

## Estimation of Hemodynamic Response Function in the Brain and Brain Tumors: Comparison of Inverse Logistic and Canonical Hemodynamic Response Function Models

Seyedeh Mahboobe Seyed Abbasi<sup>1</sup>, Seyed Salman Zakariaee<sup>2</sup>, Abbas Rahimiforushani<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Received: 11 Dec 2017

Article Info:

Accepted: 27 Feb 2018

### ABSTRACT

**Introduction:** The hemodynamic response function (HRF), reflecting cerebral blood flow in response to neural activity, plays a crucial role in the analysis of the brain data obtained by functional magnetic resonance imaging (fMRI). In this study, a comparison of two statistical models was performed to evaluate HRF for block design. **Materials and Methods:** fMRI data from 3 patients with brain tumor were taken using a 3 Tesla scanner. Analysis of fMRI data was performed by the SPM12 toolbox in MATLAB software. The AIC, SBC and MSE indices were used to select the most convenient HRF mode. **Results:** Based on the simulation data, HRF estimated by canonical HRF model plus time derivations (TD) model was more consistent with simulated HRF. These models were evaluated on real data. The MSE, AIC and SBC indices were obtained for TD-logistic model (IL) models (for TD and logistic IL models; 0.052, 1235.1, 1223.9 and 0.068, -1091.5, 1049.2, respectively). Based on the average values of T, W, H and model selection indicators, IL model for estimating HRF in healthy regions of the brain and brain tumor is a more appropriate approach. **Conclusion:** The results of the present study can be helpful for the evaluation and diagnosis of HRF in high-metabolism points. Using the IL model to estimate HRF in the block design may lead to a better estimation of HRF and thus maintaining patient health and quality of life after surgical treatment and non-surgical medical procedures.

### Key words:

1. Magnetic Resonance Imaging
2. Logistic Models
3. Brain

\*Corresponding Author: Abbas Rahimiforushani

E-mail: rahimifo@tums.ac.ir

## برآورد تابع پاسخ همودینامیک در مغز و تومورهای مغزی: مقایسه مدل‌های لجستیک معکوس و تابع پاسخ همودینامیک کانونی

سیده محبوبه سیدعباسی<sup>۱</sup>، سید سلمان ذکریایی<sup>۲</sup>، عباس رحیمی فروشانی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۲</sup>گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۸ اسفند ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۲۰ آذر ۱۳۹۶

### چکیده

**مقدمه:** تابع پاسخ همودینامیک، منعکس کننده جریان خون مغزی در پاسخ به فعالیت‌های عصبی نقش مهمی در تجزیه و تحلیل اطلاعات مغزی به دست آمده توسط تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی دارد. در این مطالعه مقایسه دو مدل آماری جهت ارزیابی تابع پاسخ همودینامیک به روش بلوکی انجام گردیده است. **مواد و روش‌ها:** داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی از ۳ بیمار مبتلا به تومور مغزی در یک اسکنر ۳ تسلا گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی با استفاده از جعبه ابزار SPM12 در نرم‌افزار MATLAB انجام شد. شاخص‌های AIC، SBC و MSE جهت انتخاب بهترین مدل تابع پاسخ همودینامیک مورد استفاده قرار گرفتند. **یافته‌ها:** بر اساس داده‌های شبیه‌سازی، تابع پاسخ همودینامیک برآورد شده توسط مدل تابع پاسخ همودینامیک کانونی به‌علاوه مشتقات زمانی تطابق بیشتری با تابع پاسخ همودینامیک شبیه‌سازی شده داشت. این مدل‌ها بر روی داده‌های واقعی بررسی شد. شاخص‌های MSE، AIC و SBC برای مدل‌های تابع پاسخ همودینامیک کانونی به‌علاوه مشتقات زمانی و لجستیک معکوس (برای مدل‌های تابع پاسخ همودینامیک کانونی به‌علاوه مشتقات زمانی و لجستیک معکوس به ترتیب: ۰/۰۵۲، ۱۲۳۵/۱، ۱۲۲۳/۹ و ۰/۰۶۸، ۱۰۹۱/۵، ۱۰۴۹/۲-) به دست آمد. بر اساس مقادیر متوسط T، W، H و شاخص‌های انتخاب مدل، لجستیک معکوس جهت برآورد تابع پاسخ همودینامیک در نواحی سالم مغز و تومور مغزی مدل مناسب‌تری می‌باشد. **نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر می‌تواند جهت بررسی و تشخیص تابع پاسخ همودینامیک در نقاط با متابولیسم بالا کمک کننده باشد. استفاده از مدل لجستیک معکوس جهت برآورد تابع پاسخ همودینامیک در روش بلوکی به بهتر برآورد شدن تابع پاسخ همودینامیک و در نتیجه حفظ سلامت بیمار و کیفیت زندگی پس از عمل جراحی و روش‌های غیر جراحی پزشکی منجر می‌شود.

### کلید واژه‌ها:

۱. تصویربرداری تشدید مغناطیسی
۲. مدل لجستیک
۳. مغز

\* نویسنده مسئول: عباس رحیمی فروشانی

آدرس الکترونیکی: rahimifo@tums.ac.ir

## مقدمه

بیشتر و کسل‌های مغز کمک شایانی بکنند و در نتیجه می‌توان با استفاده از این مدل‌ها به صورت کلینیکی در روند تشخیص نواحی با متابولیسم بالا در بیماران توموری به صورت غیرتهاجمی کمک کننده باشد.

