok

Alacsony SNR, összevetve a BOLD
jellel

Nagy szeletvastagság
($> 4\text{mm}$)
Ritkán van lehetőség
a teljes agy
vizsgálatára

Alacsony időbeli felbontás
($> 4\text{sec/volume sample}$)

Komplex kiértékelési
lehetőség(ek)

Inverziós idő meghatározása
Standardizálás nem lehetséges



ASL - adatfeldolgozás

- Mozgáskorrekció
 - Szeparált (labelled-unlabelled)
 - Kombinált
- Térbeli simítás és normalizáció
 - Kivonás előtt vagy után?
- Globális spikeok eliminálása
- Normalizáció – CBF (intenzitás alapú kiszámítás)
 - Global signal, mint kovariáns?
- Spike azonosítás és jel tisztítása
 - Mozgás paraméterek
 - Globális CBF

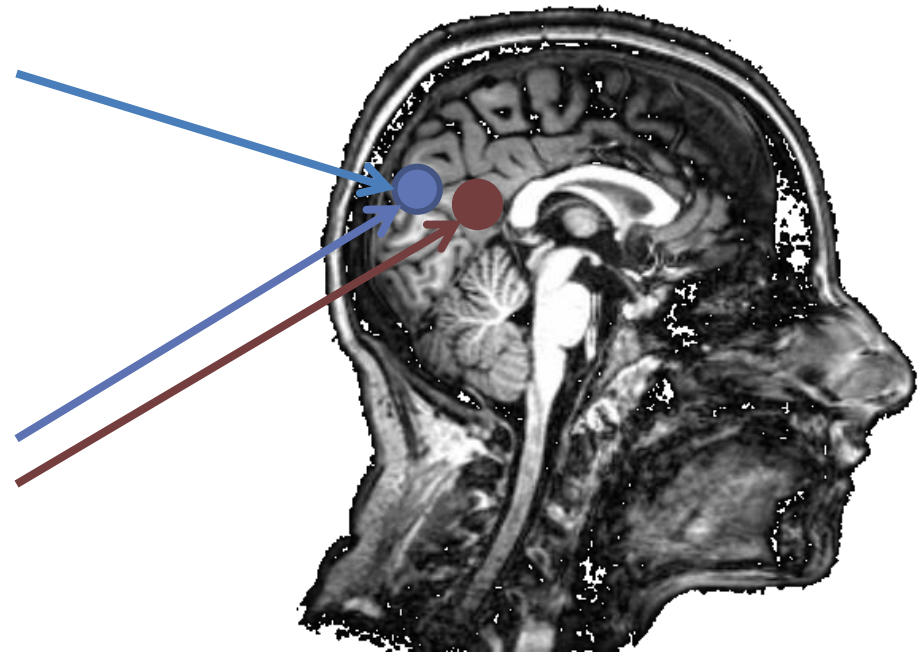


Klinikai példa: amnesic mild cognitive impairment (aMCI)

Betegek és egészséges alanyok direkt összehasonlítása

Hypo-perfusion (aMCIs < Controls)
in control condition

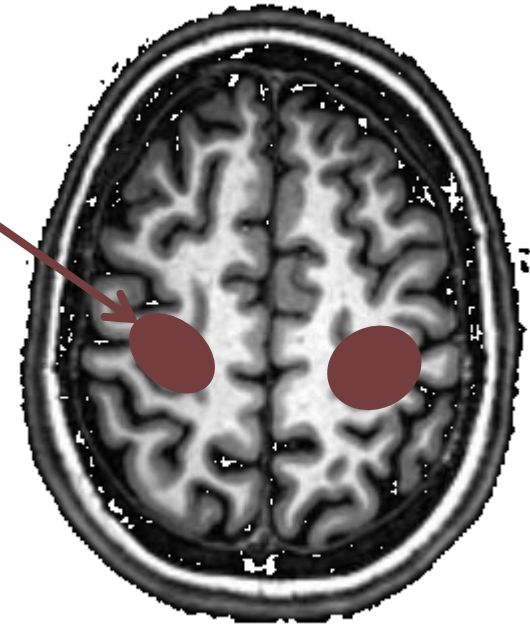
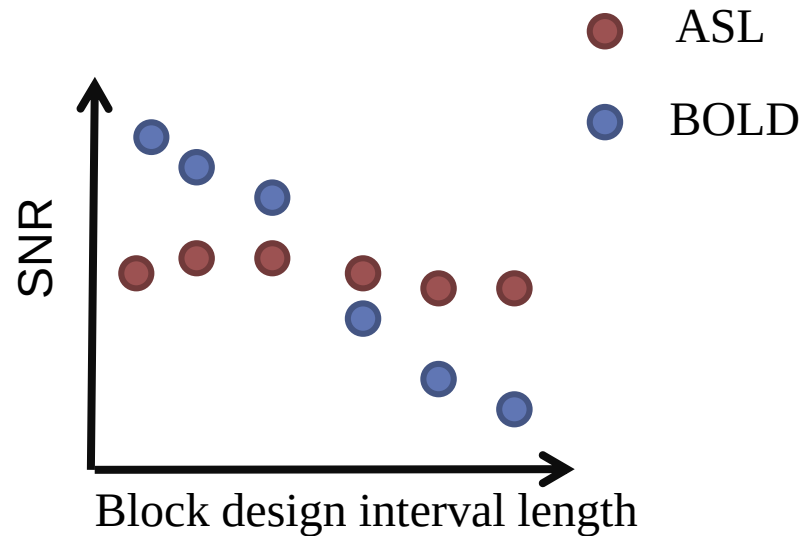
Hypo-perfusion (aMCIs < Controls)
in a memory-encoding task
extends to posterior cingulate





ASL fMRI alacsony frekvenciájú task-okkal

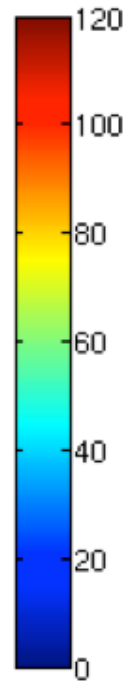
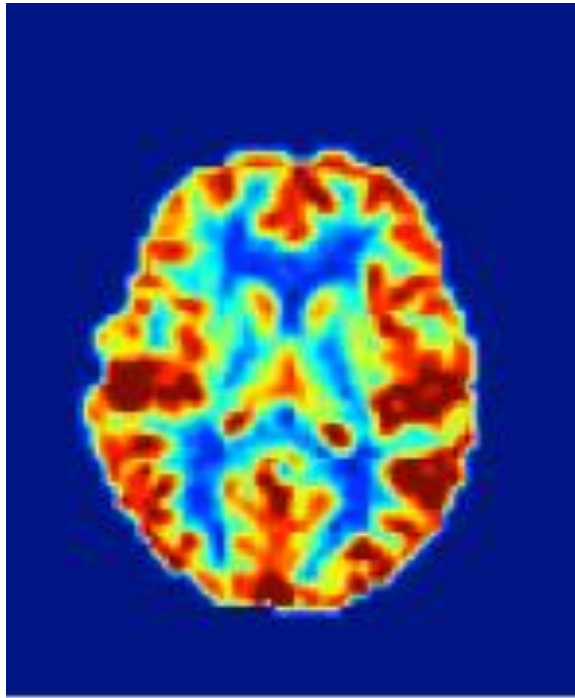
A motor cortexben található aktivitás alapján az ASL túlbecsüli a BOLD fMRI-t, alacsony frekvenciájú stimulusok esetén.





Kvantifikáció

[mL/100g/min]



- Jelölés hatékonysága?
- Minden jelölt spin megérkezett?
- T1 relaxáció
- ...

Protonok különbsége a víz és szövetek között

$$CBF = \frac{6000 * \lambda * (SI_{control} - SI_{label}) * e^{-PLD/T1_{vér}}}{2 * \alpha * T1_{vér} * SI_{PD} * (1 - e^{-\tau/T1_{vér}})}$$

Inverziós pulzus

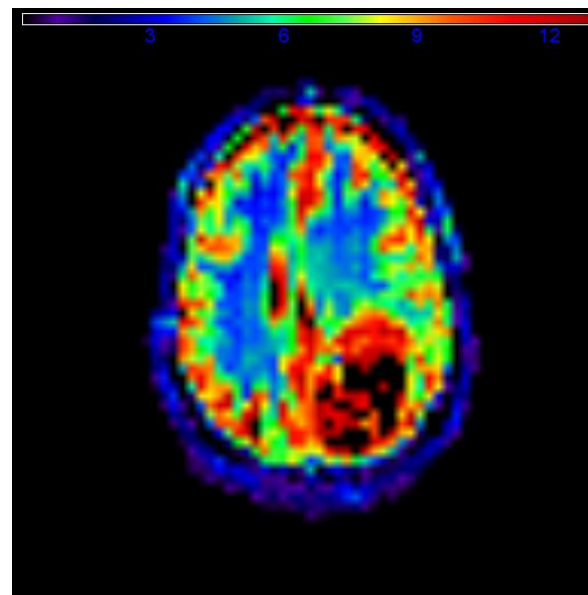
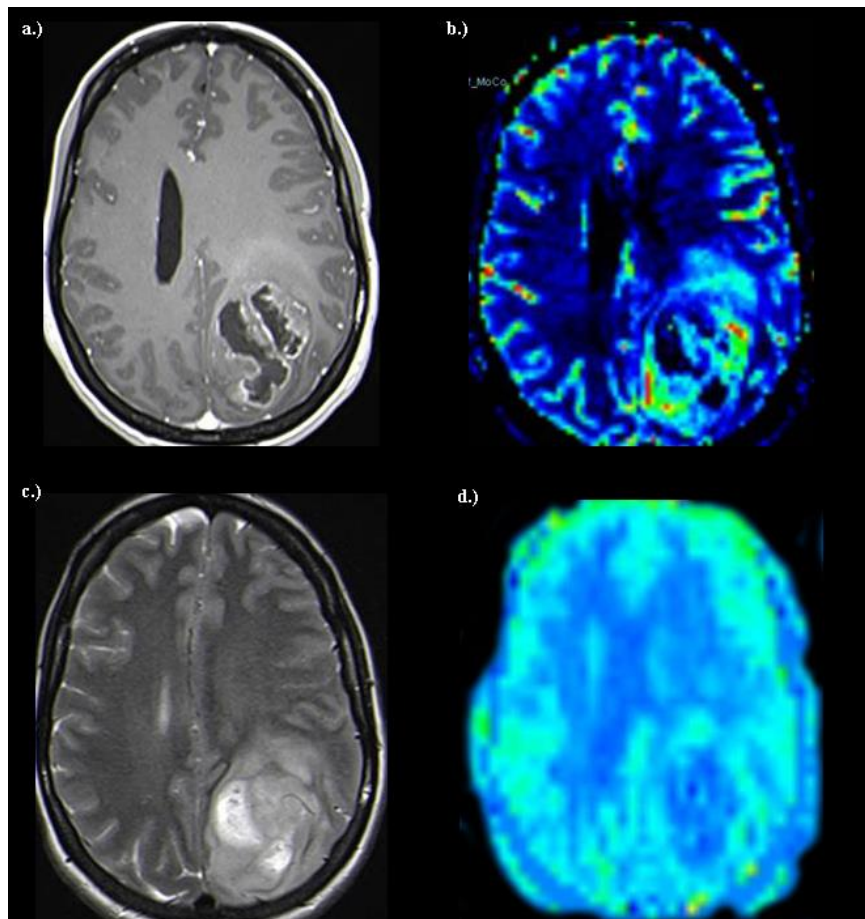
Jelölés hatékonysága

Proton kép



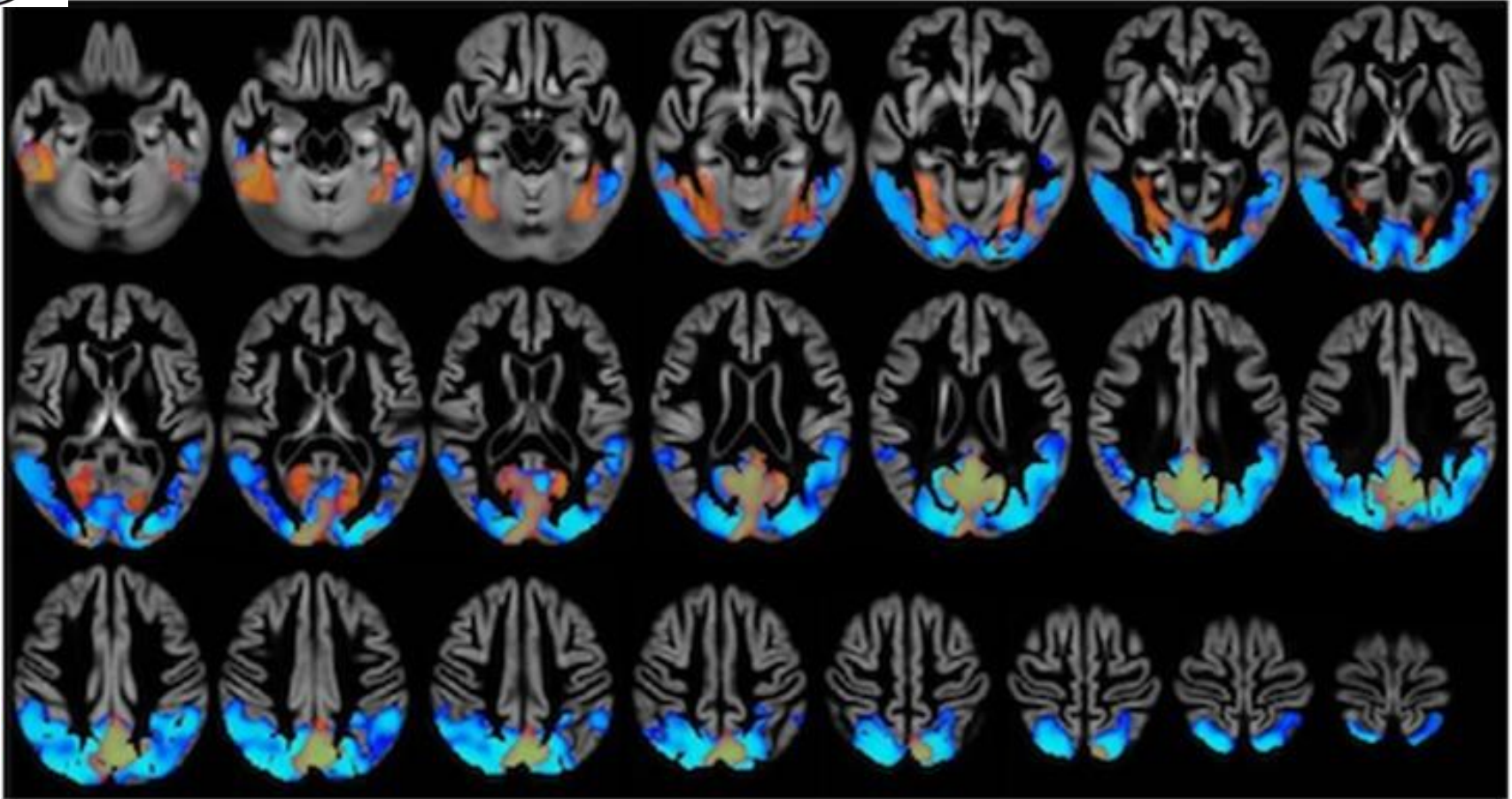
Kvantifikáció

Glioblastoma, gr. IV.





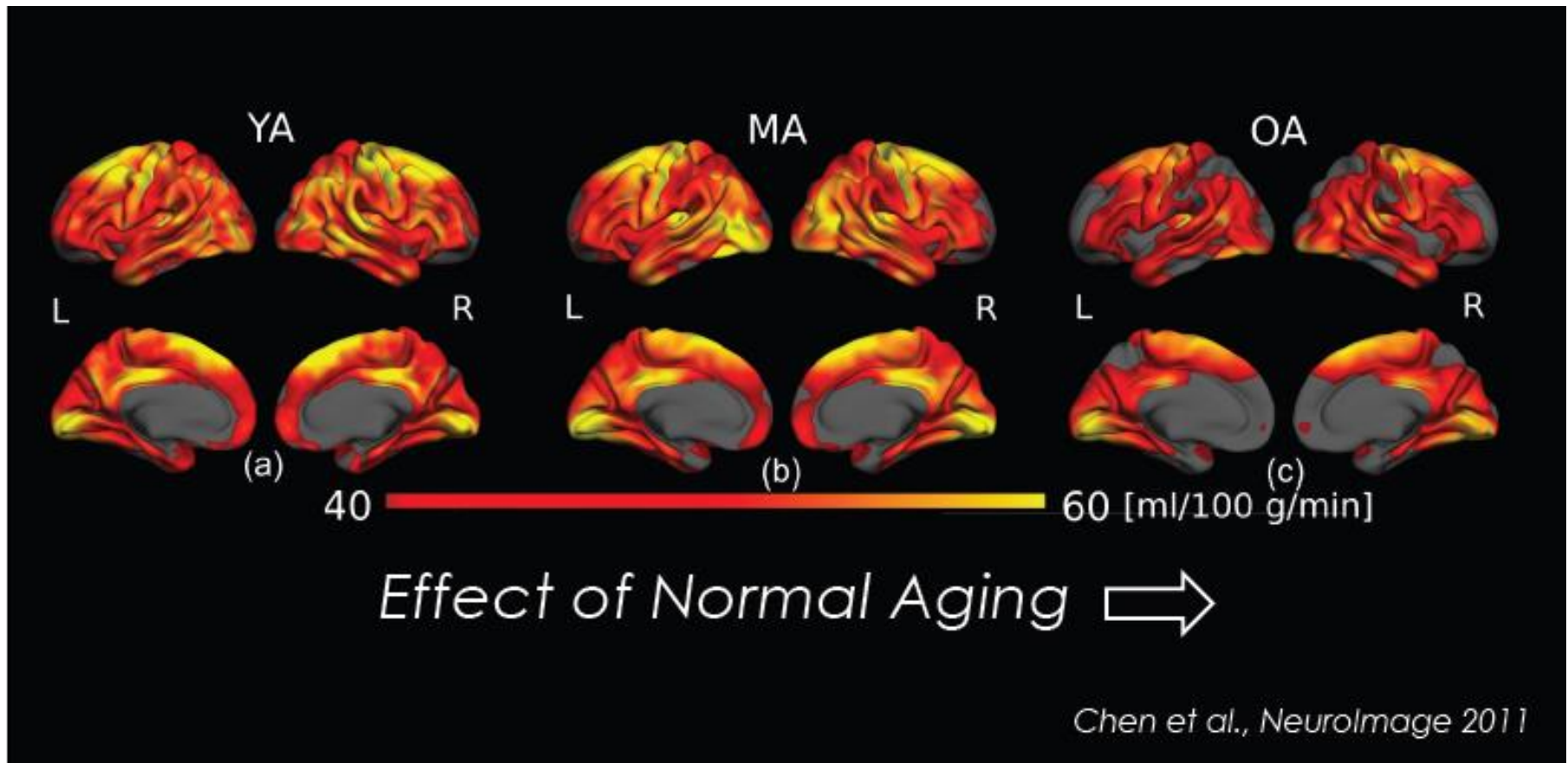
ASL szerepe neurodegeneratív betegségekben



Csökkent perfúzió Alzheimer (narancssárga) és Parkinson betegségekben (kék)

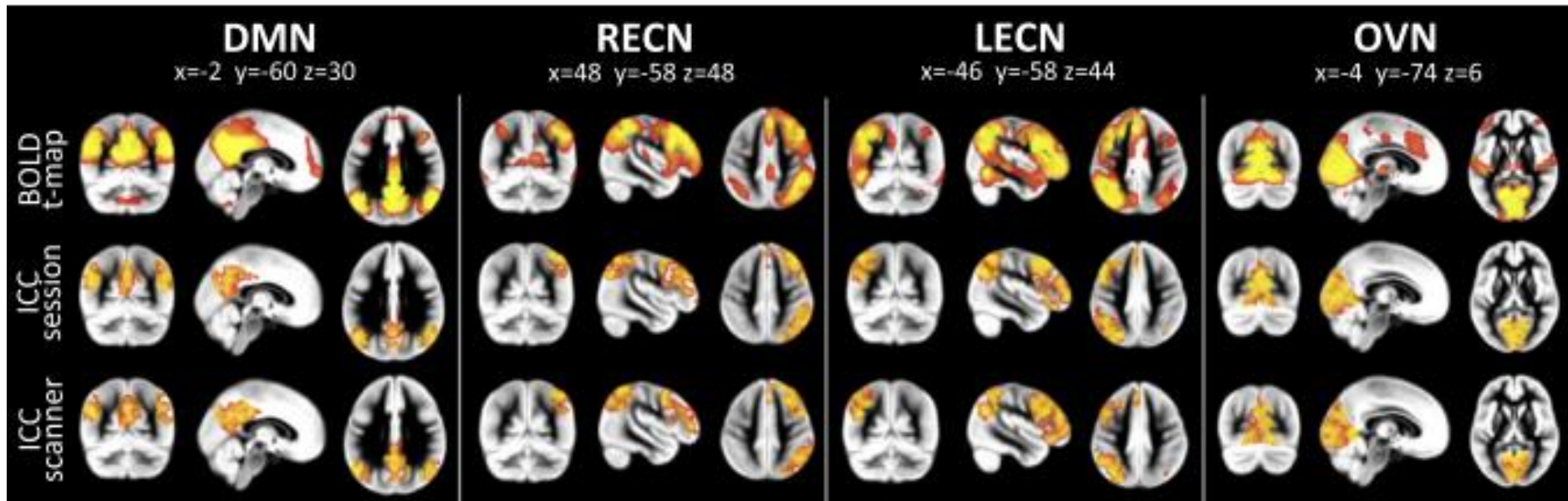


Öregedés hatása a CBF térképre





Konnektivitás – BOLD és ASL



- BOLD -> jobb térbeli felbontás
- ALS -> reprodukálható
- **Pozitív korreláció a CBF és funkcionális konnektivitás között**



**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

****Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben**

*****A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.**



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infovonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu



