

Функциональная магнитно-резонансная томография

Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Начиная с 90-х гг. XX в., функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) является одной из ведущих методик картирования функциональных зон головного мозга в виду своей неинвазивности, отсутствия лучевой нагрузки и относительно широкой распространенности. Суть данной методики заключается в измерении гемодинамических изменений в ответ на нейрональную активность (BOLD-эффект). Для успеха фМРТ-эксперимента необходимо: наличие соответствующего технического обеспечения (высокопольный МР-томограф, специальное оборудование для выполнения заданий), разработка оптимального дизайна исследования, постобработка полученных данных. В настоящее время методика применяется не только в научных целях, но и в практической медицине. Однако нужно всегда помнить о некоторых ограничениях и противопоказаниях, особенно при проведении фМРТ у пациентов с различной патологией. Для правильного планирования исследования и интерпретации его результатов необходимо привлечение различных специалистов: нейрорентгенологов, биофизиков, неврологов, психологов, поскольку фМРТ является мультидисциплинарной методикой.

Ключевые слова: фМРТ, BOLD-контраст, дизайн исследования, постобработка

На протяжении многих веков ученых и врачей интересовало, как функционирует человеческий мозг. С развитием научного и технического прогресса стало возможным приоткрыть завесу этой тайны. И особенно ценным стало изобретение и внедрение в клиническую практику такого неинвазивного метода, как магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ — сравнительно молодой метод: первый коммерческий 1,5 Т-томограф начал работу только в 1982 г. Однако уже к 1990 г. непрерывное техническое совершенствование метода позволило использовать его не только для исследования структурных особенностей головного мозга, но и для изучения его функционирования. В этой статье речь пойдет как раз о методике, позволяющей проводить картирование различных функциональных зон головного мозга — функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Основные принципы методики фМРТ

фМРТ — методика МРТ, измеряющая гемодинамический ответ (изменение кровотока), связанный с активностью нейронов. В ее основе лежат два основных понятия: нейроваскулярное взаимодействие и BOLD-контраст.

фМРТ не позволяет увидеть электрическую активность нейронов напрямую, а делает это опосредованно, через локальное изменение кровотока. Это возможно благодаря феномену нейроваскулярного взаимодействия — региональному изменению кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов. Данный эффект достигается через сложную последовательность взаимосвязанных реакций, протекающих в нейронах, окружающей их глие (астроциты) и эндотелии стенки сосудов, поскольку при усилении активности нейроны нуждаются в большем количестве кислорода и питательных веществ, приносимых с током крови [2]. Методика фМРТ как раз и позволяет непосредственно оценить изменение гемодинамики.

Это стало возможным в 1990 г., когда Seiji Ogawa и его коллеги из Bell Laboratories (США) предложили использовать BOLD-контраст для исследования физиологии мозга при помощи МРТ [10]. Их открытие положило начало эре

современной функциональной нейровизуализации и легло в основу большинства фМРТ исследований. BOLD-контраст (дословно — blood-oxygenation-level dependent, зависящий от уровня оксигенации крови) — это различие МР-сигнала на изображениях с использованием градиентных последовательностей в зависимости от процентного содержания дезоксигемоглобина [4]. Дезоксигемоглобин имеет отличные от окружающих тканей магнитные свойства, что при сканировании приводит к локальному возмущению магнитного поля и понижению сигнала в последовательности «градиентное эхо». При усилении кровотока в ответ на активацию нейронов дезоксигемоглобин вымывается из тканей, а на смену ему приходит оксигенированная кровь, по магнитным свойствам схожая с окружающими тканями. Тогда возмущение поля уменьшается, и сигнал не подавляется — и мы видим его локальное усиление (рис. 1А).

Таким образом, суммируя все вышесказанное, общую схему фМРТ можно представить следующим образом: активация нейронов в ответ на действие раздражителя и увеличение их метаболических потребностей приводит к локальному усилению кровотока, регистрируемого при проведении фМРТ в виде BOLD-сигнала — произведения нейрональной активности и гемодинамического ответа (рис. 1Б).