## موارد و روش‌ها

## مدل‌های HRF

ارتباط بین پاسخ سطح وابسته به اکسیژن خون و تحریک اعمال شده با استفاده از تساوی زیر در نظر می‌گیریم:

$$Y = (s * h)(t)$$

که در این مساوی  $y(t)$  سیگنال در زمان  $t$  می‌باشد و  $(s * h)(t)$  یک پیچش بین تابع پاسخ همودینامیک  $(h(t))$  و تابع تحریک  $(s(t))$  می‌باشد. تابع  $h(t)$  را یک تابع کنونی‌کال ثابت در نظر می‌گیرند (۱۳).

مدل تابع پاسخ همودینامیک بر اساس مدل گاما، لجستیک معکوس با استفاده از روش مارتین پارامترهای HRF توسط این مدل‌ها به دست آمد (۵).

## معیارهای انتخاب مدل

برای انتخاب بهترین مدل جهت برآورد HRF از آکاییکی، شوارتز و متوسط مربعات خطا استفاده می‌شد که هر سه AIC<sup>۸</sup>، SBC<sup>۹</sup> و MSE<sup>۱۰</sup> در معادلات زیر قرار دارد.

$$AIC = n \ln(SSE) - n \ln n + 2p$$

$$SBC = n \ln(SSE) - n \ln n + 2(\ln n)$$

$$MSE = \sum_{i=1}^n e_i^2 / (n-2)$$

که  $n$  و  $p$  حجم نمونه و تعداد پارامترها می‌باشد. مدلی با کمترین مقدار AIC، SBC و MSE به‌عنوان بهترین مدل جهت برآورد HRF در نظر گرفته می‌شود.

## شبیه‌سازی داده‌های fMRI

سیگنال BOLD شبیه‌سازی شده بر اساس دیتای واقعی و تحریک در دوره‌ی زمان‌های مورد نظر تولید می‌شود. این تحریک‌ها برحسب شروع و دوره‌ی فعالیت عصبی بوده است. برای تولید سیگنال BOLD، توابع تحریک با استفاده از SPM canonical HRF پیچش داده شد. برای در نظر گرفتن اثرات مقاوم در رابطه با تحریک در طول زمان از پیچش غیرخطی اصلاح شده استفاده گردید

در مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI)، هنگامی که مغز در پاسخ به وظیفه‌ی خاصی فعال می‌شود این فعالیت باعث ایجاد تغییراتی در پارامترهای فیزیکی مغز می‌گردند. یکی از پارامترهایی که با تحریک خاصی فعال می‌شود، افزایش نرخ جریان خون و سطح وابسته به اکسیژن خون (BOLD)<sup>۱</sup> آن منطقه است (۱، ۲). تعیین مناطق فعال مغز به علت فعالیت‌های مختلف یکی از رایج‌ترین اهداف در تجزیه و تحلیل داده‌های fMRI است. با ظهور طرح‌های بالینی و روش‌های تصویربرداری پیچیده‌تر، نقش آمار در این حیطه در حال افزایش است که می‌تواند با ارزیابی عملکرد تابع پاسخ همودینامیک (HRF)<sup>۲</sup> انجام شود (۳-۶). با بررسی دقیق HRF می‌توان به صورت غیرتهاجمی به بررسی اتصالات عصبی عروقی پرداخت. لذا مدل‌دهی صحیح HRF در فعالیت عصبی نقش مهمی را در تجزیه و تحلیل داده‌های fMRI و بررسی بیماری‌های عروقی مغز ایفاء می‌کند (۷، ۸، ۹). توابع HRF نشان‌دهنده‌ی تغییرات جریان خون مغزی (CBF)<sup>۴</sup> در پاسخ به فعالیت عصبی هستند (۱، ۳، ۴). تابع پاسخ همودینامیک بین افراد مختلف و همچنین در نواحی مختلف مغز متفاوت است. بنابراین، مدل‌سازی درست HRF می‌تواند دقت مطالعات fMRI را افزایش دهد (۱). به عبارتی مشخصات برانگیختگی شکل HRF مانند زمان به قله رسیدن (T)<sup>۵</sup> و ارتفاع (H)<sup>۶</sup> در تابع پاسخ همودینامیک، اطلاعاتی در مورد زمان فعال‌سازی مناطق مختلف مغز را فراهم می‌کند و عرض تابع پاسخ همودینامیک در ماکسیمم نصف ارتفاع (W)<sup>۷</sup>، اطلاعاتی در مورد مدت فعالیت را به ما ارائه می‌دهد (۵). طراحی وظیفه‌ی fMRI تأثیر قابل توجهی بر کارایی و قدرت تشخیص مطالعه دارد. مطالعات قبلی نشان داده است که طرح‌های مرتبط با رویداد، یک کارایی بالایی را ارزیابی می‌کنند در حالی که قدرت تشخیص ضعیفی دارند. در حالی که در طرح‌های بلوکی قدرت تشخیص بالایی وجود دارد (۹). طرح‌های بلوکی اغلب جهت بررسی سیگنال BOLD در مطالعات fMRI استفاده می‌شود. بنابراین انتخاب بهترین مدل جهت برآورد توابع HRF در مطالعات طراحی بلوکی می‌تواند نقش حیاتی در تجزیه و تحلیل داده‌های fMRI ایفاء کند. در این مطالعه از مدل‌های لجستیک معکوس (۱۰) و HRF کانون به علاوه مشتقات زمانی (۱۱، ۱۲)، جهت بررسی و برآورد HRF در نواحی سالم و نواحی تومور مغزی استفاده شده است. لذا برآورد دقیق HRF می‌تواند در تشخیص دادن دقیق‌تر مناطق با خونرسانی

<sup>1</sup> Function magnetic resonance imaging

<sup>2</sup> Blood oxygen level dependent

<sup>3</sup> Hemodynamic response imaging

<sup>4</sup> Cerebral blood flow

<sup>5</sup> Time to peak

<sup>6</sup> Height

<sup>7</sup> Full width at half maximum

<sup>8</sup> Akaike's information criterion

<sup>9</sup> Schwarz' Bayesian

<sup>10</sup> Mean square error

(Math works, ver.8.6) پردازش شدند. شبیه‌سازی ۱۰۰ بار تکرار شد و بهترین مدل جهت برآورد HRF انتخاب شدند. سپس این مدل‌ها بر روی داده‌های بیمار اجرا گردید. تجزیه و تحلیل داده‌های FMRI با استفاده از جعبه ابزار SPM12 در نرم‌افزار MATLAB صورت گرفت.