BIOMEDICAL IMAGING

(Orvosbiológiai képalkotás)

fMRI – Advanced Statistical Analysis

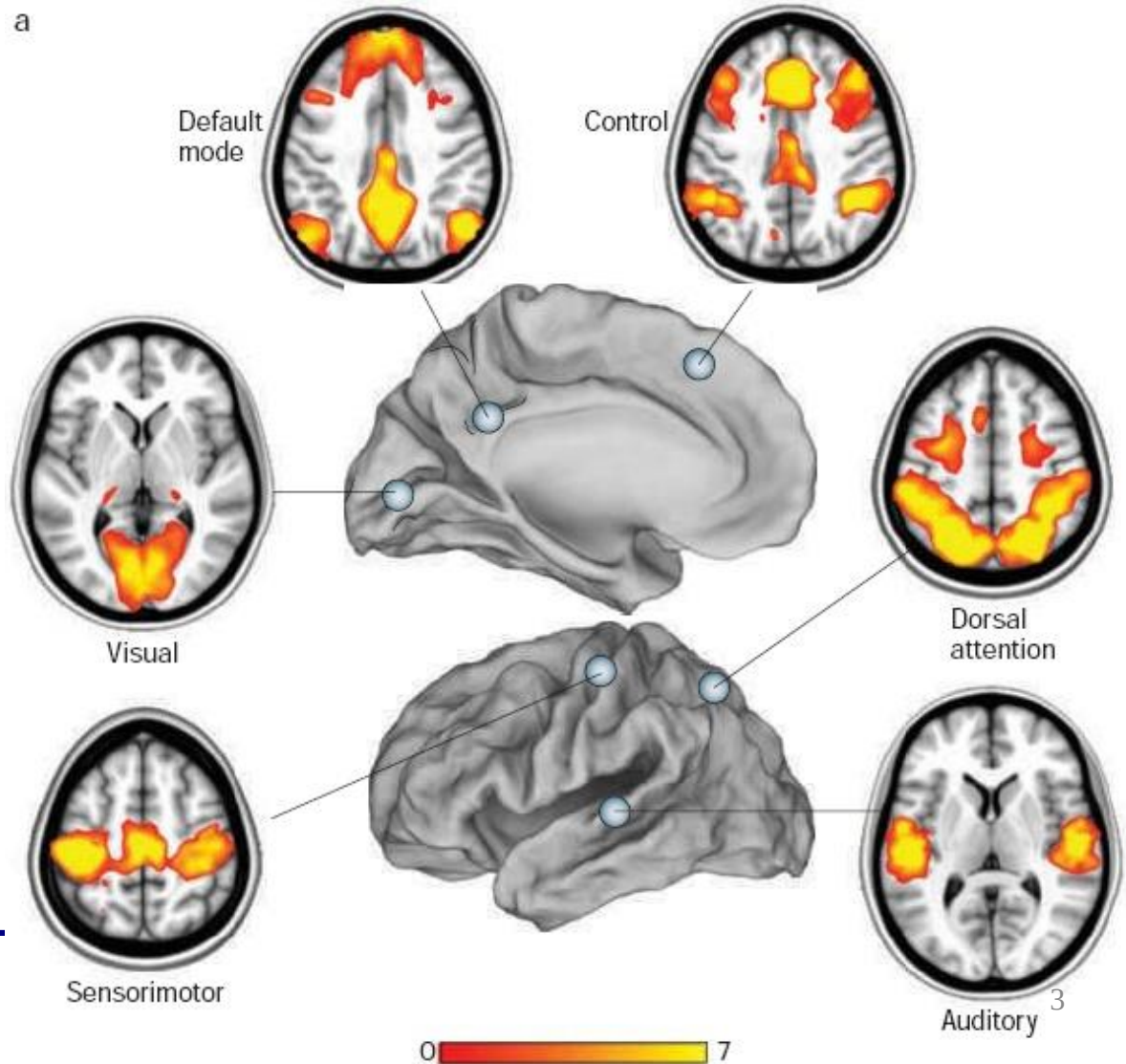
(fMRI – Haladó statisztikai elemzési módszerek)

VIKTOR GÁL, ÉVA BANKÓ

Humán agyi MRI módszerek

Funkcionális MRI – II.

Agyterületek közötti funkcionális kapcsolatok erősségének mérése nyugalmi állapotban



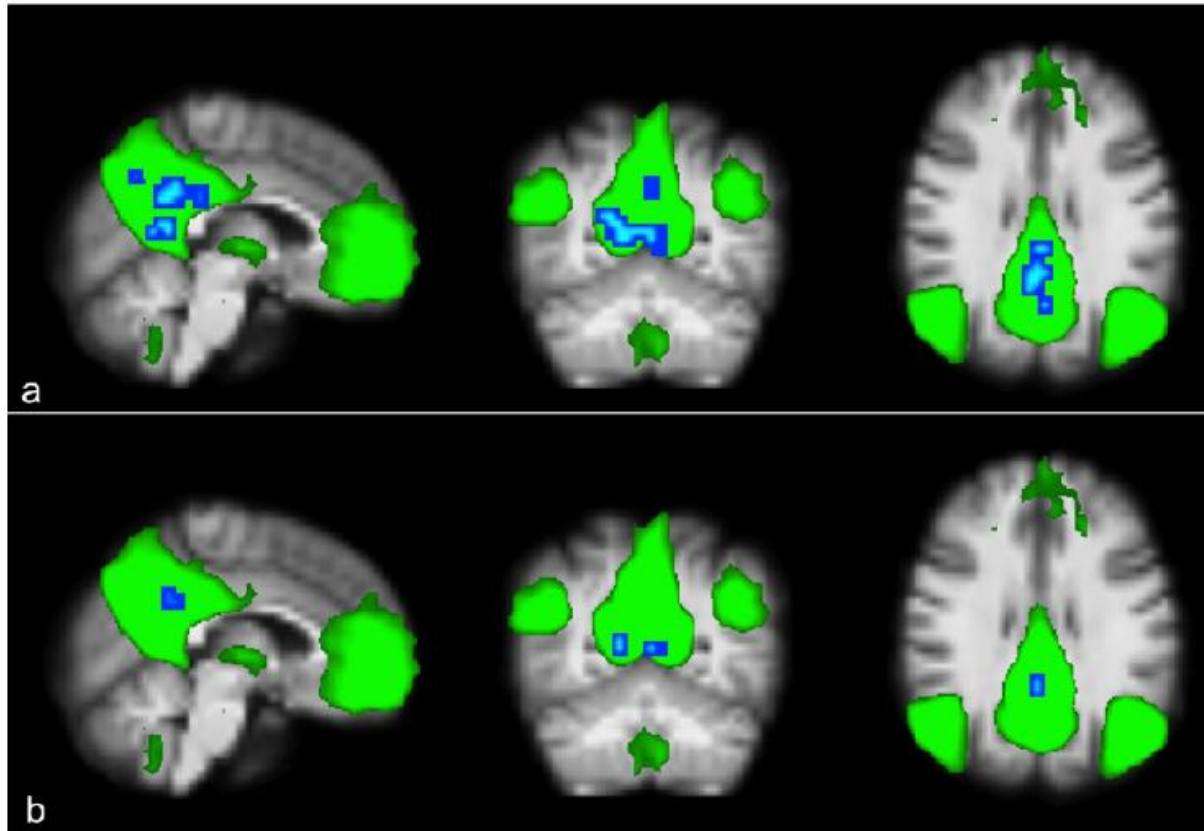
Szinkronizált intrinzik neurális aktivitás a közvetlenül anatómiaiailag és/vagy funkcionálisan kapcsolatban lévő agyi területek között

Zhang & Raichle, *Nature Review Neurology*, 2010

Humán agyi MRI módszerek

Funkcionális MRI – II.

A DMN hálózaton belüli funkcionális kapcsolatok Alzheimer betegségben

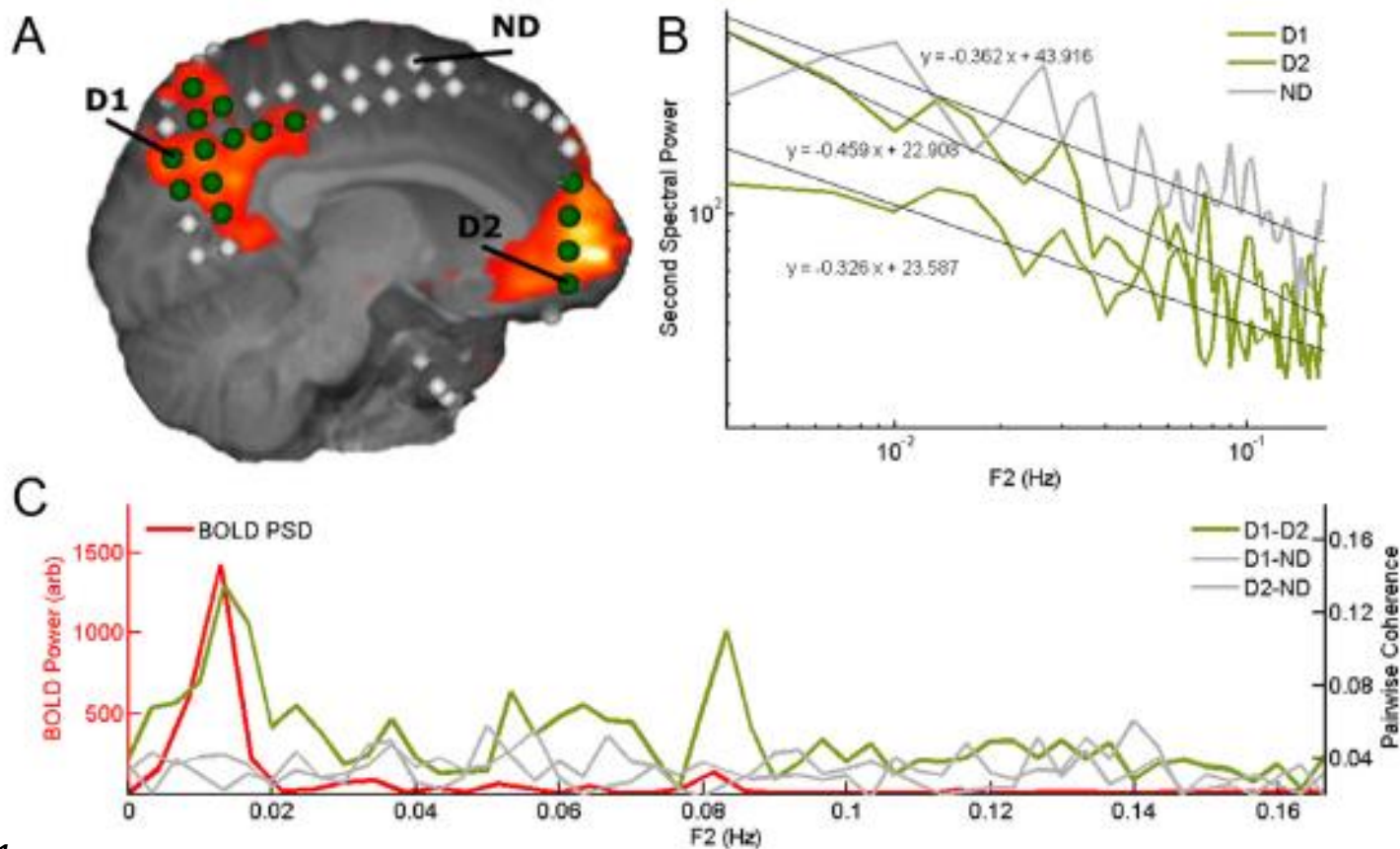


Green voxels represent the group default mode network (DMN). Blue voxels show clusters of decreased functional connectivity (FC) in Alzheimer's disease (AD) compared with controls

Binnewijzend et al 2012

A resting state fMRI neurális háttere

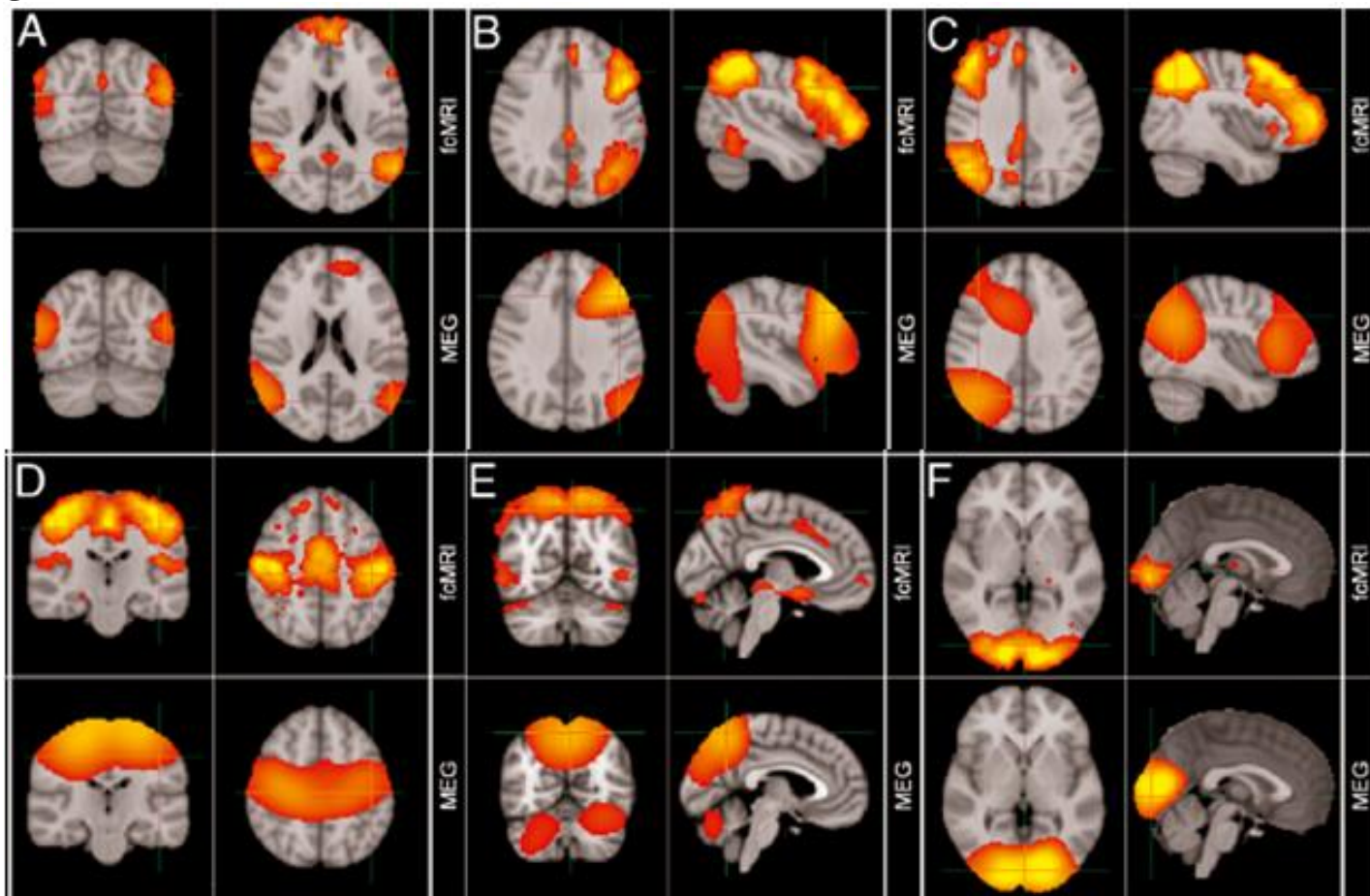
Infra-lassú fluktációja az elektrokortikográfiával mért lokális kérgi aktivitásnak a default mode hálózatban (DMN)



Ko et al., 2011

A resting state fMRI neurális háttere

Resting state MEG funkcionális hálózatok

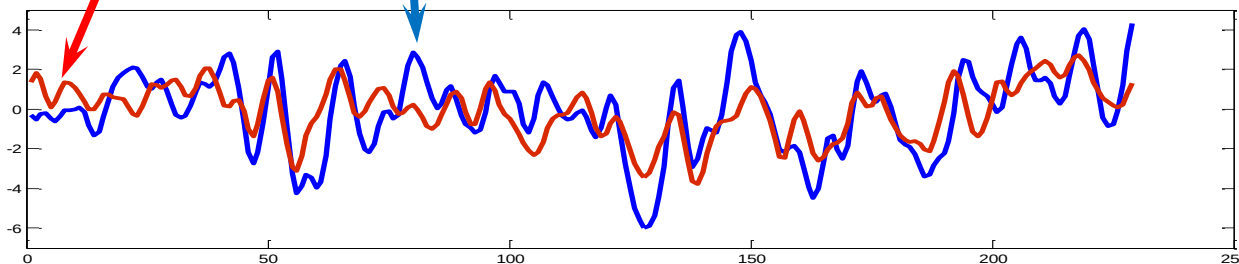
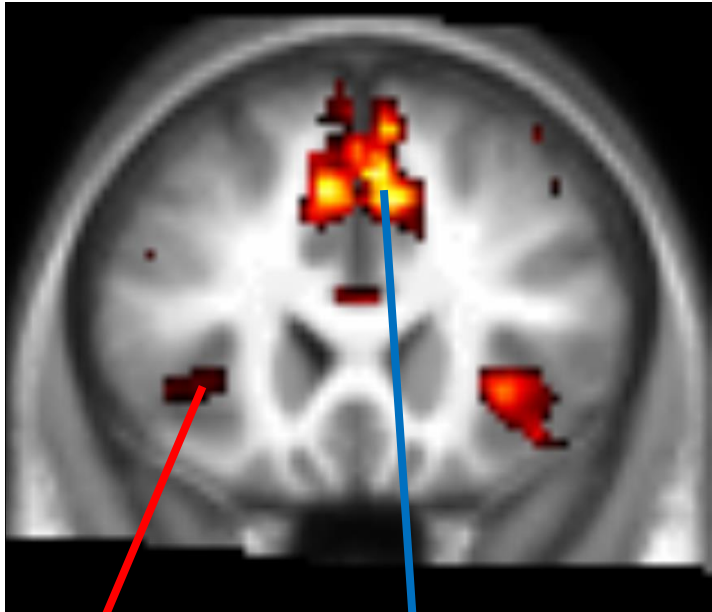


Brookes et al., 2011

Measuring intrinsic functional connectivity

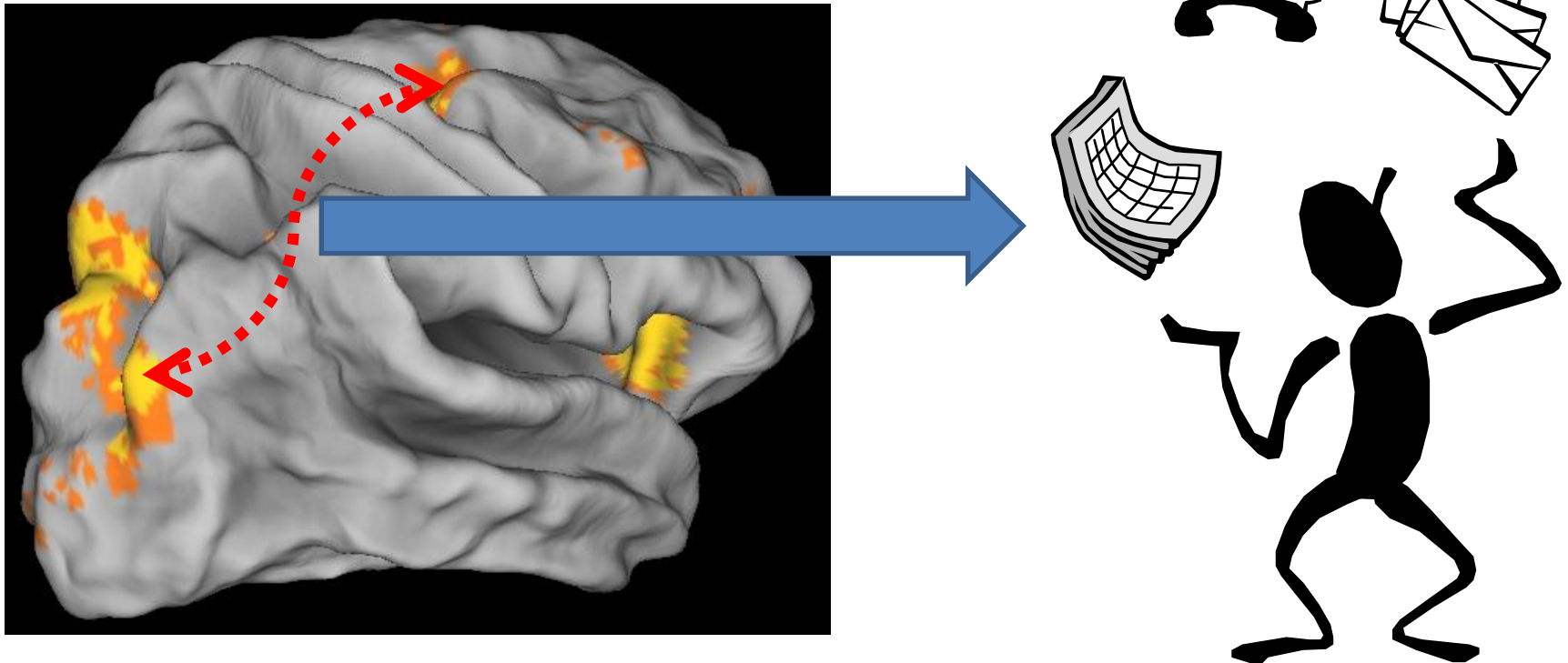
Seed based functional connectivity

- Preprocessing, analysis:
 - Noise (artificial correlation, confounds) can be attenuated by:
 - Regressing out
 - Motion correction parameters
 - Phys. monitoring data (respiration, pulsoxy) RETROICOR
 - White matter signal
 - Liquor signal
 - Global (and/or gray matter) signal
 - Bandpass filter: [0.009Hz 0.08Hz]
 - Defining ROIs based on task-dependent localizers or anatomical landmarks: roi size!



