VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2018

Bc. Michaela Montilla



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

VLIV PARCELAČNÍHO ATLASU NA KVALITU KLASIFIKACE PACIENTŮ S NEURODEGENERATIVNÍM ONEMOCNĚNÍM

[MICHAELA MONTILLA] INFLUENCE OF PARCELLATION ATLAS ON QUALITY OF CLASSIFICATION IN PATIENTS WITH NEURODEGENERATIVE DISSEASE

SEMESTRÁLNÍ PRÁCE SEMESTRAL THESIS

AUTOR PRÁCE AUTHOR

Bc. Michaela Montilla

VEDOUCÍ PRÁCE SUPERVISOR

Ing. Martin Gajdoš

BRNO 2018



Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika** Ústav biomedicínského inženýrství

Studentka: Bc. Michaela Montilla *Ročník:* 2

ID: 165014 *Akademický rok:* 2017/18

NÁZEV TÉMATU:

Vliv parcelačního atlasu na kvalitu klasifikace pacientů s neurodegenerativním onemocněním

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s metodami parcelace BOLD fMRI dat. Zaměřte se na parcelace využívající atlas. 2) Proveďte rešerši se zaměřením na téma využití grafových metrik pro popis parcelovaných BOLD fMRI dat. Věnujte se také využití grafových metrik jako klasifikátoru neurodegenerativních onemocnění (Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba). 3) Na BOLD fMRI data dodaná pracovištěm CEITEC MU aplikujte parcelaci podle vybraných parcelačních atlasů. 4) Na základě rešerše dle bodu 2 vyberte relevantní grafové metriky a aplikujte je na parcelovaná data. 5) Využijte grafové metriky spočítané dle bodu 4 ke klasifikaci mezi skupinami pacientů. Zhodnoťte vliv parcelační šablony na kvalitu klasifikace.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] RUBINOV, M., SPORNS, O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. NeuroImage, 2010, p. 1059–1069, ISSN: 1053-8119.

[2] BRAUN U., et al. Test-retest reliability of resting-state connectivity network characteristics using fMRI and graph theoretical measures. NeuroImage, 2012, p. 1404–1412, ISSN: 1053-8119.

Termín zadání: 5.2.2018

Termín odevzdání: 18.5.2018

Vedoucí práce: Ing. Martin Gajdoš Konzultant:

> prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D. předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Vysoké učení technické v Brně / Technická 3058/10 / 616 00 / Brno

ABSTRAKT

Cílem práce je definice vztahu závislosti klasifikace pacientů postižených neurodegenerativním onemocněním na volbě parcelačního atlasu. Součástí práce je aplikace analýzy funkční konektivity a výpočtu grafových metrik dle metody publikované Olafem Spornsem a Mikailem Rubinovem [1] na fMRI datech naměřených na CEITEC MU. Aplikaci předchází teoretická rešerše parcelačních atlasů pro segmentování mozku ze snímků fMRI a rešerše matematických metod klasifikace, jako i klasifikátorů neurodegenerativních onemocnění. První kapitoly práce přináší teoretický základ poznatkůl z oblasti magnetické a funkční magnetické rezonance. Definovány jsou fyzikální principy metody, podmínky a průběh akvizice obrazových dat. Třetí kapitola shrnuje grafové metriky použité dále v diplomové práci pro analýzu a klasifikování grafů. Práce přináší stručný přehled parcelačních metod, se zaměřením na parcelaci pomoci atlasů. Po teoretické rešerši metod zkoumání funkční konektivity a matematických metod klasifikací, byly poznatky použity pro realizaci parcelací, výpočet grafových metrik a následnou klasifikaci fMRI snímků 96 subjektů vždy do jedné ze dvou tříd s využitím binárních klasifikátocí metodou podpůrných vektorů a lineární diskriminační analýzy. Data klasifikována v této práci byla naměřena na pacientech s Parkinsonovou chorobou (PD), s Alzheimerovou chorobou (AD), s Mírní kognitivní poruchou (MCI), s kombinací nemocí PD a MCI a na subjektech patřících do kontrolní skupiny zdravých jedinců. Pro předzpracování a pro analýzu je v práci využito prostředí MATLAB a toolboxy SPM12 a Brain Connectivity Toolbox.

KLÍČOVÁ SLOVA

nukleární magnetická rezonance (NMR), *T*1 relaxace, *T*2 relaxace, *T*2^{*} relaxace, BOLD fMRI, grafové metriky, koeficient shlukování, parcelace, atlas, sítě "malého světa", neurodegenerativní onemocnění, PCA, Pearsonův korelační koeficient, Lineární diskriminační analýza (LDA), Metoda podpůrných vektorů

ABSTRACT

The aim of the thesis is to define the dependency of the classification of patients affected by neurodegenerative diseases on the choice of the parcellation atlas. Part of this thesis is the application of the functional connectivity analysis and the calculation of graph metrics according to the method published by Olaf Sporns and Mikail Rubinov [1] on fMRI data measured at CEITEC MU. The application is preceded by the theoretical research of parcellation atlases for brain segmentation from fMRI frames and the research of mathematical methods for classification as well as classifiers of neurodegenerative diseases. The first chapters of the thesis brings a theoretical basis of knowledge from the field of magnetic and functional magnetic resonance imaging. The physical principles of the method, the conditions and the course of acquisition of image data are defined. The third chapter summarizes the graph metrics used in the diploma thesis for analyzing and classifying graphs. The paper presents a brief overview of the brain segmentation methods, with the focuse on the atlas-based segmentation. After a theoretical research of functional connectivity methods and mathematical classification methods, the findings were used for segmentation, calculation of graph metrics and for classification of fMRI images obtained from 96 subjects into the one of two classes using Binary classifications by support vector machines and linear discriminatory analysis. The data classified in this study was measured on patiens with Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD), Mild cognitive impairment (MCI), a combination of PD and MCI and subjects belonging to the control group of healthy individuals. For pre-processing and analysis, the MATLAB environment, the SPM12 toolbox and The Brain Connectivity Toolbox were used.

KEYWORDS

nuclear magnetic resonance (NMR), *T*1 relaxation, *T*2 relaxation, *T*2^{*} relaxation, BOLD fMRI, graph metrics, clustering coefficient, parcellation, atlas, small-world, neurodegenerative diseases, PCA, Pearson's correalation coefficient, Linear Discriminative Analysis, Support vector machines

MONTILLA, M. Vliv parcelačního atlasu na kvalitu klasifikace pacientů s neurodegenerativním onemocněním. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2018. 77 s., 39 s. příloh. Diplomová práce. Vedoucí práce: Ing. Martin Gajdoš.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svojí diplomovou práci na téma Vliv parcelačního atlasu na kvalitu klasifikace pacientů s neurodegenerativním onemocněním jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat Ing. Martinu Gajdošovi za vedení mé diplomové práce, cenné rady, odborný dohled, trpělivost a porozumění a CEITEC MU za zpřístupnění fMRI dat ze studie APGeM.

OBSAH

0	bsah		vi
Se	znam obr	·ázků	X
Se	znam tab	ulek	xii
Ú٧	vod		1
1	Základy	v neurozobrazování	2
	1.1	Fyzikální princip jevu nukleární magnetické rezonance	2
	1.2	Zobrazování pomocí magnetické rezonance	5
	1.2	2.1 Konstrukce MR tomografu	6
	1.2	2.2 Přehled kontrastů MRI	6
2	Funkčn	í snímání	9
	2.1	Biochemický podklad fMRI	9
	2.2	Vznik BOLD signálu	9
	2.3	fMRI experiment	
	2.3	3.1 Task-based	
	2.3	3.2 Resting state fMRI	
	2.4	Předzpracování dat	14
3	Teorie g	grafů	17
	3.1	Základy konstrukce grafů	
	3.2	Grafové metriky	
	3.3	Topologie sítí	
	3.4	Konektivita v konceptu teorie grafů	
4	Metody	parcelace neurologických dat	23
	4.1	Atlas-based parcelace	
	4.2	AAL atlas	
	4.3	Craddockův atlas	
	4.4	HCP MMP 1.0	
	4.5	Juelichovský atlas	
	4.6	Brodmannův atlas	
	4.7	Talairachův atlas	
	4.8	YEO211	

	4.9	Harvard- Oxford cortical atlas	33
5	Analýza	konektivity	34
	5.1	Anatomická, funkční a efektivní konektivita	35
	5.2	Použité metody zpracování fMRI dat	36
	5.2.	1 Analýza hlavních komponent – PCA	36
	5.2.	2 Pearsonův korelační koeficient	37
6	Metody l	klasifikace neurodegenerativních onemocnění	39
	6.1	Stručná definice neurodegenerativních onemocnění	39
	6.1.	1 Alzheimerova choroba	39
	6.1.	2 Parkinsonova choroba	39
	6.2	Klasifikace neurodegenerativních onemocnění	41
	6.2.	1 Lineární diskriminační analýza	41
	6.2.	2 Metoda podpůrných vektorů	44
7	Analýza	fMRI dat poskytnutých CEITEC MU	46
	7.1	Algoritmus pro parcelaci dat, extrakci signálů z ROI a vý	počet
	korelačních	n matic	48
	7.2	Algoritmus pro výpočet grafových metrik	51
8	Klasifika	ce subjektů ze studie APGeM	55
	8.1	Psychologické skóre subjektů	57
	8.2	Algoritmus pro klasifikaci subjektů pomoci SVM a LDA	57
9	Zhodnoc	ení výsledků, možné rozšíření metody	62
Zź	ivěr		66
Li	teratura		69
Se	znam sym	bolů, veličin a zkratek	76
A	Parcelač	ní atlasy	78
	A.1	Přehled oblastí dle parcelačního atlasu AAL2 [33]	78
	A.2	Přehled parcelačních oblastí dle AAL v transverzální rovině [33]	80
	A.3	Přehled oblastí dle Harvard-Oxford parcelačního atlasu	82
	A.4	Přehled oblastí dle Brodmannova atlasu	84
	A.5	Přehled oblastí dle Juelichova atlasu	85
	A.6	Parcelační oblasti dle YEO211 atlasu [42]	87

	A.7	Parcelační oblasti dle YEO17 atlasu	8
B	Korelační	matice 8	9
	B.1 atlasu (prvni	Korelační matice konektivity, parcelace na 120 ROI pomoci AAL í subjekt, ID: 685 B)	2 9
	89		
	B.2 Brodmannov	Korelační matice konektivity, parcelace na 41 ROI pomov va atlasu (první subjekt, ID: 685 B)8	ci 9
	B.3 Craddockov	Korelační matice konektivity, parcelace na 200 ROI pomoc a atlasu (první subjekt, ID: 685 B)9	ci 0
	90		
	B.4 atlasu (prvni	Korelační matice konektivity, parcelace na 360 ROI pomoci HCP MM í subjekt, ID: 685 B)9	Р 0
	B.5 Oxford atlas	Korelační matice konektivity, parcelace na 48 ROI pomoci Harvard su (první subjekt, ID: 685 B)9	 - 1
	91		
	B.6 atlasu (prvni	Korelační matice konektivity, parcelace na 120 ROI pomoci Juelichov í subjekt, ID: 685 B)9	'a 1
	B.7 Talairachov	Korelační matice konektivity, parcelace na 773 ROI pomoc a atlasu (první subjekt, ID: 685 B)9	ci 2
	92		
	B.8 atlasu (prvni	Korelační matice konektivity, parcelace na 17 ROI pomoci YEO1 í subjekt, ID: 685 B)9	7 2
С	Srovnání	grafových metrik mezi třídami subjektů pomoci box plot grafů 9	3
	C.1	AAL2 atlas	3
	C.2	Brodmannův atlas	4
	C.3	Craddockův atlas	4
	C.4	Harvard – Oxford atlas	5
	C.5	HCP MMP	5
	C.6	Juelichův atlas	6
	C.7	YEO211 atlas9	6
	C.8	Tabulka vysvětlivek k označení boxplot grafů9	7
D	Úspěšnost	t klasfikace dle grafových metrik a behaviorálních skóre 9	8
	D.1	Tabulka specificity binárních klasifikací (LDA)9	8
	D.2	Tabulka senzitivity binárních klasifikací (LDA)9	9

	D.3	Tabulka specificity binárních klasifikací (SVM)	99
	D.4	Tabulka senzitivity binárních klasifikací (SVM)	100
	D.5	Tabulka přesnosti binárních klasifikací (LDA)	100
	D.6	Tabulka přesnosti binárních klasifikací (SVM)	101
E	Úspěšnos	st klasfikace dle grafových metrik	102
	E.1	Tabulka specificity binárních klasifikací (LDA)	102
	E.2	Tabulka senzitivity binárních klasifikací (LDA)	103
	E.3	Tabulka specificity binárních klasifikací (SVM)	103
	E.4	Tabulka senzitivity binárních klasifikací (SVM)	104
	E.5	Tabulka přesnosti binárních klasifikací (LDA)	104
	E.6	Tabulka přesnosti binárních klasifikací (SVM)	105

SEZNAM OBRÁZKŮ

Dbrázek 1.1 Precesní pohyb jádra; vlevo: pozitivní precese jádra s negativním gyromagnetickým poměrem, vpravo: negativní precese pro jádra s pozitivním gyromagnetickým poměrem. [5]
Dbrázek 1.2 Orientovaný precesní pohyb jader na kvantovaných energetických hladinách.[8]4
Dbrázek 1.3 Precese jader v silném magnetickém poli, precese souhrnného vektoru magnetizace M. Překlopení vektoru magnetizace M působením radiofrekvenčního impulsu B_1 na resonanční frekvenci ω_0 . [3]
Dbrázek 1.4 Časový průběh návratu vektoru magnetizace M _z po aplikaci 90° RF impulsu. [3]7
Dbrázek 1.5 Časový průběh vektoru magnetizace M _{xy} po aplikaci 90° RF impulsu ovlivněný ztrátou fázové koherence při T2 relaxaci. [3]
Obrázek 2.1 Blokový diagram vzniku BOLD signálu [15]10
Dbrázek 2.2 Časový průběh změny koncentrace oxyhemoglobinu, resp. deoxyhemoglobinu (a). Časový průběh hemodynamické odezvy (b). [11]
Obrázek 2.3 Časový průběh hemodynamické odezvy (HRF) na sérii impulsů. [11] 12
Dbrázek 2.4 Časový průběh stimulace a následné odezvy pro fMRI experiment s blokovým designem (a), s "Event-related" designem (b), se smíšeným designem [14]
Dbrázek 2.5 fMRI terminologie [18]14
Obrázek 2.6 Ukázka výstupu lícování pomoci <i>Realign</i> v SPM12. [19]15
Obrázek 2.7Ukázka výstupu zarovnání pomoci Coregister v SPM12. Vlevo: funkční data (front, sag, trans), vpravo: anatomický data (front, sag, trans). [19]
Obrázek 3.1 Zleva: Diagram grafu G, matice výskytu M(G), matice sousednosti A(G). [20]
Obrázek 3.2 Vlevo: orientovaný graf; vpravo: neorientovaný graf
Dbrázek 3.3 Výpočet koeficientu shlukování. Červeně zvýrazněný je uzel, pro který se koeficient počítá. Zeleně jsou vyznačeny jeho sousední uzly. Stupeň vrcholu $d_G(v) = 4$. Počet hran, které spojují sousední (zelené) uzly navzájem $n_G(v) = 1$. Koeficient shlukování pro uzel v8 $c_{v8} = 1/6$ 20
Dbrázek 3.4Srovnání topologie sítí. Zleva: Síť "Erdős – Rényi", "Scale-free" síť, Small-world" síť. [25]
Obrázek 4.1 Ukázka segmentace pomoci AAL atlasu. [33]
Obrázek 4.2 Srovnání různých přístupů segmentace dle Juelichovského atlasu [37]. 29
Obrázek 4.3 Parcelace dle Broadmannovych oblastí

Obrázek 4.4	Segmentace mozku na 5 úrovních dle Talairachova atlasu. [41]
Obrázek 4.5	Ukázka parcelace mozku použitím Talairachova atlasu v transverzální, frontální a sagitální rovině. [40]
Obrázek 4.6	Postup generování společného sférického prostoru. $T2^*$ BOLD snímek (A) a $T1$ -vážený anatomický snímek (B) od jednoho subjektu jsou registrovány a je segmentována šedá hmota (červená linie). 3D reprezentace gyrifikovaného povrchu (D) je použitá k vytvoření sférické reprezentace (D) a spojením sférické reprezentace od několika subjektů získáme společnou sférickou reprezentaci (E). [42]
Obrázek 5.1	Blokové schéma analýzy konektivity od měřených fMRI dat po sestavení grafu konektivity
Obrázek 6.2	Příklad separačního problému v 2D prostoru. Podpůrné vektory (zabarvené tvary) definují hranice největší klasifikace mezi dvěma třídami. Okótovaná část určuje maximální rozpětí mezi okrajovými nadrovinami. [58]45
Obrázek 7.1	Blokové schéma zpracování dát algoritmizovaného v diplomové práci, od akvizice po klasifikaci
Obrázek 7.2	Příklad binární masky reprezentující voxely s hodnotou jasu dosahující 80 % průměrné hodnoty jasu ve skenu
Obrázek 7.3	Vývojový diagram funkce pro parcelaci fMRI dat dle parcelačních atlasů
Obrázek 7.4	Příklad výstupu parcelační funkce: matice korelací mezi signály z ROI pro jednotlivé atlasy. a) YEO atlas, 17 ROI; b) Juelichův atlas, 121 ROI; c) HCP MMP atlas, 360 ROI; d) Talairachův atlas, 773 ROI
Obrázek 8.1	Srovnání středních hodnot a rozptylů hodnot jednotlivých grafových metrik mezi skupinami pacientů pomoci <i>boxplot</i> grafů. Metriky kalkulované pro parcelaci dle AAL2 atlasu na 120 ROI. Červená horizontální přímka značí druhý (střední) kvartil (medián) dané metriky, modrý box ohraničuje oblasti hodnot spadajících mezi první (dolní) kvartil odpovídající 25. percentilu dat a třetí (horní) kvartil odpovídající 75. percentilu dat. Krátké horizontální čáry odpovídají extrémům v souborech dat, červené + značí tzv. <i>outliers</i> , tedy extrémní případ nebo oddělenou hodnotu
Obrázek 8.2	Srovnání hodnot čtyř psychologických skóre, použitých pro zpřesnění klasifikace, napříč třídami subjektů. Každý barevně odlišený sloupec (<i>bar plot</i>) ilustruje průměrnou hodnotu skóre ve skupině, červená přímka (<i>error bar</i>) je grafickou reprezentací variability hodnot daného skóre vně skupiny (<i>standard error</i>)
Obrázek 8.3	Vývojový diagram funkce pro klasifikaci dle grafových metrik s použitím SVM, verze s výpočtem nejlepšího parametru pomoci křížové validace

SEZNAM TABULEK

Tabulka 4.1	Srovnání parcelačních atlasů
Tabulka 6.1	Metoda resubstituce pro posouzení klasifikaci objektů do dvou skupin. n_{11} odpovídá pacientům, kteří byli správně klasifikovány do 1. skupiny, n_{22} odpovídá počtu pacientů správně zařazených do 2. skupiny. Pacienty n_{12} a n_{21} nebyli zařazeni správně
Tabulka 7.1	Tabulka síťových metrik a charakteristik sítí počítaných ve funkci pro výpočet grafových metrik
Tabulka 8.1	Složení data setu dle klinické diagnostiky 55
Tabulka 8.2	Kombinace dvojic tříd pro binární klasifikaci
Tabulka 9.1	Tabulka Youdenových indexů binárních klasifikací pomoci lineární diskriminační analýzy, při použití sedmi různých parcelačních atlasů pro získání grafových metrik jako atributů klasifikace
Tabulka 9.2	Tabulka Youdenových indexů binárních klasifikací pomoci lineární diskriminační analýzy, při použití sedmi různých parcelačních atlasů pro získání grafových metrik jako atributů klasifikace

ÚVOD

Pojem neurodegenerativní onemocnění představuje souhrnný název pro řadu onemocnění, při kterých dochází k progresivnímu poškození a degeneraci nervových buněk. Neurodegenerativní onemocnění mozku způsobují pokles kognitivních a duševních funkcí (např. demence) a pohybové disfunkce, čímž zhoršují kvalitu života pacientů. Při neurodegenerativních onemocněních mohou změny v mozku předcházet symptomy po mnoho let. Vedle klinické diagnostiky pomoci genetických, neuropatologických a imunohistochemických metod, narůstá v posledních letech úsilí pro objevení a vývoj in vivo biomarkerů, které by byly schopny zachytit nervové změny indukované v raných stádiích onemocnění a sledovat jejich vývoj. Mezi takové biomarkery, které poskytují metriky vhodné k vyhodnocení neurálních změn, patří i zobrazování pomoci funkční magnetické rezonance (fMRI).