### داده‌های بیمار

سه بیمار مبتلا به تومور CNS<sup>۱۵</sup> (نسبت نر و ماده، ۲: ۱، میانگین سن، ۳۳/۳۳ سال، گروه‌های سنی ۲۱-۳۴ سال) مورد مطالعه قرار گرفت که در جدول ۱ آمده است. این مطالعه در کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی مورد تأیید می‌باشد. رضایت آگاهانه از بیماران نیز قبل از مطالعه به دست آمده است.

جدول ۱- مربوط به اطلاعات بالینی و هیستوپاتولوژیک بیماران.

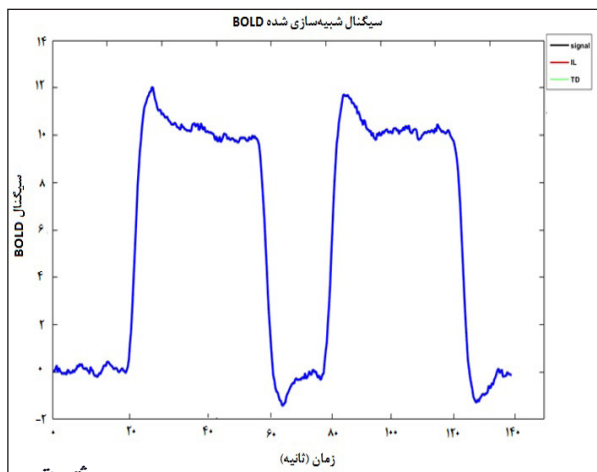
بیمار	نوع تومور	سن	جنس
۱	گلیوما	۳۲	زن
۲	گلیوما	۳۴	مرد
۳	آستروسایتوما	۲۱	مرد

شفاخته

### یافته‌ها

#### داده شبیه‌سازی

سیگنال شبیه‌سازی شده در تصویر ۱ نشان داده شده است. سری زمانی شبیه‌سازی شده به‌عنوان حالت استاندارد و سیگنال‌های برآورد شده توسط دو مدل مذکور در تصویر ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که از تصویر دیده می‌شود، سیگنال‌های تخمین زده شده توسط مدل‌های IL<sup>۱۶</sup> و TD<sup>۱۷</sup> با سری زمانی استاندارد تطابق خوبی دارند.



تصویر ۱- سیگنال شبیه‌سازی شده در طراحی بلوکی در نرم‌افزار متلب، TR=۳ ثانیه، زمان‌های شروع تحریک ۶۰ و ۲۴۰ ثانیه، مدت هر تحریک ۱۲۰ ثانیه، طول بلوک ۴۲۰ ثانیه.

که در آن یک کاهش نمایی به همراه نتایج خالص پاسخ‌های BOLD که با فعالیت‌های ثابت و پایدار اشباع شده است، وجود دارد. به طوری که این نتایج با پاسخ‌های BOLD مشاهده شده سازگاری داشته باشد. فرض بر این است که TR=۳ ثانیه باشد. در شبیه‌سازی به روش بلوکی تحریک‌ها را به صورت ۶۰ ثانیه استراحت، ۱۲۰ ثانیه تحریک، ۶۰ ثانیه استراحت، ۱۲۰ ثانیه تحریک و ۶۰ ثانیه استراحت در نظر گرفته شده است. مجموعه داده‌های تولید شده شامل سیگنال BOLD به علاوه یک نویز گوسین می‌باشد. علاوه بر این، یک واریانس بین فردی تصادفی که دارای انحراف معیار یک‌سوم واریانس درون فردی می‌باشد، به هر سری زمانی یک فرد اضافه شده است. سیگنال BOLD مورد نظر در مطالعه شبیه‌سازی برای برآزش دو مدل مذکور مورد استفاده قرار گرفت. مطالعه شبیه‌سازی ۱۰۰ بار در بازه‌های مشخص به روش بلوکی انجام شد. پس از برآزش هر مدل در شبیه‌سازی به روش بلوکی، متوسط پارامترهای H, T, W به دست آمد.

### داده های اکتساب شده fMRI

داده‌های fMRI در اسکنر ۳ تسلا زیمنس (مونیک، آلمان) MAGNETOM TIM Trio با استفاده از یک کانال ماتریس ۱۲ کاناله به دست آمد. تصاویر عملکردی با کنتراست BOLD برای وظایف CVR<sup>۱۸</sup> با استفاده از یک توالی تصویربرداری اکولوژیک (EPI)<sup>۱۹</sup> با TE<sup>۱۴</sup>، TR، زاویه / اندازه ماتریس به ترتیب ۳۰ میلی‌ثانیه، ۳ ثانیه، ۹۰ درجه، ۶۴×۶۴ به دست آمد. در مجموع ۴۰ اسلایس با وکسل‌های ایزوتروپ ۳×۳×۳ میلی‌متر ۳ محوری قرار گرفتند.

### طراحی وظیفه در تصویربرداری fMRI

در این تصویربرداری، از روش بلوکی استفاده شد. به این صورت که به بیماران گاز CO<sub>2</sub> در بازه ۴۲۰ ثانیه و به صورت ۶۰ ثانیه استراحت، ۱۲۰ ثانیه دریافت دی‌اکسید کربن، ۶۰ ثانیه استراحت، ۱۲۰ ثانیه دریافت دی‌اکسید کربن و ۶۰ ثانیه استراحت از طریق ماسک تحت نظارت فیزیولوژیست داده شد. در این مسیر، تأثیر افزایش جریان خون در برش‌های مقطعی مغز و جریان خون هر بلاک از جریان خون پایه بررسی و تعیین گردید. بر این اساس HRF نقاط فعال شده مغز، در اثر تغییر سطح دی‌اکسید کربن خون در نواحی سالم و تومور تعیین گردید.