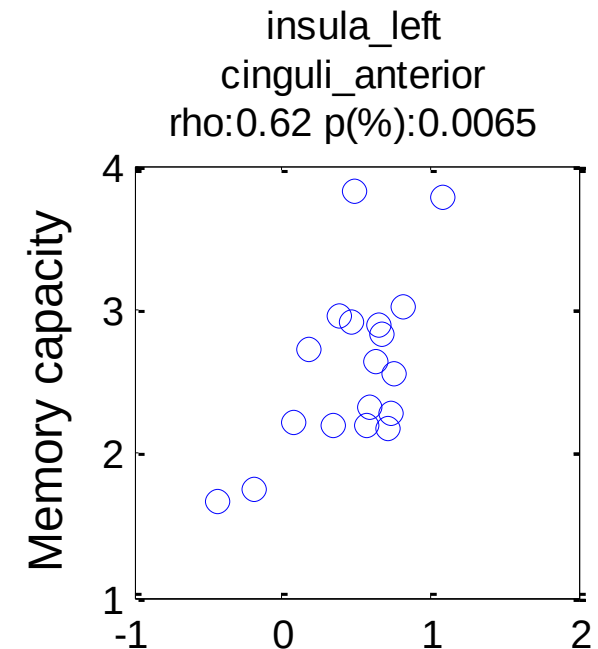
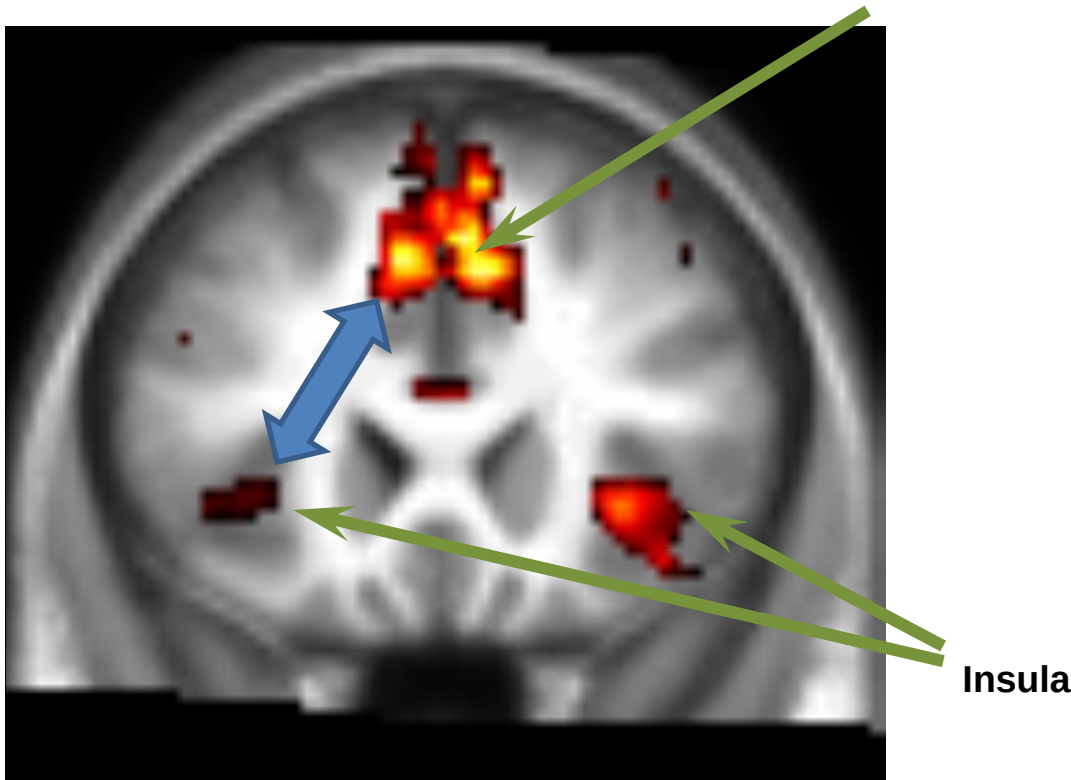
 Correlation

Functional intrinsic connectivity predicts behavior/skills/pathology



Intrinsic connectivity (fcMRI) – working memory capacity

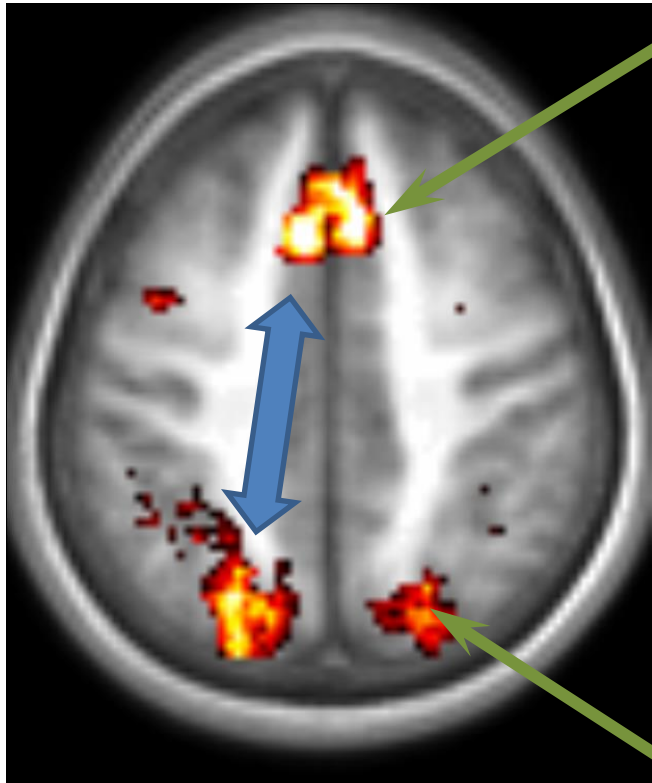
Supplemental motor area / Cingulate cortex



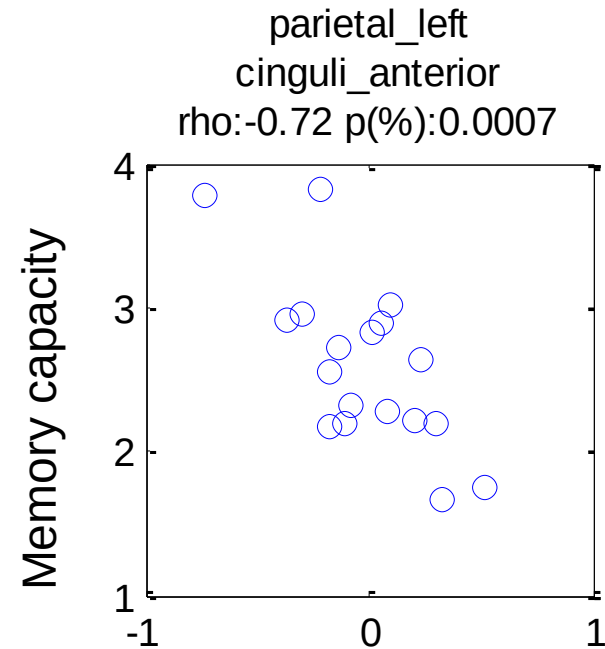
Correlation of SMA/ACC and insula connection strength with visual working memory capacity

Intrinsic connectivity (fcMRI) – visual working memory capacity

Supplemental motor area / Cingulate cortex

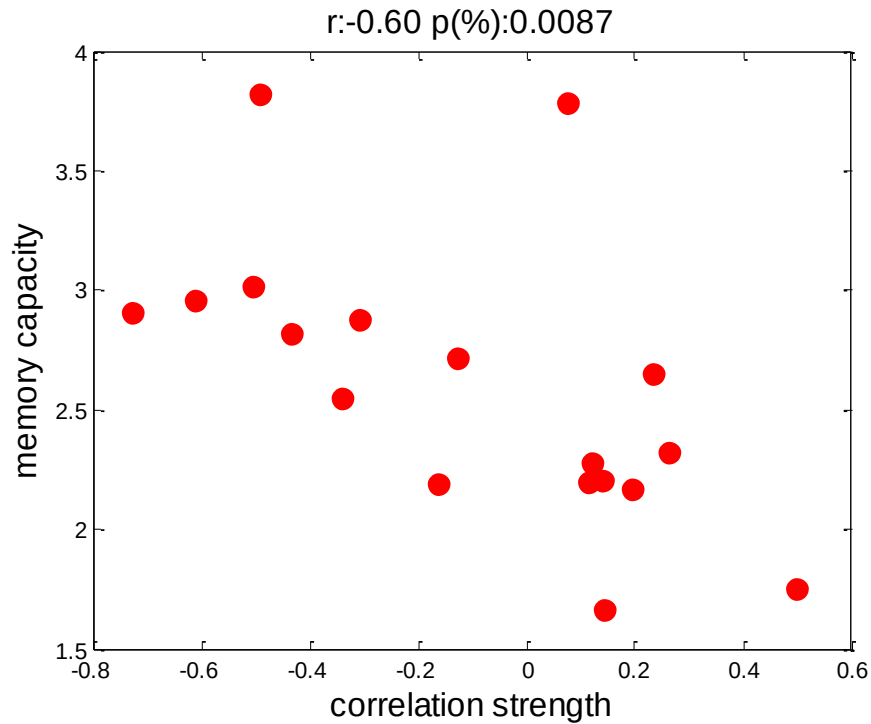


Parietal cortex

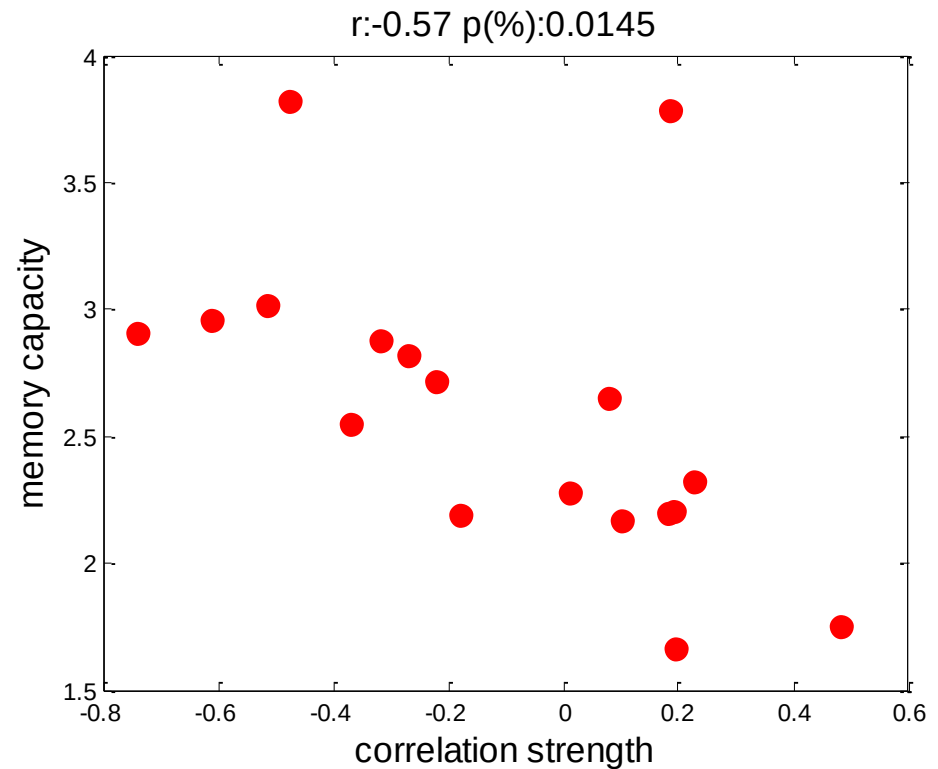


Correlation of SMA/ACC and parietal cortex connection strength with visual working memory capacity

Intrinsic connectivity (fcMRI) – behavior correlation



Head-motion vs global signal



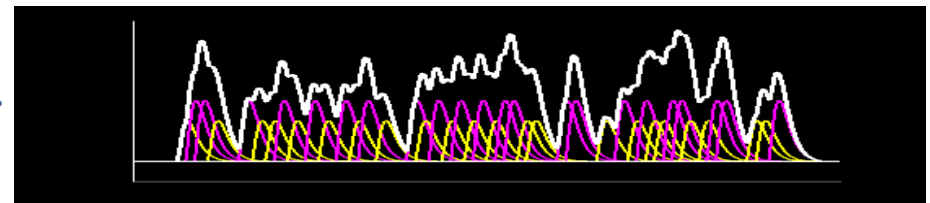
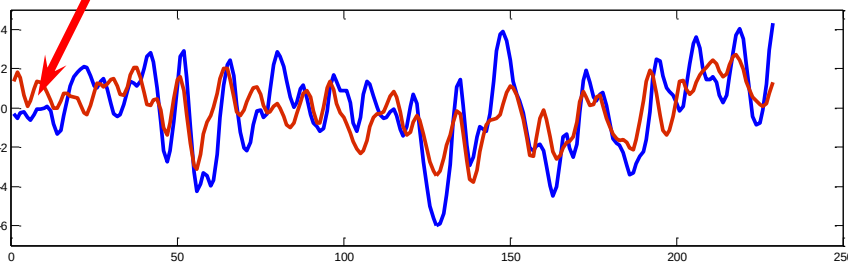
Head-motion vs cortex

Confounds in rs-fcMRI vs stimulus evoked responses

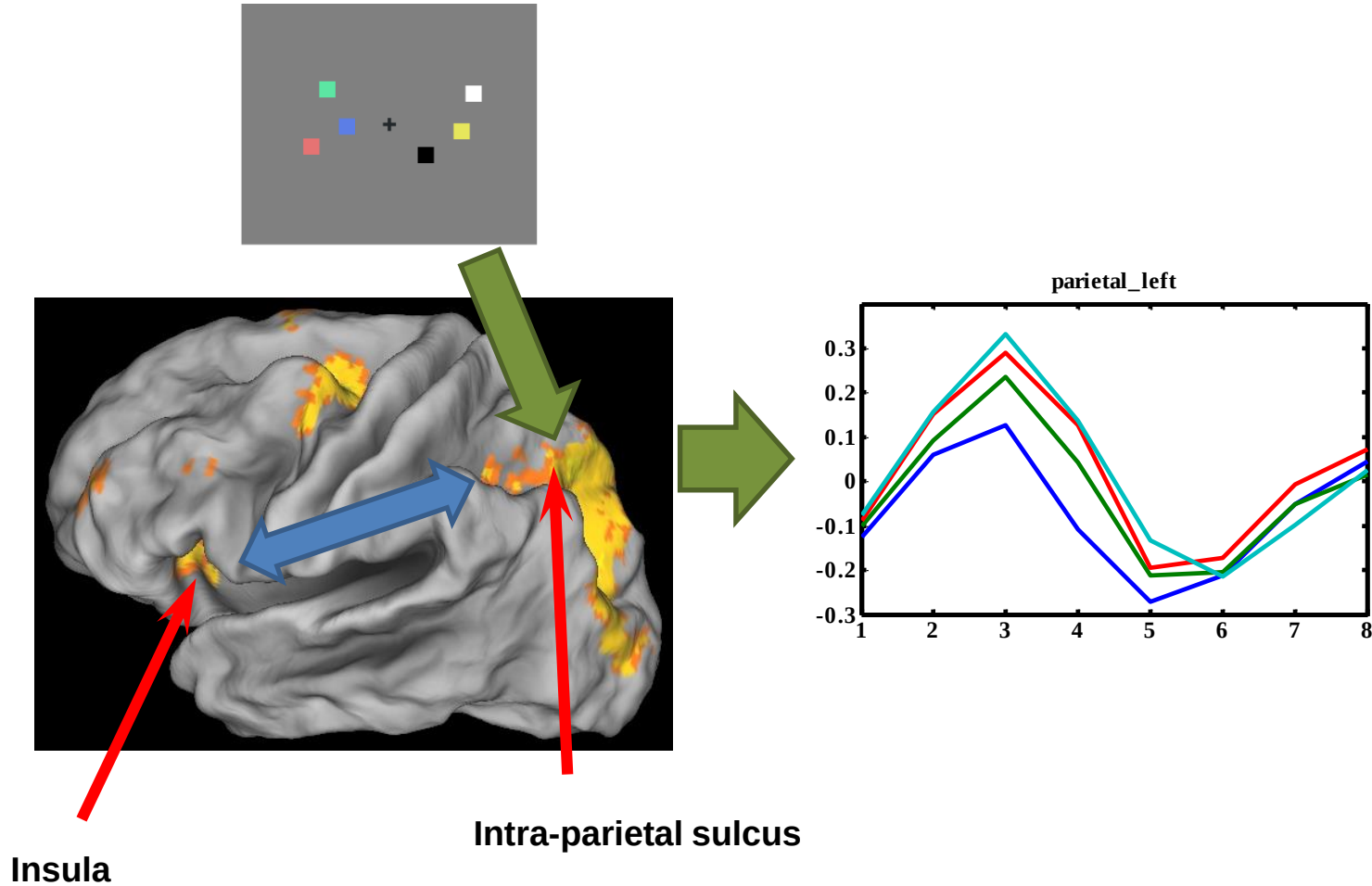


- Head motion correction parameters
- White matter signal
- Liquor signal
- Global (and/or gray matter) signal
- Phys. monitoring data (respiration, pulsoxy) RETROICOR
- Bandpass filter: [0.009Hz 0.08Hz]

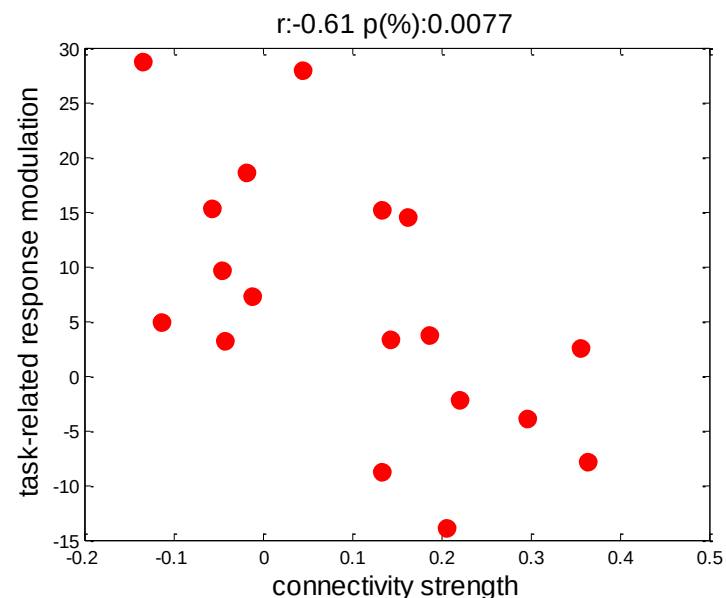
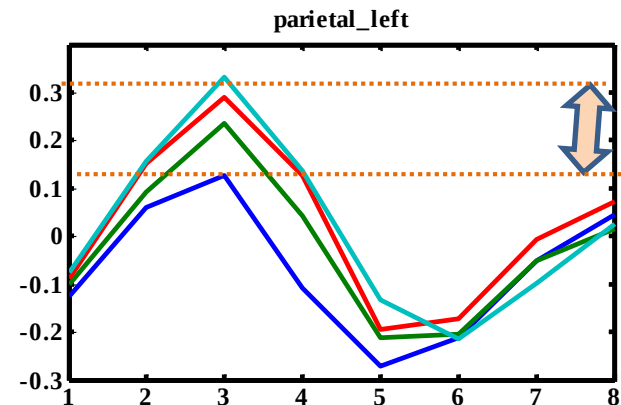
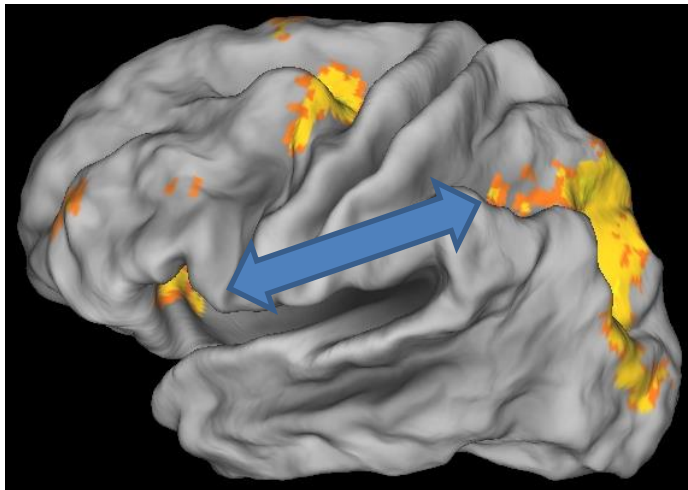
Unlike classical (extrinsic) stimulus/task driven designs, fcMRI model (reference seed) is inherently captures acquisition noise



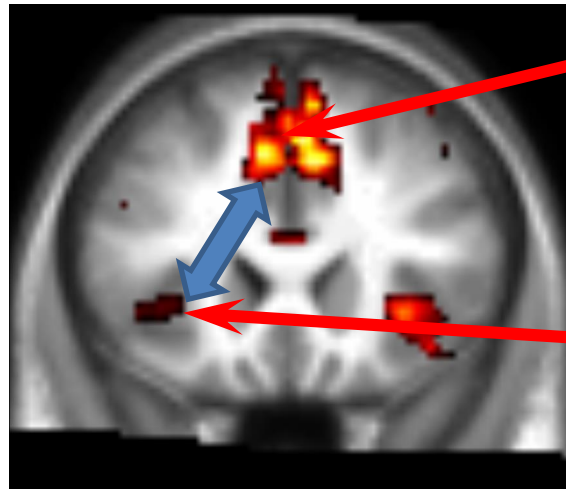
Functional intrinsic connectivity predicts VM task related activity