Proces analýzy funkční konektivity fMRI snímků představuje posloupnost několika kroků, od akvizice a předzpracování obrazových dat mozku, přes parcelace, až po výpočet grafových metrik vytvořených sítí. Z metodologického hlediska lze při procesu analýzy konektivity volit na každém stupni této posloupnosti mezi několika způsoby zpracování dat. Tato práce je zaměřena na nalezení vlivu volby parcelačního atlasu na výslednou klasifikaci subjektů do skupin pacientů s neurodegenerativním onemocněním, resp. kontrolní skupinu zdravých dobrovolníků. V případě potvrzení závislosti kvality klasifikace na volbě parcelačního schématu bylo jako vedlejší cíl diplomové práce stanoveno nalezení optimální parcelace mozku do oblastí zájmu – ROI tak, aby navazující klasifikace vykazovala vyšší procentuální úspěšnost. Práce poskytuje přehled celkem osmi parcelačních atlasů, které parcelují data na základě funkčních, anatomických, nebo cyto-architektonických poznatků.

Každá z parcel oblastí je reprezentována různým počtem validních voxelů. V fMRI datech je každý voxel reprezentován časovým průběhem signálu. Pro vytvoření reprezentativního signálu dané parcely lze využít několik matematicko-statistických metod. V této práci byl pomoci statistické metody analýzy hlavních komponent (PCA) pro každou z oblastí stanoven reprezentativní signál jako první hlavní komponenta. Počet uzlů v síti je tak daný počtem oblastí zájmu, na které je objem parcelován. Podobnost mezi časovými reprezentacemi signálů z jednotlivých uzlů je determinována pomoci Pearsonova korelačního koeficientu a kvantifikuje váhy hran propojujících jednotlivé uzly. Pro analýzy získaných grafů lze využít poznatků z teorie grafů. Grafové metriky popisující grafy definované korelačními maticemi slouží jako klasifikátor v posledním kroku analýzy funkční konektivity. Pro klasifikaci byla využita metoda podpůrných vektorů (*support vector machines*) a lineární diskriminační analýza.

1 ZÁKLADY NEUROZOBRAZOVÁNÍ

Moderní zobrazovací systémy v medicíně umožňují zkoumání lidského těla bez potřeby invazivních zákroků. Přístrojová a výpočetní technika se od dob prvního rentgenového zobrazovacího přístroje postupně zdokonalovala a dnes máme k dispozici několik zobrazovacích modalit, založených na odlišných fyzikálních principech. V neurozobrazování se setkáváme s elektroencefalografií (EEG), pozitronovou emisní tomografií (PET), magnetoencefalografií (MEG) nebo jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT) či magnetickou rezonancí. Každá z uvedených modalit poskytuje odlišné prostorové a časové rozlišení. Kromě anatomických struktur lze zkoumat i důležité funkční charakteristiky. Mezi ně patří i zobrazování pomocí funkční magnetické rezonance, známější pod zkratkou fMRI (z angl. *Functional magnetic resonance imaging*). Jeho princip vychází z fyzikálního jevu označovaného jako nukleární magnetická rezonance (NMR) a při zobrazování využívá efekt změny kontrastu způsobený okysličením krve tzv. BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) [2]

1.1 Fyzikální princip jevu nukleární magnetické rezonance

Všechny formy hmoty se skládají z atomů. Jádro atomu tvoří nukleony – neutrony a protony. Složení jádra určuje jeho čtyři základní fyzikální vlastnosti: hmotnost, elektrický náboj, magnetizmus a spin. Hmotnost, elektrický náboj a magnetizmus patří mezi snadno představitelné veličiny, protože nachází svůj ekvivalent i v klasické fyzice. Vlastnost spinu je veličina vysoce abstraktní a je výsadou subatomárních částic. Na spin lze nahlížet jako na určitou formu momentu hybnosti. V klasické fyzice reprezentuje moment hybnosti orientovaný vektor podél osy, kolem které objekt rotuje. Spin ovšem reprezentuje vnitřní vlastnosti částice, nikoli rotaci částice v prostoru. Vnitřní moment hybnosti je vektorová veličina definována svojí velikosti (L) a směrem (m). Velikost vnitřního momentu hybnosti (L) pro částici, jež vykazuje vlastnost spinu, lze získat z následující rovnice:

$$L = [I(I+1)]^{1/2} \eta, \qquad (1.1)$$

kde *I* je kvantové číslo jaderného spinu, a $\hbar \cong 1.054 \cdot 10^{-34}$ *Js* je Planckova konstanta podělena 2π ($\hbar = h/2\pi$) označována jednotkový mechanický moment nebo kvantová jednotka otáčivosti. Směr rotace lze určit z druhého kvantového čísla *m. m* nabývá 2*I* + 1 hodnot získaných následovně [3][2][4][5] :

$$m = -I, (-I+1), \dots (I-1), +I.$$
(1.2)

Medicínské aplikace magnetické rezonance využívají pro zobrazení vnitřních struktur především vlastnosti atomu vodíku ¹H. Vodík se vyskytuje v lidském těle přirozeně ve velkém množství jako součást molekuly vody. Kromě vodíku lze využít i jiných lehkých jader, například fosfor ³¹P, uhlík ¹³C, fluor ¹⁹F nebo sodík ²³Na.Vznik MR signálu je podmíněný použitím prvků (izotopů) s lichým nukleonovým číslem. Tyto

částice vykazují poločíselný spin (dáno vlastnostmi kvarků tvořících nukleony). [6][2]

Samovolná rotace protonu za normálních podmínek a jeho pozitivní náboj indukují generování elektrického proudu. Tento smyčkový proud vyvolává při umístění v magnetickém poli točivý moment – magnetický moment, označovaný µ:

$$\mu = \gamma \cdot I , \qquad (1.3)$$

kde γ je konstanta charakteristická pro danou částici, tzv. gyromagnetický poměr s rozměrem [MHz·T⁻¹]. Součet magnetických momentů všech atomů v dané hmotě je pak vyjádřen novou fyzikální veličinou – vektorem magnetizace $M = \sum \mu[7][6][2]$.

Absence silného vnějšího magnetického pole způsobí, že protony vodíku jsou orientovány náhodně a sumarizací jejich magnetických momentů získáme nekonečně malé číslo. Po vložení souboru atomů do stacionárního magnetického pole *B0* působí toto pole na magnetický moment jádra každého atomu. Dle kvantově mechanického modelu vzniká síla, jež se snaží natočit jádro do směru působení magnetického pole. Proti ní působí mechanická síla, vyvolána rotační setrvačností jádra. Momenty protonů vykonávají gyroskopický pohyb známý jako tzv. precesní pohyb. Precesní pohyb si lze představit jako pohyb rotujícího objektu, ve kterém se osa otáčení sama otáčí kolem středové osy (Obrázek 1.1). Středová osa odpovídá ose určené vnějším magnetickým polem, které působí na atomy. Vektor magnetizace, jako projev součtu spinů, koná v magnetickém poli precesní pohyb o charakteristické frekvenci označované jako Larmorova frekvence. Hodnota frekvence je závislá lineárně na síle magnetického pole a lze jí vypočítat dle následujícího vztahu:

$$f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0. \tag{1.4}$$

Obrázek 1.1 Precesní pohyb jádra; vlevo: pozitivní precese jádra s negativním gyromagnetickým poměrem, vpravo: negativní precese pro jádra s pozitivním gyromagnetickým poměrem. [5]

Kvantové číslo jaderného spinu ¹H je 1/2. Kvantové číslo *m* potom dle (1.2) nabývá dvě možné hodnoty $m = \pm 1/2$, což znamená, že protonové jádro může vzhledem k vnějšímu magnetickému poli B_0 rotovat podél osy ve dvou orientacích. Úhel osy otáčení závisí na vertikálním určení vnitřního momentu hybnosti: paralelně k magnetickému poli a antiparalelně. Protony, jež rotují ve směru souběžném s vnějším magnetickým polem B_0 jsou na nižší energetické úrovni (jejich kvantové číslo má

hodnotu m = +1/2), zatím co antiparalelně rotující protony jsou orientovány v protisměru magnetického pole B_0 (ve kterém jsou orientovány částice s m = -1/2) a jsou v energeticky vyšším stavu. Tyto dva směry rotace jsou vyobrazeny na Obrázek 1.2 [3][2][5].



Obrázek 1.2 Orientovaný precesní pohyb jader na kvantovaných energetických hladinách.[8]

Působením vnějšího magnetického pole dochází k rozštěpení energetických hladin a částice může zaujmout pouze konkrétní hodnoty veličiny. Protože fyzikální systémy se vždy přirozeně snaží dosáhnout nejnižší energie, ze dvou možných energetických hladin bude vyšší počet jader na nižším energetickém stavu. Techniky MR se nezaměřují na detekci jednotlivých jader, nýbrž na sumu dané veličiny v určitém objemu. Takto získáváme vektor magnetizace a jelikož převládá počet atomů orientovaných paralelním směrem, tento vektor bude taktéž orientován paralelně. Vektor magnetizace reprezentuje nadbytek elementárních dipólů, orientovaných ve směru magnetického pole *B0*, na jednotku hmotnosti tkáně. [3][2]

Mezi jednotlivými hladinami se pak částice pohybují skokově, a to vlivem vnějších impulsů. Dodáním kvanta energie radiofrekvenčního signálu způsobíme přechod protonu na vyšší energetickou hladinu. Sousední hladiny jsou od sebe vzdálené o inkrement daný rovnicí:

$$\Delta E = \eta \cdot \gamma \cdot B_0 = \eta \cdot \omega_0, \qquad (1.5)$$

kde ω_0 je frekvence budícího kvanta energie (budícího RF impulzu), určená Larmorovou frekvencí. [3]

Pole budícího RF signálu lze popsat dvěma vektory se stejnou úhlovou rychlostí. Jedním ve směru precese a druhým v opačném směru. Jestliže má vektor magnetizace RF signálu, rotující ve směru precese, stejnou úhlovou rychlost jako precese jádra, dojde k sfázování elementárních magnetických dipólů, což způsobí postupné vychýlení vektoru magnetizace z původního směru (podél osy *z*). Vektor magnetizace jádra začne vykonávat složitý rotační pohyb. Tzv. nutační pohyb se skládá ze dvou precesních pohybů. Jednak precese kolem vektoru působení vnějšího magnetického pole (B_0) a jednak z precese kolem vektoru budícího RF signálu (B_1). Tento pohyb ilustruje Obrázek 1.3.

Hodnota rezonanční frekvence pohybu částice je přímo úměrně závislá na velikosti magnetické indukce pole. Pro vnější magnetické pole B_0 dosahuje u zobrazovacích systémů magnetické rezonance hodnot v rozsahu 0,3 - 7 T (pro veterinární účely pak až 15 T) zatím co B_1 se pohybuje v rozmezí 10 - 100 mT. Úhlový kmitočet precese kolem B_0 je tedy několikanásobně vyšší, než precese kolem B_1 . V průběhu působení RF impulsu opisuje koncový bod vektoru magnetizace dráhu spirály po sférické ploše. Úhel vychýlení (tzv. sklápěcí úhel) lze stanovit následovně:

$$\theta = \gamma \int_{0}^{\tau} B_{1}(t) dt , \qquad (1.6)$$

kde doba τ po kterou integrujeme odpovídá době působení RF impulzu. Sklápěcí úhel je definován délkou, amplitudou a tvarem pulzu. V závislosti na úhlu θ vychýlení vektoru magnetizace v momentě přerušení RF signálu pak lze aplikovat například tzv. 90°, resp. 180° RF impulz (pro maximální signál, resp. inverzi), případně jiné. [3]



Obrázek 1.3 Precese jader v silném magnetickém poli, precese souhrnného vektoru magnetizace M. Překlopení vektoru magnetizace M působením radiofrekvenčního impulsu B_1 na resonanční frekvenci ω_0 . [3]

1.2 Zobrazování pomocí magnetické rezonance

Fyzikálním podkladem zobrazování pomocí MR tomografu je nukleární magnetická rezonance. Pro získání snímků je však potřeba složité zařízení, jež umožní vznik NMR a její následné zaznamenaní. Dlouhá řada technologických inovací vedla ke vzniku zařízení, jež umožňují zisk různých typů snímků s dobrým prostorovým rozlišením a dala tak za vnik novému standardu v neurozobrazování.

Ve srovnání s ostatními modalitami poskytuje MRI možnost volby z širokého rozsahu kontrastů. Svojí všestranností tak umožňuje generování různých typů snímků. Volbou mezi statickým a dynamickým kontrastem je možno zobrazovat jak anatomické struktury, tak funkční změny.

1.2.1 Konstrukce MR tomografu

Základem sběru obrazových dat je umístění zobrazovaného objektu do homogenního magnetického pole, generovaného silným elektromagnetem. Speciální radiofrekvenční cívka vysílá elektromagnetické vlnění o rezonanční frekvenci, jež vyvolá excitaci jader atomů. Jádra absorbují energii vlnění a jsou vybuzeny do vyššího energetického stavu. Částice tak začnou vykonávat již zmíněný precesní pohyb. Na rozdíl od statického vnějšího magnetického pole, cívka generuje radiofrekvenční pole jenom po určitou velice krátkou dobu, jež závisí na konkrétní aplikaci. Po ukončení RF impulsu se jádra vlivem relaxačních mechanizmů vrací do základního energetického stavu. Návrat do stavu termodynamické rovnováhy vede k emisi elektromagnetického vlnění, na charakteristické frekvenci. Emitované vlnění je detekováno pomocí přijímací cívky a přijímacího řetězce. Volně indukovaný signál, který dostaneme po aplikaci 90° impulsu, nazýváme FID/echo signál a jeho velikost závisí na počtu rezonujících jader. Pro účely neurozobrazování jsou radiofrekvenční cívky typicky umístěny kolem hlavy. [3][2]

Jedním ze způsobů získání MR snímků je indukování rezonance pouze v jedné rovině objemu, nikoli v celém měřeném objektu. Pro zakódování prostorové informace se využívá závislosti rezonanční frekvence na velikosti magnetického pole. K tomu se využívá tak zvaný gradientový systém. Stejně jako RF cívka, gradientní systém je aktivní pouze v průběhu akvizice obrazu. Cívka indukuje gradientní magnetické pole, jehož indukce lineárně narůstá v závislosti na poziční souřadnici. Gradientní magnetické pole v řadech jednotek až desítek mT na metr se sčítá s magnetickým polem B_0 a vybudí do vyššího energetického stavu pouze protony v tomorovině, ve které odpovídá frekvence kmitání pole Larmorově frekvenci. Alternativním přístupem pro akvizici snímků je využití fázového kódování ve dvou směrech. Tento přístup využívá většina 3D sekvencí. [3][2]

Vnější magnetické pole B_0 vykazuje známky nehomogenity, navíc po vložení měřeného subjektu (či objektu) se ještě změní. Proto je součástí konstrukce i korekční systém, či systémy pro zlepšení homogenity magnetického pole (*shimming coil*). Proudy korekčními cívkami jsou obvykle nastaveny korekčním systémem na začátku měření a v průběhu se již nemění. V tomografu magnetické rezonance tato cívka generuje kompenzační magnetické pole, jež koriguje nehomogenity. Na rozdíl od ostatních magnetických polí použitých v průběhu MR zobrazování, toto pole je generováno pro každé měření individuálně. Např. pro fMRI studie naruší každý měřený objekt či subjekt vnější magnetické pole trochu jinak, protože má jiný tvar a velikost hlavy. Proto jsou použity individuálně adaptované mechanizmy, jež zajistí homogenitu magnetického pole. [2]

1.2.2 Přehled kontrastů MRI

Akvizice anatomických a funkčních snímků z MRI tomografů je založená na záznamu několika parametrů. Mezi nejčastěji používané patří protonová hustota, relaxační čas (např. T1, T2, $T2^*$), případně koncentrace některé substance (např. acetylcholin, kyselina mléčná). Pro pořízení snímků funkčních průběhů BOLD fMRI dat je důležitý především kontrast $T2^*$. [2]