### پردازش داده‌ها

داده‌های FMRI با استفاده از نرم‌افزار MATLAB R2015b

<sup>11</sup> Temporal resolution

<sup>12</sup> Cerebrovascular reactivity

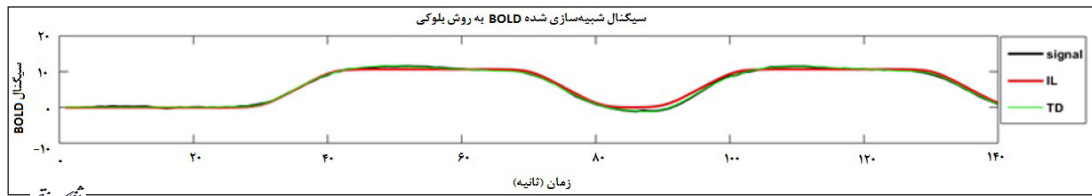
<sup>13</sup> Echo planar imaging

<sup>14</sup> Echo time

<sup>15</sup> Central nervous system tumor

<sup>16</sup> Inverse logistic

<sup>17</sup> Canonical HRF model plus its time derivations



تصویر ۲- سری زمانی استاندارد نیز در تصویر نشان داده شده است. سیگنال برآورد شده توسط دو مدل نشان داده شده است IL و TD به ترتیب عبارتند از لجستیک معکوس و HRF کانونی به علاوه مشتق زمانی.

از سه بیمار مبتلا به تومورهای CNS به روش بلوکی تصویربرداری انجام شد. داده‌ها در مرحله اولیه مورد پیش پردازش قرار گرفت، با استفاده از آزمون  $P=0/001$ ، آستانه واکسل=۲۰، زمان شروع تحریک‌ها=۶۰ و ۲۴۰ و مدت زمان تحریک=۱۲۰ ثانیه مغز آنالیز شد. تصویر ۵ نواحی مغزی با میزان خونرسانی بیشتر در سه بیمار مبتلا به تومورهای CNS را پس از آنالیز مغز نشان می‌دهد. در بیماران، مناطقی که میزان خونرسانی بیشتر، تحت تحریک مربوطه را شامل می‌شوند به ترتیب در قسمت‌های لوب پیشانی<sup>۱۸</sup>، گیجگاهی<sup>۱۹</sup> و پس سری<sup>۲۰</sup> قرار دارد. تصویر ۶ سیگنال‌های تخمین زده شده با استفاده از هر یک از مدل‌ها می‌باشد که در نواحی مغزی با میزان خونرسانی بیشتر را نشان می‌دهد. HRF های تخمینی توسط مدل‌های IL و TD برای یک نقطه از مغز در تصویر ۷ نشان داده شده است.

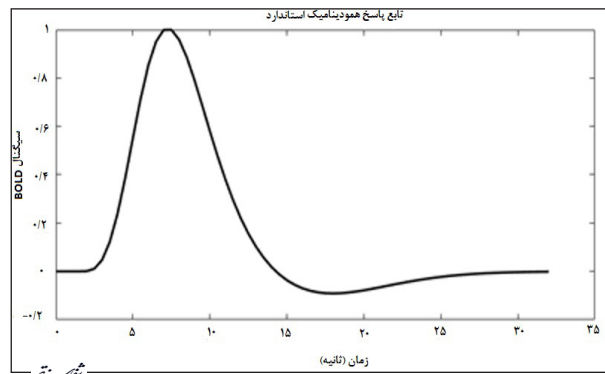
مقادیر میانگین پارامترهای H, T و W در مناطق مورد علاقه (ROI)<sup>۲۱</sup> در جداول ۳، ۴ و ۵ ذکر شده‌اند. به علاوه شاخص‌های MSE، AIC و SBC برای هر مدل نیز در این جداول قرار دارند.

جدول ۲- متوسط مقادیر زمان به قله رسیدن، ارتفاع و عرض تابع پاسخ همودینامیک در نصف ارتفاع و همچنین مقادیر میانگین حداقل مربعات، آکاییکی و شوارتز در ۱۰۰ بار شبیه‌سازی به روش بلوکی.

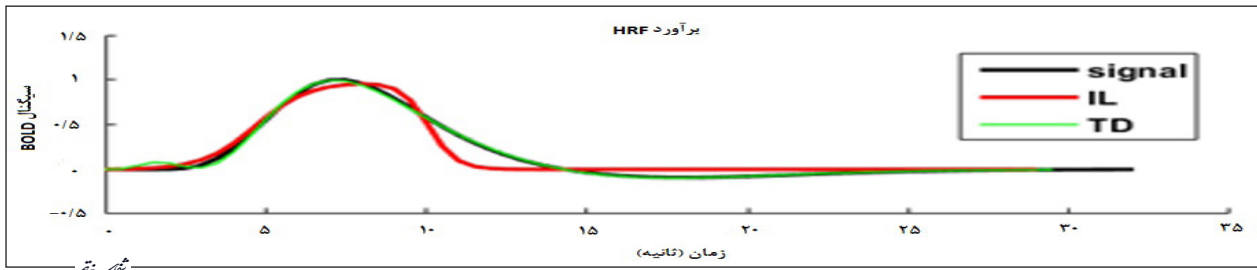
مقدار استاندارد	TD	IL	برآورد پارامترها
۷/۵	۷/۵	۷/۹۳	زمان به قله رسیدن T
۱	۱/۰۰۵۶	۰/۸۹۳۹	ارتفاع H
۵/۵	۵/۵۰۰۰	۶/۱۰۱	عرض w
	۰/۰۵۶	۰/۰۶۵۵	MSE
	-۱۲۳۵/۱	-۱۰۹۱/۵	AIC
	-۱۲۲۳/۹	-۱۰۴۹/۲	SBC