Functional intrinsic connectivity predicts VM task related activity

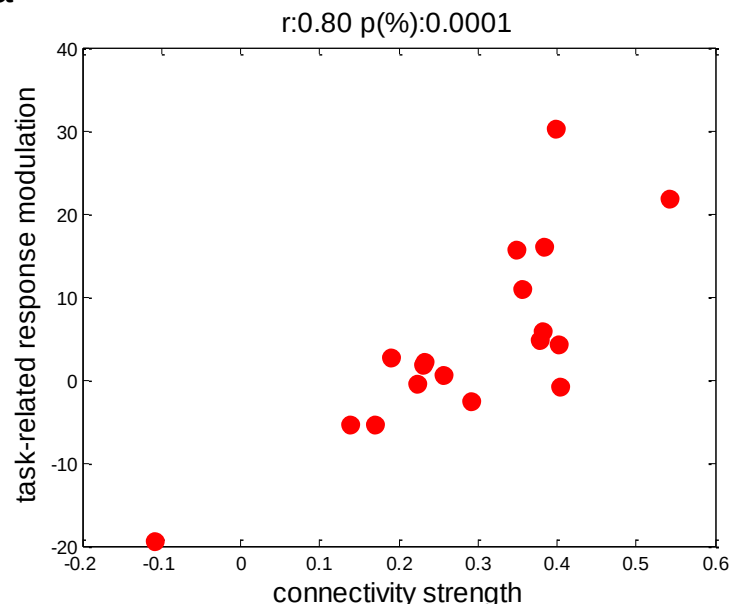
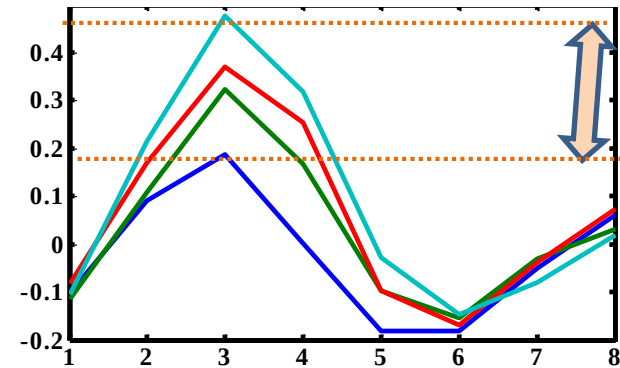


Functional intrinsic connectivity (fcMRI) predicts VM task related activity



Supplemental motor area /
Cingulate cortex

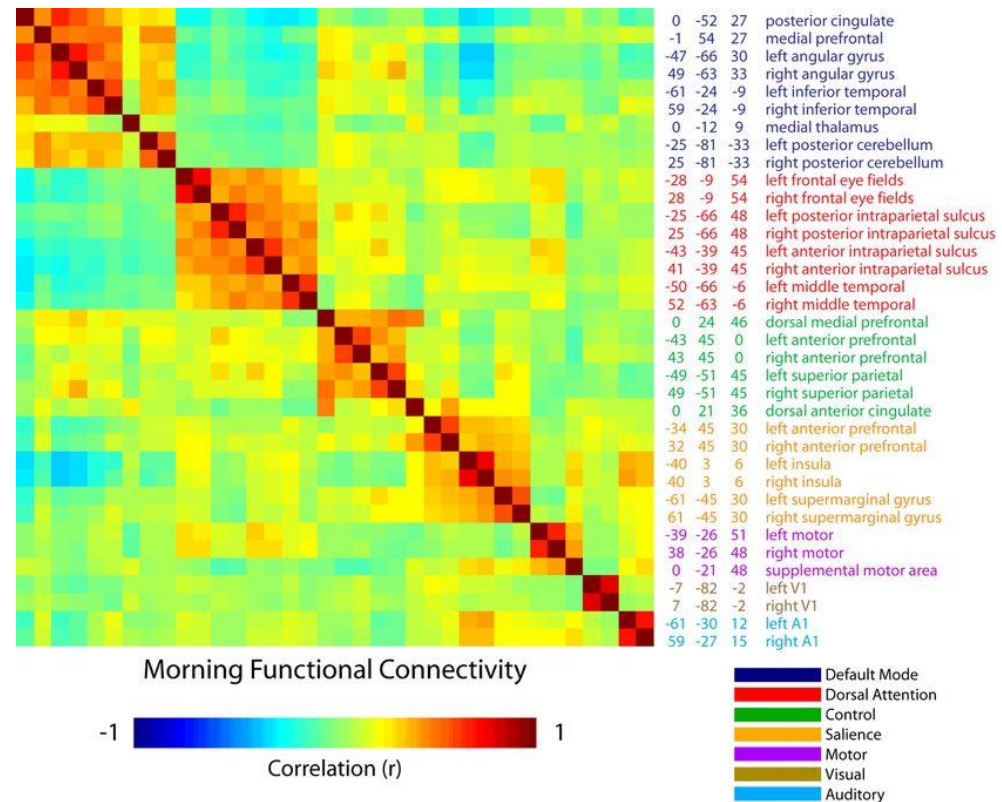
Insula



Functional intrinsic connectivity (fcMRI)

Whole brain connectivity

- Data-driven: no explicit hypothesis
- Exploratory analysis: which connections can be important? (i.e. discriminative between groups)
- Usually ROI based (too many voxels)
- Classification (machine learning) methods

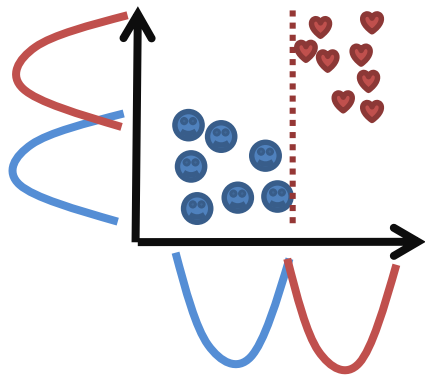


B.J. Shannon et al., 2013

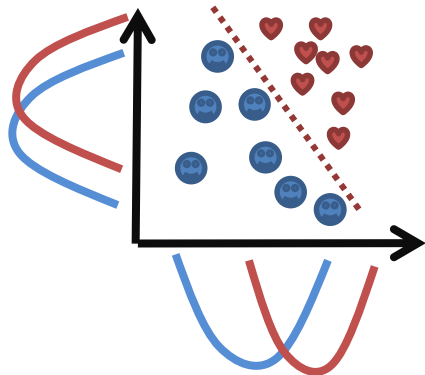
Classifiers (supervised learning)

- Linear
 - Generative models (modeling conditional density functions): fast, non-iterative algorithms
 - Naive Bayes
 - Linear discriminant
 - Mahalanobis distance
 - Discriminative models (slow, iterative optimization)
 - (Logistic) regression
 - Lasso regression
 - Linear SVM
- Non-linear (interpretation difficulties)
 - SVM
 - Multi-layer neural networks

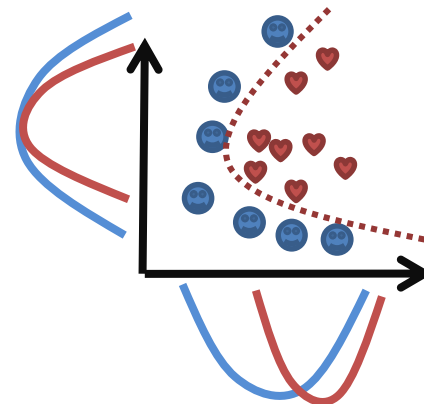
Separability of the activity vectors



Univariate separable

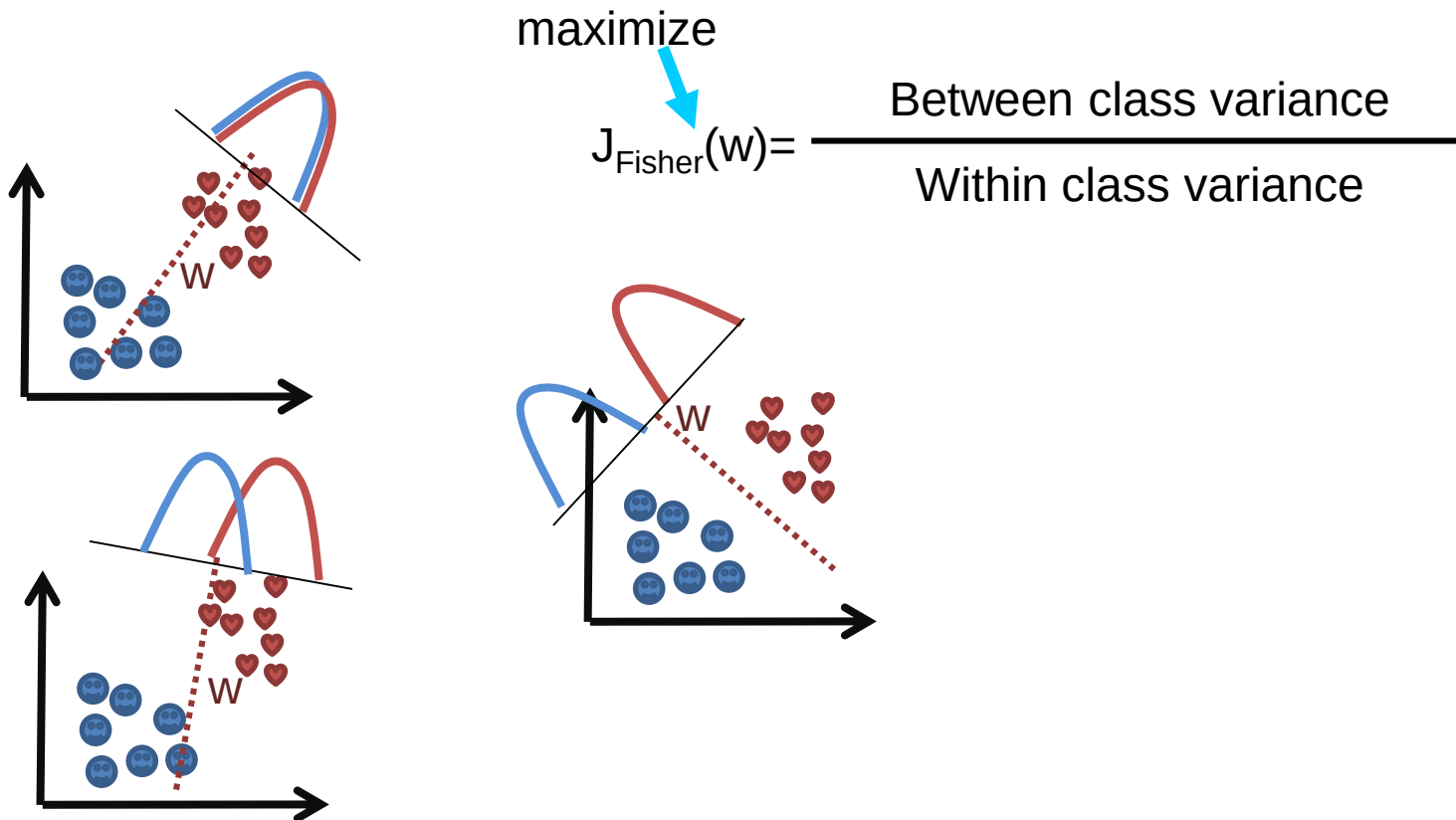


Linearly separable



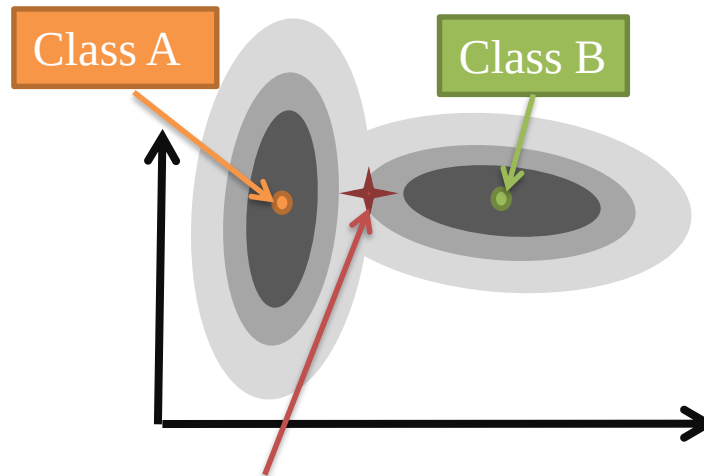
Linearly not separable

Fisher linear discriminant analysis



Mahalanobis distance

- Classify according to distance from class mean
- Takes non-sphericity into account



Test vector belongs to

- Class A according to euclidean distance
- Class B according to Mahalanobis distance

Linear regression

- Classification based on regression

$$\vec{\theta} = \arg \min_{\vec{\theta}} \frac{1}{N} \|\vec{y} - \mathbf{X}\vec{\theta}\|_2^2$$

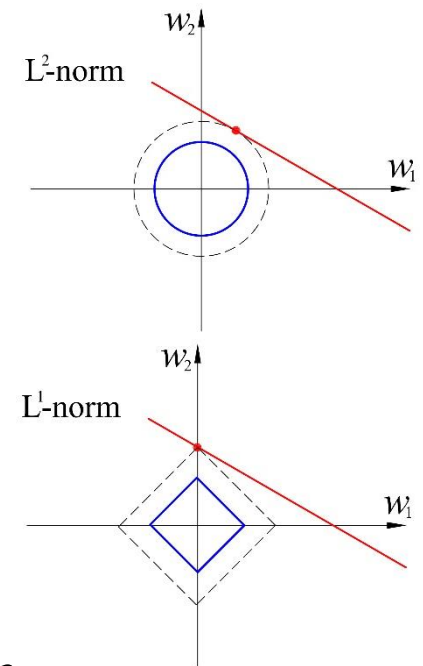
- N is the number of examples
- $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{N \times d}$ matrix contains the cases
- d is the number of features
- $\vec{y} \in \mathbb{R}^N$ contains the desired output values
- $\vec{\theta} \in \mathbb{R}^d$ is the parameter vector
- (Logistic regression for binary data)

Lasso regression

- Classification based on regularized regression: sparse model

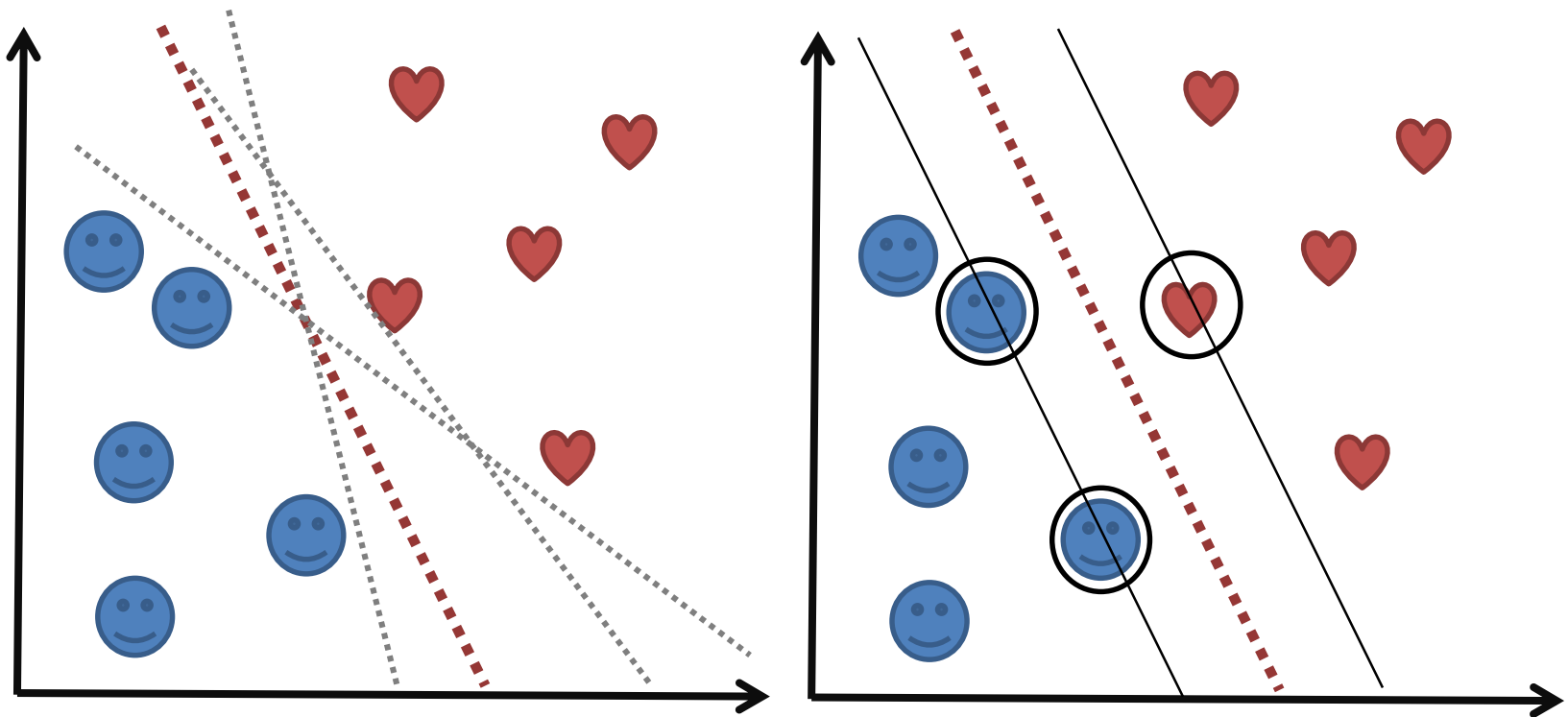
$$\vec{\theta} = \arg \min_{\vec{\theta}} \frac{1}{N} \|\vec{y} - \mathbf{X}\vec{\theta}\|_2^2 + \lambda \|\vec{\theta}\|_1$$

- N is the number of examples
- $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{N \times d}$ matrix contains the cases
- d is the number of features
- $\vec{y} \in \mathbb{R}^N$ contains the desired output values
- $\vec{\theta} \in \mathbb{R}^d$ is the parameter vector
- $\lambda \in \mathbb{R}$ is a hyper parameter controlling the regularization



Linear SVM

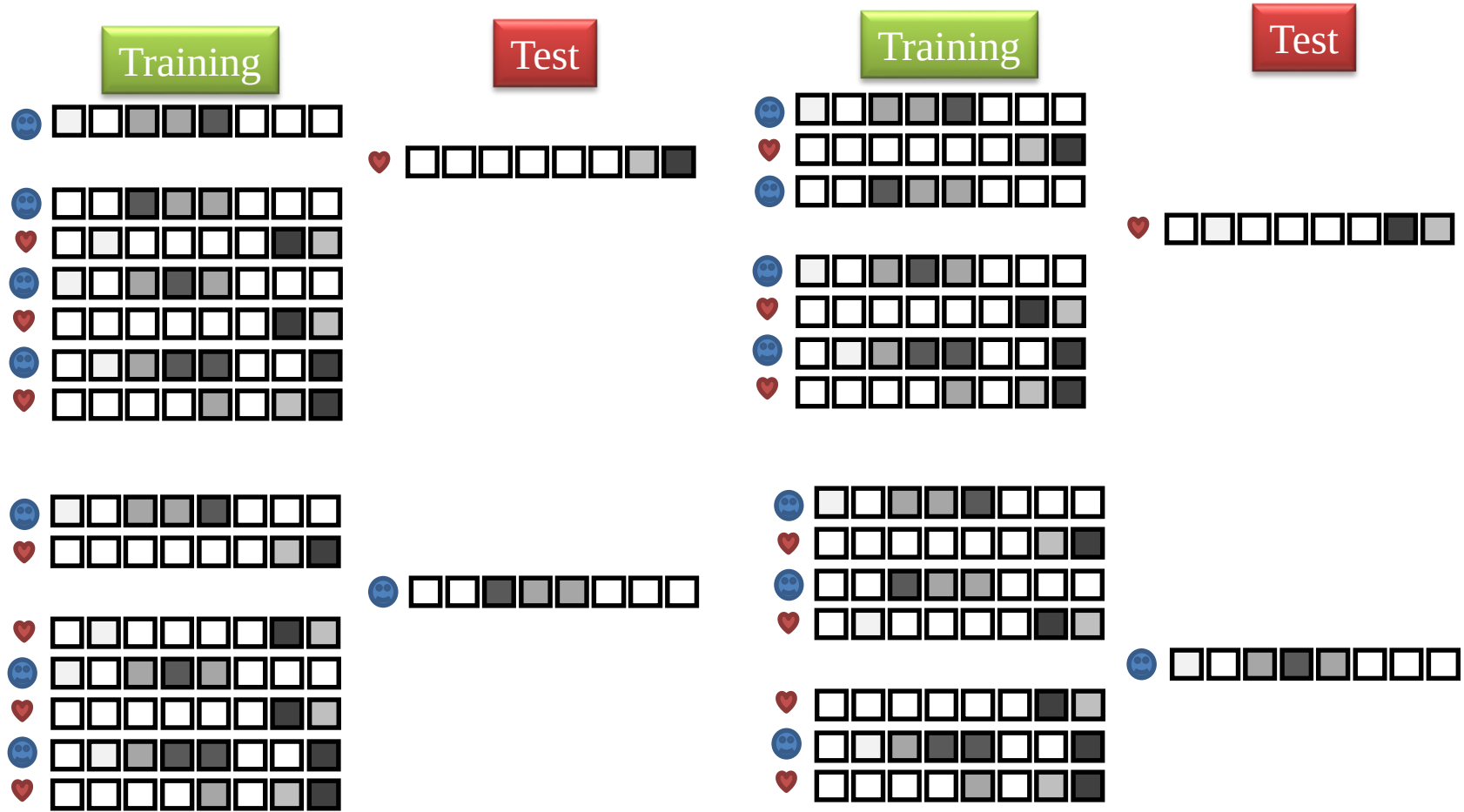
- Linear separation can be achieved with multiple (hyper)planes: select the optimal (largest margin)