T₁ relaxace

V sekci 1.1 bylo popsáno působení RF impulsů na biologické substance vložené do silného vnějšího magnetického pole. Přijetí kvanta energie od budícího RF signálu je provázáno s jeho emitací v průběhu přechodu protonu na nižší energetickou hladinu. Každý proton ve vnějším magnetickém poli vytváří své elementární magnetické pole a zároveň leží v magnetickém poli okolních částic. Energie je přenášena mezi sousedními jádry prostřednictvím kolizí, rotací, a především elektromagnetických interakcí s jinými magnetickými poli fluktuujícími v blízkosti Larmorovy frekvence. Pole odpovědné za *T*1 relaxaci jsou lokální, různě silná a ovlivňují jen několik jader. Vektor magnetizace (M) se u *T*1 relaxace vrací na původní hodnotu (M₀), paralelní se směrem působení vnějšího magnetického pole. *T*1 relaxaci modelujeme exponenciální rostoucí křivkou, kde *T*1 reprezentuje časovou konstantu. *T*1 v praxi odpovídá 63 %, resp. $(1 - \frac{1}{e})$ násobku původní (maximální) hodnoty M₀. Průběh vektoru magnetizace podél osy z v čase t zobrazuje Obrázek 1.4. Aktuální hodnotu M v projekci do osy z, získáme z rovnice podélní magnetizace následovně [9][2]:

$$M_{z} = M_{0}(1 - e^{-\frac{t}{T_{1}}}).$$
(1.7)



Obrázek 1.4 Časový průběh návratu vektoru magnetizace M_z po aplikaci 90° RF impulsu. [3]

$T2 \text{ a } T2^*$ relaxace

Poté, co je vektor magnetizace M 90° excitačním impulsem převeden na příčnou magnetizaci M_{xy} , dochází ke sfázování protonů v rovině *xy*. Sumární vektor magnetizace M_{xy} precesuje v rovině *xy* s Larmorovou frekvencí a těsně po ukončení působení RF impulsu je maximální. Tato příčná magnetizace indukuje proud v přijímací cívce a je odpovědná za vznik MR signálu. Přítomnost nenulové příčné magnetizace je důkazem asymetrie příčných složek momentu hybnosti. Exponenciální pokles M_{xy} je důsledkem *T*2 relaxace jako funkce časové konstanty *T*2. *T*2 relaxační čas ovlivňují dva základní parametry; časový interval mezi jednotlivými excitačními RF impulsy – TR (*repetition time*) a časový interval mezi excitaci a sběrem dat – TE (*echo time*). Vektor příčné magnetizace, který se převádí na MR signál získáme jako:

$$M_{xy} = M_0 (1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}) e^{-\frac{TE}{T_2}}.$$
 (1.8)

T2 relaxaci reprezentujeme jako exponenciální úbytek s časovou konstantou T2. Jako čas T2 pak označujeme hodnotu, při které dojde k poklesu na přibližně 37 %, tedy 1/e násobek původní hodnoty. Tuto křivku ilustruje Obrázek 1.5. [9][3][2]



Obrázek 1.5 Časový průběh vektoru magnetizace M_{xy} po aplikaci 90° RF impulsu ovlivněný ztrátou fázové koherence při *T*2 relaxaci. [3]

Pokud by přesun energie mezi částicemi ovlivnil jedno z jader přispívajících ke vzniku vektoru magnetizace M_{xy} , příčná i podélná složka momentu hybnosti by se náhodně změnily a ztratily fázové vztahy s ostatními částicemi. Jakýkoliv proces, jež vede ke vzniku *T*1 relaxace, vede také ke vzniku relaxace *T*2. *T*2 relaxace může naopak vzniknout i bez *T*1 relaxace. [9][2]

Vlivem lokální nehomogenity základního pole se příčná magnetizace reálně rozkládá mnohem rychleji, nežli s T2 relaxací. Čas rozkladu pak označujeme jako $T2^*$ a nazýváme efektivní T2. $T2^*$ je vždy menší než T2. Pro dokonale homogenní pole a magneticky homogenní objekt by časové konstanty T2 a $T2^*$ byly shodné. Efektivní T2 je výsledkem nehomogenit vnějšího magnetického pole, jež vznikají v důsledku nedokonalosti samotného MR tomografu, nebo jsou indukovány tkáněmi samotnými a materiály umístěnými v poli. [9]

2 FUNKČNÍ SNÍMÁNÍ

Pomoci magnetické rezonance lze snímat strukturní i funkční snímky. Pod pojmem funkční snímky rozumíme mapování mozkové aktivity. Na rozdíl od anatomických snímků, jsou funkční MRI skeny pořízeny s nižším prostorovým rozlišením, avšak značně kratším akvizičním časem TA (*time to aquasition*) definující dobu repetice mezi akvizicemi. Princip fMRI je založený na teoretickém předpokladu metabolických změn v důsledku zvýšené neurální aktivity. Vyšší aktivita neuronů pak zvyšuje požadavky na přísun kyslíku. Kyslík je lidském těle transportován navázáním na krevní barvivo hemoglobin. Jedna molekula hemoglobinu může na sebe navázat až čtyři molekuly kyslíku. Navázáním, resp. uvolněním kyslíku, dochází ke změně magnetických vlastností molekuly hemoglobinu, což se projeví změnou v zaznamenaném signálu. [10]

2.1 Biochemický podklad fMRI

V důsledku generování elektrické aktivity neurální populací vzniká v mozku potřeba výměny metabolitů. Proudění krve mozkovým cévním systémem lze popsat pomoci dvou fyzikálních veličin. Objem krve (*blood volume*) značí celkový objem v daném úseku cévy, zatím co tok krve (*blood flow*) odkazuje na objem, který daným úsekem proteče za jednotku času. Funkční neurozobrazovací techniky pracují na principu záznamu změn těchto veličin. Mozek pro svoje fungování potřebuje neustálý přísun kyslíku a glukózy, který zabezpečuje *CBF*. Do mozku proudí až 15 % celkového srdečného výdeje, přičemž v rámci mozku je krev nerovnoměrně distribuována (tok krve tkání šedé hmoty je několikanásobně vyšší než tkání bílé hmoty). [10][11][12]

Na buňky nervového systému lze nahlížet jako na určitou formu termodynamické soustavy. Rovnovážným stavem tohoto systému by byla stejná koncentrace iontů na obou stranách buněčné membrány, tedy nulový potenciálový rozdíl. V důsledku rozdílného intracelulárního a extracelulárního iontového složení se systém nachází mimo svůj rovnovážný stav a obsahuje volnou energii. Nervový systém s jeho nerovnoměrným rozložením koncentrací iontů má potenciál konat práci ve formě neurosignálu. Vznik a šíření neurosignálu jsou spojené se vznikem akčního potenciálu a uvolněním specifických molekul neurotransmiterů. Vlivem akčního potenciálu se buněčná membrána stává propustnou a dochází tak k vyrovnání koncentrací a k poklesu volné energie. [12][2]

Návrat neuronů do počátečního stavu se z pohledu termodynamiky řadí k endotermickým procesům a využívá mechanizmu aktivního transportu. Zdrojem energie pro tento proces je primárně ATP. Pro samotnou produkci neurosignálu tvoří organizmus uzavřený systém, který nevyžaduje externí zdroj energie ve formě kyslíku a glukózy. Ke zvýšené spotřebě glukózy a kyslíku dochází v důsledku obnovy degradovaných molekul AMP a ADP zpátky na ATP. Energeticky nejefektivnějším způsobem metabolizmu glukózy je aeróbní glykolýza. Tímto způsobem lze získat celkově až 30-32 molekul ATP, které slouží k obnově energetických zásob mozku. [12][2]

2.2 Vznik BOLD signálu

Shrnutím předešlé části lze říct, že při obnově molekul ATP dochází ke zvýšení lokální spotřeby glukózy a kyslíku v důsledku intenzivního metabolizmu. Tento zvýšený metabolizmus indukuje změny v lokálním průtoku krve. Odpovědí na mozkovou aktivitu je pak lokální arteriální dilatace a zvýšení přítoku okysličené krve. Změnou průtoku krve dochází ke změně koncentrací paramagnetického deoxyhemoglobinu (deoxyHB) a diamagnetického oxyhemoglobinu (oxyHB) v dané oblasti, což se projeví na změně časů T2 a $T2^*$. Změny intenzity signálu v získaném MR snímku jsou výsledkem tzv. BOLD kontrastu (z angl. Blood Oxygen Level Dependent), který reprezentuje míru okysličení krve, danou změnou poměru oxyHB a deoxyHB. Naměřená hodnota BOLD efektu závisí na koncentraci deoxyhemoglobinu, jež se mění od 2 % v arteriální krvi po víc než 40 % v žilách. Tento mechanizmus lze popsat pomocí blokového schématu na Obrázek 2.1 [10][12][13]

Hodnoty T2 a $T2^*$ relaxačních časů klesají se stoupajícím podílem deoxyhemoglobinu. To se děje v důsledku zvýraznění lokálních nehomogenit magnetického pole, které způsobují paramagnetické vlastností deoxyhemoglobinu. Přítomnost deoxyhemoglobinu v erytrocytech indukuje lokální zkreslení magnetického pole v okolí cév a způsobuje, že pomalu procesující částice mají rozdílné rezonanční frekvence a tím fázové posuvy. Jelikož přítomnost oxyhemoglobinu nehomogenity nezpůsobuje, oblasti s vyšším množstvím oxyhemoglobinu se vyznačují delší dobou $T2^*$ relaxace a produkují silnější a jasnější signál než oblasti s převládajícím množstvím deoxyhemoglobinu. [14][10][13][2]



Obrázek 2.1 Blokový diagram vzniku BOLD signálu [15]

Lokální odezva poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu, generována krátkým podnětem, se označuje jako hemodynamická odezva (HRF). Typický průběh HRF se vyznačuje malým počátečním poklesem funkční hodnoty, jíž je následován vysokým maximem. Počáteční pokles se častěji vyskytuje v silných magnetických polích (≥ 7 T) a je projevem prudké deoxygenace asi 1 sekundu po inicializaci stimulu. Pozitivní dominantní vrchol reprezentuje fázi, ve které se krevní průtok mozkem zvyšuje neúměrně metabolickým potřebám. Výsledkem je zvýšení poměru oxyhemoglobinu k deoxyhemoglobinu a následné zvýšení MR signálu. I při krátkém stimulu je odpověď pomalá a zpožděná až o 5 – 15 sekund. Následně dochází k poststimulačnímu poklesu (*undershoot*), jehož výskyt je závislý na délce stimulu. Průběh HRF pro jeden samostatný stimulační impulz ilustruje Obrázek 2.2. Při opakování stimulačních impulzů se z dominantního vrcholu vytváří fáze plateau. Tento průběh zobrazuje Obrázek 2.3. Samozřejmě, konkrétní průběh HRF závisí na mnoha faktorech, jako jsou experimentální podmínky, konkrétní oblast mozku, na níž se zaměřujeme, nebo individuální charakteristiky subjektu. [14][10][16][2]



Obrázek 2.2 Časový průběh změny koncentrace oxyhemoglobinu, resp. deoxyhemoglobinu (a). Časový průběh hemodynamické odezvy (b). [11]



Obrázek 2.3 Časový průběh hemodynamické odezvy (HRF) na sérii impulsů. [11]

2.3 fMRI experiment

Snímky z fMRI pořizujeme pro záznam metabolické aktivity, vzniklé v důsledku neurální odpovědi organizmu na stimul. Neurony v lidském mozku se však vyznačují aktivitou i v "klidovém" období, tj. když nejsou stimulovány konkrétním impulsem. V zásadě existují dva základní způsoby, jak provést fMRI experiment. Rozdělení vychází z předpokladu existence měřitelných rozdílů mezi klidovou hladinou signálu a signálu, který vzniká jako reakce na stimulační impuls. [16][2]

2.3.1 Task-based

Prvním způsobem je pořizování BOLD fMRI snímků zatím co pozorovaný subjekt leží v tomografu a plní nejrůznější úkoly (např. dotyk a oddělení dvou prstů na ruce, čtení slov, atd). Tento typ fMRI experimentu označujeme jako *task-based* fMRI (TB-fMRI). Dále rozdělujeme experimenty dle časové proporce úkolu a odpočinku na: blokový, "event-related" a smíšený, neboli "mixed". [13]

Blokový experiment

Blokový experiment byl přebrán z PET studií. Doba úkolu se střídá s dobou odpočinku (periodicky). Získaný záznam z aktivních epoch je pak srovnán s klidovými úseky a statistickým srovnáním vyhodnocen. Tento typ studie je nejrozšířenější a zároveň nejjednodušší na realizaci. [14][10][16]

"Event-related" experiment

"Event-related" experiment je založený na stimulech/úkolech k nimž dochází ve variabilních časových intervalech a poskytuje tak flexibilitu často potřebnou pro realizaci složitějších neuropsychologických experimentů. Umožňuje tak lepší časové rozlišení a přesnější odhad HRF, na úkor horšího SNR (poměru signálu k šumu). Může být použit k měření odpovědi na každou stimulaci samostatně. V nejjednodušším případě je délka stimulu menší (maximálně stejná) s časem TR, tedy s rychlostí akvizice jednoho skenu. Jednotlivé stimuly jsou od sebe vzdáleny neekvidistantně. V průběhu

experimentu je potřeba dodržet vzájemnou vzdálenost jednotlivých impulsů, v opačném případě bychom nezaznamenali pouze hemodynamickou odpověď na daný stimul, ale i odpověď na stimul předešlý. Průměrováním dostatečně velkého množství odpovědí na impulzy stejného typu získáme pak výsledný tvar HRF, která vstupuje do dalších analýz. [14][10]

Smíšený design

Pod pojmem smíšený design rozumíme částečně náhodné stimuly, uspořádané do blokových úkolů, s odpočinkovými úseky. Poskytují tak lepší SNR blokového designu a flexibilitu "event-related" designu.



Obrázek 2.4 Časový průběh stimulace a následné odezvy pro fMRI experiment s blokovým designem (a), s "Event-related" designem (b), se smíšeným designem [14]

2.3.2 Resting state fMRI

Druhou možností je instruovat probanda ke klidnému ležení se zavřenýma očima. Subjekt neplní žádný úkol, zaznamenávají se pouze spontánní nízkofrekvenční (<0,1 Hz) fluktuace BOLD signálu – tzv. *resting state* fMRI (RS-fMRI). Namísto evokované aktivity sledujeme kontinuálně "vnitřní aktivitu" mozku, která reprezentuje probíhající neurální a metabolickou aktivitu. Implicitní hypotézou je existence odlišných oblastí mozku, jejichž fluktuace jsou dočasně synchronizovány a tím jsou propojené jako uzly v síti (viz. 3.1). Akvizice dat je obdobná jako v případě *task-based* fMRI. Pro fyziologickou korekci šumu se tak obvykle v obou případech simultánně zaznamenávají i údaje o srdeční činnosti a respiraci. Několik studií prokázalo využití RS-fMRI pro identifikaci pacientů s Alzheimerovou chorobou. Pro analýzu dat RS-fMRI lze efektivně použít metodiky analýzy grafů, o kterých pojednává kapitola 3. [14][16][17]

2.4 Předzpracování dat

Snímání pomoci tomografu magnetické rezonance je citlivé na pohyb v rámci zkoumané oblasti a měřený signál se mění v poměrně malém rozsahu. Pro zlepšení detekce aktivity je vhodné měřené snímky před analýzou upravit. Pro předzpracování (*preprocessing*) je užíváno několika efektivních metod, jež snižují pravděpodobnost výskytu statistické chyby I. (falešné pozitivní výsledky v důsledku velkého počtu zpracovávaných voxelů) nebo II. druhu (falešně negativní výsledky v důsledku malé změny fMRI signálu). Metody předzpracování použité pro potřeby analýzy konektivity jsou popsány v této sekci. Nositelem informace o aktivitě populací neuronů v konkrétních oblastech jsou funkční snímky BOLD. Výsledkem fMRI experimentu získáme sadu funkčních snímků. Ve většině studií je vhodné zaznamenat taky anatomické snímky, které slouží jako podklad pro lokalizaci funkčních oblastí, a to především kvůli jejich vyššímu prostorovému rozlišení. [13][2]

Z důvodu univerzálnosti a sjednocení byla v oblasti fMRI zavedena určitá nomenklatura. Tomografem magnetické rezonance lze pořizovat třírozměrná data určitého předem stanoveného objemu. Třírozměrnost dat vzniká měřením snímků v jednotlivých řezech. Požadovaný počet řezů a mezera mezi jednotlivými řezy (např. v procentech tloušťky) určuje velikost zobrazované oblasti. Rozlišení v rovině řezu a stanovený počet řezů v daném objemu pak určuje velikost voxelu. Soubor všech řezů pro daný objem se nazývá sken. Všechny skeny získané v průběhu jednoho měření (pro všechny použité sekvence v rámci protokolu) se označují jako sezení (*session*). [13]

Data v této práci byla předzpracována pomoci softwarového balíku SMP12 v prostředí MATLAB[®]. Toolbox SPM12 umožňuje zpracování a statistickou analýzy snímků z různých modalit. Současná verze umožňuje analýzu dat z fMRI, PET, SPECT, EEG a MEG.