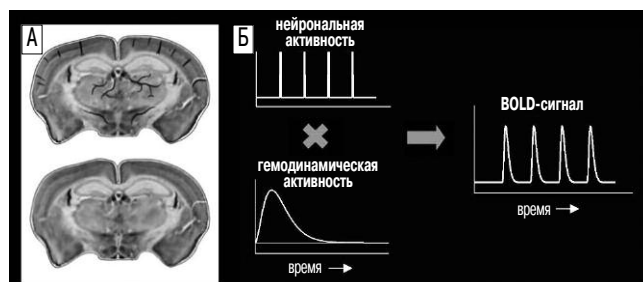


рис. 1: А — схематическая иллюстрация BOLD-контраста в опыте Огава при изменении процентного содержания кислорода в крови крыс; при вдыхании обычного воздуха (21% кислорода), в коре определяются участки понижения сигнала (в верхней части рисунка), соответствующие сосудам с повышенным содержанием дезоксигемоглобина; при вдыхании чистого кислорода, отмечается однородный МР-сигнал от коры головного мозга (в нижней части рисунка); Б — общая схема формирования BOLD-сигнала

Планирование эксперимента

Для проведения фМРТ исследования необходимо наличие высокопольного МР-томографа (величина индукции магнитного поля — 1,5 Т и выше), различное оборудование для проведения заданий при сканировании (наушники, видеоочки, проектор, различные пульты и джойстики для обратной связи с испытуемыми т. п.). Немаловажный фактор — готовность исследуемого к сотрудничеству.

Схематично сам процесс сканирования (на примере зрительной стимуляции) выглядит следующим образом (рис. 2): испытуемый находится в томографе; через специальную систему зеркал, закрепленную над головой, ему доступны изображения, выводимые через видеопроектор на экран. Для обратной связи (если это подразумевается в задании) пациент нажимает кнопку на пульте. Подача стимулов и контроль выполнения задания осуществляется при помощи консоли в пультовой.

Задания, которые выполняет испытуемый, могут быть различными: зрительными, когнитивными, моторными, речевыми и т. д., в зависимости от поставленных целей. Существуют два основных типа представления стимулов в задании: в виде блоков — блокочный дизайн, и в виде отдельных разрозненных стимулов — дискретный дизайн (рис. 3). Также возможна комбинация обоих этих вариантов — смешанный дизайн.

Наиболее широко распространенным, особенно для двигательных заданий, является блокочный дизайн, когда одинаковые стимулы собраны в блоки, чередующиеся между собой. Примером служит задание сжимать резиновый мячик (каждое сжатие — это и есть отдельный стимул) в течение определенного отрезка времени (в среднем — 20–30 с), чередующееся с аналогичными по продолжительности периодами покоя. Подобный дизайн обладает наибольшей статистической силой, поскольку происходит суммирование отдельных BOLD-сигналов. Однако он, как правило, предсказуем для пациентов и не позволяет оценить реакцию на отдельный стимул, а потому не годится для некоторых заданий, в частности, для когнитивных.

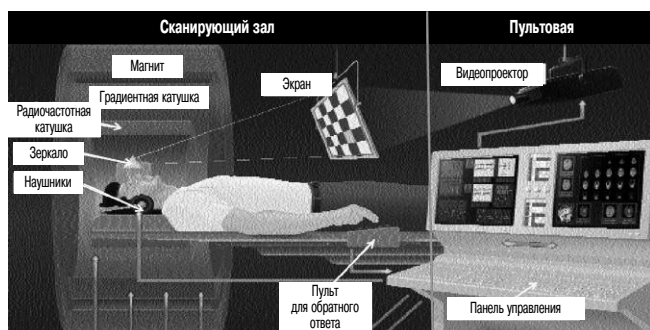


рис. 2: Схема фМРТ-эксперимента (по материалам ресурса <http://psychology.uwo.ca/fmri4newbies>, с изменениями)

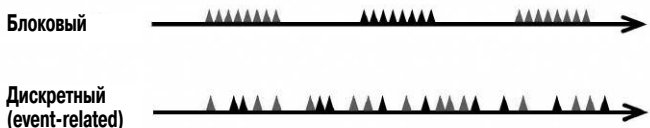


рис. 3: Основные типы дизайнов фМРТ-исследований

Для этого существует дискретный дизайн, когда стимулы подаются в хаотичном порядке через разные промежутки времени. Например, испытуемому с арахнофобией показывают нейтральные изображения (цветы, здания и проч.), среди которых время от времени появляются изображения паука, что позволяет оценить активацию головного мозга в ответ на неприятные стимулы. При блокочном дизайне это было бы сложно: во-первых, исследуемый знает, когда появится блок, и уже заранее готовится к этому, а во-вторых, если в течение длительного времени предъявлять один и тот же стимул, реакция на него притупляется [9]. Именно дискретный дизайн может использоваться при фМРТ в качестве детектора лжи или в маркетинговых исследованиях, когда добровольцам показывают различные варианты продукции (ее упаковки, формы, цвета) и наблюдают за их неосознанной реакцией.