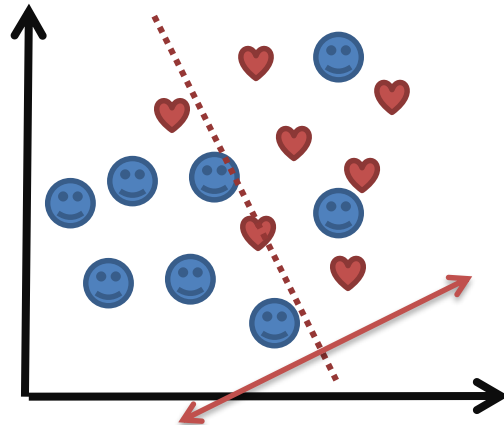
Interpretation of the results

- Linear
 - In scale invariant case, weights of the discriminator can inform about the importance of the voxels (ROIs) separately
 - Patterns can be interpreted and visualized
- Non-linear
 - Difficulties with decoding
 - Different combination of dimensions (voxel subgroups) can be evaluated
- Interpretation of performance
 - Leave-one-out
 - Leave-some out: training-test set
 - Average- variance
 - ROC curve
 - Resampling statistics

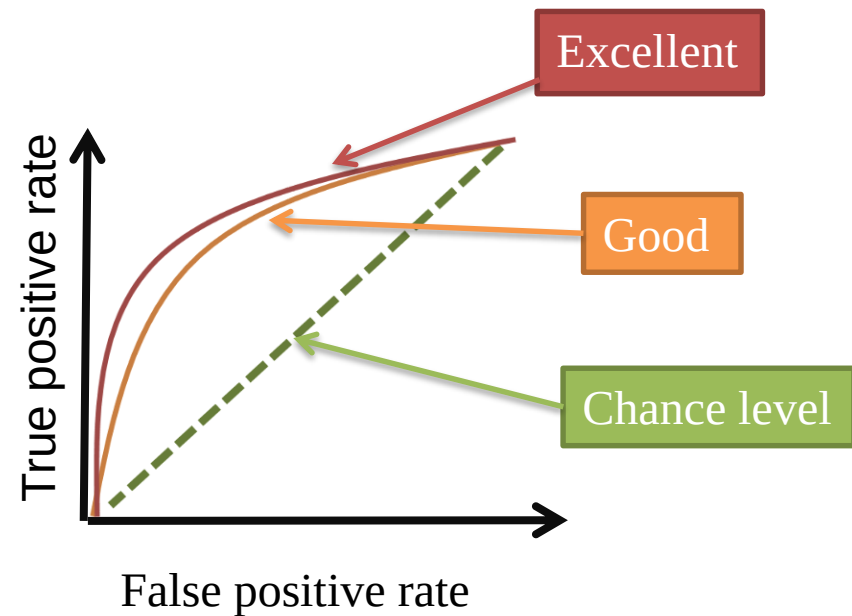
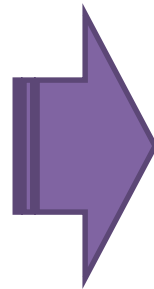
Leave-one-out



ROC curve

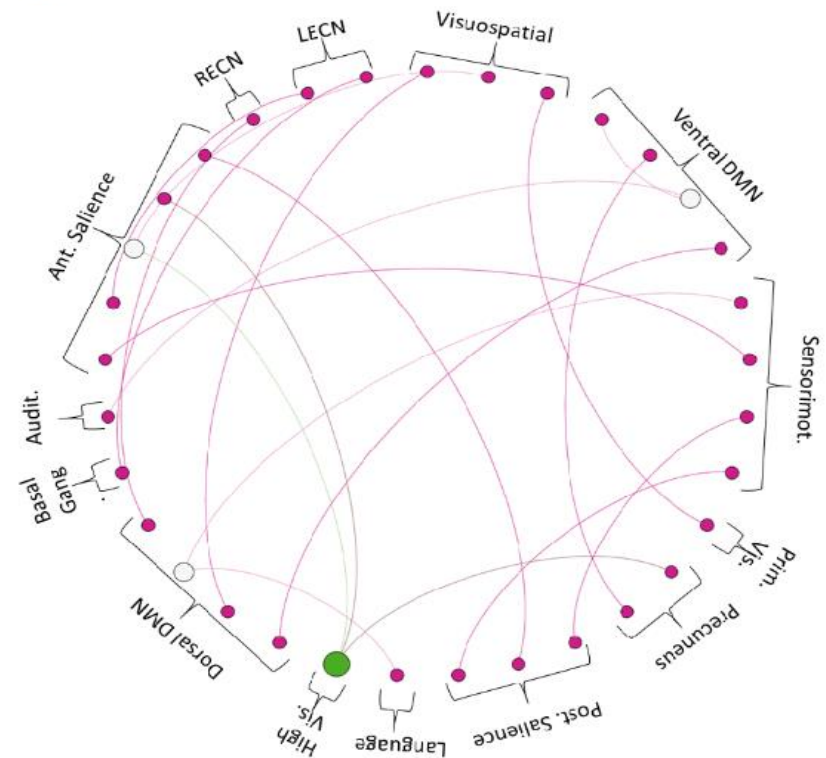
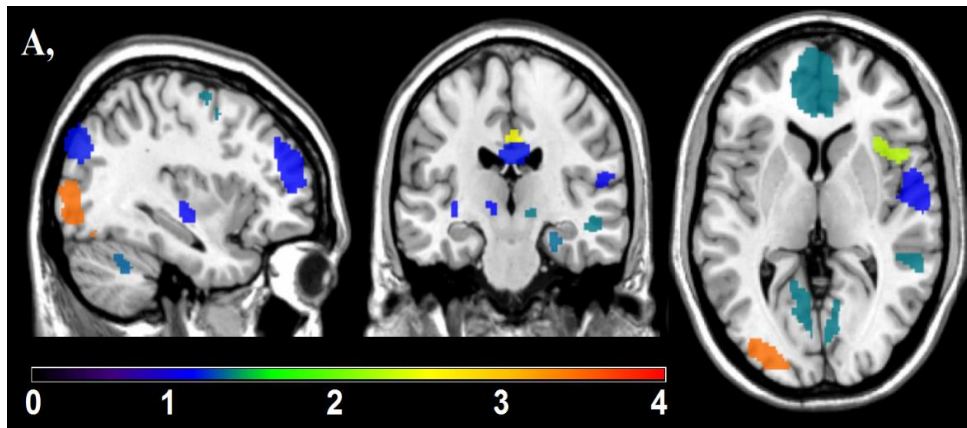


Hyperplane w is defined,
Move threshold bias
from min to max



Whole brain restin state connectivity classification

Discriminative network of ADHD
based on Lasso classification



Univariant-multivariate analysis in fMRI

Goal

- Is there any effect? Hypothesis testing
- What kind of effect?
- Localization of effect

Complexity of the multi-dimensional signal-processing:

- Separately, one dimension at a time:
 - Traditional: voxelwise, independent
 - Selecting of areas, groups of voxels (ROI: POI, VOI) and averaging
 - S/N may increase
 - correction for multiple univariate comparisons is less important
- Parallel multidimensional:
 - Spatial or spatial-temporal patterns:
 - Multi-voxel pattern analysis (MVPA)
 - Multivariate Decomposition: ICA, PICA etc.

Multi-voxel Pattern Analysis (MVPA) ... potentials and requirements

General Purpose:

- ROI based analysis: hypothesis testing
- Search-light: localization

Block design, sparse event-related design (or resting-state)

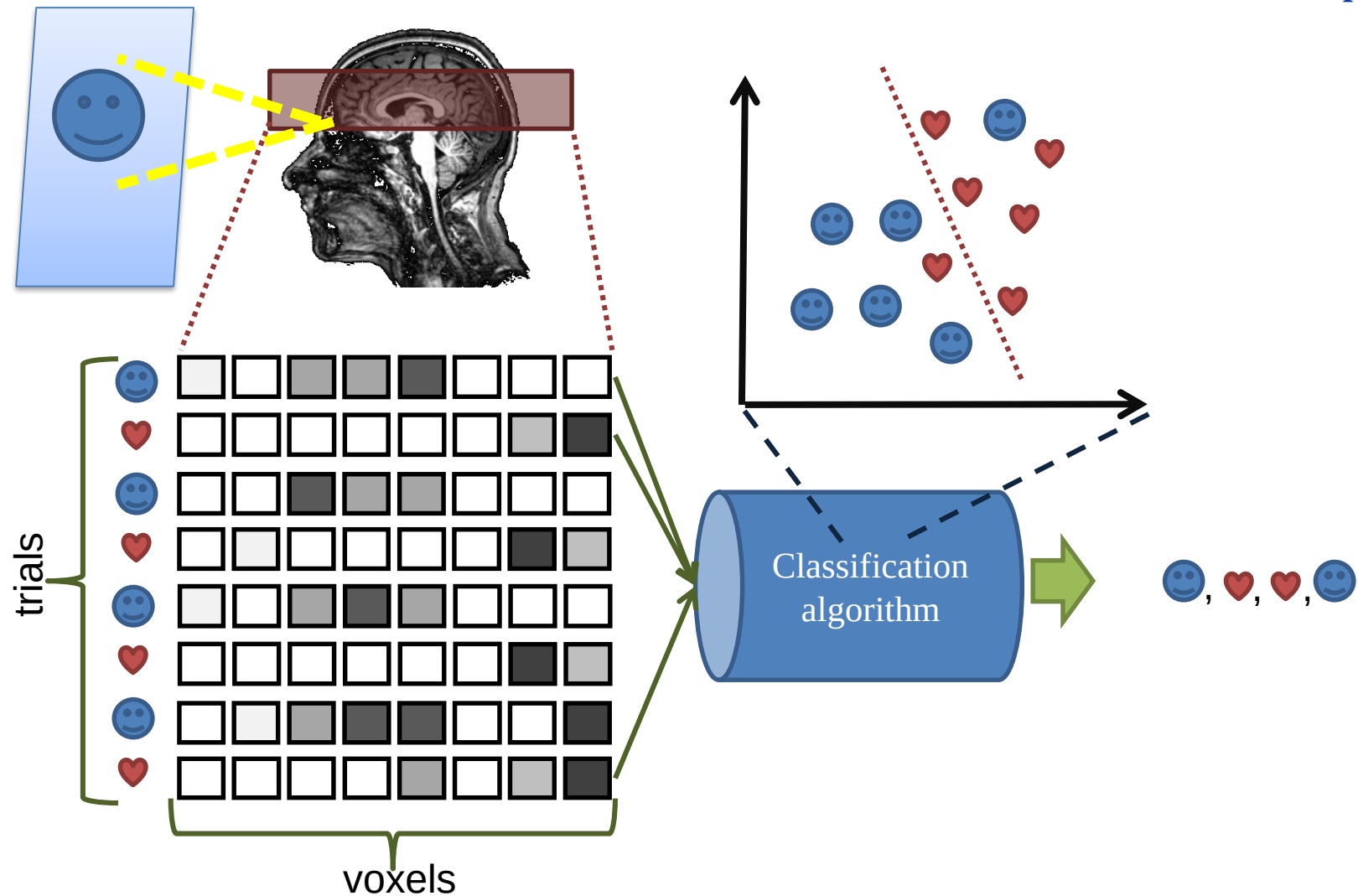
- Training & test based classifiers
 - single event based prediction

Fast event related (& block + sparse ER) design

- Parametric or non-parametric significance estimation of multi-dimensional **distance** (based on standard GLM results)

MVPA details

- Multivariant analysis: decoding („mind reading”)
- Classification of activity patterns:
 - Feature selection
 - Normalization
 - Choosing classification algorithm
 - Optimization-training
- Test, performance estimation
- Validation of efficiency
 - Parametric model
 - Bootstrap, resampling
- Interpretation of results

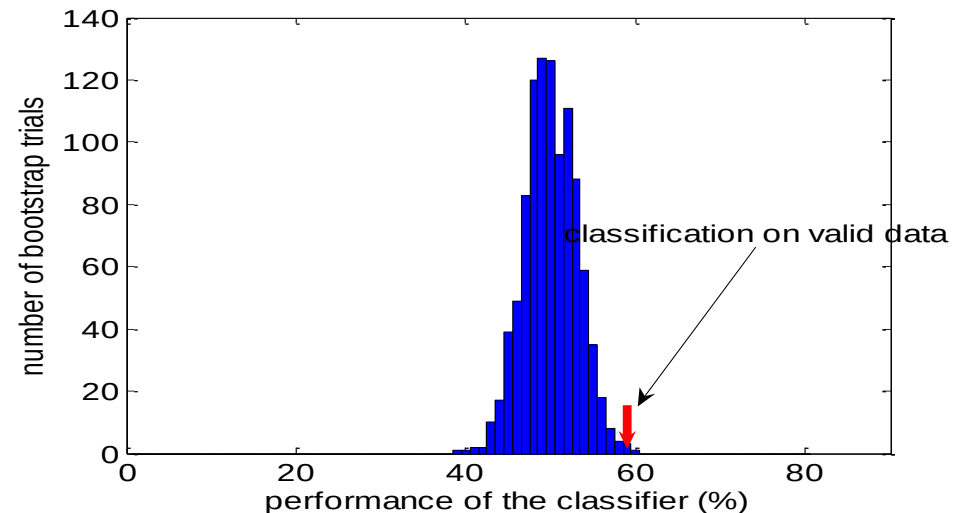
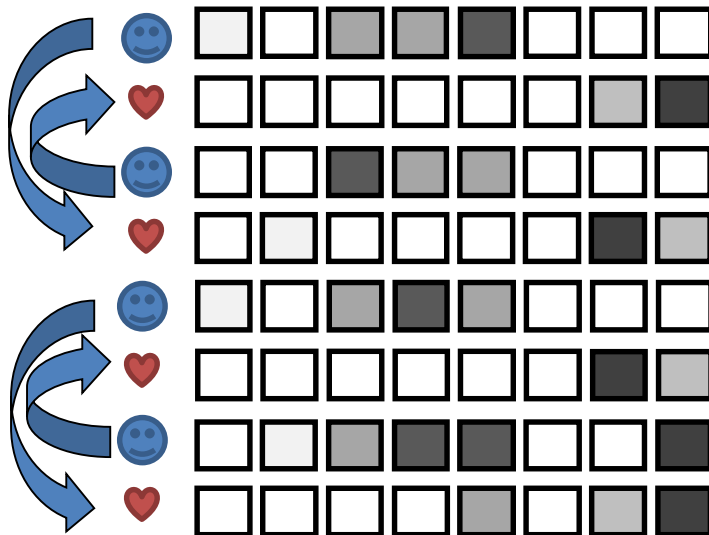


Feature selection

- Dimension (number of voxels) should be reduced
 - To exclude irrelevant and noisy voxels
 - High dimension and small sample size undermines the classification algorithm's
 - Performance
 - Generalization capacity
- Methods:
 - VOI
 - Exclusion of noisy voxels (e.g. (based on variance)
 - Voxelwise univariate statistics (ANOVA, t-test): ordering voxels
- Combinatorial test of MVPA on groups of voxel
 - Full combinatorial, Genetic algorithm etc.

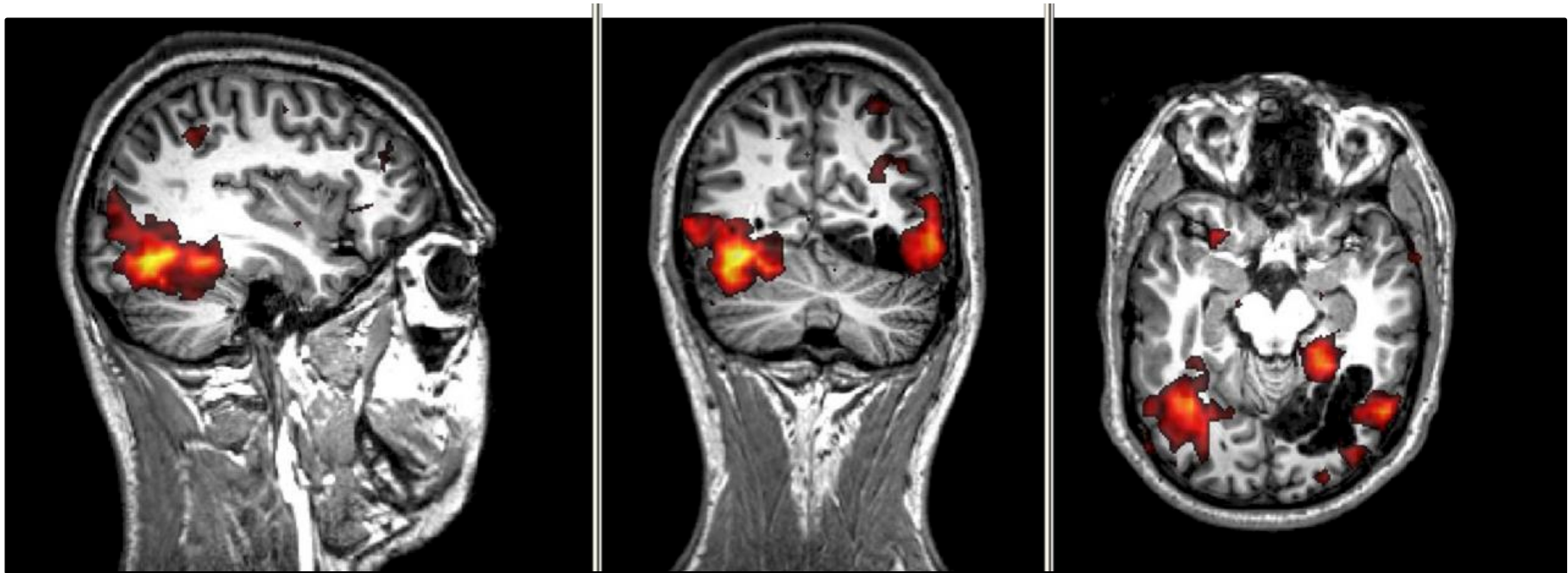
Validation: resampling

- Shuffling labels on training set
- Measuring performance
- Repetition (~1000) times

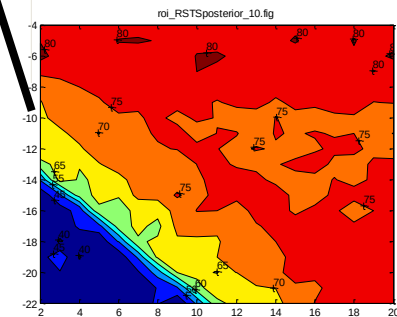
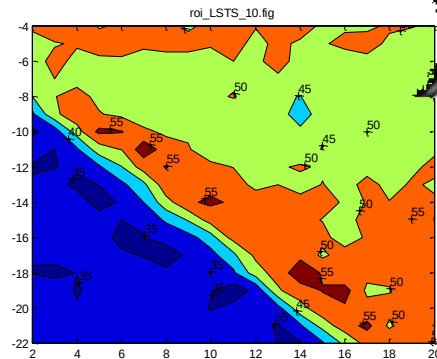
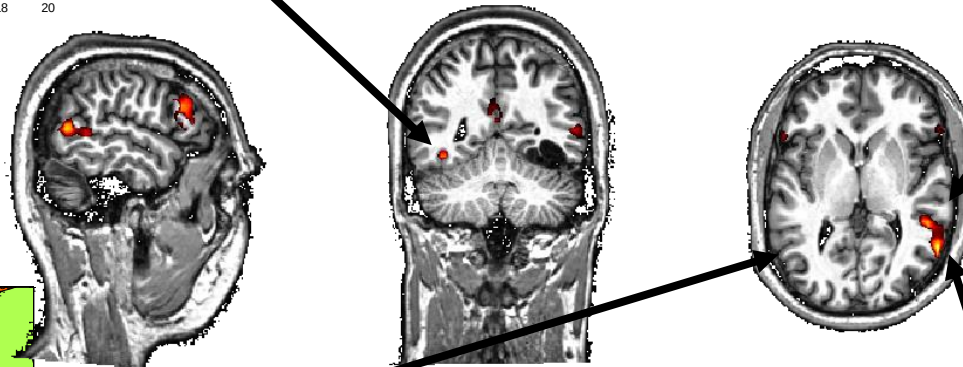
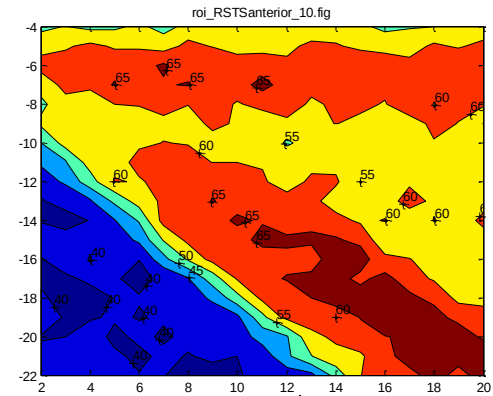
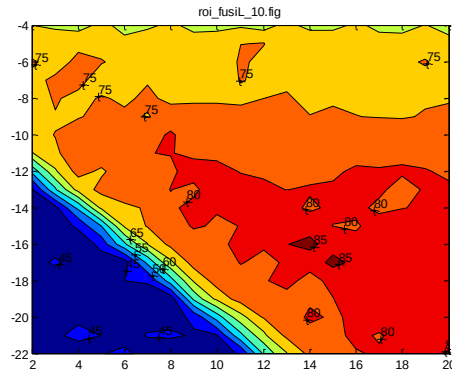


Search-light classification, linear discriminant analysis

- At each voxel 3X3 neighbourhood
- Leave-some trials out 10X
- Average performance: 90% at maxima



ROI based SVM: parameter optimization





**PETER PAZMANY
CATHOLIC UNIVERSITY**



**SEMMELWEIS
UNIVERSITY**



www.itk.ppke.hu

Development of Complex Curricula for Molecular Bionics and Infobionics Programs within a consortial* framework**

Consortium leader

PETER PAZMANY CATHOLIC UNIVERSITY

Consortium members

SEMMELWEIS UNIVERSITY, DIALOG CAMPUS PUBLISHER

The Project has been realised with the support of the European Union and has been co-financed by the European Social Fund ***

**Molekuláris bionika és Infobionika Szakok tananyagának komplex fejlesztése konzorciumi keretben

***A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség

ÚMFT infovonal: 06 40 638 638

nfu@nfu.gov.hu • www.nfu.hu

TÁMOP – 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0006



Biomedical imaging

(Orvosbiológiai képalkotás)