HRF استاندارد، توسط SPM Canonical HRF تولید شد که در تصویر ۳ نشان داده شده است. تصویر ۴ نمودار HRF تخمین زده شده توسط دو مدل و HRF استاندارد را نشان می‌دهد. HRF برآورد شده توسط مدل‌های IL و TD از نظر ارتفاع، زمان به قله رسیدن و عرض در ماکسیمم نصف ارتفاع به HRF استاندارد نزدیک می‌باشد. ملاحظه می‌شود که مدل TD تطابق بهتری بر HRF استاندارد دارد. در ادامه روش‌های شبیه‌سازی برای ۱۰۰ بار تکرار شد و متوسط مقادیر پارامترهای H, T و W ثبت گردید. متوسط پارامترهای HRF برآورد شده در هر مدل و مقادیر استاندارد این مدل‌ها به علاوه شاخص MSE، AIC و SBC در جدول ۲ ذکر شده است. مقادیر استاندارد H, T و W به ترتیب ۱، ۷/۵ و ۵/۵ در نظر گرفته شده است. با توجه به جدول ۲ و تصویرهای ۲ و ۴ می‌توان گفت: مدل‌های IL و TD، برآورد HRF خوبی را در شبیه‌سازی سیگنال BOLD ارائه می‌دهند. نمودار پراکندگی برای ارزیابی کارایی مدل برای تخمین سیگنال شبیه‌سازی شده استفاده شد. نتایج نشان داد هر دو مدل تقریباً در اطراف نیمساز ربع اول قرار دارند.

### آنالیز داده بیماران



تصویر ۳- HRF استاندارد تولید شده در نرم‌افزار متلب را نشان می‌دهد.



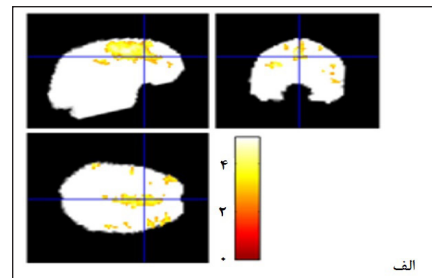
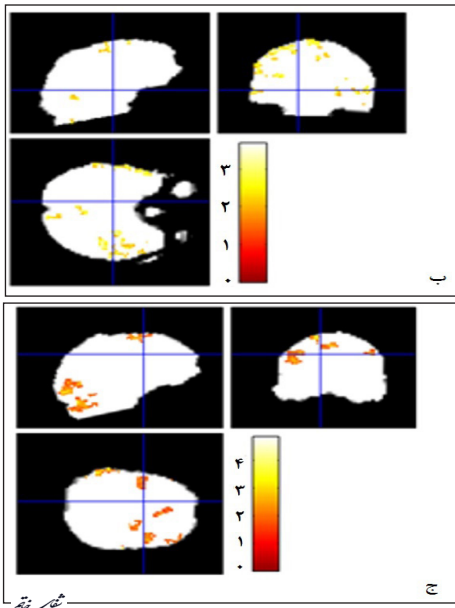
تصویر ۴- شباهتی از HRF استاندارد و HRF برآورد شده توسط هر یک از مدل‌ها می‌باشد. IL و TD به ترتیب عبارتند از لجستیک معکوس و HRF کانونی به علاوه مشتق زمانی.