Итак, мы выбрали дизайн задания, провели сканирование. Что же мы получаем в итоге? Во-первых, это 4D-серия функциональных данных в последовательности «градиентное эхо», представляющая собой многочисленные повторные сканирования всего объема вещества головного мозга в течение выполнения задания. А во-вторых, 3D-объем анатомических данных высокого разрешения: например, 1 x 1 x 1 мм (рис. 4). Последний необходим для точного картирования зон активации, поскольку функциональные данные имеют низкое пространственное разрешение.

Постобработка данных

Изменения МР-сигнала в зонах активации головного мозга при различных состояниях составляют всего 3–5%, они неуловимы для человеческого глаза. Поэтому далее полученные функциональные данные подвергаются статистическому анализу: строится кривая зависимости интенсивности МР-сигнала от времени для каждого вокселя изображения при различных состояниях — экспериментальном (подача стимула) и контрольном. В результате мы получаем статистическую карту активации, совмещенную с анатомическими данными.

Но до того как непосредственно провести подобный анализ, необходимо подготовить полученные по окончании сканирования «сырые» данные и снизить вариабельность результатов, не связанную с экспериментальной задачей [9]. Алгоритм подготовки представляет собой многоэтапный процесс, и он очень важен для понимания возможных неудач и ошибок при интерпретации полученных результатов. В настоящее время существует различное программ-

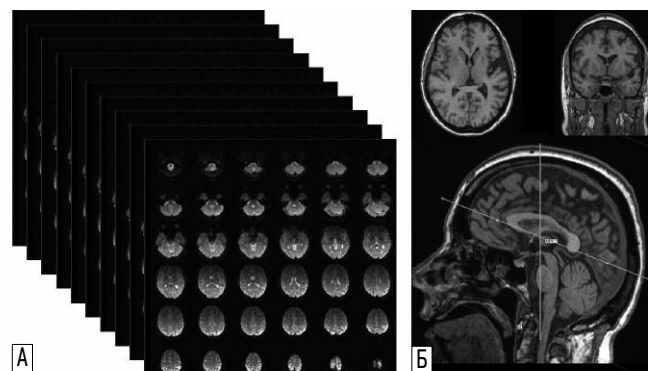


рис. 4: Серии функциональных (А) и анатомических (Б) данных, полученных по окончании сканирования

ное обеспечение для предварительной обработки полученных данных, выпускаемое как производителями МР-томографов, так и независимыми исследовательскими фМРТ-лабораториями. Но, несмотря на различия используемых методов, их названий и представления данных, все этапы подготовки сводятся к нескольким основным шагам.

1. Коррекция движения головы испытуемого. При выполнении заданий это неизбежно, несмотря на использование различных приспособлений для фиксации головы (маски, зажимы на головной катушке и проч.). Даже минимальное движение может привести к выраженному искусственному изменению интенсивности МР-сигнала между последовательными объемами данных, особенно если смещение головы связано с выполнением экспериментального задания. В этом случае сложно различить «истинную» BOLD-активацию от «искусственной» — возникающей вследствие движения исследуемого [7] (рис. 5).

Общепринято принимать за оптимальное смещение головы не более чем на 1 мм [6]. При этом смещение перпендикулярно плоскости сканирования (направление «голова — ноги») существенно хуже для корректной статистической обработки результатов, чем смещение в плоскости сканирования. На данном этапе используется алгоритм трансформации твердого тела (rigid-body transformation) — пространственная трансформация, при которой изменяются только позиция и ориентация объекта, а его размеры или форма постоянны [5]. На практике обработка выглядит следующим образом: выбирается референтный (как правило, первый) функциональный объем изображений, а все последующие функциональные объемы математически совмещаются с ним, подобно тому, как мы выравшиваем бумажные листы в стопке.

2. Корегистрация функциональных и анатомических данных.

Различия в положении головы исследуемого приводятся к минимуму. Также осуществляются компьютерная обработка и сопоставление анатомических данных высокого разрешения и функциональных — очень низкого, для возможности последующей локализации зон активации.