Obrázek 2.5 fMRI terminologie [18]

Předzpracování v časové oblasti

Rreálná doba pořízení jednoho skenu se pohybuje v rozsahu 50 do 400 ms, Jednotlivé snímky vrámci skenu jsou pořizovány s časovým zpožděním, závislým na zvolených parametrech akvizice. Pro data snímané s TR > 1s je vhodné provést po prostorovém zarovnání korekci časového posunu mezi jednotlivými řezy pomocí interpolace časových průběhů signálu ve všech voxelech. V SPM12 lze tento krok provést pomocí funkce *Slice timing*. [19][13][2]

Předzpracování v prostorové oblasti

Prvním krokem předzpracování je korekce pohybových artefaktů – prostorové zarovnání. Výraznému pohybu lze předejít fixací hlavy pomoci těsného polstrování. Jedna session ovšem může trvat i přes hodinu a probandi jsou obvykle skenováni při plném vědomí. Na snímcích se odráží nejenom samotné pohyby hlavy, ale v jisté míře i pohyby jiných částí těla a pulzace cévního systému vlivem srdeční činnosti. Pro korekci pohybových artefaktů využíváme metody zpracování obrazů pomocí lícování. Při lícování srovnáváme dvojici obrazů, referenční a plovoucí. Úkolem je detekce geometrických transformačních funkcí, jež matematicky definují posuny mezi obrazy. Jedná se především o rigidní afinní transformace, tedy posuny a rotace. Jako referenční volíme nejčastěji první sken a k němu jako plovoucí postupně ostatní. [19]V SPM12 provedeme lícování pomoci volby Realign a výstup lze navolit mezi nalezením a uložením translačních matic (Estimate) nebo nalezením translačních matic a provedením lícování (Estimate & Reslice). Výstup lze zobrazit graficky jako závislost velikosti translace (resp. rotace) na čase. Z průběhů lze pomoci různých metrik hodnotit, jak velké pohybové artefakty zatěžují data. Pro lícování anatomických snímků s funkčními, nebo lícování funkčních snímků k šabloně slouží funkce Coregister. [19][13][2]



Obrázek 2.6 Ukázka výstupu lícování pomoci *Realign* v SPM12. [19]



Obrázek 2.7 Ukázka výstupu zarovnání pomoci *Coregister* v SPM12. Vlevo: funkční data (front, sag, trans), vpravo: anatomický data (front, sag, trans). [19]

Dalším krokem je prostorová normalizace dat. Protože každý člověk má jiný tvar a velikost hlavy, bez tohoto kroku nelze přistoupit k parcelaci pomocí parcelačních atlasů, nebo využívat skupinovou statistiku. Pod pojmem prostorová normalizace rozumíme transformaci do standardního prostoru. Pro transformace využíváme jako referenci šablony umístěné v určitém souřadném systému. Jelikož lineární transformace nedostačují k umístění snímku na šabloně s požadovanou přesností, využívají se nelineární transformace. Výsledkem jsou snímky anatomicky si odpovídající, jež je možné srovnávat napříč skupinou probandů. [13][2]

Prostorová filtrace snímků, je fakultativní a závisí pouze na předem stanoveném postupu zpracování dat. Nejčastěji se využívá konvoluce s Gaussovským jádrem s parametrem FWHM (*full width of half maximum*), jež určuje mezní prostorovou frekvenci. Dle použitého softwaru lze použít i jiných filtračních principů a metod. Smyslem je především zvýšení poměru SNR, někdy však na úkor ostrosti snímků, jelikož dochází k potlačení vysokých prostorových frekvencí. Filtrace může zavádět nepřesnosti v prostorové lokalizaci, i z tohoto důvodů se od filtrace někdy upouští. V SPM12 lze Gaussův filtr použít pomoci funkce *Smoothing*. [19][13]

BOLD snímky jsou charakteristické kolísáním globální hodnoty jasu napříč skeny. Jedním ze způsobů normalizaci intenzity je metoda "Grand Mean Scaling". Spočívá ve výpočtu a následné úpravě průměrné hodnoty jasu v celém experimentu. Nevýhodou normalizace intenzity je možnost zavedení falešné negativní korelace, proto ani tento krok není standardem ve všech studiích, ale použití je individuální a v současnosti se nedoporučuje. Vysokofrekvenční šum a pomalé kolísání signálu lze odstranit použitím dolní a horní propusti. [13][2]

3 TEORIE GRAFŮ

Teorii grafů lze chápat jako matematickou abstrakci pro popis nejrůznějších situací v každodenním životě i složitějších matematických úkolů. Aplikace teorie grafů na data pořízené za pomoci fMRI se ukázala jako slibný nástroj pro analýzu komplexních funkčních struktur lidského mozku, které ovlivňují dynamiku kognitivních funkcí. Nahlížení na mozek jako na graf s jeho vrcholy a hranami přináší možnost detailněji porozumět neurální konektivitě. Popis grafové reprezentace dat a přehled grafových metrik pro analýzu grafů přináší tahle kapitola.

3.1 Základy konstrukce grafů

Z matematického hlediska je graf definován jako uspořádaná trojice parametrů:

$$G = (V(G); E(G); \psi_G), \qquad (3.1)$$

kde V(G) reprezentuje soubor vrcholů (uzlů) grafu; $V(G) = \{v_1, v_2, v_3, ...\}$. Parametr E(G) odpovídá souboru hran, které vychází z vrcholů V(G); $E(G) = \{e_1, e_2, e_3, ...\}$ a ψ_G je tzv. funkce výskytu (*incidence function*), která spojuje neuspořádanou dvojici (ne nutně odlišných) vrcholů s každou hranou. Např.: $\psi_G(e) = uv$, kde *e* odpovídá konkrétní hraně a *uv* je dvojice vrcholů. Slovně lze graf jednoduše definovat jako rovinný (ev. prostorový) útvar, který znázorňuje vazby mezi vrcholy. [20][21]

Dva grafy (G, H) mohou být identické. Pokud jsou grafy identické (G = H), můžou být reprezentovány stejným diagramem. Stejnou grafickou reprezentaci diagramem mohou mít i dva neidentické grafy, hovoříme o tzv. izomorfních grafech (G \cong H). Izomorfní grafy tedy mají stejný počet vrcholů, hran, i počty vrcholů daného stupně musí být stejné. [20]

Graf lze reprezentovat i maticově. Matice výskytu (*incidence matrix*) je matice o rozměru $v(G) \times \varepsilon(G)$, kde v(G) odpovídá počtu vrcholů a $\varepsilon(G)$ počtu hran v grafu G. Matici lze zapsat jako $M(G) = [m_{i,j}]$, kde $m_{i,j}$ je číslo z množiny {0,1,2} a definuje, kolik krát vrchol v_i a hrana e_j spolu incidují. Pro ukládání do paměti počítače se graf zapisuje ve formě matice sousednosti (přilehlosti) $A(G) = [a_{i,j}]$ o rozměru $v(G) \times v(G)$, kde $a_{i,j}$ odpovídá počtu společných hran. Příklad matic uvádí Obrázek 3.1. [20][21]

V teorii grafů existuje několik typů trajektorií. Konečná sekvence, ve které se střídá vrchol a hrana, a která začíná i končí ve vrcholu se nazývá sled (*walk*); $W = v_0 e_1 v_1 e_2 v_2 \dots e_k v_k$, kde vrchol v_0 nazýváme počátek (*origin*) a v_k konec (*terminus*). Sled se považuje za uzavřený, pokud je počátek a konec reprezentován identickým vrcholem. Sled, ve kterém se žádný vrchol neopakuje, nazýváme cesta (*path*). Sled, ve kterém je každá hrana odlišná pak nazýváme tah (*trail*), přičemž uzavřený tah končí ve vrcholu, ve kterém začal a tah otevřený končí v jiném než v počátečním vrcholu. Uzavřená cesta se označuje jako cyklus (*cycle*). Souvislým grafem pak označujeme

graf, ve kterém pro každou dvojici vrcholů existuje cesta, která je spojuje. [20][21]



Obrázek 3.1 Zleva: Diagram grafu G, matice výskytu M(G), matice sousednosti A(G). [20]

Graf H = (V(H); E(H)) nazýváme podgrafem grafu G = (V(G); E(G)), pokud $V(H) \subseteq V(G)$ a $E(H) \subseteq E(G)$. Podklady dělíme na dvě základní skupiny:

- Vlastní podgraf (*proper subgraph*), pro který platí: $V(H) \subset V(G)$, ale $V(H) \neq V(G)$.
- Faktorový podgraf (*spanning subgraph*), pro který platí: V(H) = V(G). Každý graf je teda svým podgrafem. [20]

3.2 Grafové metriky

Hrany dělíme na jednoduché, násobné (dvě nebo víc hran má společné oba krajní vrcholy) a smyčku (hrana, která má identické oba krajní vrcholy). Hranám lze také přiradit určitou váhu. Výsledkem je pak váhovaný (ohodnocený) graf. Graf lze dělit do velkého množství kategorií na základě několika typů parametrů. Rozlišujeme například následující grafy:

- Jednoduchý graf (neobsahuje smyčky ani násobné hrany)
- Prázdný (nulový) graf (obsahuje pouze vrcholy, neobsahuje žádné hrany)
- Triviální graf (obsahuje pouze jeden vrchol)
- Kompletní graf (jednoduchý graf, ve kterém jsou všechny vrcholy navzájem propojené)
- Bipartitní graf (množina vrcholů V(G) může být rozdělena do dvou podmnožin $V_X(G)$ a $V_Y(G)$, přičemž každá hrana grafu má jeden krajní vrchol z podmnožiny $V_X(G)$ a jeden z podmnožiny $V_Y(G)$)

Pro zkoumání konektivity grafů je důležité dělení grafů na neorientovaný a orientovaný graf (*digraph*). Tento rozdíl ilustruje Obrázek 3.2. [20][22]

Vrcholům grafu lze přiradit stupeň vrcholu. Stupeň vrcholu je vlastnost, která udává počet incidujících hran s daným vrcholem. Pro orientovaný graf označujeme stupeň vrcholu následovně: $d_G(v) = (a,b)$; kde uspořádaná dvojice *a,b* odpovídá počtu

hran, které do vrcholu vstupují, resp. z vrcholu vystupují. V některé literatuře se dvojice *a,b* nazývá i vstupní stupeň vrcholu a výstupní stupeň vrcholu. Matematicky platí, že součet všech stupňů vrcholů je rovný dvojnásobku počtu hran, proto je součet stupňů vrcholů sudé číslo. Graf je *d-regulární*, pokud mají všechny jeho vrcholy stejný stupeň $d_G(v)$. Nejnižší stupeň v daném grafu *G* označujeme $\delta(G)$, nejvyšší pak $\Delta(G)$. [20][22]

Vzdálenost dvou vrcholů $d_G(u,v)$ je daná jako délka nejkratší cesty mezi u a v v G. V případě, že mezi u a v cesta neexistuje, $d_G(u,v) = \infty$. Cesta z vrcholu u do identického vrcholu u je pak $d_G(u,u) = 0$. Pro vzdálenost vrcholů u,v v grafů G platí trojúhelníková nerovnost:

$$\forall u, v, w \in V(G) : d_G(u, v) + d_G(v, w) \ge d_G(u, w),$$
 (3.2)

Průměrná délka cesty je jednou z charakteristik grafu G. Průměrnou délku cesty označujeme L a získáme následovně:

$$L = \frac{1}{v(G) \cdot (v(G) - 1)} \sum d_G(u, v) \,. \tag{3.3}$$

Pro případy, kdy cesta mezi vrcholy neexistuje, nebo $d_G(u, v) = \infty$ počítáme průměrnou délku cesty pouze z hodnot definovaných. [20]

Další důležitou charakteristikou grafu je jeho průměrný koeficient shlukování. Ten dostáváme, analogicky, průměrováním lokálních koeficientů shlukování. Hodnota lokálního koeficientu shlukování závisí na stupni vrcholu $d_G(v)$ a je přímo úměrná existencí hran mezi sousedy daného vrcholu. Hodnotu lokálního koeficientu shlukování dostáváme následovně:

$$c_i = \frac{2 \cdot n_G(v)}{d_G(v) \cdot (d_G(v) - 1)}$$
 pro $d_G(v) \ge 2$, (3.4)

kde nově zavedená proměnná $n_G(v)$ značí počet hran, které navzájem spojují sousedy vrcholu v_i . Dál platí, že pro $d_G(v) \in \{0,1\}$ je hodnota koeficientu $c_i = 0$. Výpočet lokálního koeficientu shlukování je na Obrázek 3.3. Průměrnou hodnotu pak dostáváme jako aritmetický průměr:



Obrázek 3.2 Vlevo: orientovaný graf; vpravo: neorientovaný graf



Obrázek 3.3 Výpočet koeficientu shlukování. Červeně zvýrazněný je uzel, pro který se koeficient počítá. Zeleně jsou vyznačeny jeho sousední uzly. Stupeň vrcholu $d_G(v) = 4$. Počet hran, které spojují sousední (zelené) uzly navzájem $n_G(v) = 1$. Koeficient shlukování pro uzel v8 $c_{v8} = 1/6$.

Pro graf *G* dále definujeme vlastnost excentricity. Excentricita vrcholu exc(v) odpovídá nejdelší vzdálenosti z vrcholu v do jiného vrcholu v grafu:

$$exc(v) = \max_{x \in V(G)} d_G(v, x).$$
(3.6)

Největší z těchto hodnot označujeme jako průměr diam(G) grafu, nejmenší excentricitu ze všech vrcholů pak jako jeho poloměr rad(G). Množina vrcholů $U \subseteq V(G)$, kterých excentricita je rovna poloměru rad(G) je centrem tohoto grafu. Soubor vzdáleností mezi všemi vrcholy navzájem lze zapsat do matice $R(G) = [r_{i,j}]$ o rozměrech $v(G) \times v(G)$, kde v(G) odpovídá počtu vrcholů. Číslo $r_{i,j}$ pak odpovídá vzdálenosti mezi vrcholy v_i a v_j . Graf, ve kterém uvažujeme váhu hrany jinou, než 1, nazýváme vážený graf. Pro většinu aproximaci reálných sítí pomoci teorie grafů odpovídá skutečnosti vážený graf s ohodnocením hran w(e)>0. Analogií pro vzdálenost dvou vrcholů $d_G(u,v)$ je vážená vzdálenost $d_G^w(u,v)$, kde délku daného sledu stanovme jako součet ohodnocení hran, kterými cesta prochází. [22]

3.3 Topologie sítí

Uspořádání vrcholů (uzlů) a jejich spojnic – hran se liší dle aplikace. Jejich rozmístění přímo ovlivňuje globální charakteristiky grafů jako je průměrná délka cesty L a průměrný koeficient shlukování C, čímž udává tzv. topologii grafu. Pomoci grafů lze modelovat a následně studovat široký záběr reálných sítí. Z toho důvodu existuje nespočetné množství topologií, se kterými se lze setkat, a jejichž popis by byl nad rámec této práce. Teorii grafů lze efektivně využít ke studiu komplexních reálných systémů, mezi které patří i lidský mozek Pro její použití ke zkoumání funkční konektivity mozku je důležitý popis následujících typů sítí. [1]

Náhodná síť plní úkol referenční sítě při statistickém zpracování prakticky jakýchkoliv dat. Základním modelem je tzv. "Erdős – Rényi" síť definována jako

G(v,p), kde v odpovídá počtu vrcholů v síti a p pravděpodobnosti existence hrany; $p \in \langle 0;1 \rangle$. Pravděpodobnost existence hrany je daná dle Poissonova binomického rozložení. Použití náhodné sítě jako modelu sítě reálné má svá omezení. Především, i přes náhodné umístění jednotlivých hran, většina vrcholů je přibližně stejného stupně. Je vzácné nalézt vrcholy výrazně se odlišující od průměru. Takové modelování taky nelze reprodukovat. Jejich nezastupitelné místo je ovšem ve statistickém zpracování sítí s jinou topologií. [23][24][25]

"Small-world" sítě jsou sítě charakteristické nízkou hodnotou průměrné délky cesty L a vysokým koeficientem shlukování. Název sítě je dán jejími charakteristikami, které lze často najít popsané větou: "přátelé mých přátel mají tendenci být i mými přáteli.". Vlastnosti sítí malého světa lze popsat tzv. "small-world" indexem. Získáme ho srovnání sítě s odpovídající sítí typu "Erdős – Rényi", která má přibližně stejnou průměrnou délku cesty ($\lambda = \frac{L}{L_{rand}} \approx 1$) a mnohem menší koeficient shlukování (

 $\gamma = \frac{C}{C_{rand}} >> 1$). Index je pak definován následovně:

$$\sigma = \frac{\gamma}{\lambda} >> 1. \tag{3.7}$$

Tento model však neobsahuje vrcholy s vysokým stupněm konektivity. [24][25][26]

Sítě "*scale-free*" jsou charakteristické několika vrcholy s vysokým stupněm vrcholu $d_G(v)$ a množstvím vrcholů s malým stupněm. Propojení vrcholů je preferenční. Vrcholy se zde řídí rozložením *power law*, co znamená, že se prioritně připojují na vrcholy vyššího stupně. Vhodně lze použít slova sociologa Robert K. Mertona, již v roce 1968 řekl známou větu: "The rich get richer and the poor get poorer". Tento typ sítě je od pohledu charakteristický vznikem centrálních vrcholů. Nespojitost grafu lze způsobit odebráním centrálního vrcholu. Sítě "*scale-free*" nachází využití při popisu sociálních sítí, nebo v mikrobiologii při popisu proteinových interakcí. Tyto sítě tvoří několik podgrafů, již jsou navzájem propojeny. [24][25]



Obrázek 3.4 Srovnání topologie sítí. Zleva: Síť "Erdős – Rényi", "Scale-free" síť, Smallworld" síť. [25]

3.4 Konektivita v konceptu teorie grafů

Teorie grafů definuje graf jako matematický aparát již je možné použít pro popis nejrůznějších situací. Jednou z mnoha aplikací je zkoumání mozkové sítě. Při tomto použití nás, kromě jiného, zajímá změna vyvolaná odstraněním některé ze sledovaných oblastí (reprezentované vrcholy), případně přerušení spojení mezi nimi (reprezentováno hrany).

Graf, ve kterém existuje cesta z jakéhokoliv vrcholu do libovolného jiného vrcholu ve grafu nazýváme souvislý graf (*connected graph*). Pokud graf není souvislý (např. existuje dvojice vrcholů, mezi kterými není žádná cesta), považujeme graf, ve smyslu topologie, za nesouvislý (*disconnected graph*). Množina vrcholů, po jejichž odstranění společně i s jejich incidujícími hranami, získáme z grafu souvislého graf nesouvislý nazýváme *vertex cut* množinou. Nejmenší takovou množinou je pak v daném grafu určena konektivita $\kappa(G)$:

$$\kappa(G) = k \,, \tag{3.8}$$

kde k odpovídá velikosti dané množiny (tj. počtu vrcholů). O grafu, jehož konektivita $\kappa(G)$ odpovídá k pak hovoříme, že je k-souvislým¹ grafem. V tomto bodě lze shrnout, že vysoká konektivita $\kappa(G)$ znamená, že síť ostává propojena i po odebrání k - 1 vrcholů (mimo tyto vrcholy pochopitelně). [20]

¹ Pro potřeby této práce rozumíme vrcholově k - souvislý graf pod pojmem k - souvislý graf.
4 METODY PARCELACE NEUROLOGICKÝCH DAT

Abychom mohli využít teorii grafů pro analýzu konektivity mozku, je potřeba definovat jednotlivé vrcholy grafu a stupeň jejich vzájemného propojení (hrany). Pro definici uzlů lze využít parcelaci funkčních neurologických dat na několik nepřekrývajících se segmentů. V procesu parcelace je každý z voxelů snímku přiřazen do některé z, zpravidla nestejně velkých, oblastí. Každá z těchto nově definovaných oblastí je následně reprezentována signálem z různého počtu voxelů, přičemž tato sada signálů je nahrazena pouze jedním reprezentantem za každou oblast. Jedna oblast, resp. reprezentativní signál zastupující danou oblast, pak představuje jeden uzel v síti. Počet uzlů je tedy rovný počtu oblastí, na které segmentujeme daný objem.