PHARMACOLOGICAL FMRI

(fMRI alkalmazása a gyógyszerkutatásban)

VIKTOR GÁL, ZOLTÁN VIDNYÁNSZKY

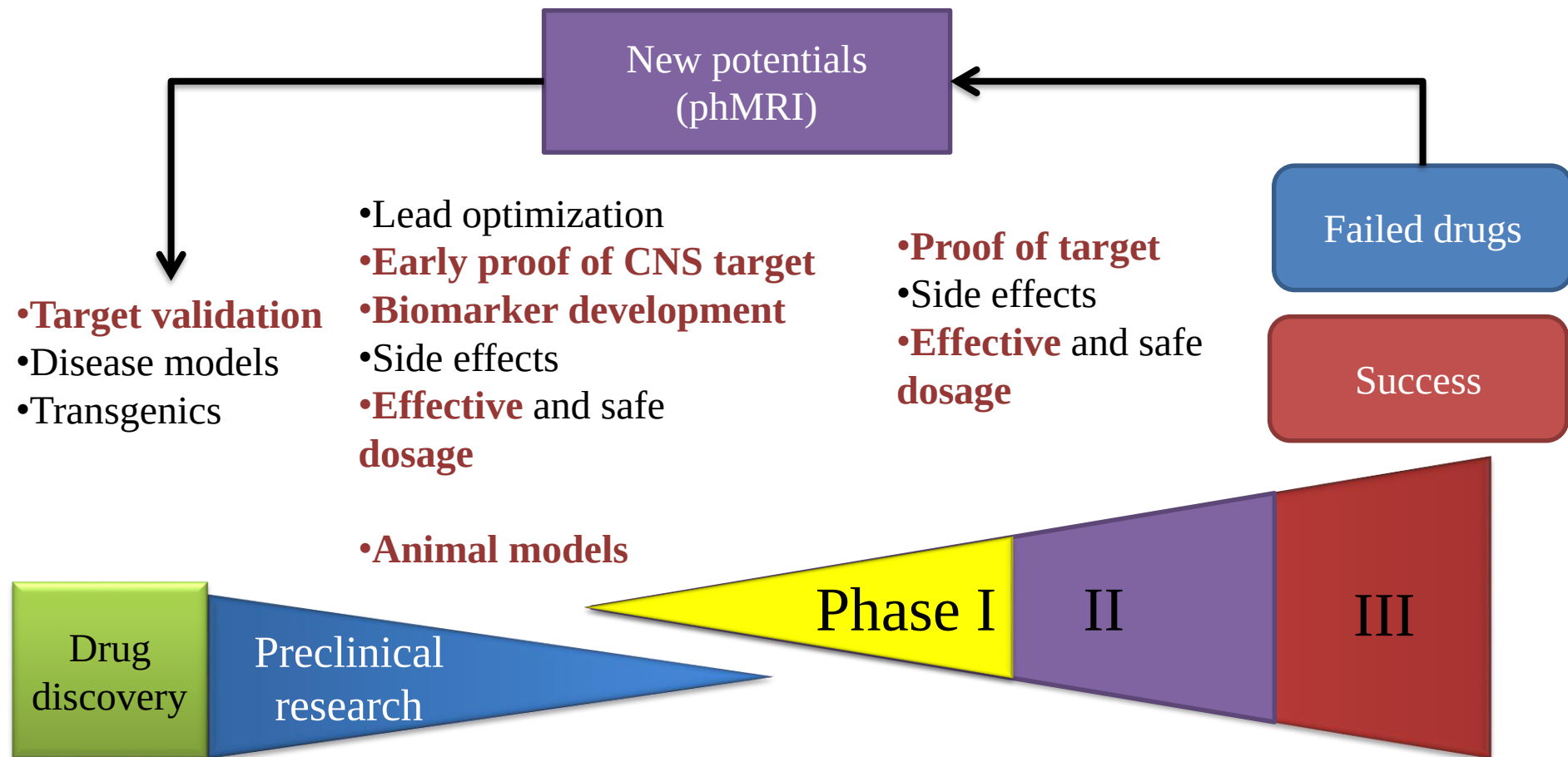
The clinical challenges in drug discovery

- Chronic diseases are increasing: Alzheimer's disease, psychiatric diseases, diabetes, atherosclerosis, arthritis, ...
 - Early onset
 - Slow progression
 - Poor prognosis
- Clinical trials extremely difficult and costly:
 - Long duration (> 3 years)
 - Many co-morbidities, huge group sizes (> 1'000 patients / arm)
 - Low chance of success (8% entering phase 1 will reach market)

Solution

- Search for early indicators (biomarkers)
 - stratify patient population
 - monitor therapy efficacy
- Imaging

Stages of CNS drug discovery, candidate role of phMRI



Role of Neuroimaging in drug discovery and development

Four interrelated categories:

- Neuroreceptor mapping
 - PET tracers
 - SPECT tracers
- Structural imaging to examine morphological changes and their consequences.
- Metabolic mapping
 - ^{18}F FDG
 - magnetic resonance spectroscopy
- Functional mapping (fMRI and FDG PET) to examine disease-drug interactions

Role of human and animal fMRI in drug discovery

fMRI is of most value at two distinct stages in the process of drug discovery:

- neuroscientific investigation of mechanisms of drug action
- providing quantitative markers of drug action, or endpoints, in candidate compounds for the clinic

fMRI also provides a means of comparing the potential mechanisms of drug action, at the systems level, between the animal models and humans, as the compound is transferred from animals to humans. This approach offers two benefits:

- the potential for verification of the similarity between the animal model and the human and hence the value of the animal model in future testing.
- the potential for reduction of animal use for investigating mechanisms of drug action and their replacement with comparatively small cohorts of human volunteers.

Applications of phMRI

- Measuring
 - Pharmacodynamic response
 - Pharmacokinetic characteristics
- Patient categorization
 - Stratification, subgroup definition
- Target identification:
 - proof of mechanism
- Early phase outcome study
- Alternative/surrogate marker of outcome

Advantages of phMRI

- **High information content**
 - novel information
 - faster than conventional analyses
- **Multi-modal**
 - from anatomy to function and molecular information
- **Non-invasive**
 - minimal interference with physiology
 - repeated assessments, intrinsic controls, chronic treatment studies
 - increased statistical power
 - reduced group sizes
- **Bridging the gap: translational research**
 - mouse to man
 - identical readouts in pre-clinical and clinical studies

Biomarkers

Definition: A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes or pharmacologic response to a therapeutic intervention

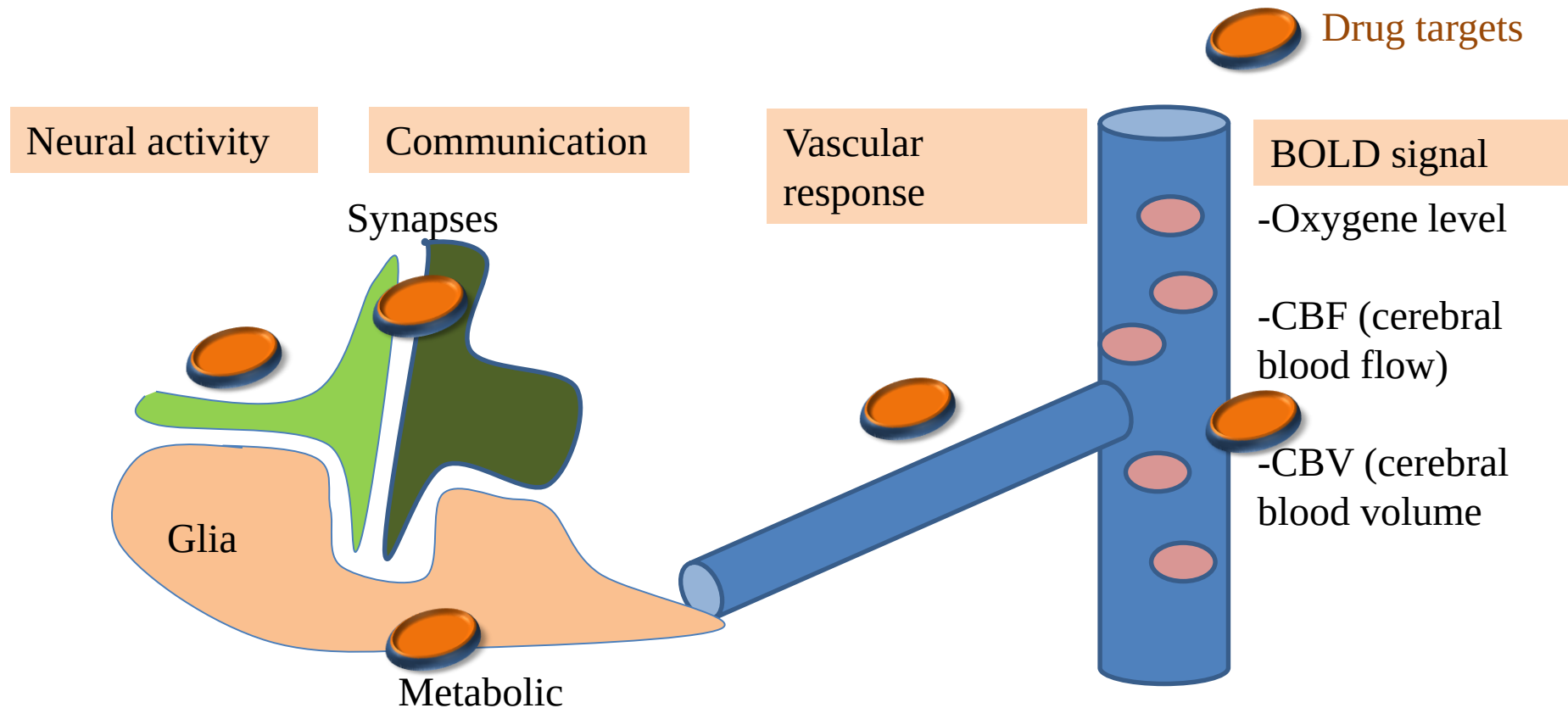
(Lesko & Atkinson, Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001)

Biomarkers and the Pharmaceutical Industry

Imaging biomarkers enable:

- characterization of patient populations
- quantification of the extent to which new drugs reach intended targets,
- alter proposed pathophysiological mechanisms,
- achieve clinical outcomes as well as predict drug response.

- Is the drug affecting neuronal activity or just the haemodynamic response?
- FMRI for investigating regional neurovascular coupling mechanisms through pharmacological challenges



Modelling drug-induced responses

➤ **BOLD/CBF changes in baseline activity**

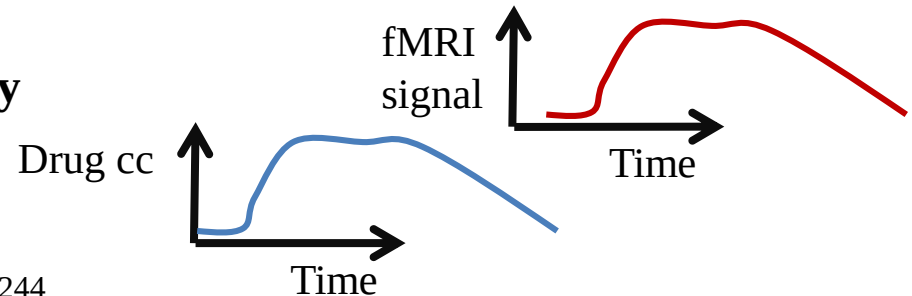
No repetitive specific sensory stimulus (Single evoked activity)

Cocaine: Breiter HC, et al, *Neuron*, 1997; 19:591-611

Nicotine: Bloom AS, et al, *Human Brain Mapping*, 1999; 8:235-244

Methamphetamine Völlm et al. *Neuropsychopharmacology* 2004, **29**, 1715–1722

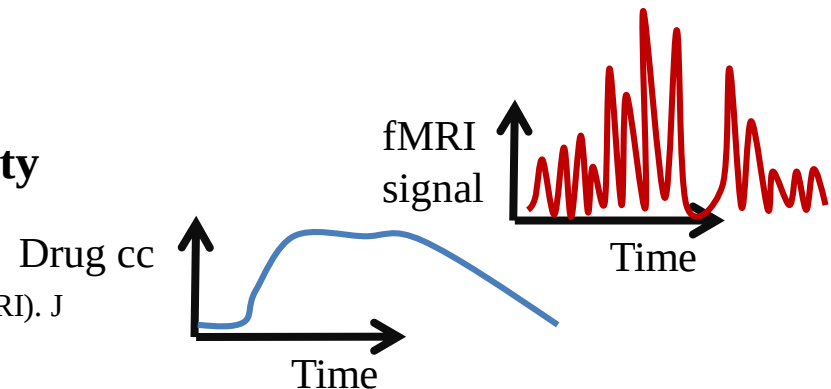
MDMA: Brevard et al. / *Magnetic Resonance Imaging* **24** (2006) 707– 714



➤ **Modulation of stimulus induced activity**

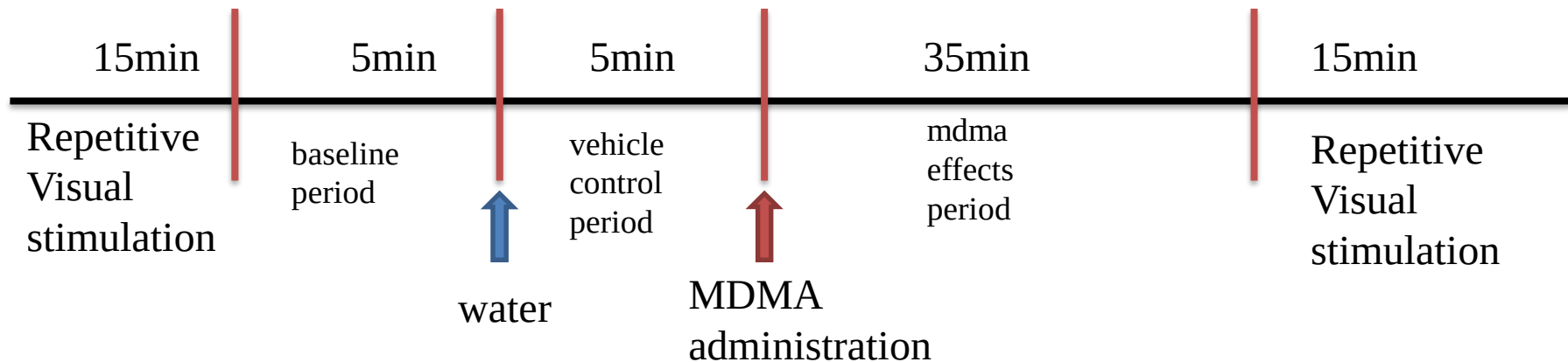
More treatment/disease specific

Remifentanyl: Tracey I (2001). Prospects for human pharmacological functional magnetic resonance imaging (phMRI). *J Clin Pharmacol* 41: 21S–28S.



Drug-induced responses: example

Effects of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) on monkey brain Brevard et al. / Magnetic Resonance Imaging 24 (2006) 707– 714



Drug-induced responses: example

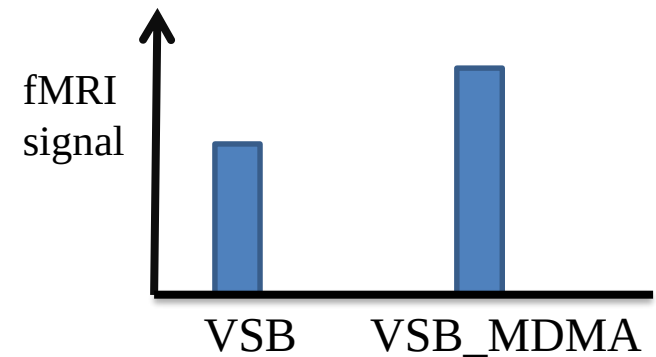
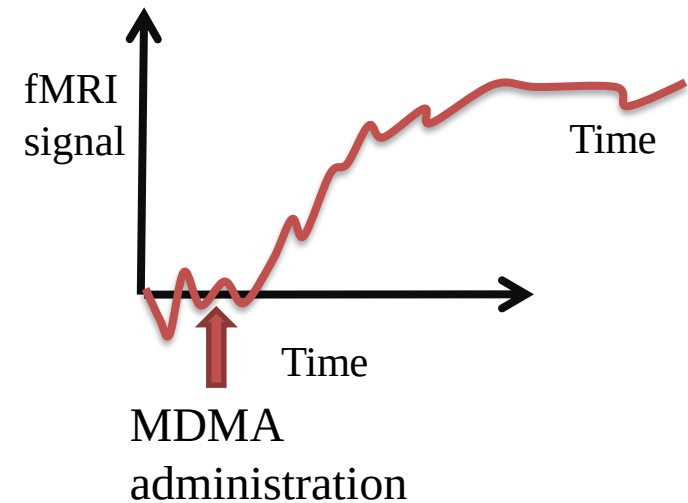
BOLD changes in baseline activity

Raphe nucleus, hypothalamus, hippocampus, amygdala, striatal and visual areas followed the same tonic activation pattern

Modulation of stimulus induced activity

VSB: average amplitude of BOLD response to visual stimulation, before MDMA

VSB_MDMA: average amplitude of BOLD response to visual stimulation (after MDMA administration)



Classification of patients: defining subgroups in range disorders

- Intermediate phenotype of schizophrenia : (Mac Donald et al am J Psychiatry, 2005)
- Expectancy AX Context Processing Task

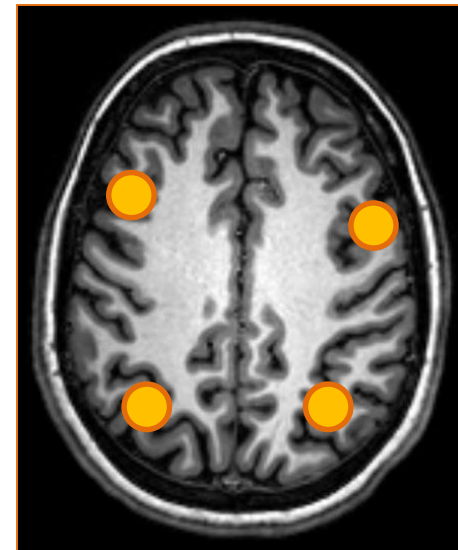
Schizophrenia
patients



Nonschizophrenia
psychosis patients

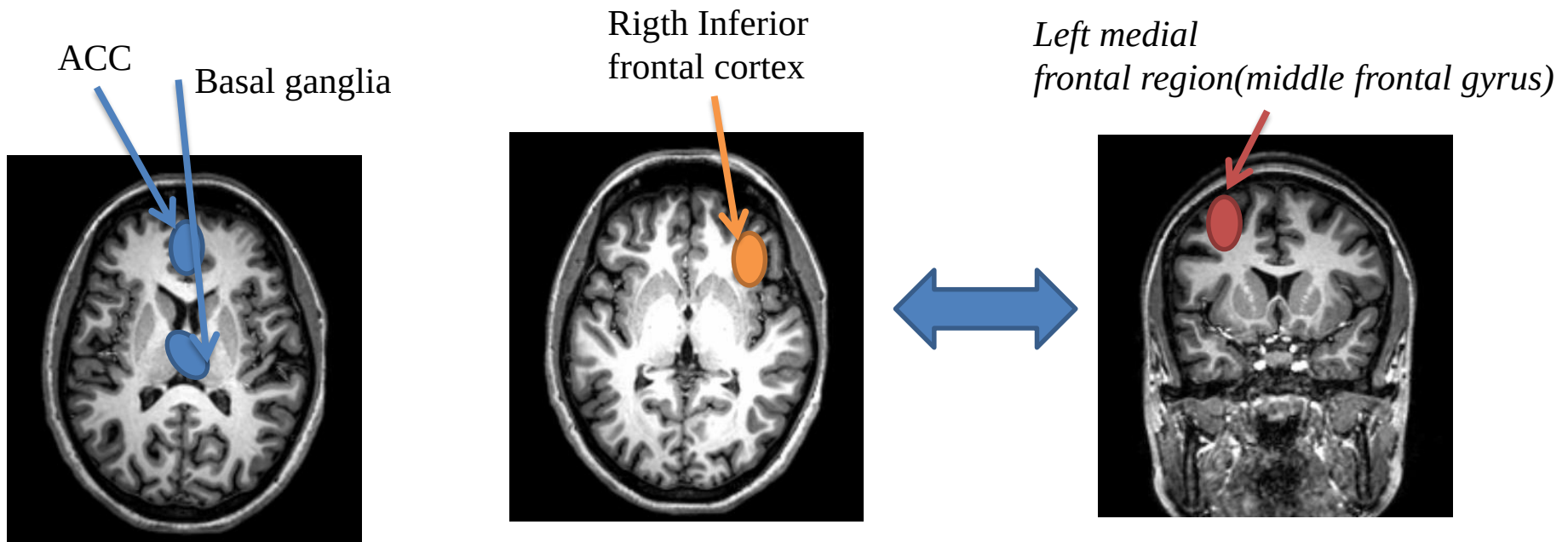


Healthy subjects

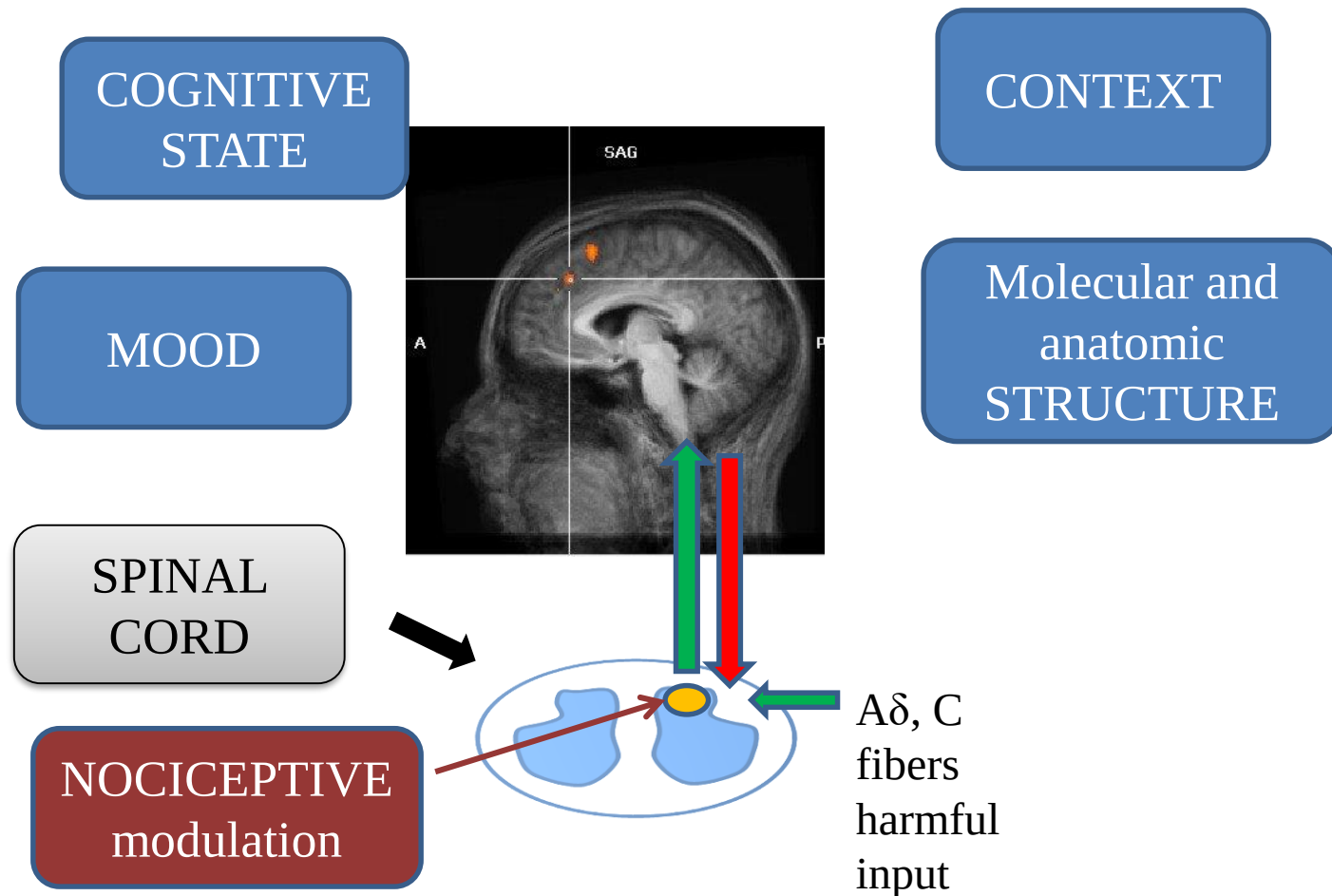


Early phase outcome measure: proof of concept (target)