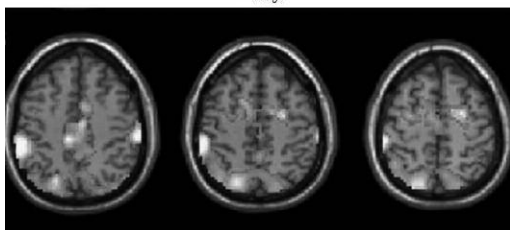
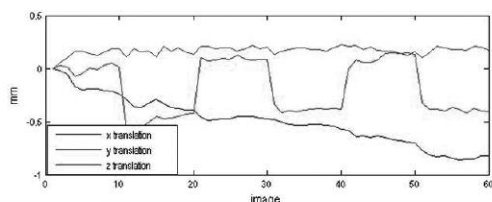


рис. 5: Пример смещения головы пациента во время сканирования при выполнении моторной парадигмы. В верхней части рисунка — график движения головы испытуемого в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: средняя кривая отражает смещение пациента по оси z (направление «голова — ноги»), и она выражено отклоняется при начале выполнения движения и по его окончании. В нижней части — статистические карты активации того же самого испытуемого без коррекции движения. Определяются типичные артефакты от движения в виде полукругов по краю вещества мозга

Кроме того, минимизируются различия, связанные с различными режимами сканирования (обычно для функциональных данных — это режим «градиентное эхо», для анатомических — T1). Так, режим градиентное эхо может дать некоторое растяжение изображения по одной из осей по сравнению со структурными изображениями высокого разрешения [1].

3. Пространственная нормализация. Известно, что форма и размеры человеческого мозга значительно варьируют. Чтобы сопоставить данные, полученные от разных пациентов, а также обработать всю группу в целом, применяют математические алгоритмы: так называемое аффинное преобразование (affine transformation). При этом происходит трансформация изображений отдельных регионов мозга — растяжение, сжатие, вытягивание и проч. — с последующим приведением структурных данных к единой пространственной системе координат [9].

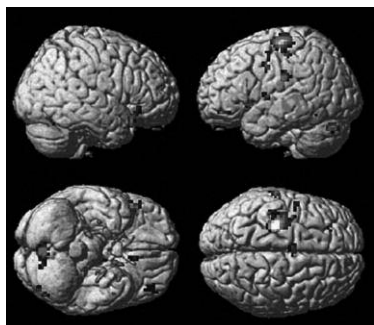
В настоящее время наиболее распространенными в фМРТ являются две системы пространственных координат: система Талераша и система Монреальского неврологического института. Первая была разработана французским нейрохирургом Жаном Талерашем (Jean Talairach) в 1988 г. на основании посмертных измерений мозга 60-летней француженки. Тогда были даны координаты всех анатомических областей мозга относительно референтной линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры [12]. В этом стереотаксическом пространстве может быть размещен любой мозг, и зоны интереса могут быть описаны при помощи трехмерной системы координат (x, y, z). Недосток подобной системы — это данные всего по одному мозгу. Поэтому более популярной является система, разработанная в Монреальском неврологическом институте (MNI) на основе суммарного обсчета данных T1 изображений 152 канадцев.

Хотя в обеих системах отсчет ведется от линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры, координаты этих систем не идентичны, особенно по мере приближения к конвексимальным поверхностям мозга. Это нужно иметь в виду при сопоставлении полученных результатов с данными работ других исследователей.

Следует оговориться: данный этап обработки не применяется при предоперационном картировании функциональных зон активации в нейрохирургии, поскольку цель фМРТ в подобной ситуации — точно оценить месторасположение данных зон у конкретного пациента.

4. Сглаживание. Пространственная нормализация никогда не бывает точной, поэтому гомологичные регионы, а, следовательно, и зоны их активации, не соответствуют друг другу на 100%. Чтобы достичь пространственного наложения аналогичных зон активации у группы испытуемых, улучшить соотношение «сигнал — шум» и таким образом усилить достоверность данных, применяется гауссова функция сглаживания. Суть данного этапа обработки в «размывании» зон активации каждого исследуемого, вследствие чего увеличиваются участки их перекрывания при групповом анализе. Недостаток — теряется пространственное разрешение.