Prvním možným přístupem, který lze aplikovat pro segmentaci funkčních dat z magnetické rezonance, je parcelace na funkčně navzájem heterogenní oblasti pomoci tzv. data-driven segmentačních postupů. Získané oblasti se pak vyznačují odlišnými vzory funkční konektivity. Data-driven segmentační metody představují souhrnný název metod segmentace, při jejichž použití parcelace samotná závisí na parcelovaném obrazovém signálu a nevyžaduje apriorní znalost definice výsledných oblastí. Výhoda tohoto přístupu spočívá v tom, že i když není předem definováno, jak velké výsledné oblasti budou, metoda může odhalovat neočekávané změny v signálech. Do této skupiny metod lze řadit několik parcelačních přístupů. Jednou z možností je využití clustering-based přístupu, při kterém dochází ke tvorbě segmentů pomoci metody shlukování do klastrů. Významnou skupinu data-driven metod segmentace tvoří regiongrowing přístup, tedy segmentování pomoci narůstajících oblastí. Počátkem segmentace je stanovení množiny oblastí ("seeds") - voxelů, které reprezentují různé oblasti. Pomoci této metody jsou jednotlivé voxely přiřazovány postupně do oblastí tak, aby sousední voxely v dané oblasti sdíleli podobné vzory konektivity. Oblasti se tedy postupně zvětšují anexí sousedních voxelů. I pro tuto metodu parcelace platí, že každý z voxelů musí být přiřazen do některé z oblastí, a zároveň, že oblasti jsou nepřekrývající se. [28][27]

Další z metod, které lze k segmentaci mozku do několika oblastí použít je parcelace pomoci atlasů, tzv. *atlas-based parcellation*. Atlasy představují šablony, pomocí kterých parcelační algoritmy shlukují voxely do funkčně nebo strukturně homogenních oblastí. Segmentované oblasti se obvykle vzájemně nepřekrývají a dohromady pokrývají celý parcelovaný objem. Každá z oblastí odpovídá jednomu uzlu v grafu. Do dnešního dne bylo publikováno množství různých atlasů, které parcelují fMRI data na základě anatomických, funkčních nebo cyto-architektonických poznatků. Použitím každého z nich dostaneme různý počet odlišně prostorově segmentovaných oblastí a tím i jinou grafovou reprezentaci. Výběr konkrétního atlasu podmiňuje charakter studie. Cílem této práce je určení závislosti výsledné automatické klasifikace subjektů na výběru atlasu. Metodě *atlas-based* parcelací se věnuje podkapitola 4.1. V návaznosti na sekci 2.4 představuje parcelace fMRI snímků poslední krok předzpracování dat. Výstupy parcelace slouží jako vstupy pro analýzu konektivity síťovými metrikami.[29][30][31]

4.1 Atlas-based parcelace

První atlasy vytvořené pouze ze snímků jednoho subjektu nereprezentovaly diverzitu napříč populací. Pro lepší přizpůsobení variabilitě anatomických struktur jsou atlasy konstruovány jako *population-based*, tedy vznikají z dat statisticky reprezentujících populaci. *Population-based* atlasy představují, spolu s pravděpodobnostními atlasy (*probabilistic atlas*), šablony snadno modifikovatelné zahrnutím nových dat. [32] Atlasy, které segmentují na základě znalostí o vnitřní struktuře, nazýváme anatomické atlasy parcelují dle anatomických charakteristik mozku.

Pro zkoumání dopadu neurodegenerativních onemocnění na konektivitu lidského mozku můžeme analyzovat *resting state* data z fMRI. Pro analýzu je potřeba parcelovat mozek na oblasti homogenní z hlediska funkční konektivity. Jedním ze způsobů parcelace je použití anatomického šablony a manuální zakreslení jednotlivých ROI. Tento proces vyžaduje odhad tvaru, velikosti a umístění funkčních oblastí založený na neuroanatomických poznatcích. Manuální přístup představuje náročný způsob segmentace, který je náchylný k chybám. Další možností je segmentace některým ze standardizovaných anatomických nebo cyto-architektonických atlasů. Anatomické atlasy vznikají na základě strukturních snímků pořízených s vyšším rozlišením, než je použité při akvizici fMRI dat. Hranice a tvary anatomických oblastí tak nemusí být v procesu koregistrace atlasu a RS-fMRI dat přesně lícovány. Navíc, zatím co jsou ROI těchto atlasů anatomicky nebo cyto-architektonicky homogenní, nemusí být nutně funkčně homogenní. [31]

Dalším způsobem je využití prostorově omezených algoritmů shlukování pro definici ROI, založených na korelaci dat bez začlenění anatomických znalostí. Existuje několik přístupů pro shlukování RS-fMRI dat; analýzy nezávislých komponent (ICA), metoda normalizovaného řezu (NCUT), spektrální shlukování, K-means shlukování, hierarchické shlukování aj. Tyto metody však vyžadují další omezení, nebo následné zpracování pro zajištění prostorové koherence. Toho lze dosáhnout zvýšením počtu clusterů (shluků) odhadnutých těmito přístupy, dokud nebudou sousedící, nebo rozštěpením nesousedících clusterů. Bylo navrženo několik metod, které přímo zahrnují prostorové omezení do algoritmu shlukování. Metody narůstání oblastí (*region growing methods*) iterativně slučuje voxely s jejich nejvíce podobným sousedem, dokud výsledná sada shluků není disjunktní, nebo je splněn práh velikosti. [31]

Parcelační atlas se skládá z třírozměrného obrazu (*template*), jehož hodnoty voxelů na jednotlivých pozicích reprezentují příslušnost dané pozice ke konkrétní oblasti (*the atlas labels*). Segmentace probíhá ve dvou krocích. Nejdřív jsou *template* a segmentovaný snímek koregistrovány pomoci registračních technik. Následně jsou voxely předzpracovaných snímků na pozicích odpovídajícím jednotlivým *atlas labels* přiŕazeny daným oblastem. Podmínkou parcelace jsou prostorově normalizovaná data. (viz. 2.4). [32]

Parcelace s využitím atlasů již sama o sobě zanáší do analýzy nepřesnost. Mozek každého člověka vykazuje určitá rozměrová specifika. Jednotlivé funkční a anatomické oblasti jsou rozvinuty u každého z nás jinak, zatím co oblasti v atlasech užívají stejných hranic pro parcelaci všech záznamů. Protože jednotlivé atlasy byly vytvořeny na základě určitých statistických průměrů, je pravděpodobné, že po jejich použití budou

některé voxely zařazeny do nesprávných segmentů. I proto je pro dosažení nejpřesnějších výsledků důležité, v závislosti na cíli studie, volba nejvhodnějšího atlasu.

Název atlasu	Typ atlasu	Počet parcel		Segmentované kontrasty	
		Celkem	Kortikálních	Kontrasty	
AAL atlas	Anatomický	120		T1-vážený	
YEO211	Cyto- architektonický	17		RS-fMRI	
Craddockův atlas	Funkční	200		RS-fMRI	
Harvard-Oxford atlas	Anatomický	69	48	T1-vážený	
Talairachův atlas	Anatomický	1105	659	T1-vážený	
Brodmannův atlas	Cyto- architektonický	52		_	
Juelichův atlas		121	103		
HCP MMP 1.0	Multimodální	360	360	T1-vážený,	
				T2-vážený,	
				TB-fMRI,	
				RS-fMRI	

Tabulka 4.1 Srovnání parcelačních atlasů

4.2 AAL atlas

AAL (*Automated anatomical labeling*) atlas pro parcelace lidského mozku se řadí mezi atlasy segmentující dle anatomických poznatků. Atlas segmentuje mozek na 90 párových oblastí (45 v každé hemisféře), s mozečkem celkem 116 oblastí. [33]

Atlas byl vytvořený na MRI snímcích z databáze Montrealského Neurobiologického Institutu (MNI). Template pro definici AAL atlasu byl získán jako průměr 27 akvizicí T1 - vážených gradientních echo sekvencí s TR = 18 ms a TE = 10 ms. Velikost voxelu = 1 mm³. Obrazová data byla segmentována do 8 kategorií, dle buněčného složení. [33]

Deklarace oblastí zájmu (ROI – *Regions of interest*) vychází z detekce sulků, což jsou hluboké zářezy v mozkové kůře oddělující jednotlivé gyry (závity). Sulky byly detekovány z 3D projekce povrchu hemisfér a 2D řezů ve třech hlavních rovinách (transverzální, koronární a sagitální). Celkem bylo identifikováno 31 sulků; 18 na laterálním povrchu hemisfér, 7 mediálně v prostoru mezi hemisférami a 6 inferiorně na povrchu. Jednotlivé ROI jsou vykreslovány v inferior-superiorním směru každé 2 mm a respektují sulky jako prostorovou hranici. Oblasti atlasu byly vykresleny manuálně pomoci softwaru Voxeline do transverzálních řezů. Pro získání 3D oblastí (AVOI – *Anatomical Volumes od Interest*) byl použitý algoritmus k – nejbližších sousedů (*knearest neighbors algorithm*); s k = 4. Pro každou anatomickou oblast byl vytvořený 3D AVOI včetně 2D projekcí. Pro dosažení rozlišení 1 mm³ byly původní hodnoty zaznamenány každé 2 mm interpolovány metodou nejbližšího souseda. Každý AVOI má přidělený kód ze šedotónové stupnice. [33]



Obrázek 4.1 Ukázka segmentace pomoci AAL atlasu. [33]

V roce 2015 byla vytvořena verze atlasu AAL2 definující 120 oblastí zájmu. Atlas nahrazuje oblasti orbitofrontálneho kortexu: *Frontal Sup Orb* (*L*), *Frontal Sup Orb* (*R*), *Frontal Mid Orb* (*L*), *Frontal Mid Orb* (*R*) pomoci pravděpodobnostních map sulků. V atlasu tak vznikly nové parcely. Jejich anatomická nomenklatura oblastí je uvedená v příloze A.1 (oblasti s indexem 25 - 32). Táto práce využívá pro parcelaci verzi atlasu AAL2. [34]

4.3 Craddockův atlas

Atlas byl vytvořen parcelací RS-fMRI dat celého mozku do prostorově koherentních oblastí s homogenní hodnotou funkční konektivity. ROI byly definovány jako funkčně homogenní, což znamená, že o voxelech uvnitř ROI platí, že mají podobný časový průběh signálu, nebo produkují podobné vazby funkční konektivity. Atlas zahrnuje prostorové omezení dle metody normalizovaného řezu (NCUT), která byla dřív navržena pro neomezené shlukování RS-fMRI dat. Počet oblastí není konstantní, atlas umožňuje parcelaci na 50, 200 a 1000 oblastí. [31]

V této metodě jsou data reprezentována jako graf G = (V(G); E(G)), ve kterém voxely odpovídají uzlům. Hrany spojují voxely s jejich sousedy ve všech třech rozměrech a jsou váhovány. Váhy hran w_{ij} odpovídají míře podobnosti konektivity mezi sousedícími voxely. Algoritmus rozděluje graf iterativním odstraněním hran, dokud nedosáhneme předem stanovený počet shluků. Bylo navrženo několik kriterií pro rozdělení grafu, které zahrnují minimalizaci *cut cost. The cut cost* spojený s rozdělením grafu G do disjunktních podgrafů A a B je dán jako součet vah hran spojujících voxely do podgrafu A a do podgrafu B. [35]

$$cut(A,B) = \sum_{v_i \in A, v_j \in B} W_{ij}, \qquad (4.1)$$

kde *i* je index voxelu ve shluku A a *j* je index voxelu ve shluku B. [31]

Normalizovaný *cut* normalizuje *cut cost* sumou vah všech hran, které spojující voxely v daném podgrafu (A,B) se všemi voxely ve grafu (V):

$$Ncut(A,B) = \frac{cut(A,B)}{\sum_{v_i \in A, v_n \in V}} + \frac{cut(A,B)}{\sum_{v_j \in B, v_n \in V}} = \frac{cut(A,B)}{assoc(A,V)} + \frac{cut(A,B)}{assoc(B,V)},$$
(4.2)

kde *n* indexuje *N* voxelů v grafu *G*. [31][35]

Normalizace přináší několik nesporných výhod. NCUT minimalizuje podobnost mezi shluky navzájem a zároveň maximalizuje podobnost uvnitř shluků. Použití metody NCUT způsobují, že v oblastech mozku, kde není jasné shlukování, bude NCUT produkovat vyvážené clustery určené sumou vah hran uvnitř shluku, což snižuje pravděpodobnost získání shluků, které obsahují pouze jeden voxel. Potenciální nevýhodou normalizace je, že můžeme získat shluky velikostně uniformní. Pro parcelaci pomoci Craddockova funkčního atlasu reprezentujeme graf *G* jako váženou matici sousednosti (3.1) $W(G) = [w_{i,j}]$. Matice *W* (G) deklaruje podobnost mezi funkční konektivitou dvou voxelů v_i a v_j oddělených vzdáleností d_{ij} . Prvky matice *W* (G) získáme následovně:

$$w_{ii} = s(v_i, v_i) \quad \text{pro } d_{ii} \le \varepsilon, \tag{4.3}$$

jinak $w_{ij} = 0$. Poloměr $\varepsilon = 26$, což znamená, že bereme v úvahu 26 nejbližších sousedů daného voxelu. Parametr $s(v_i, v_j)$ reprezentuje podobnost funkční konektivity mezi voxely a může být definována několika způsoby. Funkční informace je začleněna jako podobnost mezi časovými průběhy extrahovanými z voxelů. Jako vhodná metrika pro deklaraci podobnosti se ukázal Pearsonův korelační koeficient. Omezením jeho použití

je volba prahu tak, abychom získali nezáporné hodnoty. [31][35]

4.4 HCP MMP 1.0

Atlas vznikl na MRI datech z projektu Human Connectome Project (HCP) použitím poloautomatizovaného neuroanatomického přístupu. Atlas segmentuje každou z hemisfér na 180 oblastí (ROI). Atlas přináší 97 nových oblastí a 83 oblastí (detekovaných především mikroskopickými metodami post-mortem) přebírá z předchozích studií. [36]

Parcelace využívá pro vymezení ROI informace o čtyřech vlastnostech. Segmentované oblasti se liší mikrostrukturní architekturou, funkční specializací, konektivitou s ostatními oblastmi a/nebo vnitřní topografickou uspořádaností. Parcelace je postavená na kombinaci několika neurobiologických vlastností, což ve srovnání s monomodální parcelací umožňuje doplnění množiny oblastí. Multimodální přístup, tedy použití několika vlastností pro deklaraci segmentu, slouží pro atlas zároveň jako mechanizmus autokontroly. Získáváme hranice konzistentní pro několik nezávislých vlastností. [36]

Pro každou ze sledovaných vlastností mozkové kůry byla vytvořena mapa oblastí. Cyto-architektonické vlastnosti byly měřeny použitím *T*1 a *T*2 vážených map relativního obsahu korového myelinu a korové tloušťky. Z TB-fMRI dat pro 7 úkolů byla sestavena mapa kortikálních funkcí. Pro získání informací o funkční konektivitě kortikálních oblastí byla na RS-fMRI data aplikována Pearsonova korelace. [36]

Pro identifikaci potenciálních hranic mezi ROI byl vytvořen polo-automatický algoritmus nezávislý na pozorovateli (*observer-independent*). Algoritmus byl aplikován na multimodální neurozobrazovací data, reprezentována 2D modelem kortikálního povrchu. Pro lokalizaci hrany metoda využívá parcelaci založenou na gradientech (*gradient-based parcellation*). Výpočtem hodnoty prostorového gradientu (první derivace) každé areálové mapy identifikujeme místa, kde dochází k výrazné změně dané vlastnosti. [36]

Pro finální detekci hranic ROI byli získané informace o potenciálním umístění oblastí spojeny s existující neuroanatomickou literaturou a manuálně korigovány. Pro přesné určení hraníc musela potenciální hranice splňovat následující kritéria:

- (1) Hranice byla metodou parcelace založené na gradientech určena jako potenciální dle nejméně dvou různých vlastností.
- (2) Existuje prostorově si odpovídající hranice v pravé a levé hemisféře.
- (3) Kortex na obou stranách hranice se výrazně liší v plošných vlastnostech.
- (4) Existence hranice je podložená neuroanatomickou literaturou.