<sup>18</sup> Frontal lobe

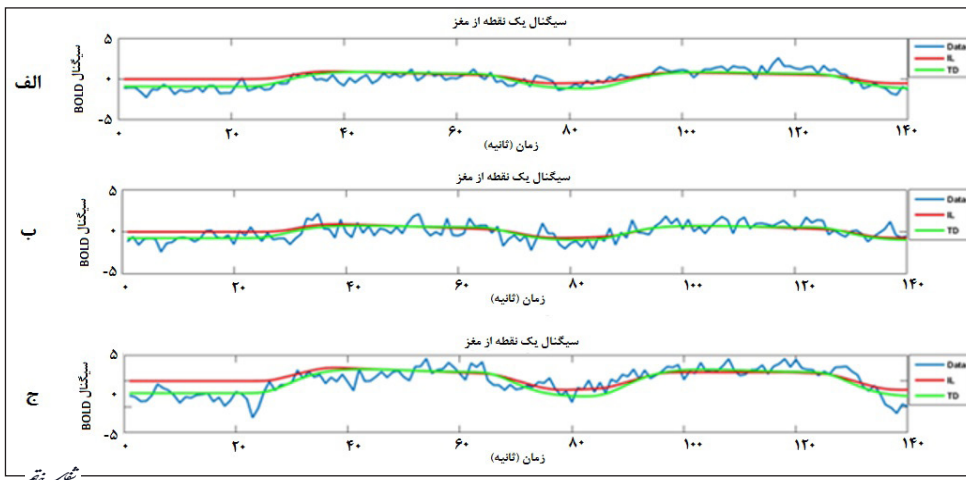
<sup>19</sup> Temporal

<sup>20</sup> Occipital

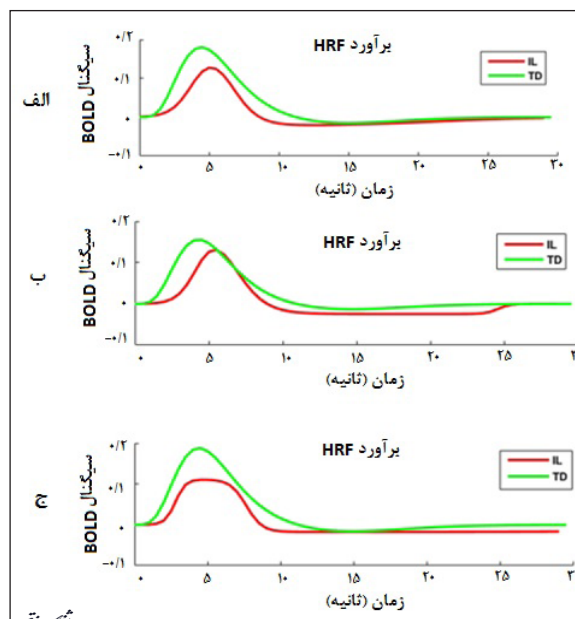




**تصویر ۵-** شمایی از اسلایس‌های مغز سه فرد توموری می‌باشد که با گرفتن بلاک‌های مورد نظر مناطق فعال مغزشان ملاحظه می‌شود. بخش الف مربوط به بیمار اول و نقاط فعال در اسلایس ۲۳ ام و در قسمت لوب پیشانی می‌باشد. بخش ب مربوط به بیمار دوم و نقاط فعال در اسلایس ۱۶ و در لوب گیجگاهی و بخش ج مربوط به بیمار سوم و نقاط فعال شده در اسلایس ۲۹ ام و در لوب پس سری می‌باشد.



**تصویر ۶-** شمایی از سیگنال بلوکی گرفته شده مربوط به هر یک از بیماران از یک نقطه از ناحیه فعال اسلایس مورد نظر و همچنین برازش مدل‌های IL و TD بر سیگنال مورد نظر می‌باشد. بخش الف مربوط به سیگنال یک نقطه فعال از اسلایس مغز بیمار اول، بخش ب سیگنال یک نقطه فعال از اسلایس مغز بیمار دوم و بخش ج سیگنال یک نقطه فعال از اسلایس مغز بیمار سوم می‌باشد.



**تصویر ۷-** HRF های برآورد شده با استفاده از مدل‌های IL و TD برای یک نقطه از مغز هر بیمار را نشان می‌دهد. IL و TD به جای لیجستیک معکوس و HRF کانونی به علاوه مشتق زمانی آن استفاده می‌شود.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه شبیه سازی مدل های مذکور بر سیگنال BOLD شبیه سازی شده به روش بلوکی برآزش داده شده است. طبق تصاویر ۳ و ۴ دو مدل، برآزش خوبی بر سیگنال BOLD شبیه سازی شده و HRF استاندارد دارند. در این شبیه سازی مدل TD با اختلاف کمی نسبت به مدل IL، برآورد کننده بهتری جهت برآورد HRF می باشد. در شبیه سازی با ۱۰۰ بار تکرار میانگین مقادیر پارامترهای T، W و H و معیارهای انتخاب مدل ثبت گردید. میانگین پارامترهای T، H و W در مدل TD نزدیک به مقادیر HRF استاندارد بود. شاخص های MSE و AIC نیز برای مدل های TD و IL در شبیه سازی بررسی شد. با توجه به اینکه هر قدر این شاخص ها در بررسی مدل ها مقدار کمتری داشته باشند مدل بهتر است می توان گفت مدل TD با تفاوتی جزئی بهتر از مدل IL تابع HRF را در شبیه سازی سیگنال BOLD به روش بلوکی برآورد می کند.

در ادامه مدل ها بر روی داده های fMRI مربوط به ناحیه سالم با میزان خونرسانی بیشتر مغز بیماران دارای تومور مغزی، مورد بررسی قرار گرفت. تصویر ۷ سیگنال مربوط به یک نقطه از بهترین اسلایس مغز، با میزان خونرسانی بیشتر در هر فرد و مدل های برآزش داده شده بر این سیگنال را نشان می دهد. مدل ها بر روی سیگنال گرفته شده برآزش خوبی دارند. از این میان مدل TD برآزش بهتری بر روی سیگنال ما دارد. گفتنی است که مدل IL نیز برآزش خوبی بر سیگنال را ارائه می دهد. هر یک از این سیگنال ها برای یک نقطه می باشد. جهت کاهش نویز، در نواحی با میزان خونرسانی بیشتر، یک ناحیه مربعی مورد علاقه (در اندازه ۳ × ۳ پیکسل) برای ارزیابی مناطق مغزی با میزان خونرسانی بیشتر در نظر گرفته شد. سپس میانگین پارامترهای T، W و H و همچنین شاخص های MSE، AIC و SBC برای هر مدل محاسبه گردید. این نتایج در جداول ۳، ۴ و ۵ برای هر یک از بیماران قابل ملاحظه می باشد که نشان می دهد مدل TD با اختلاف جزئی مدل برتری جهت برآورد HRF می باشد.

در این مطالعه بعد از بررسی HRF در نواحی سالم مغز با میزان خونرسانی بیشتر، در ادامه به بررسی قسمت های تومور یک بیمار پرداخته شد و پارامترهای مربوط به HRF هر قسمت، توسط هر مدل گزارش داده شد. مناطق شامل، ناحیه نکروز، ناحیه فعال تومور و همچنین بررسی HRF ناحیه سالم غیرفعال و بررسی HRF ناحیه سالم و فعال مغز می باشد. انتظار می رود که در نواحی ای که مغز فعال است و همچنین در ناحیه فعال تومور HRF خوبی دیده شود و در نواحی بافت نکروز و یا مناطق غیرفعال مغز، HRF واضحی وجود نداشته باشد. نتایج مربوط به هر یک از این نواحی در

جدول ۳- برآورد پارامترهای HRF برای یک زن ۳۲ ساله با تومور گلیوما. IL و TD به ترتیب لجستیک معکوس و HRF کانونی به علاوه مشتق زمانی. MSE، AIC و SBC به ترتیب میانگین مربع خطا، شاخص آکاییکی و شاخص شوارتز استفاده شده است.