Теперь, наконец, можно непосредственно перейти к статистическому анализу, в результате которого мы получаем данные о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные. Те же самые данные могут



Statistics: *p*-values adjusted for search volume

set-level		non-isotropic adjusted cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{connected}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{unconnected}	<i>p</i> _{FWE-con}	<i>p</i> _{FDR-con}	<i>T</i>	(<i>Z</i> _z)	<i>p</i> _{unconnected}			
0.001	8	0.000	80	0.000	0.000	0.000	6.26	6.04	0.000	-27	-24	60
					0.000	0.000	6.00	5.81	0.000	-33	-18	69
		0.002	46	0.001	0.009	0.000	5.20	5.07	0.000	27	-57	-21
					0.123	0.004	4.54	4.45	0.000	18	-51	-18
		0.278	6	0.179	0.076	0.003	4.67	4.58	0.000	51	21	-21
		0.331	5	0.221	0.081	0.003	4.65	4.56	0.000	-66	-24	27
		0.163	9	0.098	0.099	0.003	4.60	4.51	0.000	-48	-75	-27
		0.050	17	0.029	0.160	0.005	4.46	4.38	0.000	-21	33	27
		0.135	10	0.080	0.223	0.006	4.36	4.28	0.000	3	-75	-33
		0.668	1	0.608	0.781	0.024	3.83	3.77	0.000	6	-60	-9

рис. 6: Пример представления результатов статистической постобработки. Слева – зоны активации при выполнении двигательной парадигмы (поднимание – опускание правого указательного пальца), совмещенные с объемной реконструкцией головного мозга. Справа – статистические данные для каждой зоны активации

быть представлены в цифровом формате с указанием статистической значимости зоны активации, ее объема и координат в стереотаксическом пространстве (рис. 6).

Применение фМРТ

В каких же случаях проводят фМРТ? Во-первых, в чисто научных целях: это исследование работы нормального мозга и его функциональной асимметрии. Данная методика возродила интерес исследователей к картированию функций головного мозга: не прибегая к инвазивным вмешательствам можно увидеть, какие зоны головного мозга отвечают за тот или иной процесс. Пожалуй, наибольший прорыв был сделан в понимании высших когнитивных процессов, включая внимание, память и исполнительные функции. Подобные исследования позволили применять фМРТ в практических целях, далеких от медицины и нейронаук (в качестве детектора лжи, при маркетинговых исследованиях и др.).

Кроме того, фМРТ пытаются активно применять в практической медицине. В настоящее время данная методика широко используется в клинической практике для предоперационного картирования основных функций (двигательных, речевых) перед нейрохирургическими вмешательствами по поводу объемных образований головного мозга или некурабельной эпилепсии. В США даже существует официальный документ – практическое руководство, составленное Американским рентгенологическим колледжем и Американским обществом нейрорадиологии, где подробно расписана вся процедура [11].

Исследователи также пытаются внедрить фМРТ в рутинную клиническую практику при различных неврологических и психических заболеваниях. Основной целью многочисленных работ в данной области является оценка изменения функционирования мозга в ответ на повреждение того или иного его участка – выпадение и (или) переключение зон, их смещение и т.п., а также динамическое наблюдение перестройки зон активации в ответ на проводимую медикаментозную терапию и (или) реабилитационные мероприятия.

В конечном счете, фМРТ-исследования, проводимые на больных различных категорий, могут помочь определить прогностическое значение различных вариантов функциональной перестройки коры для восстановления нарушенных функций и выработать оптимальные алгоритмы лечения.

Возможные неудачи исследования

При планировании фМРТ всегда следует иметь в виду различные противопоказания, ограничения и возможные источники ошибок при интерпретации данных, получаемых как для здоровых добровольцев, так и для пациентов. К ним относятся:

- любые факторы, воздействующие на нейроваскулярное взаимодействие и гемодинамику и, как следствие, на BOLD-контраст; поэтому всегда нужно учитывать возможные изменения церебрального кровотока, например, из-за окклюзий или выраженных стенозов магистральных артерий головы и шеи, приема вазоактивных препаратов; известны и факты снижения или даже инверсии BOLD-ответа у некоторых пациентов со злокачественными глиомами вследствие нарушения авторегуляции [3, 8];
- наличие у исследуемого противопоказаний, общих для любого МРТ-исследования (кардиостимуляторы, клаустрофобия и проч.);
- металлоконструкции в области лицевого (мозгового) отделов черепа (не снимаемые зубные протезы, клипсы, пластины и т. п.), дающие выраженные артефакты в режиме «градиентное эхо»;
- отсутствие (затруднение) сотрудничества со стороны испытуемого во время выполнения задания, связанное как с его когнитивным статусом, так и со снижением зрения, слуха и т. п., а также с отсутствием мотивации и должного внимания к выполнению задания;
- выраженное движение обследуемого во время выполнения заданий;
- неправильно спланированный дизайн исследования (выбор контрольного задания, продолжительность блоков или всего исследования и проч.);
- тщательная разработка заданий, что особенно важно для клинической фМРТ, а также при исследовании группы людей из одного и того же испытуемого в динамике для возможности сравнения получаемых зон активации; задания должны быть воспроизводимы, то есть одинаковыми на протяжении всего периода исследования и доступны для выполнения всеми испытуемыми; одним из возможных решений для пациентов, которые самостоятельно не могут выполнять связанные с движением задания, является использование пассивных парадигм с применением различных устройств для приведения конечностей в движение;
- неправильный выбор параметров сканирования (время эхо – TE, время повторения – TR);
- неверно заданные параметры постобработки данных на различных этапах;