(Pouze doplňkové kritérium) [36]

Metoda využívá strojového učení pro vymezení a identifikování kortikálních oblasti. Na výstup polo-automatického algoritmu, doplněný o manuální korekce navazuje plně automatizovaný parcelační algoritmus. [36]

4.5 Juelichovský atlas

Juelichovský atlas je pravděpodobnostní atlas, který slouží k anatomické lokalizaci funkční aktivity mozku. Atlas byl generován průměrováním několika cyto- a myeloarchitektonických map. Apriorní informace, pro konstrukci map pochází z histologického vyšetření post-mortálních mozků 10 subjektů. Atlas poskytuje stereotaktické informace o místě i variabilitě kortikálních oblastí. Jednotlivé ROI jsou v souhrnné mapě definovány jako cyto-architektonické oblasti o určitém objemu. Pro sestrojení mapy lze využít několik metod: mapu maximální pravděpodobnosti, prahování, nebo lze oblast definovat sféricky. Histologické mapy jednotlivých mozků byly rekonstruovány do 3D prostoru. Prostorovou normalizací k referenčnímu anatomickému prostoru MNI byla vytvořená pravděpodobnostní mapa každé oblasti. Atlas definuje celkem 121 oblastí (viz. příloha A.5) [37][38]

Mapa maximální pravděpodobnosti (*maximum probability map*, MPM) je souhrnnou mapou různých pravděpodobnostních cytoarchitektonických map. Je založená na myšlence přirazení každého voxelu referenčního prostoru do nejpravděpodobnější cytoarchitektonické oblasti. MPM umožňuje vytvoření mapy nepřekrývajících se oblastí, z množiny překrývajících se pravděpodobnostních map. Oblasti zájmu ROI lze z mapy maximální pravděpodobnosti definovat jednoduchou binarizací: voxely, které patří do ROI jsou nastaveny na 1, jinak je hodnota 0. [37]

Další možností je vytvoření množiny ROI prahováním jednotlivých pravděpodobnostních map. Stanovení správné prahové hodnoty je obtížný úkol. Nižší prahové hodnoty nadhodnocují prostorový objem a mají nízkou anatomickou specifitu. Vyšší prahové hodnoty vykazují vysokou anatomickou specificitu, ale uměle zmenšují příslušné oblasti. [37]

Oblast lze definovat i sféricky – umístění sfér může být určeno těžištěm pravděpodobnostních map. Pomocí segmentace na anatomické ROI založené na pravděpodobnosti a cytoarchitektonických znalostech je možné hodnotit anatomicky specifikované hypotézy pomoci fMRI dat. [37]



Obrázek 4.2 Srovnání různých přístupů segmentace dle Juelichovského atlasu [37]

4.6 Brodmannův atlas

Brodmanovy oblasti parcelují kortex dle cyto-architektonické a fibro-architektonické organizace funkčně korelovaných neuronů. Použitým teoretickým předpokladem zde je, že tkáně s jednotnou specifickou strukturou musí mít rovněž uniformní fyziologickou funkci. Oblasti je možné považovat za nejen morfologicky ale i funkčně ekvivalentní. Kortex sestává ze šesti buněčných vrstev, jejichž hloubka a architektura se pro jednotlivé oblasti liší. Oblasti parcelují kortex na základě odlišných charakteristik buněk jako je vnitřní tvar a velikost, vnitřní struktura, vzájemné propojení axony, organizace fibril atd. Tyto vlastnosti jsou pozorovatelné pod světelným mikroskopem. Přehled názvů Brodmannových oblastí je v příloze A.4, grafická ukázka segmentace kortexu do Brodmannových oblastí je na Obrázek 4.3. [39]

I když byl atlas používající Brodmannovy oblasti publikován v roce 1909, nomenklatura oblastí je pořád aktuální. Atlas definuje 52 oblastí, některé lze nalézt pouze u jiných primátů. Oblasti kortexu u člověka s určitým označením nemusí nutně odpovídat homologickým oblastem u jiných primátů. [39]



Obrázek 4.3 Parcelace dle Broadmannovych oblastí

4.7 Talairachův atlas

Talairach & Tournoux vytvořili v roce 1988 třírozměrný referenční systém, jež je dodnes používaný k zarovnání snímků MRI do jednotného prostoru. Stereotaktický souřadný systém udává polohu série koronálních, transverzálních a sagitálních řezů MRI skenů. Talairachův atlas byl sestavený ze snímků pouze jednoho subjektu – šedesátileté ženy. Atlas segmentuje mozek na anatomické oblasti, jejichž hranice byly získány pomoci post mortem metod. Jednotlivé řezy s vyznačením hranic představují 2D mapy, které jsou umístěny do 3D prostoru. 3D atlas tak umožňuje zobrazení kortexu i hlubokých struktur pomoci určení jejich polohy v souřadném systému *x*, *y*, *z*. I když se Talairachův atlas řadí mezi nejstarší a je stále používaný, jeho nevýhodou je, že post mortem deklarace hranic neodráží in vivo anatomii a definice dle jednoho subjektu neodráží variabilitu napříč populací. [40]

Atlas segmentuje oblasti na 5 úrovních:

- Hlavní struktury (celkem 7 regionů), např. levá a pravá hemisféra, mozeček atd.
- Laloky (celkem 12 regionů), např. temporální, frontální, okcipitální atd.
- Gyri (celkem 55 regionů), např. thalamus, temporální gyrus atd.
- Tkáně (celkem 3 regiony): bílá hmota, šedá hmota, CSF.
- Brodmannovy oblasti (celkem 71 regionů), kde patří oblasti 1 47, hippocampus, putamen atd. [40]







Obrázek 4.5 Ukázka parcelace mozku použitím Talairachova atlasu v transverzální, frontální a sagitální rovině. [40]

4.8 YEO211

Atlas byl vytvořený pomoci fMRI dat od 1000 subjektů, rozdělených do dvou skupin (zjišťovací – discovery a replikační – replication). Data byla zaznamenána při otevřených očích, tzv. EOR – eyes open rest. Pro definici parcelačního atlasu bylo použito několik doplňkových data setů. První doplňkový data set (n = 16) získaný pro různé pasivní podmínky v průběhu resting state fMRI: zavřené oči (ECR – eyes closed rest), otevřené oči (EOR – eyes open rest) a fixace zobrazeného kříže (FIX – fixation). Druhý data set (n = 4) skládající se z dat získaných během vizuální stimulace pro získání retinotopických hranic vizuálních oblastí. Poslední doplňkový data set byl vytvořený na základě histologických dat pro určení rozsahu cytoarchitektonických oblastí. [42]

Z T1 strukturních snímků byly vytvořeny reprezentace kortikálního povrchu subjektů, které byly registrovány s funkčními fMRI snímky. Tomuto procesu předcházela extrakce kortikálního povrchu, která zahrnuje korekci nehomogenit MR, odstranění extracerebrálních voxelů a segmentaci šedé a bílé hmoty. Po segmentaci kortikálního povrchu byly vytvořeny jeho prostorové korespondence použitím sférického souřadného systému. Proces vychází z "nafouknutí" povrchové reprezentace do koule, přičemž pomoci geodetických vzdáleností se minimalizuje prostorové zkreslení původního kortikálního povrchu. Dál se vypočte hladká invertibilní deformace výsledné sférické sítě do společného souřadného sférického systému, který zarovnává kortikální vzory napříč subjekty. Po vytvoření sférického souřadného systému jsou strukturní a funkční snímky zarovnány pomoci hranové registrace. Předzpracovaná resting state fMRI data jsou transformována do společného sférického souřadného systému pomocí vzorkování ze středu kortikální pásky v jediném interpolačním kroku. Sférické znázornění kortexu umožňuje přesnější zarovnání kortikálních vzorů a má za následek zlepšení cytoarchitektonických a funkčních korespondencí ve srovnání s 3D prostorovou reprezentací. [42]

Pro vytvoření atlasu byla měřená data podrobena několika analýzám. V první sadě analýz byl metodou shlukování segmentován kortex na funkčně homogenní oblasti. Počáteční analýzou bylo definovaných 1175 ROI. Následně byla vypočítaná Pearsonova korelace mezi časovými fMRI signály pro prostorové lokace (18715 vrcholů) a ROI definované v předešlém kroku. Každá prostorová lokace je charakterizována funkční vazbou na 1 175 ROI. Matice korelací (18 715 x 1 175) je binarizována ponecháním 10% nejsilnějších korelací a následně je vytvořen průměr napříč 500 subjekty. Aplikací shlukovacího algoritmu na fMRI data 1000 subjektů bylo získáno hrubé řešení, které parceluje kortex do 7 sítí, jemnější pak do 17 sítí. Takto segmentované snímky postupují k analýze konektivity. Ilustraci parcelací na 7, resp. 17 sítí poskytuje příloha A.6, seznam kortikálních oblastí pak příloha A.7 [42]



Obrázek 4.6 Postup generování společného sférického prostoru. *T2*^{*} BOLD snímek (A) a *T*1vážený anatomický snímek (B) od jednoho subjektu jsou registrovány a je segmentována šedá hmota (červená linie). 3D reprezentace gyrifikovaného povrchu (D) je použitá k vytvoření sférické reprezentace (D) a spojením sférické reprezentace od několika subjektů získáme společnou sférickou reprezentaci (E). [42]

4.9 Harvard- Oxford cortical atlas

Harvard-Oxford atlas představuje automatický algoritmus pro segmentaci mozkové kůry na ROI na základě anatomických poznatků. Atlas vznikl jako univerzální parcelační nástroj a segmentuje každou z hemisfér na 34 kortikálních oblastí. Atlas byl generován na MRI snímcích získaných pomocí *T*1-váženého kontrastu, využitím sekvence MP-RAGE (*magnetization-prepared rapid gradient echo*). [43]

Hranice ROI v atlasu byly navrženy manuálně, na základě anatomického umístění gyrů v mozkové kůre. Z manuálně detekovaných oblastí na 40 subjektech byl generován atlas pro automatickou parcelaci. Jednotlivé vrstvy kortexu byly nejdřív registračními mechanizmy zarovnány. Pomoci pravděpodobnostního algoritmu byla generována sférická reprezentace všech 40 mozků. Ve sférickém povrchovém souřadném systému vzniká sférický statistický atlas. Atlas přiřazuje povrchu kortexu jednotlivé neuroanatomické ROI. Značení ROI jsou modelována jako anizotropní nestacionární Markovská náhodná pole prvního řádu, což umožňuje zachytit prostorovou závislost a rozptyl mezi oblastmi na povrchu kortexu. [43]

5 ANALÝZA KONEKTIVITY

S rozšířením fMRI nastoupily nové možnosti využití této zobrazovací modality. Jednou z nich je zkoumání konektivity, čili matematicko-statistické zpracování pořízených snímků s cílem detekce spojení existujícího mezi jednotlivými kortikálními oblastmi. Kortex lze členit do několika oblastí a podoblastí. Každý z těchto segmentů zodpovídá za některou z funkcí mozku. Existenci této distribuce činností nazýváme funkční specializace. Vlivem cílené stimulace širokého spektra impulzů lze v lidském mozku vyvolat detekovatelný nárůst neurální aktivity. Tento nárůst lze v případě většiny stimulů lokalizovat hned v několika oblastech mozkové kůry. Existuje logický předpoklad, že tyto oblasti, někdy velmi vzdálené, se spolupodílí na zpracování vjemu, resp. vytvoření odpovědi, a proto musí být navzájem propojené. Hovoříme, že mezi nimi existuje konektivita (spojení) a nazýváme to funkční integrací. [44]



Obrázek 5.1 Blokové schéma analýzy konektivity od měřených fMRI dat po sestavení grafu konektivity.

Analýze konektivity pomoci grafových metrik předchází několik kroků, jejichž posloupnost shrnuje diagram na Obrázek 5.1. Samozřejmostí je předzpracování fMRI dat, popsáno v 2.4. Předzpracovaná fMRI data vstupují do kroku parcelace. Použité atlasy stručně popisuje kapitola 4. Parcelace generuje množinu ROI (počet ROI je charakteristický pro použitý parcelační atlas). Za každou segmentovanou oblast je zvolený jeden reprezentativní signál. Způsob výpočtu reprezentativního signálu je dalším faktorem ovlivňujícím konečnou klasifikaci. Korelací reprezentativních časových průběhů měřeného signálu generujeme korelační matici. Jejím prahováním získáváme matice sousednosti, jejichž zpracování spadá do oblasti grafových metrik, popsaných v kapitole 3. Volba prahové hodnoty přímo ovlivňuje interpretaci grafu konektivity, sestaveného z matice sousednosti.

5.1 Anatomická, funkční a efektivní konektivita

Zkoumání mozkové konektivity má klinickou využitelnost. Funkční konektivitu lze použít jako biomarker pro klasifikaci pacientů s Alzeimerovou a Parkinsonovou chorobou. Rozlišujeme konektivitu anatomickou, funkční a efektivní.

Anatomická konektivita

Pod pojmem anatomická konektivita rozumíme konektivitu (propojení) na úrovni existence nervových drah mezi jednotlivými oblastmi mozku. Existence těchto drah není přímo důkazem existence i funkčního spojení, avšak je nevyhnutelná pro vznik funkční konektivity. Pro detekci anatomické konektivity lze využít například snímky pořízené metodou DTI. [2][44]

Funkční konektivita

Při stimulaci specifickým impulzem lze obvykle detekovat aktivitu ne v jedné oblasti, ale současně v několika oblastech mozku. Tyto, často vzdálené, neurofyziologické události jsou důkazem existence propojení mezi odlišnými anatomickými úseky. Funkční konektivita vypovídá o statistické závislosti mezi těmito událostmi. Funkční konektivitu nejčastěji kvantifikujeme Pearsonovým korelačním koeficientem, další možností je pak například využití kovariancí místo korelací, nebo analýza nezávislých komponent. Korelační matici lze následně transformovat do grafu a výběrem prahové hodnoty převést na binární matici. Hranou jsou propojené dvojice vrcholů, jejichž korelace přesahuje prahovou hodnotu. Prah lze nastavit i adaptivně. [23][44][45]

Efektivní konektivita

Efektivní konektivita vyjadřuje kauzální vztah mezi neurálními systémy, představuje míru vlivu jednoho systému na jiný. Mezi metody efektivní konektivity se řadí Grangerovo kauzální modelování a dynamické kauzální modelování (DCM). Cílem DCM je modelování reakcí nervového systému tak, aby modelovaný průběh odpovídal co nejlépe naměřenému BOLD signálu. [46][45]

5.2 Použité metody zpracování fMRI dat

Zpracování fMRI dat využívá statistických metod a liší se podle apriorní znalosti průběhu experimentu. Při zpracování dat z *task-based* fMRI experimentu lze detekovat aktivní oblasti pomoci srovnání známého časového průběhu experimentu a získaného signálu z každého voxelu.

Dle apriorních znalostí lze statistické metody aplikovat pouze na signál z konkrétní oblasti (*seed-voxel based analysis*), který srovnáme s časovým průběhem signálu z ostatních částí mozku. Druhou možností je statistická analýza celého měřeného snímku voxel po voxelu (*model-free analysis*).[13][2]

5.2.1 Analýza hlavních komponent – PCA

Studie posledních let uvádí několik přístupů pro *model-free* statistickou analýzu signálu měřeného pomoci fMRI. Jedním z možných přístupů je použití analýzy hlavních komponent (PCA). PCA slouží pro převod fMRI dat do ortogonálních prostorů nazývaných hlavní komponenty (PC – *principal component*). Analýza se zaměřuje pouze na prostor, který pokrývá několik PC. [13]

Analýza hlavních komponent je vícerozměrná statistická metoda, která slouží pro redukci dimenzionality dat a definici závislostí mezi proměnnými. PCA slouží jako průzkumná technika pro vizualizaci rozptylu zaváděného do dat střídáním podmínek v průběhu experimentu. Na hlavní komponenty lze nahlížet jako na skryté (latentní) proměnné, které vysvětlují maximum rozptylu analyzovaných proměnných. Hlavní komponenty jsou lineární kombinací proměnných a jsou vzájemně nekorelované (tj. statisticky ortogonální). Nalezené hlavní komponenty vysvětlují míru variability v datech a jsou seřazeny dle jejich klesajícího rozptylu. Počet hlavních komponent odpovídá rozměru vstupních dat. Použitím první, resp. prvních hlavních komponent, které odráží největší část variability dat lze výrazně znížit počet analyzovaných proměnných. Cílem analýzy je zjednodušení původního systému proměnných a detekce struktury závislosti mezi proměnnými. [47]

Analýza hlavních komponent probíhá následovně. První PC je vedena ve směru největší variability – vysvětluje největší část rozptylu. Druhá PC vysvětluje největší část zbytkového rozptylu. Analogicky jsou nalezeny ostatní komponenty. Při analýze hlavních komponent se stanovují vlastní hodnoty (*eigenvalues*) a s nimi související vlastní vektory (*eigenvectors*) asociační matice analyzovaných proměnných. Analýza vychází nejčastěji z korelační matice a platí, že počet vlastních hodnot a vlastních vektorů je stejný jako řád matice. [47]

 Vlastní hodnoty jsou seřazeny od největší po nejmenší, jsou kladné nebo rovné nule. Představují míru variability. Variabilita je vysvětlená příslušnou komponentou. Vlastní vektory odpovídají hlavním komponentám, představují váhy analyzovaných proměnných, určují pozici objektů v novém souřadném systému, tvořeném hlavními komponenty. [47]

Aplikace klasické PCA na fMRI data není vhodná kvůli vysokému počtu dimenzí v datech, získaného v důsledku velkého počtu pozorování. Z toho důvodu se PCA používá k výpočtu reprezentanta z dané ROI identifikované v předešlém kroku při parcelaci, nikoli k analýze signálů ze všech voxelů současně. [13]

Je dán vektor vzájemně propojených náhodných veličin x_i , kde $\sum x_i = 0$; i = 0, 1, ...Z. Pro zisk první komponenty najdeme směr v prostoru takový, u kterého projekcí výskytu náhodného vektoru x_i na něm dosáhneme maximální odchylky. Reprezentací tohoto směru ve formě vektoru jednotné délky g získáme:

$$h_i = \langle x_i, g \rangle. \tag{5.1}$$

5.2.2 Pearsonův korelační koeficient

Slouží pro deklaraci podobnosti mezi dvěma veličinami. Pod podobností rozumíme kvantifikaci lineární závislosti veličin. Pearsonův korelační koeficient se používá pro stanovení podobnosti funkční konektivity mezi voxely v procesu parcelace. Pro voxely X a Y s nenulovým rozptylem lze Pearsonův korelační koeficient vyjádřit následovně: [31]

$$R(X,Y) = \frac{\sum (X - EX) \cdot (Y - EY)}{\sqrt{DX} \cdot \sqrt{DY}},$$
(5.2)

kde *EX* resp. *EY* odpovídá střední hodnotě sledované veličiny a *DX* resp. *DY* značí rozptyl veličiny. [48]

Pearsonův korelační koeficient odráží pouze variabilitu kolem lineárního trendu, je nevhodný pro kvantifikaci nelineárních závislostí. Koeficient nabývá hodnot $\langle -1;1 \rangle$. Kladná hodnota reflektuje závislost vyšších hodnot *X* na vyšších hodnotách *Y*. Záporná hodnota odpovídá souvislosti nižších hodnot *X* s vyššími hodnotami *Y*. [48]

Když neznáme rozdělení pravděpodobnosti náhodného vektoru (X, Y), kvantifikujeme lineární vztah voxelů pomoci výběrového souboru. Výpočet výběrového Pearsonova korelačního koeficientu vychází z *n* dvojic pozorovaných hodnot následovně:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \overline{x}) \cdot (y_i - \overline{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \overline{x})^{-2} \sum_{i=1}^{n} (y_i - \overline{y})^{-2}}},$$
(5.3)

kde \overline{x} a \overline{y} jsou výběrové průměry. [48]

Informace o variabilitě *r* vyjadřuje $100(1 - \alpha)$ % interval spolehlivosti. Podmínkou pro zkonstruování intervalu je normální rozdělení veličin *X* a *Y* a normální rozdělení výběrového korelačního koeficientu, čeho dosáhneme transformací koeficientu na náhodnou veličinu *W* [48]:

$$W = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right).$$
 (5.4)