- Stroop task brain activation: basal ganglia, ACC, inferior frontal cortex (with right hemisphere dominance)
- Abnormal brain activation (left dominance over right hemisphere in the frontal cortex) in MS patients transiently normalizes after *rivastigmine* administration



Factors influencing pain experience



Perceived pain intensity depends on:

Pain is highly subjective experience as illustrated by the definition given from the International Association for the Study of Pain (Merksey and Bogduk, 1994)

“an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”

Neuropathic Pain: *caused by damage to or malfunction of the nervous system (no impending tissue damage in the background)*

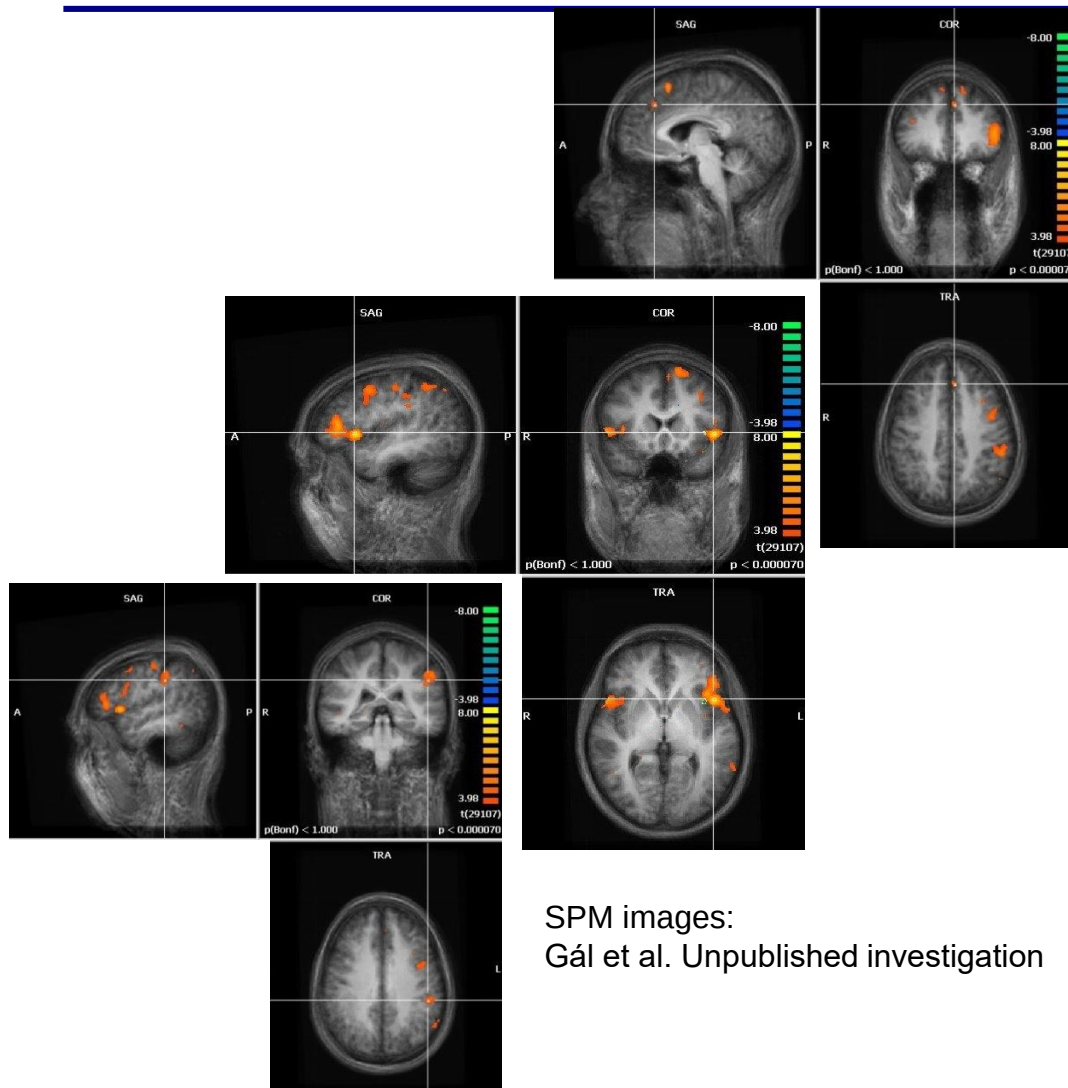
Chronic Pain: *pain that persists for more than three months*

- one of largest medical health problems in the developed world, affecting ~ 20% of the adult population, particularly women and the elderly (*Breivik et al., 2006*).
- to improve the ability to diagnose chronic pain and develop new treatments we need robust and objective “readouts” of the pain experience.

fMRI biomarker for chronic pain

should provide an opportunity to:

- assess and correlate pain signals at varying times in either pre-intervention or post-intervention settings.
- generate a unique brain processing “fingerprint” in response to a specific task or stimulus
- correlate behavioral pain scores with most important and relevant brain regions
- generate more specific and relevant definition of pain in early clinical studies (Phase I and II); smaller studies could assess most promising endpoints



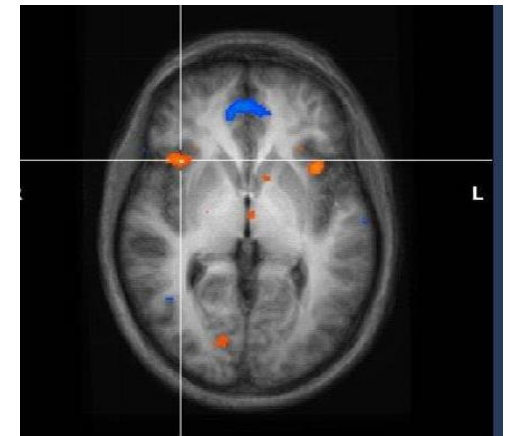
Pain matrix main components:

- Thalamus
- S1/S2
- Insula (several divisions)
- ACC (several divisions)
- Prefrontal

Modulation of the pain system via Remifentanyl

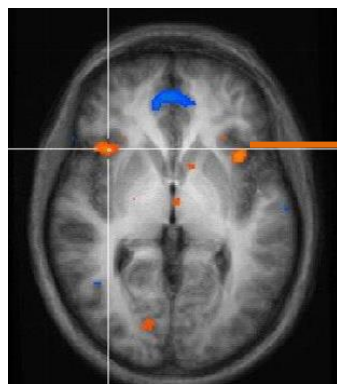
- Modulation of the pain system
 - Subjective pain experience controlled by „objective” FMRI vs.
 - Identifying regions associated with analgesia
 - Novel therapeutic strategies
- FMRI dose-response relationship
 - Finding effective dosage
- Phasic thermal pain
- Remifentanyl (peripheral and CNS pain killer) 0, 0.5, 1.0, 2.0 ng/ml
 - computer controlled infusion

Tracey I (2001). Prospects for human pharmacological functional magnetic resonance imaging (phMRI). J Clin Pharmacol 41: 21S–28S.

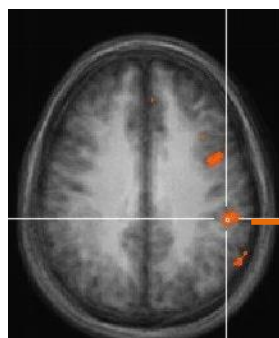


Remifentanyl

Dose dependent suppression of pain related activity within the pain matrix



Insula

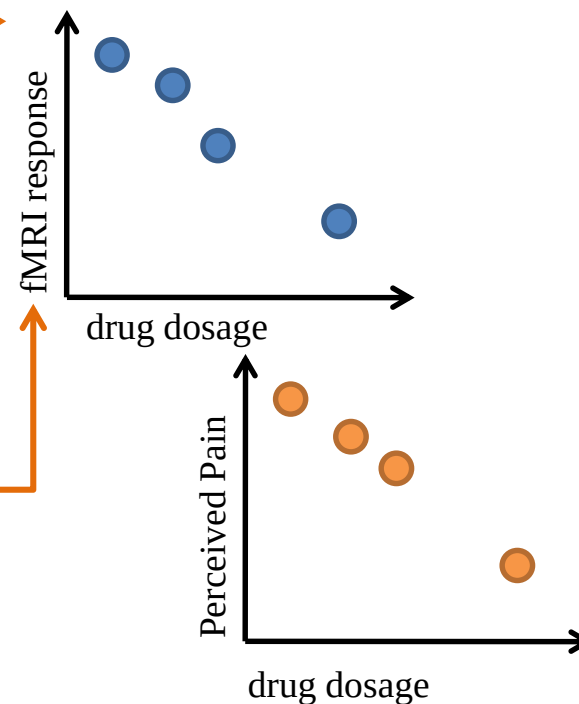


SII



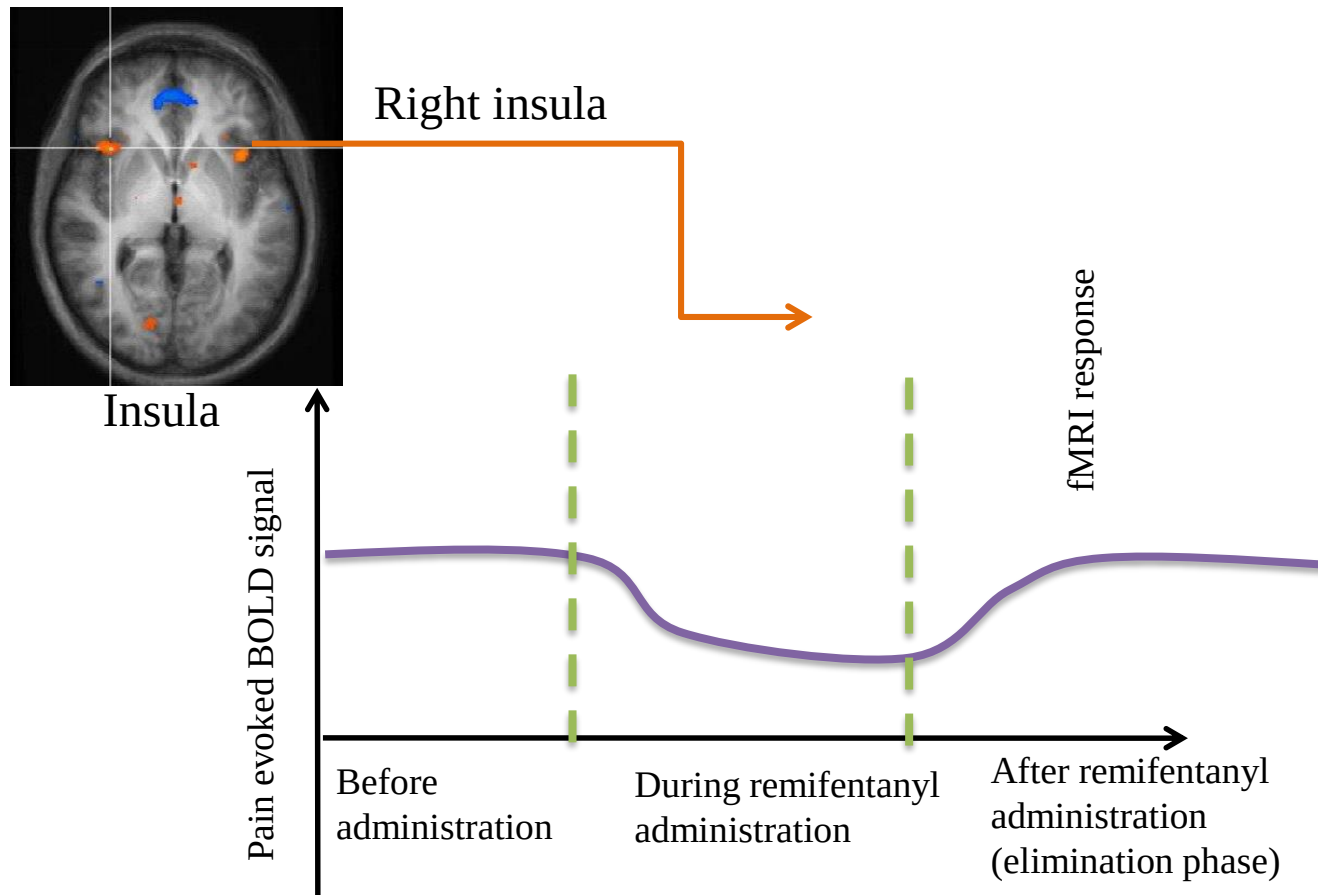
Anterior cingulate
cortex

SPM images:
Gál et al. Unpublished investigation



Dynamic modulation of pain matrix activity

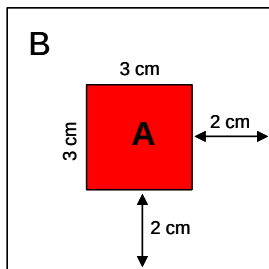
SPM images: Gál et al. Unpublished investigation:



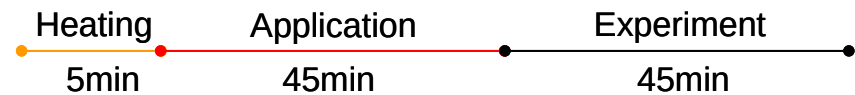
(Wise et al., 2003
Neuropsychopharmacology **29**,
626-635.)

Chronic pain model: Central sensitisation by topical capsaicin treatment (Petersen and Rowbotham, 1999, Zambreau et al. Pain 2005)

-Topical application of capsaicin, a vanilloid receptor agonist, which elicits ongoing discharge in C-nociceptors and induces an area of hyperalgesia.

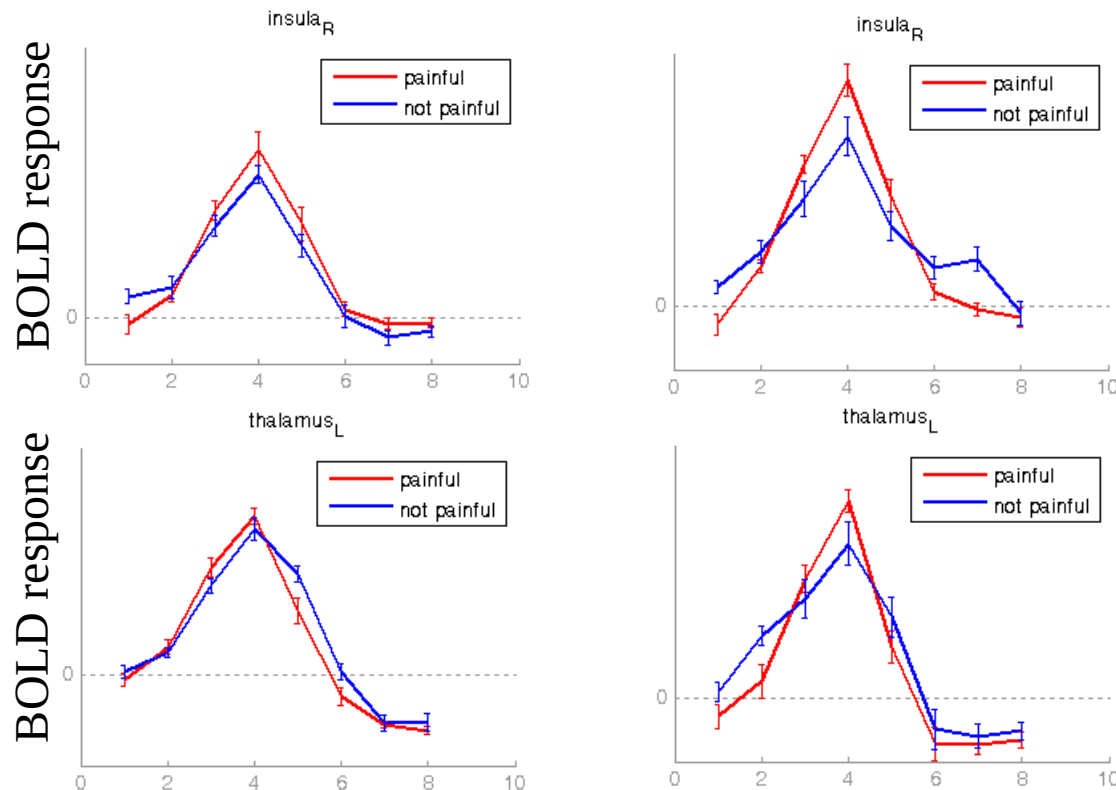


Computer controlled MR-compatible mechanical stimulus presentation equipment



Conditions	Capsaicin treatment	Treated area	Stimulation	Model of sensitization
1	Yes/ Hyperalgesia	A	A	Peripheral sensitization
2	No/ Control	-	A	Control
3	Yes/ Hyperalgesia	A	B	Central sensitization
4	No/ Control	-	B	Control

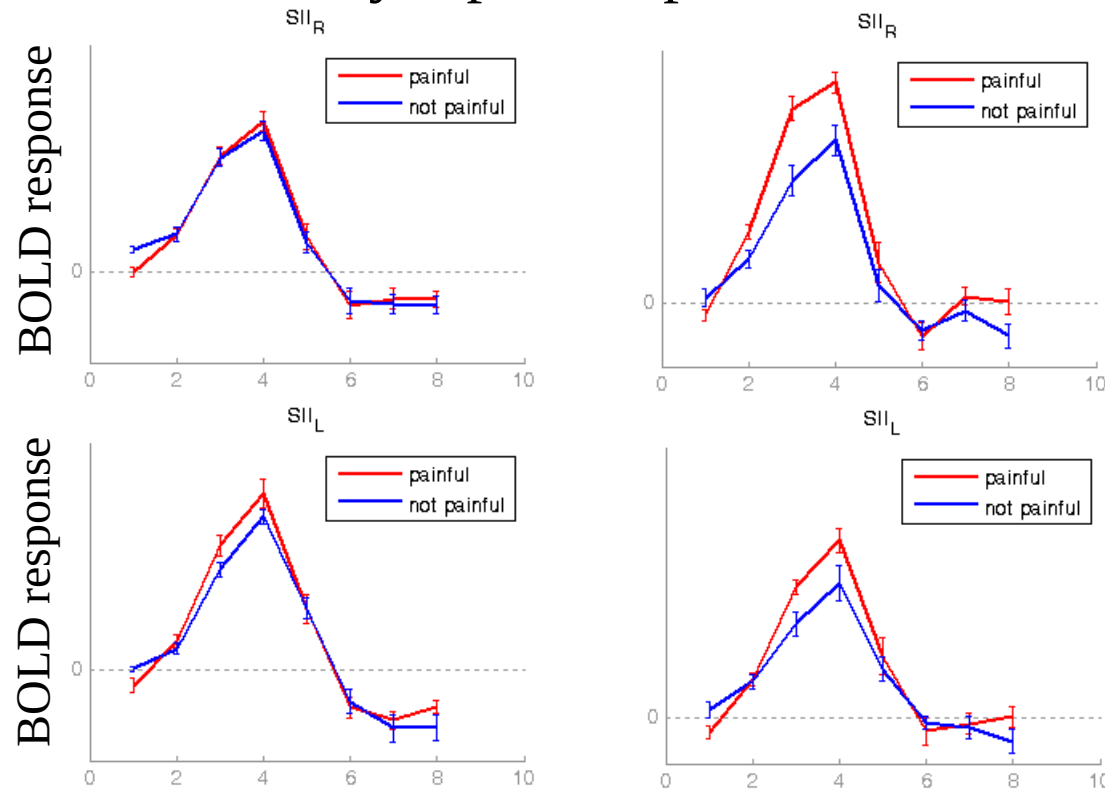
Central sensitisation by topical capsaicin treatment