– ошибочная интерпретация полученных статистических данных, неверное картирование зон активации.

Заключение

Несмотря на приведенные выше ограничения, фМРТ является важной и многогранной современной методикой нейровизуализации, которая сочетает в себе преимущества высокого пространственного разрешения и неинвазивности с отсутствием необходимости внутривенного контрастного

усиления и воздействия радиации. Однако данная методика очень сложна, и для успешного выполнения задач, поставленных перед работающим с фМРТ исследователем требуется мультидисциплинарный подход — привлечение к исследованию не только нейрорентгенологов, но и биофизиков, нейрофизиологов, психологов, логопедов, врачей клинической практики, математиков. Только в этом случае возможно использование всего потенциала фМРТ и получение действительно уникальных результатов.

Список литературы

1. Ashburner J., Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning — a unified framework. *NeuroImage* 1997; 6 (3): 209–217.
2. Brian N. Pasley, Ralph D. Freeman. Neurovascular coupling. *Scholarpedia* 2008; 3 (3): 5340.
3. Chen C.M., Hou B.L., Holodny A.I. Effect of age and tumor grade on BOLD functional MR imaging in preoperative assessment of patients with glioma. *Radiology* 2008; 3: 971–978.
4. Filippi M. fMRI techniques and protocols. Humana press 2009: 25.
5. Friston K.J., Williams S., Howard R. et al. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn. Reson. Med.* 1996; 35: 346–355.
6. Glover, G.H., Lai S. Self-navigated spiral fMRI: Interleaved versus single-shot. *Magn. Reson. Med.* 1998; 39: 361–368.
7. Haller S., Bartsch A.J. Pitfalls in fMRI. *Eur. Radiol.* 2009; 19: 2689–2706.

8. Hsu Y.Y., Chang C.N., Jung S.M. et al. Blood oxygenation level-dependent MRI of cerebral gliomas during breath holding. *J. Magn. Reson Imaging* 2004; 2: 160–167.
9. Huettel S.A., Song A.W., McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging. Sinauer Associates, Inc. 2004: 295–317.
10. Ogawa S., Lee T.M. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* 1990; 16 (1): 9–18.
11. Practice guideline for the performance of functional magnetic resonance imaging of the brain (fMRI). ACR practice guideline. American College of Radiology 2007; 3: 153–156.
12. Talairach J., Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System — an Approach to Cerebral Imaging. Thieme Medical Publishers. New York: 1988.

Functional Magnetic Resonance Imaging

E.I. Kremneva, R.N. Kononov, M.V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: fMRI, BOLD-contrast, paradigm, post processing

Since the early 1990s, fMRI has come to dominate the brain mapping field due to its relatively low invasiveness, absence of radiation exposure, and relatively wide availability. It measures the hemodynamic response related to neural activity in the brain (BOLD-effect). During planning fMRI experiment it is important to take into account equipment (MRI scan, devices for the stimuli presentation), experimental design and post processing. The last one includes several important steps, such as realign-

ment, co-registration, normalization, smoothing. Nowadays fMRI is widely used not only in research field, especially for cognitive studies, but in clinical practice. However investigator should always remember some limitations and controversies, especially in patients with various nosological forms. It is also important to draw many specialists in experiment and its interpretation — neuroradiologists, MR-physicists, clinicians, psychologists, etc. — while fMRI is multidisciplinary methodic.

Контактный адрес: Кремнева Елена Игоревна — асп. отделения лучевой диагностики Научного центра неврологии РАМН. Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (916) 163-38-48; e-mail: moomin10j@mail.ru

Р.Н. Коновалов — канд. мед наук, старш. науч. сотрудник отделения лучевой диагностики НЦН РАМН;

М.В. Кроtenkova — канд. мед наук, зав. отделением лучевой диагностики НЦН РАМН (Москва).