Náhodná veličina má rozptyl přibližně 1/(n - 3). Interval spolehlivosti pro střední hodnotu veličiny získáme jako:

$$(d^*, h^*) = w \pm z_{1-\alpha/2} \frac{1}{\sqrt{n-3}}, \qquad (5.5)$$

kde $z_{1-\alpha/2}$ odpovídá příslušnému kvantilu standardizovaného normálního rozdělení. Výsledný 100(1 – α)% interval spolehlivosti dostáváme zpětnou transformací následovně [48]:

$$(d,h) = \left(\frac{e^{2d^*} - 1}{e^{2d^*} + 1}; \frac{e^{2h^*} - 1}{e^{2h^*} + 1}\right).$$
(5.6)

Pro testování, zda je korelace mezi dvěma voxely nulová, nebo nikoli definujeme následující hypotézy[49][48]:

 $H_0: r=0$

 $H_1: r \neq 0$

Platnost nulové hypotézy určuje statistika:

$$T = r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$$
(5.7)

se studentovým rozdělením s n - 2 stupni volnosti. Nulovou hypotézu zamítáme na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, pokud absolutní hodnota testové statistiky přesáhne kvantil $t_{1-\alpha/2}^{(n-2)}$. [48]

6 METODY KLASIFIKACE NEURODEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ

6.1 Stručná definice neurodegenerativních onemocnění

Motivací pro výzkum funkční konektivity pacientů s neurodegenerativním onemocněním je teoretický předpoklad existence pozměněných vzorců funkční konektivity, zaznamenatelný pomoci RS – fMRI. Neurodegenerativní onemocnění je pojem zastřešující obtížně léčitelné stavy související s progresivní degenerací nebo úbytkem neuronů, důsledkem čehož dochází k rozpadu sítí funkční konektivity a změnám v síťových metrikách. Aby bylo možné zpomalit progres onemocnění, je důležité diagnostikovat neurodegenerativní onemocnění v ranné fázi. fMRI je testováno jako vhodná modalita pro monitorování progresu a patofyziologických aspektů onemocnění. Mezi neurodegenerativní onemocnění patří například: Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba a amyotropická laterální skleróza (ALS). Přestože neurodegenerativní onemocnění se projevují různými příznaky, patologie na buněčné úrovni vykazuje podobnosti. [50][51]

6.1.1 Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (AD) je neurodegenerativní porucha typicky spojená s rozsáhlou atrofií šedé hmoty mozkové, specificky atrofií hippocampu a usazováním bílkovinových plaků, které vede k poškození mozku a progresivní ztrátě paměti. Pro AD je charakteristický pokles funkční konektivity mezi hippocampem a několika regiony v neokortexu, a její nárůst ve frontální oblasti. Alzheimerova choroba se projevuje i změnou dynamiky funkční konektivity a nižší hodnotou signálu v nízkofrekvenčních oblastech (0 – 0.1 Hz) *resting state* signálu. Tyto změny v oblasti konektivity se objevují již v počáteční fázi onemocnění, před poklesem kognitivních funkcí. Prodromální fáze AD se označuje jako mírná kognitivní porucha (*mild cognitive impairment* – MCI). Odhaduje se zečtyřnásobení prevalence AD do roku 2020. [50][52]

Klasifikace AD pomoci RS-fMRI se rozvíjí díky metodám strojového učení. Strojové učení umožňuje vložení mnoha prediktorů do modelu. Alzheimerovo onemocnění lze klasifikovat využitím matice funkční konektivity a jejich grafových metrik, dynamiky funkční konektivity, amplitudy nízkofrekvenčních fluktuací aj. Pro přesnou klasifikaci AD se používá kombinace několika parametrů. Jako prediktory pro klasifikaci jsou použité prvky korelační matice. Volbou dimenze korelační matice lze získat různý počet prediktorů. [50]

6.1.2 Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba (PD) je druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění stárnoucí populace. Neurofyziologické mechanizmy, které jsou základem příznaků Parkinsonovy choroby, nejsou pořád známy. PD je charakteristická zhoršením motorických funkcí, projevuje se bradykinézií, rigiditou, klidovým třesem, poruchou chůze a posturální stability. Onemocnění se projevuje i nemotorickými příznaky jako je zhoršení kognitivních funkcí, úzkostní stavy, apatie, v některých případech i halucinace

a deprese. Patologickým znakem je snížení produkce dopaminu a degradace nervových buněk v *substantia nigra* a dalších mozkových strukturách v kombinaci s výskytem intracytoplazmatických inkluzií abnormálně složeného α-synucleinu (a-syn proteinu). Inkluze jsou známe pod jménem Lewyho tělíska (*Lewy bodies*). PD postihuje rozsáhlé neuronové sítě. [51][49][53]

Vývoj neurozobrazovacích technik jako je fMRI umožnuje detekci funkční a efektivní konektivity neuronových sítí mozku. Analýzou konektivity pomoci grafových metrik lze detegovat změny charakteristické pro neurodegenerativní onemocnění. Příkladem je diferenciace mezi Parkinsonovým onemocněním a esenciálním třesem (ET). Tyto poruchy jsou v klinické praxi obtížně odlišitelné. Anatomické MRI snímky poukazují na to, že PD způsobuje patologické změny v mozku, v oblasti nazývané Caudate_R, zatím co ET nikoli. [54]

Bradykinéze

Navzdory rozsáhlému výzkumu v této oblasti není mechanizmus, který je základem snížené pohyblivosti, známý. Několik studií zkoumalo konektivitu v průběhu motorických úkonů. Byl dokázán pokles funkční konektivity mezi striatem a kortikálními motorickými oblastmi (*primary motor cortex M1, premotor cortex PMC, supplementary motor area SMA*). Spojení mezi prefrontálním kortexem, PMC a SMA je u pacientů s Parkinsonovou chorobou přerušeno úplně. Přerušení cesty mezi stratiem a SMA je důležitým faktorem přispívajícím k projevu bradykinézy.

Za základní mechanizmus bradykinéze se pokládá motorická automaticita². Centrum motorické automatizace je pravděpodobně uložené v senzomotorickém striatu a je odolné vůči interferenci (rušení). Dysfunkce motorické automatizace je pozorovatelná již v ranném stádiu PD. Ve srovnání se zdravou kontrolou, u pacientů s Parkinsonovým onemocněním pozorujeme pokles konektivity striatokortikálních motorických cest, aktivita v senzomotorickém striatiu není zvýšená. [49]

Tremor

Ve srovnání s bradykinezí je parkinsonický třes méně prozkoumaným symptomem, vzhledem k tomu, že skenování pacientů s tremorem vede k výrazným pohybovým artefaktům ve fMRI datech. Navzdory složité akvizici vedlo několik studií k poznatkům, že jádra bazálních ganglií jsou aktivována na začátku třesu a aktivita v cerebellothalamickém obvodu koreluje s amplitudou třesu. Poznatky několika studií naznačují, že parkinsonovský třes může být důsledkem patologické interakce mezi basálním gangliem a mozečkovo-thalamickým okruhem. [49]

Nemotorické symptomy

Mezi nemotorické symptomy Parkinsonovy nemoci řadíme kognitivní, emoční nebo čichové poruchy. Pro modelování konzistentní *task-related* deaktivace používáme tzv. DMN sítě ("*Default mode network"*). DMN sít² zahrnuje mediální prefrontální kortex, přední a zadní cingulární kortex, precuneus a dolní parientální lalok. Bylo prokázáno, že u pacientů s PD je konektivita DMN sítě přerušená. Rozpad sítě DMN je spojen s progresem poklesu kognitivních funkcí. [49]

² Automaticita je schopnost provádět pohyb bez směrování pozornosti na detaily pohybu.

Deprese je nejčastějším psychiatrickým onemocněním spojeným s PD. U PD pacientů s depresemi byla prokázána abnormální prefrontálnělimbická konektivita a narušení funkční konektivity mezi mediálním cingulárním kortexem a precuneem a mezi prefrontálním kortexem a mozečkem. Cingulární kortex hraje klíčovou roli v integraci multimodálních informací, které jsou důležité pro emoční, senzomotorické a kognitivní funkce. Mediální cingulární kůra je zapojena do mnoha kognitivních procesů spojených s emocemi, jako je meditace, předvídání a vnímání bolesti. [49]

U PD pacientů s čichovými poruchami byla sledována snížená konektivita mezi zadním cingulárním kortexem a bilaterálními primárními smyslovými oblastmi, pravými frontálními oblastmi a pravými parientálními oblastmi. Srovnáním pacientů PD s čichovými poruchami s pacienty bez nich byla detekována vyšší striatokortikální konektivita. [49]

Apatičtí pacienti vykazovali sníženou funkční konektivitu zahrnující hlavně limbické striatální a frontální oblasti. Limbická oblast na levém striatiu vykazovala sníženou konektivitu s ipsilaterálním předním kortexem a se zbytkem levého striatia. [49]

Halucinace jsou spojeny s funkčními abnormalitami v primárním vizuálním kortexu a vizuálním asociativním kortexu. [49]

Diagnostika

Navzdory snahám začlenit analýzu konektivity do diagnostického procesu Parkinsonovy choroby, primárním klasifikátorem je klinické hodnocení příznaků. Několik studií kombinuje fMRI přístup s jinými metodami, ve snaze vytvořit metodologii pro automatickou diagnostiku a klasifikaci PD. Studie identifikovaly snížení aktivity v striatu, doplňkových motorických oblastech, středním frontálním gyru a okcipitálním kortexu a zvýšení aktivity v thalamu, mozečku, precuneue, horním parientálním laloku a temporálním kortexu. Přesnost klasifikace pacientů dosáhla až 90%. [49][53]

6.2 Klasifikace neurodegenerativních onemocnění

Použití fMRI jako biomarkeru se ukázalo jako vhodná volba pro klasifikaci a sledování progrese neurodegenerativních onemocnění. Lze volit mezi několika postupy. Mnoho studií využívá pro klasifikace diskriminační metody. Diskriminační metody jsou většinou robustní vůči odchylkám od normality, avšak jsou citlivé na odlehlé hodnoty. Předpokladem diskriminační analýzy je mnohorozměrné normální rozdělení proměnných. Dál platí, že proměnné měřené pro každý subjekt nesmí být redundantní, tj. žádná proměnná nesmí být lineární kombinací jiné.

Mezi diskriminační metody robustní vůči šumu a odlehlým hodnotám patří lineární diskriminační analýza (LDA), která je zevšeobecněním Fisherovy LDA.

6.2.1 Lineární diskriminační analýza

LDA patří mezi vícerozměrné statistické metody. Smyslem LDA je optimální klasifikace subjektů do skupin tak, že jsou minimalizovány rozdíly (statistické vzdálenosti) mezi subjekty uvnitř skupin a maximalizovány rozdíly mezi skupinami.

Vstupem LDA je soubor trénovacích dat, jejichž klasifikace je známá a soubor zatím neklasifikovaných testovacích dat. Jedním z faktorů ovlivňujících výslednou klasifikaci je velikost trénovacího souboru. Trénovací soubor sestává z dat od *n* subjektů $\{(x_i, y_i)\}_{i=1}^n$, kde $x_i \in \Re^d$ a odpovídá *d*-rozměrnému reálnému vektoru parametrů sledovaných u subjektu a spolu s $y_i \in \{1, 2, ..., k\}$ definuje zařazení *i*-tého subjektu do *k*-té skupiny. Parametr *d* tedy odpovídá dimenzionalitě dané skupiny. Vstup lze zapsat jako matici o rozměru *n* x *d*:

$$X = \begin{pmatrix} x_{11} & L & x_{1d} \\ M & O & M \\ x_{n1} & L & x_{nd} \end{pmatrix}.$$
 (6.1)

Každý *i*-ty objekt je charakterizován vektorem jeho pozorovaných parametrů $x_i = [x_{i_1}, ..., x_{i_d}]$ a je přirazen do jedné z *k* disjunktních kategorií. Matici lze zapsat následovně: $X = [X_1, X_2, ..., X_k]$, kde $X_j \in \Re^{d \times n_j}$ odpovídá *j*-té skupině o velikosti n_j subjektů, charakterizovaných pomoci *d* parametrů. Protože každý ze subjektů klasifikovaných pomoci LDA patří právě do jedné skupiny z *k* možných, musí platit: $\sum_{i=1}^k n_j = n$. Klasická LDA počítá lineární transformaci $G \in \Re^{d \times l}$, která mapuje x_i z *d*-dimenzionálního prostoru do vektoru x_i^L v l-dimenzionálním prostoru a to následovně: $x_i \in \Re^d \to x_i^L = G^T x_i \in \Re^l(l(d))$. V diskriminační analýze jsou definovány tři parametry určující rozptyl hodnot: *within-class* parametr, který určuje soudržnost hodnot v rámci skupin, *between-class* parametr, který definuje míru separace skupiny a jejich součet (*total*). Parametry jsou definovány následovně:

$$S_{w} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{k} \sum_{x \in X_{j}} (x - c^{(j)}) (x - c^{(j)})^{T} , \qquad (6.2)$$

$$S_{b} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{k} n_{j} (c^{(j)} - c) (c^{(j)} - c)^{T} , \qquad (6.3)$$

$$S_{t} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (x_{i} - c)(x_{i} - c)^{T}, \qquad (6.4)$$

kde $c^{(j)}$ je tzv. centroid *j*-té skupiny a *c* je globální centroid. Pro S_t platí, že $S_t = S_b + S_w$. V prostoru s nižším počtem dimenzí, který získáme lineární transformací *G* pak pro parametry dostáváme:

$$S_w^L = G^T S_w G , \qquad S_b^L = G^T S_b G , \qquad S_t^L = G^T S_t G$$

$$(6.5)$$

Použitím optimální transformace G lze maximalizovat složku S_b^L a současně minimalizovat S_w^L . Optimální transformace LDA je počítána vyřešením následujícího optimalizačního problému.

LDA je v klinické medicíně často využívanou metodou pro klasifikaci onemocnění. Při využití LDA ke stanovení diagnózy některého z neurodegenerativních onemocnění postupujeme následovně: Trénovací dataset tvoří n - q pacientů (subjektů), u kterých byla diagnostikována jedna z k - 1 nemocí a q zdravých pacientů (k-ta skupina). Celkem máme n pacientů příslušejících do k skupin. U každého subjektu bylo zaznamenáno dparametrů (na základě d testů), jež souvisí s onemocněním. Následně je sestavená klasifikační funkce, pomocí které lze s určitou pravděpodobností stanovit diagnózu, nebo subjekty testovací skupiny prohlásit za zdravé. Podmínkou je stanovení stejných djako u subjektů trénovací skupiny.

Modifikací LDA vzniklo několik dalších klasifikačních přístupů. RFS-LDA (*Robust feature-sample linear diskriminant analysis*) představuje klasifikační metodu založenou na LDA, která je robustní vůči odlehlým hodnotám a šumu. V praxi je limitací LDA počet trénovacích data setů (pokud je nižší než dimenze prostoru). Tento problém lze eliminovat přeformulováním LDA pomoci metody nejmenších čtverců (*Least-squares linear diskriminant analysis*; LS-LDA).

Na počátku analýzy metodou RFS-LDA jsou všechny trénovací a testovací data uspořádány do matice X s cílem odstranění šumu z této matice. Matice je rozložena na dvě submatice. Matice D reprezentuje data s odstraněným šumem (*de-noised data*) a matice E reprezentuje matici chyb (*error data*). Jelikož je úkolem klasifikace, matice D je rozložena na podprostor nízkého stupně, což vede k dobrému klasifikačnímu modelu submatice trénovacích dat D_{tr}. Pro zjištění *rank-deficiency* aproximujeme *rank function* použitím sumy singulárních hodnot matice.

Účinnost klasifikace lze posuzovat také metodou resubstituce. Ta spočívá v uplatnění rozhodovacího pravidla na objekty, kterých příslušnost ke skupinám známe. Jejich zařazení srovnáváme se známou příslušností. [47]

Tabulka 6.1 Metoda resubstituce pro posouzení klasifikaci objektů do dvou skupin. n₁₁ odpovídá pacientům, kteří byli správně klasifikovány do 1. skupiny, n₂₂ odpovídá počtu pacientů správně zařazených do 2. skupiny. Pacienty n₁₂ a n₂₁ nebyli zařazeni správně.

Skutečnost	Zařazení		
	1. Skupina	2. Skupina	
1. Skupina	n_{11}	<i>n</i> ₁₂	
2. Skupina	<i>n</i> ₂₁	<i>n</i> ₂₂	

Podíl správně zařazených objektů získáme jako:

$$\frac{n_{11} + n_{22}}{n} \,. \tag{6.6}$$

A podíl nesprávně zařazených objektů:

$$\frac{n_{12} + n_{21}}{n}.$$
 (6.7)

Dle zařazení subjektů, kterých klasifikaci známe lze určit specifitu a senzitivitu LDA. Specificitu dostáváme jako:

$$specificita = \frac{n_{22}}{n_{22} + n_{12}} \,. \tag{6.8}$$

Senzitivitu pak dostaneme analogicky:

$$senzitivita = \frac{n_{11}}{n_{11} + n_{21}}.$$
(6.9)

Jednou z metrických metod, kterou lze hodnotit přesnost klasifikátoru je křivka ROC (*receiver operating characteristic*) a plocha pod křivkou ROC. [55]

6.2.2 Metoda podpůrných vektorů

Alternativní přístup ke klasifikaci představuje metoda podpůrných vektorů (Support vector machines, SVM). SVM se řadí do kategorie tzv. jádrových algoritmů a v současné době patří mezi nejpoužívanější klasifikační algoritmy s učitelem. Hlavní myšlenkou metody klasifikace je nalezení nejlepší nadroviny (hyperplane), která rozděluje data patřící do dvou odlišných skupin tak, že má co největší vzdálenost od nejbližších objektů obou tříd. Tato nadrovina se pak nazývá oddělovací nadrovinou. Nadroviny rovnoběžné s touto, a zároveň protínající nejbližší klasifikované objekty, se nazývají okraje (margin). Principem metody je nelineární transformace dat na vstupu metody do nového, vícedimensionálního prostoru. Přidání jednoho nebo více nových rozměrů lze realizovat např. kombinací vstupních atributů. Každý z klasifikovaných bodů (subjektů) je pak vyjádřený jako N-rozměrný vektor, kde N odpovídá počtu dimenzí v novém prostoru. V nově vytvořeném prostoru dochází k vyřešení optimalizačního problému, kterým je nalezení lineární hranice oddělující od sebe dvě třídy (binární klasifikace). Zařazení metody mezi jádrové algoritmy plyne z jádrové prostoru transformace prostoru atributů dat (kernel transformation) do transformovaných atributů vyšší dimenze, čímž metoda převádí původně lineárně neřešitelnou úlohu na úlohu lineárně řešitelnou.[57][58][56]

Klasifikaci předchází rozdělení dat do dvou skupin, na testovací a trénovací množinu. Každý subjekt v testovací i trénovací množině je reprezentován skupinou atributů. Prvním úkolem je klasifikace subjektů trénovací množiny do jedné ze dvou skupin, dle hodnot příslušných atributů. Klasifikace probíhá promítnutím vektoru reprezentujícího subjektu **u** skalárním součinem s vektorem kolmým na oddělovací nadrovinu **v** (tj. normálovým vektorem nadroviny)[59]. Rozhodovací pravidlo je definováno následovně:

$\mathbf{u} \cdot \mathbf{v} + \mathbf{b} \ge \mathbf{0}$, pro první třídu,

jinak je objekt zařazen do druhé třídy. Situaci ilustruje Obrázek 6.2. Parametr b definuje šířku rozhodovací nadroviny, resp. kolmou vzdálenost mezi rovnoběžnými okrajovými nadrovinami. Rozšířením rozhodovacího pravidla o informaci o šířce rozteče ± 1

dostáváme:

 $x_1 \cdot v + b \ge 1$, pro bod patřící do první skupiny a definovaný vektorem x_1 a $x_2 \cdot v + b \le -1$, pro bod patřící do druhé skupiny a definovaný vektorem x_2 .