برآورد متوسط پارامترها	مدل IL	مدل TD
ارتفاع	۰/۰۷۶۵۷۷	۰/۱۲۱۹۱۲
زمان به قله رسیدن	۴/۱۸۲۷۳۸	۴/۱۹۵۶۵۲
عرض	۳/۹۳۴۷۸۳	۳/۰۴۳۴۷۸
MSE	۰/۱۴۳۳۶۳	۰/۱۳۵۶۹۸
AIC	-۲۶۶/۹۸۸۵	-۲۷۳/۸۸۸۸
SBC	-۲۵۸/۱۶۳۶	-۲۶۵/۰۶۳۸

تصویر ۳

جدول ۴- متوسط پارامترهای HRF برای یک مرد ۳۴ ساله با تومور گلیوما. IL و TD به ترتیب لجستیک معکوس و HRF کانونی به علاوه مشتق زمانی. MSE، AIC و SBC به ترتیب میانگین مربع خطا، شاخص آکاییکی و شاخص شوارتز استفاده شده است.

برآورد متوسط پارامترها	مدل IL	مدل TD
ارتفاع	۰/۰۸۹۱۶۴	۰/۱۳۹۳۹۱
زمان به قله رسیدن	۴/۲۱۰۰۱	۴/۲۶۵۳۳۲
عرض	۳/۳۳۴۷۸	۳/۱۲۲۵۹۸
MSE	۰/۰۹۱۰۹۹	۰/۰۸۸۳۹۳
AIC	-۳۳۰/۱۴۶۳	-۳۳۴/۶۳۸۶
SBC	-۳۲۱/۵۹۱۴	-۳۲۵/۸۱۳۷

تصویر ۴

جدول ۵- متوسط پارامترهای HRF برای یک مرد ۲۱ ساله با تومور استروسیتوما. IL و TD به ترتیب لجستیک معکوس، HRF کانونی به علاوه مشتق زمانی. MSE، AIC و SBC به ترتیب میانگین مربع خطا، شاخص آکاییکی و شاخص شوارتز استفاده شده است.

برآورد متوسط پارامترها	مدل IL	مدل TD
ارتفاع	۰/۰۹۳۵۴۱۲	۰/۱۱۶۵۳۲
زمان به قله رسیدن	۴/۲۰۵۲۹۷	۴/۱۵۲۳۲۴
عرض	۳/۶۵۲۲۱۸	۳/۲۵۱۳۸
MSE	۰/۱۲۱۸۷۰۱	۰/۱۰۸۵۳۲۴
AIC	-۲۸۹/۶۷۵۹	-۳۰۵/۹۰۲۵
SBC	-۲۸۰/۸۵۱۰	-۲۹۷/۰۷۷۶

تصویر ۵

جدول ۶- برآورد متوسط پارامترهای تابع پاسخ همودینامیک در ناحیه سالم و فعال، ناحیه فعال تومور، ناحیه نکروز تومور و ناحیه سالم و غیرفعال مغز. T، H و W به ترتیب معادل ارتفاع، زمان به قله رسیدن و عرض در ماکسیمم نصف ارتفاع در تابع پاسخ همودینامیک می باشد.

ناحیه بندی مغز	برآورد متوسط پارامترها	مدل IL	مدل TD
ناحیه سالم و فعال	H	۰/۰۴۳	۰/۰۸۶۵
	T	۱۱/۶۰۷۱	۶/۶۰۷۱
	W	۵/۵	۵/۰۳۵۷
ناحیه فعال تومور	H	۰/۰۸۳۰۱	۰/۱۰۰۷
	T	۷/۹۷۰۵	۵/۰۵۸۸
	W	۴	۴/۱۱۷۶
ناحیه نکروز تومور	H	-۰/۰۵۱۸	۰/۰۸۶۸
	T	۱۱/۱۴۲۸	۴/۰۳۵۷
	W	۲/۷۸۵۷	۳/۳۵۷۱
ناحیه سالم و غیر فعال	H	۰/۰۱۵۳	۰/۰۱۹۶
	T	۱۴/۶۶۶۶	۶/۵
	W	۳/۶۶۶۶	۵/۱۶۶۶

تصویر ۶

<sup>21</sup> Region of interest

با هدف گسترش کار قبلی خود در سال ۲۰۰۷ انجام دادند، جهت برآورد بهترین HRF به بررسی ۷ مدل آماری پرداختند. آن‌ها از اطلاعات ۲۰ فرد شرکت‌کننده استفاده کردند. به این صورت که یک بازوبند حرارتی که به صورت مرتبط با رویداد، ۴ دمای گرم، دردناک کم، نسبتاً دردناک و دردناک به آن‌ها اعمال شده بود، استفاده کردند و تصویربرداری از آن‌ها به عمل آمد، نتایج نشان داد که مدل IL بهترین مدل جهت برآورد HRF می‌باشد و مدل TD با قدرت پایین‌تری HRF را از بین مدل‌ها برآورد می‌کند (۶). در مطالعه‌ای که زویا و همکارانش در سال ۲۰۱۴ در مورد مدل کردن HRF و طراحی بلوکی با ۵ مدل آماری انجام دادند، به بررسی مدل‌ها و نتایج خود و مارتین پرداختند. نتایج کار آن‌ها بر روی داده‌های واقعی که به روش بلوکی تهیه شده بود نشان داد که، مدل دو گاما با شش پارامتر بهترین مدل جهت برآورد HRF می‌باشند (۱۴).