Gál et al.
Unpublished
investigation

Effects of central sensitization: thalamus, insula anterior, – BOLD responses in the different brain areas in the conditions of untreated (left column) and central sensitization (right column) when subjects categorized painful and non-painful stimuli

Central sensitisation by topical capsaicin treatment



Gál et al.
Unpublished
investigation

Effects of central sensitization: S2 cortex (left, right) – BOLD responses in the different brain areas in the conditions of untreated (left column) and central sensitization (right column) when subjects categorized painful and non-painful stimuli

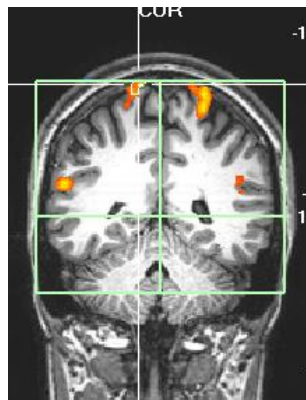
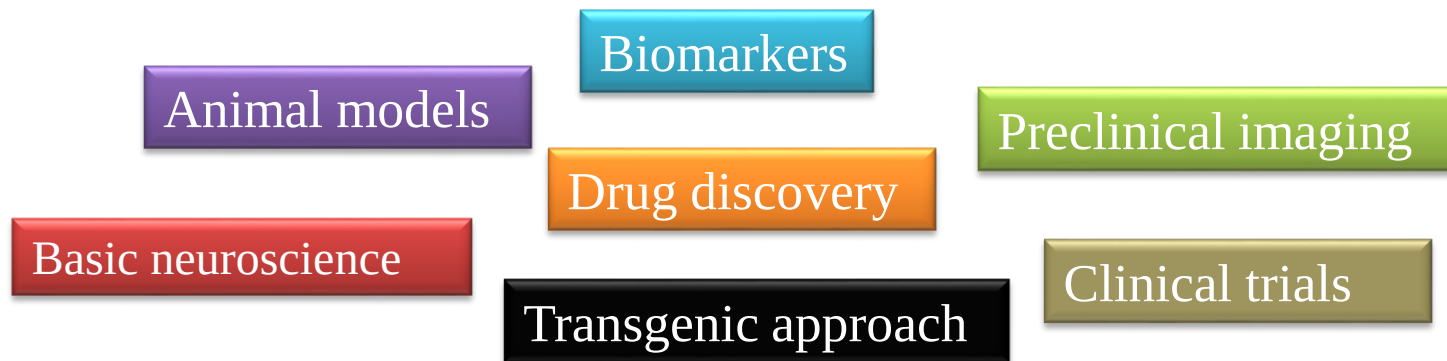
Animal fMRI

Comparing to human fMRI:

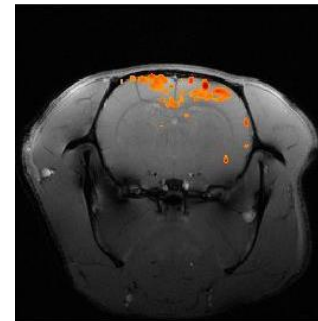
- Larger number of samples
- Testing of potentially noxious/lethal/less known
 - Intervention
 - stimulation (e.g. intracranial microstimulation)
 - chemical agents
 - genetic manipulations
- Translation of small animal models to human models)
 - May validate other drug development methods



Bridging the gap: fMRI in translational studies



Better
match than
behaviour?



Animal pharmacological MRI: issues

➤ Is it predictive:

Do we learn anything about drugs in the human situation?

- Major differences in receptors, circuits and function
- Experiments normally carried out on anesthetized animals

➤ Is it cost and time efficient:

How does it compare to conventional methods?

➤ Is it relevant:

What can we learn about new compounds?

- Difficulties at detecting tonic activation via BOLD methods
- Limited stimulus delivery and behavioral response

➤ Is it ethical:

May animals be "used" for research?



Ultra High field MRI

Typical strengths: 4.5T, 7T, 9.4 T

Bruker, Varian

➤ Pros:

- high SNR
- Higher chemical shift (also disadvantage)
- 100 μ m or lower spatial resolution
- T1 higher
- Shorter imaging sessions (due to high SNR)
 - High susceptibility effects (even 15% signal change in BOLD), lower stimuli repetition required
 - Spin echo also gives BOLD contrast!

➤ Cons

- High susceptibility effects
- Poor field homogeneity
- Variable signal loss
- Higher TR for T1



Resolution

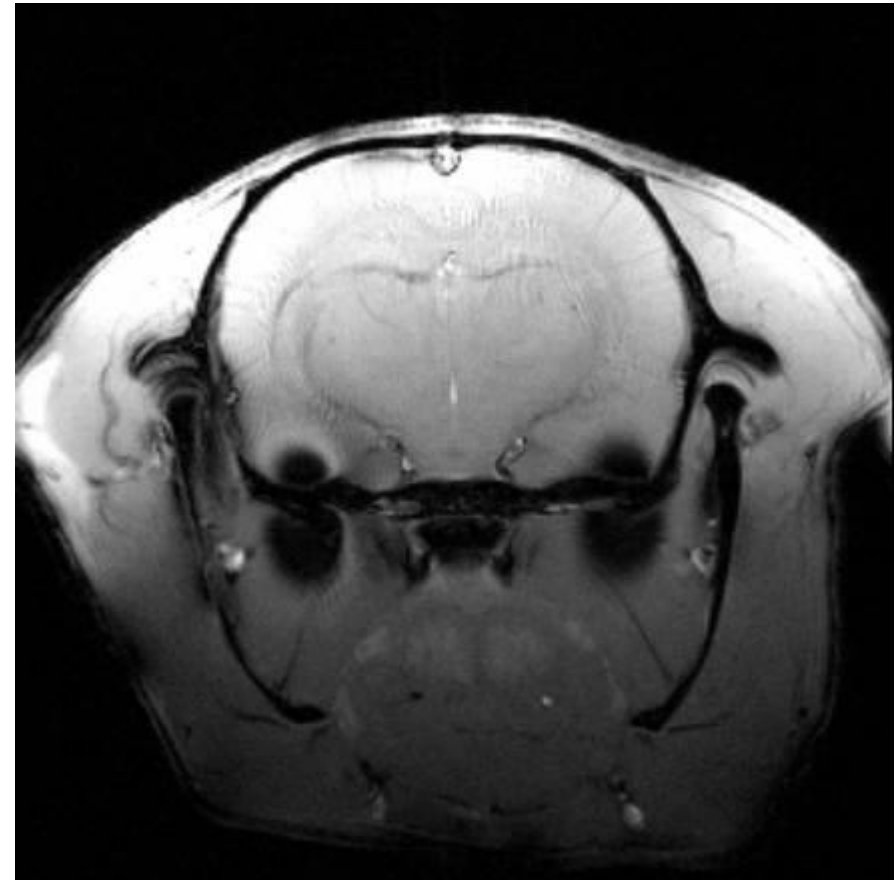
➤ Spatial

Typical

- 0.1x0.1x0.3mm , 4-6 slices, 5min
- 0.015x0.015x0.3mm , 20 slices, 1 day
- Cytoarchitecture can be visualized

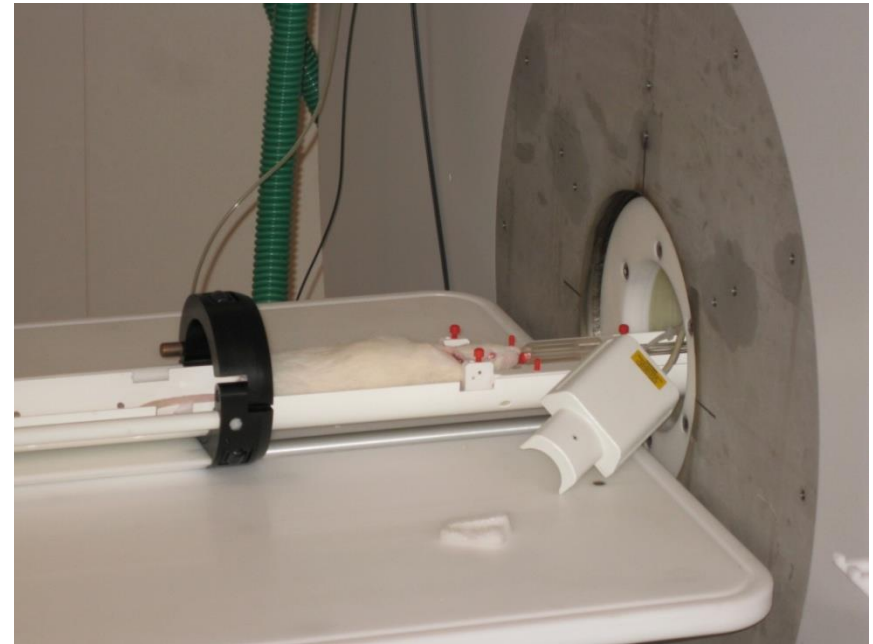
➤ Time

- Normally acquisition of a volume is not faster than at lower fields, but:
- even single events (stimulus) can be detected by gradient or spin echo EPI
- percent signal change can be 10 times higher than at 3T
- Spectroscopy is accelerated substantially



Preparation

- Intubation
- Catheterization (through the tail vein)
- Placement of the monitors:
 - ECG heart rate
 - Respiration (piezo-electric transducer)
 - Rectal temperature probe
- Mechanical stabilization
 - acrylic stereotactic head holder (incisor bar and blunt earplugs,)
- Insertion of heating tube



Immobilization

Training

Mechanical restraining

Anesthesia:

- α -chloralose
- Propofol
- Medetomidine
- Isoflurane

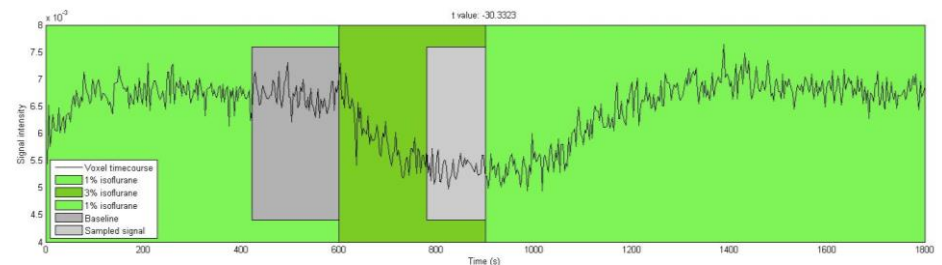
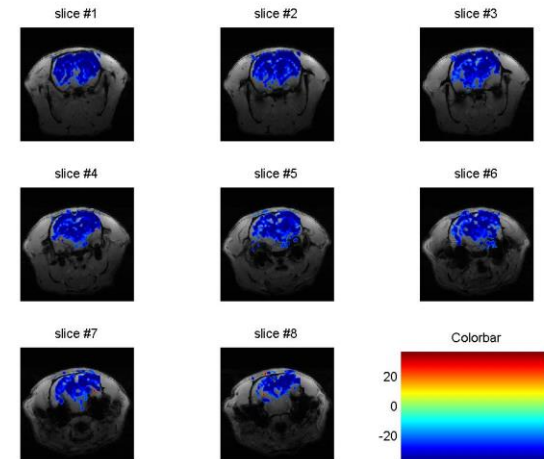
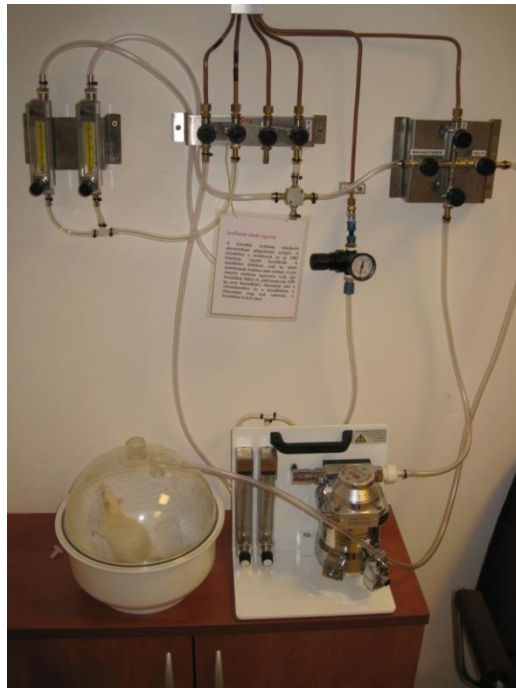
Paralysis

- mivacurium (curarization)
 - Enable awake, conscious experiments
 - Serious ethical issues



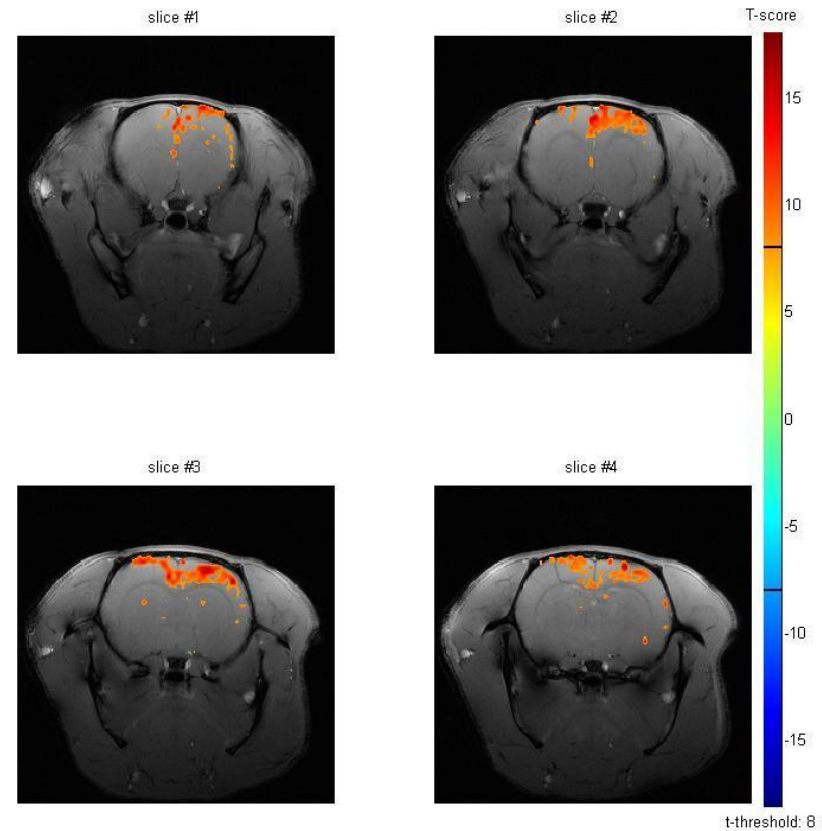
Direct effect of anesthesia on BOLD signal

Elevating isofluran concentration decreases baseline level



Paw stimulation (electrical)

- One of the most frequently used sensory stimulation in small animal fMRI
- Needle electrodes are inserted under the skin/fixed around fingers
- Basic research in somatosensory system
- Indirect effect of drugs, anesthesia on the sensory system (deprivation)
- Scanning parameter optimization



SPM images:
Gál et al. Unpublished investigation

Normalization of small animal brains

Why normalize?

- Multiple subject experiments
- To report anatomical localization of fMRI effects
- Coregister with other modalities (MRI, autoradiography)

How normalize/coregister?

- 3D digital atlases (Schweinhardt et al., 2003 Schwarz et al., Neuroimage 2006) derived from
 - Rat: Paxinos and Watson, 2005
 - Mouse Paxinos and Franklin, 2001;
- Automation of coregistration
 - Tissue probability maps, brain templates coregistered with known atlases
 - In-house brain templates
 - Via finding anatomical landmarks

MRI Contrast agents

Animal MRI has the advantage to use potentially noxious contrast agents more freely than in human studies. Types of contrast materials used in clinical practice:

➤ Oral

➤ Intravascular

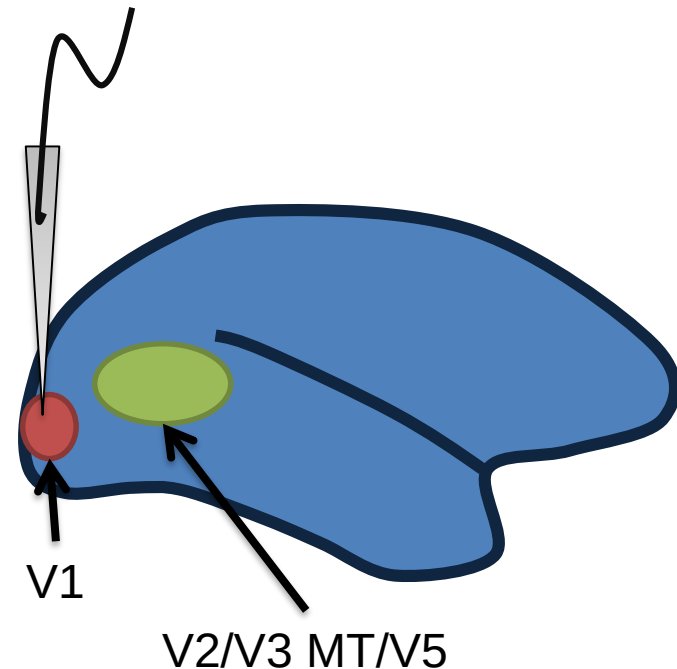
- Gadolinium (and complexes): Paramagnetic
- Manganese (and complexes): Paramagnetic
- Iron oxide: Superparamagnetic
 - SPIO : Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO) and UltraSPIO
 - Reduces T2 and T2*
 - Intravascular time: depending on particles size and coating
 - With long iv time they can be used as fMRI contrast agent (next slide)

Potential Functional MRI Contrast agents

- Indicators of change in local blood flow
 - MION-47, USPIO with long blood half-life
- Indicators for Ca^{2+} and other metal ions
 - BAPTA-based Gd^{3+} complex
 - Mn^{2+} as Ca^{2+} mimetic
- pH indicators
 - Phosphonated Gd^{3+} complex, Endogenous amide protons
- Probes for metabolic activity
 - Exogenous hemoglobin
- Genetically controlled contrast agents
 - Ferritin
 - Transferrin (Tf)- conjugated SPIOs
 - Artificial lysine-rich protein

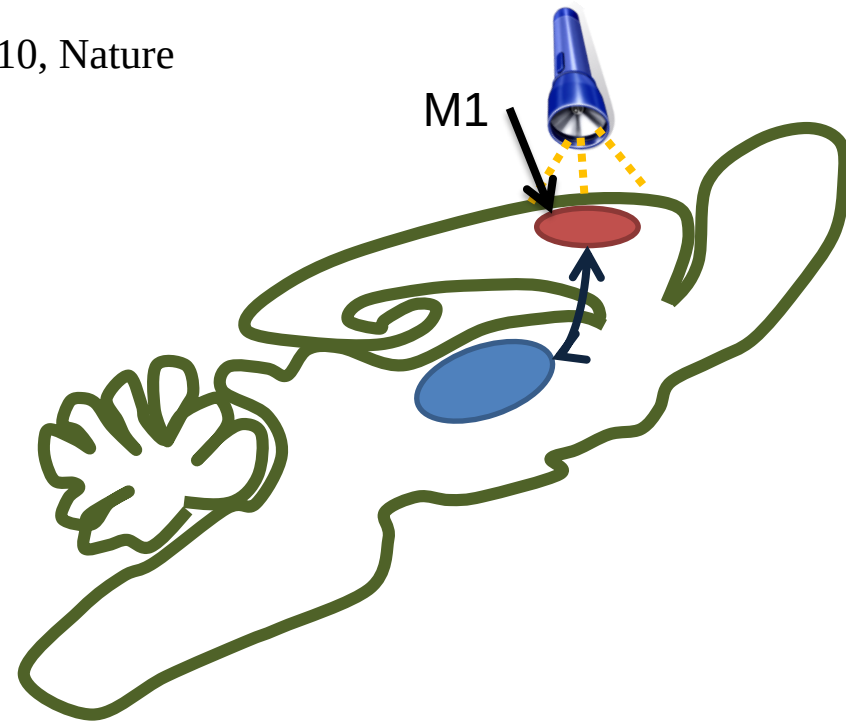
Electrical microstimulation and fMRI

- Local and remote connections of a specific (stimulated) site can be mapped
- Method can detect selective modulatory effects of pharmacological agents on specific connections
- Methodological challenge: MR compatible electrode, MR signal is contaminated by electrical stimulation
- Pioneering work of Logothetis Lab: monkey V1 microstimulation (Tolias et al 2005, Neuron)
 - Significant BOLD signal change in V1, and extrastriate visual areas



Optogenetic fMRI Lee et al 2010, Nature

- Electrical stimulation is not selective:
 - Afferents and efferents, passing axons
 - Inhibitory and excitatory neurons are also activated
- Injection of viral vector (AAV5-CaMKIIa::ChR2(H134R)-EYFP)
 - into primary motor cortex
 - expression of channelrhodopsin (ChR2)
 - only in Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKIIa)-expressing **principal cortical neurons**, (not in GABAergic or glial cells)
 - Activation/measurement 10 days after viral injection
- Optical (laser diode) stimulation of motor cortex resulted in BOLD response shown in the site of stimulation and in relevant thalamic nuclei



Summary

Examples demonstrate promising capabilities of phMRI in:

- Measuring Pharmaco-dynamic response and pharmaco-kinetic characteristics
- Patient categorization, target identification:
- Early phase outcome or surrogate biomarker of outcome

via BOLD/CBF changes in baseline activity or modulation of stimulus induced activity

Animal fMRI broaden the potential of phMRI enabling:

- Larger number of samples
- Testing of potentially noxious/lethal/less known chemical agents (drugs), intervention, stimulation (e.g. intracranial microstimulation) and genetic manipulations
- Translation of small animal models to human models (bridging the gap)
 - May validate other drug development methods