با توجه به مطالعه انجام شده جهت برآورد تابع پاسخ همودینامیک و پارامترهای آن می‌توان نتیجه گرفت که، بهترین مدل جهت برآورد تابع پاسخ همودینامیک در تصویربرداری به روش بلوکی مدل IL می‌باشد. مدل TD در نواحی با میزان خونرسانی بالاتر و مناطق فعال می‌تواند HRF واضح‌تری را نسبت به IL ارائه دهد. اما در مناطقی که در آن فعالیت وجود ندارد، مناسب نیست. چرا که در آن مناطق، مدل TD بازم وجود فعالیت را نشان می‌دهد. لذا با توجه به اینکه در مناطق فعال، مدل IL تفاوت چندانی با مدل TD در برآورد پارامترهای HRF ندارد، می‌توان گفت مدل IL در حالت کلی، جهت بررسی HRF کل مناطق مغز، اعم از سالم فعال، سالم غیرفعال و همچنین HRF تومور می‌تواند مدل برتری باشد. لذا استفاده از این مدل در برآورد دقیق‌تر HRF می‌تواند در جهت تشخیص صحیح مناطق فعال مغز و در نتیجه، حفظ سلامت بیمار و کیفیت زندگی‌اش بعد از جراحی و درمان کمک‌کننده باشد.

جدول ۶ آمده است. در ناحیه سالم و فعال مغز متوسط پارامترهای HRF برای هر مدل گزارش شده است. مدل TD ارتفاع بیشتری نسبت به IL را گزارش می‌دهد و همچنین زمان به قله رسیدن آن خیلی زودتر از مدل IL می‌باشد. عرض در هر دو مدل تقریباً یکسان می‌باشد؛ لذا می‌توان گفت مدل TD با اختلاف جزئی، در مناطق سالم و فعال در روش بلوکی، HRF واضح‌تر و با ارتفاع بیشتری را گزارش می‌دهد. در ناحیه فعال تومور که جز نواحی فعال تومور می‌باشد، ملاحظه می‌شود که مدل TD متوسط ارتفاع بیشتری از HRF را نسبت به مدل IL گزارش می‌دهد. اما باز هم این تفاوت زیاد چشمگیر نمی‌باشد. لذا در قسمت فعال تومور نیز ما شاهد این هستیم که مدل TD، HRF واضح‌تری را گزارش می‌کند. در ادامه جدول ۶، متوسط پارامترهای HRF توسط دو مدل IL و TD در ناحیه نکروز را داریم. در قسمت نکروز به علت بافت مرده، هیچ نوع فعالیتی وجود ندارد، لذا انتظار می‌رود HRF واضحی از این ناحیه وجود نداشته باشد. اما مدل TD بازم ارتفاع بالایی از HRF را گزارش می‌دهد. در حالی که مدل IL ارتفاع را زیر خط صفر گزارش می‌دهد. لذا متوسط ارتفاع به دست آمده در مدل IL منطقی‌تر از مدل TD می‌باشد.

در قسمت چهارم جدول ۶، متوسط برآورد پارامترهای HRF در ناحیه نرمال بدون فعالیت، توسط دو مدل مذکور را داریم. در این ناحیه نیز انتظار می‌رود که، HRF واضحی به خاطر عدم فعالیت عروق نداشته باشیم. با توجه به نتایج، مدل TD ارتفاع بالاتری نسبت به IL را گزارش می‌کند، به طوری که مقدار متوسط ارتفاع در مدل IL برابر با ۰/۱۵۳ می‌باشد در حالی که در مدل TD برابر با ۰/۱۹۶ است. لذا در حالت کلی می‌توان گفت مدل IL برآورد دقیق‌تر و مورد انتظارتری از HRF را نسبت به TD در گزارش می‌دهد و مدل TD به طور کلی ارتفاع بالاتری از HRF را گزارش کرده است.

طبق مطالعه‌ای که مارتین و همکارانش در سال ۲۰۰۹

## منابع

1. Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*. 1998; 8(4): 360-9.
2. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001; 412(6843): 150-7.
3. Bellgowan PS, Saad ZS, Bandettini PA. Bandettini, Understanding neural system dynamics through task modulation and measurement of functional MRI amplitude, latency, and width. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(3): 1415-9.
4. Handwerker DA, Gonzalez-Castillo J, D'Esposito M, Bandettini PA. The continuing challenge of undersampling and modeling hemodynamic variation in fMRI. *Neuroimage*. 2012; 62(2): 1017-23.
5. Lindquist MA, Meng Loh J, Atlas LY, Wager TD. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. *Neuroimage*. 2009; 45(1): 187-98.
6. Muthukumaraswamy SD, Edden RAE, Jones DK, Swettenham JB, Singh KD. Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. *PNAS*. 2009; 106(20): 8356-61.
7. D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a



challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4(11): 863-72.

8. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5(5): 347-60.

9. Maus B, van Breukelen GJ, Goebel R, Berger MP. Optimal design for nonlinear estimation of the hemodynamic response function. *Hum Brain Mapp*. 2012; 33(6): 1253-67.

10. Lindquist MA, Waugh C, Wager TD. Modeling state-related fMRI activity using change-point theory. *NeuroImage*. 2007; 35(3): 1125-41.

11. Friston KJ. Imaging neuroscience: Principles or maps? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(3): 796-802.

12. Friston KJ, Glaser DE, Henson RNA, Kiebel S, Phillips C, Ashburner J. Classical and bayesian inference in neuroimaging: applications. *Neuroimage*. 2002; 16(2): 484-512.

13. Worsley KJ, Friston KJ. Friston, Analysis of fMRI time-series revisited—again. *Neuroimage*, 1995; 2(3): 173-81.

14. Shan ZY, Wright MJ, Thompson PM, McMahon KL, Blokland GG, de Zubicaray GI, et al. Modeling of the hemodynamic responses in block design fMRI studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014; 34(2): 316-24.