Obrázek 6.2 Příklad separačního problému v 2D prostoru. Podpůrné vektory (zabarvené tvary) definují hranice největší klasifikace mezi dvěma třídami. Okótovaná část určuje maximální rozpětí mezi okrajovými nadrovinami. [58]

Název metody podpůrných vektorů vychází z podpůrné funkce vektorů x_1 a x_2 reprezentujících body na margináliích. Ostatní funkce nejsou z hlediska definice oddělovacího hyperprostoru relevantní. Po skončení učení stroje na trénovacím datasetu přistupuje metoda ke klasifikaci testovacích subjektů. [57][58][59]

Nespornou výhodou této klasifikační metody je, že na rozdíl od lineární diskriminační analýzy nemá SVM předpoklady normálního rozdělení dat a metoda je robustní vůči odlehlým hodnotám. Ve srovnání s neuronovými sítěmi řešení pomoci SVM vždy konverguje do globálního optima (jedná se o konvexní optimalizační problém). [58]

7 ANALÝZA FMRI DAT POSKYTNUTÝCH CEITEC MU

Po provedení teoretické rešerše bylo přistoupeno k realizaci analýzy konektivity a následné klasifikaci dle vypočtených grafových metrik. Data analyzována v této diplomové práci byla pořízena v rámci projektu Pre-clinical genotype-phenotype predictors of Alzheimer's disease and other dementias (APGeM) na CEITEC MU. Cílem této longitudální studie je nalezení časných biomarkerů Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby při současném sledování věkově vázaných kontrol. Data byla nasnímána na zařízení Siemens Magnetom Prisma 3T. Vedle strukturních byly naměřeny i funkční snímky. Do další analýzy v této práci postoupily snímky naměřené BOLD sekvencí $T2^*$ váhováním. Naměřených bylo 200 snímků s TR = 2080 ms a TE = 30 ms. Signál hlavové cívky pokrýval mozek probandů 39 řezy s velikostí voxelů 3.0x3.0x3.0 mm v transverzální orientaci. Celkem byla analyzována a do klasifikace vstoupila data od 96 probandů, patřících mezi pacienty s Parkinsonovou chorobou, Alzheimerovou chorobou nebo zdravé kontroly.

Prvním krokem analýzy dat bylo jejich předzpracování. Pro úpravu dat byly využity funkce, které jsou součástí toolboxu SPM12 (2.4). Data každého probanda byla nejdříve zarovnána pomoci funkce unwarp, vždy vůči prvnímu z dvou set snímků. Funkce unwarp zjišťuje vliv pohybu na změny homogenity magnetického pole. Po opravě rozdílů v akvizičním čase jednotlivých skenů, byla data prostorově normalizována do MNI152 prostoru a následně filtrována horní propustí s mezní frekvencí 1/128 Hz. Předposledním krokem předzpracování dat byla filtrace vlivu regresorů. Celkem bylo použito 24 pohybových regresorů a dva strukturální regresory. Pohybové regresory vychází z rigidní transformace, která předpokládá, že v průběhu akvizice snímků dochází pouze k translaci a rotaci snímaného objektu, nikoli ke změně parametrů jako je velikost a tvar objektu. První tři regresory jsou parametry pro translaci, tedy posun, podél os x, y a z a další tři pak pro rotaci, tedy natočení. Těchto 6 parametrů bylo umocněno, čímž je získáno dalších 6 regresorů. Vypočtením diferencí mezi regresory je získána nová matice pro 6 parametrů a jejich umocněním analogicky jako v předešlém kroku získáme posledních 6 regresorů. Poslední dva regresory představují signály z masky likvoru (CSF) a bílé hmoty (WM), protože změny v bílé hmotě způsobené např. Parkinsonovým onemocněním nejsou předmětem studia této diplomové práce. Posledním krokem předpracování snímků před jejich vstupem do analýzy je jejich vyhlazení s parametrem FWHM = [6, 6, 6] mm.

Takto předzpracovaná data vstupují do funkce pro parcelaci. V rámci diplomové práce byly vytvořeny celkem tři funkce pro analýzu dat a jejich následnou klasifikaci. Výstupem funkce pro parcelaci jsou korelační matice vzájemných korelací signálů z jednotlivých ROI pro dané atlasy. Korelační matice jsou pak vstupem pro funkci na výpočet grafových metrik. Takto vypočtené grafové metriky už přímo vstupují do klasifikace. Rozbor jednotlivých funkcí je obsahem následujících částí této kapitoly.



Obrázek 7.1 Blokové schéma zpracování dát algoritmizovaného v diplomové práci, od akvizice po klasifikaci

Kromě dvouset předzpracovaných snímků od každého z 96 subjektů byly pro každého ze subjektů vytvořeny binární masky. Masky byly vytvořeny prahováním histogramu 3D matic objemových dat. S využitím SPM toolboxu byly zachovány pouze voxely s hodnotou jasu vyšší než je 80 % průměrné hodnoty jasu v matici. Hodnoty nižší, než tato stanovená hranice byly v 3D matici masky nahrazeny nulou. V případě, že hodnoty jasu v dané oblasti spadaly do zachované části histogramu, příslušné voxely byly reprezentovány jedničkou. Vytvoření masek je důležitým krokem pro kalkulaci procentuálního pokrytí ROI definovaných atlasem na konkrétních snímcích. Ve funkci pro parcelaci dat byly pro každého pacienta uloženy matice zahrnující počet voxelů v unikátních ROI v atlasu, počet voxelů daných ROI po překrytí binární maskou vytvořenou dle jasových hodnot konkrétního subjektu a procentuální hodnota tohoto pokrytí. V podrobnějších atlasech s větším počtem ROI, jako je například Talairachův atlas, lze pozorovat, že některé ROI nebyli pokryté ve snímcích subjektů vůbec. Tyto ROI pak byli odstraněny úplně. Signál byl ve funkci následně extrahován pouze z validních voxelů snímků.



Obrázek 7.2 Příklad binární masky reprezentující voxely s hodnotou jasu dosahující 80 % průměrné hodnoty jasu ve skenu.

7.1 Algoritmus pro parcelaci dat, extrakci signálů z ROI a výpočet korelačních matic

Pro parcelaci 200 objemových dat akvizovaných v průběhu BOLD sekvence měření byla vytvořena funkce Parcellation.m. Vstupem této funkce je struktura obsahující cestu ke složce s daty konkrétního subjekta dle jeho identifikačního čísla, cesty k parcelačním atlasům a jmenný seznam atlasů. Druhým vstupem funkce je parametr *K*, charakterizující filtraci (bude vysvětleno později). Výstup funkce, ukládán taky ve formě struktury, obsahuje vypočtené korelační matice pro každý atlas o velikosti *počet ROI* x *počet ROI*, matice reprezentativních signálů o velikosti 200 x *počet ROI* a informace o procentuálním pokrytí jednotlivých ROI na snímcích subjektů. Průběh funkce ilustruje Obrázek 7.3.

I když v průběhu předzpracování došlo k prostorové normalizaci dat subjektů do prostoru MNI152, do kterého jsou normalizována i objemová data použitých atlasů, liší se soubory svým rozlišením. Proto je v prvním kroku algoritmu pro parcelace nutné převzorkování 3D matic atlasů na rozměry dat subjektů. Pro tento krok byla využita funkce spm_reslice. Jelikož byly snímky subjektů prostorově zarovnány, atlasy byly "převzorkováný" pouze k prvnímu z dvou set snímků subjektu.



Obrázek 7.3 Vývojový diagram funkce pro parcelaci fMRI dat dle parcelačních atlasů.

Pro dosažení dostatečné variability počtu ROI a způsobu konstrukce ROI mezi zvolenými atlasy, za současné minimalizace výpočetního času, bylo v diplomové práci použito celkem osm atlasů (stručný popis vzniku atlasů viz. kapitola 4). Přehled počtu ROI, ze kterých poskytují jednotlivé atlasy signály lze najít v Tabulka 4.1. Pro každý z osmi atlasů byl ve funkci zjištěn počet unikátních číselných indexů atlasu, odpovídající počtu oblastí zájmu v atlasu. Následně byla pro každou z oblastí daného atlasu vytvořena binární maska obsahující jedničku pouze na indexech patřících do této oblasti a tyto indexy byly uloženy ve formě vektoru. Jak již bylo zmíněno, pokrytí mozku každého ze subjektů jednotlivými ROI je z důvodu rozličných rozměrových a tvarových charakteristik různé. Signál byl extrahován pouze z validních voxelů, tedy voxelů, které spadají do konkrétní ROI a zároveň v binární masce subjektu jsou na daných pozicích jedničky nejmíň pro 60 % voxelů dané oblasti definované parcelačním atlasem. Hranice pokrytí ROI z 60 % představuje minimální hodnotu pokrytí oblastí, poskytující extrakci časových průběhů signálů z ROI, dostačujících pro vytvoření korelačních matic reprezentujících mozkové sítě. Extrakce signálu i z ROI s nižším pokrytím vede k posunu sítí k náhodným a šumem zatíženým sítím a zanáší chyby do navazujících výpočtů globálních grafových metrik. [60]

Samotný krok parcelace dat probíhá extrakcí signálu z jednotlivých ROI dle indexů uložených v příslušných maskách. Každá ROI konkrétního atlasu je v tomto kroku reprezentována několika signály o délce 200 vzorků. Počet signálů závisí na počtu validních voxelů, jež přísluší k dané oblasti. Extrahované signály jsou následně modifikovány odstraněním lineárních a nelineárních trendových tendencí použitím funkce spm detrend. Funkce je volána s dvěma parametry: maticí signálů o délce 200, kde každý řádek přislouchá signálu z jednoho z voxelů dané ROI a parametrem, již odpovídá řádu polynomu, v tomto případě 1. Parcelační funkce následně aplikuje na signál filtraci horní propustí voláním funkce spm filter. Tato funkce odstraňuje z dat nízkofrekvenční změny pod mezní periodou. Změny jsou odstraněny v rozsahu, v jakém jsou vyjádřeny jako kombinace základních funkcí diskrétní kosinové transformace. Konfiguraci struktury filtru lze definovat voláním funkce pouze s jedním parametrem -K, definovaným na vstupu parcelační funkce. Parametr specifikuje repetiční čas (TR), se kterým byly snímky na magnetické rezonanci měřeny, počet snímků a použitou mezní periodu filtrace. Při aplikaci filtrace na data je funkce volána s parametrem filtru K, získaným v předešlém kroku a maticí signálů o velikosti počet voxelů v ROI x 200.

```
K.RT = 2.080; % TR
K.row = 1:200;
K.HParam = 128; % cutoff period
K = spm filter(K);
```

Protože následující kroky analýzy klasifikují osoby dle síťových metrik, je potřebné definovat mozek jako síť, která se skládá z uzlů a hran. Uzel představuje jeden reprezentativní signál z dané ROI. Jelikož je do tohoto kroku každá ROI reprezentována několika signály, je potřeba vytvořit jednoho reprezentanta, který dostatečně odráží variabilitu signálu v čase (napříč 200 snímků). Pro tento krok lze zvolit několik metod výpočtu. V diplomové práci byly použity dvě různé metody výpočtu reprezentativního signálu. Vedle výpočetně snadnější metody kalkulace reprezentativního signálu jako průměru všech signálů z dané ROI byla použita i statistická metoda analýzy hlavních

komponent (PCA). Jako reprezentant byla pak zvolená první hlavní komponenta, která odráží největší část variability proměnných. Tímto způsobem byla pro obě metody a pro každý z atlasů vytvořena matice o velikosti 200 x počet ROI atlasu, ve které jsou ve sloupcích uložené reprezentativní signály z jednotlivých ROI. Do dalších částí analýz postoupili matice vytvořené metodou analýzy hlavních komponent, jejíž přednost ve srovnání s výpočtem reprezentanta průměrem prokázalo již několik studií. [60]

Na vytvoření uzlů navazuje poslední část parcelační funkce, kterou je výpočet hran, resp. jejich vah. Váhy hran mezi jednotlivými uzly sítě odráží vzájemnou korelaci signálů z jednotlivých ROI a jsou počítány pomoci Pearsonova korelačního koeficientu. Takto jsou získány matice korelací o velikosti *počet ROI x počet ROI* pro každý z atlasů. Každá hodnota v matici definuje váhu hrany mezi danými ROI v atlasu. Protože korelace mezi signály ze stejných ROI je vždy 1, na diagonále všech korelačních matic jsou jedničky. Získané korelační matice jsou vstupem funkce pro výpočet grafových metrik. Náhled korelačních matic atlasů s různým počtem ROI poskytuje Obrázek 7.4. Všech osm korelačních matic vypočtených na jednom ze subjektů je součástí přílohy B.



Obrázek 7.4 Příklad výstupu parcelační funkce: matice korelací mezi signály z ROI pro jednotlivé atlasy. a) YEO atlas, 17 ROI; b) Juelichův atlas, 121 ROI; c) HCP MMP atlas, 360 ROI; d) Talairachův atlas, 773 ROI.

Z vypočtených korelačních matic byla pak pro další zpracování vybrány matice získané kalkulací korelací mezi reprezentativními signály, které vznikly jako první

hlavní komponenta skupiny signálů z dané ROI. Pro výpočet PCA byla využita funkce PCA_MG.m, která ošetřuje znaménko před hodnotou signálu na vstupu.

7.2 Algoritmus pro výpočet grafových metrik

Vstupem funkce pro výpočet grafových metrik je sada sedmi korelačních matic pro každý subjekt. V této funkci dochází k výpočtu několika metrik, jež dávají do poměru hodnoty metrik v reálné síti s hodnotami v síti náhodné, která má stejné parametry (počet vrcholů, uzlů, denzita sítě). Generování náhodných sítí představuje při vstupních korelačních maticích s rozměrem větším než 350x350 výraznou výpočetní náročnost. Z tohoto důvodu byly v této fázi vynechány korelační matice Talairachova atlasu a výsledná klasifikace tak srovnává vliv parcelace dle sedmi různých schémat.

Síťové metriky charakterizující jednotlivé mozkové sítě jsou počítány využitím funkcí z toolboxu Brain Connectivity Toolbox (BCT). BCT představuje balíček funkcí implementovaných v prostředí MATLAB, které jsou určené pro komplexní síťovou analýzu strukturní a funkční konektivity mozkových sítí.

Funkce pro výpočet síťových metrik počítá celkem 15 metrik a charakteristik pro každou síť. V diplomové práci byl výpočet grafových metrik omezen na výpočet výlučně globálních parametrů vytvořených mozkových sítí. Alternativním přístupem by byla kalkulace lokálních metrik vyžadující apriorní znalost oblastí mozku, které svými změnami neurodegenerativní onemocnění specificky zasahují. Morfologické změny probíhající při Alzheimerově chorobě byly obvykle spojovány s mozkovou kůrou, avšak při vzniku neurodegenerativních onemocnění hrají roli pravděpodobně i degenerativní změny v limbickém systému. Atrofie v oblastech hippocampu a amygdaly, které byli rozpoznané jako anatomická centra paměti, emocí a učení, má zásadní vliv na pokles kognitivních funkcí i na další klinické příznaky neurodegenerativních onemocnění. Mozkové sítě v těchto oblastech se u pacientů a zdravých kontrol liší svojí hustotou a rozložením. Výpočet grafových metrik a následná klasifikace dle těchto hodnot představuje rozšíření metody prezentované v této diplomové práci. [61][62]

Pro dosažení přesnějších výsledků tvůrci toolboxu doporučují použít na vstupu některých funkcí normalizované matice, proto samotnému výpočtu síťových metrik předchází krok předzpracování korelační matice. I když většina funkcí vyžaduje na vstupu matice obsahující pouze pozitivní korelace, v případě několika funkcí vznikly již i verze schopné počítat jak s pozitivními, tak i negativními hodnotami korelací. Před samotným výpočtem jsou nejdřív z matic odstraněny případné nekonečné, NaN hodnoty a *selfconnections*. Následně jsou odstraněny negativní korelace a matice je normalizována na škálu <0,1>, normalizována je i matice s negativními hodnotami. Všechny matice jsou uloženy do struktury CorrMatrix.mat.

Korelační matice získané parcelací snímků mozku dle několika atlasů s různým počtem ROI představují matice konektivity – jeden ze způsobů zápisu a vyjádření grafu. Grafy vytvořené v této práci lze definovat jako neorientované grafy s váženými hodnotami hran (definice viz. kapitola 3), tzv. *weighted undirected networks*. Metriky vypočtené v práci jakožto i funkce použité pro jejich výpočet shrnuje Tabulka 7.1. Základními charakteristikami sítě jsou počet uzlů a počet hran. Ten lze pomoci Brain Connectivity Toolbox počítat hned několika způsoby. Ve funkci pro výpočet grafových

metrik byla pro obdržení těchto hodnot volaná funkce denstity und.

```
[kden,N,K] = density_und(CIJ);
Input: CIJ, undirected (weighted/binary) connection matrix
Output: kden - density
        N - number of vertices
        K - number of edges
```

Další důležité parametry z hlediska rozložení sítě a stupně propojení sítí je stupeň uzlů. Jelikož matice konektivity na vstupu nebyla prahována, je tato hodnota pro matici, ze které nebyly odstraněny negativní korelace rovna *počtu uzlů - 1* (každý uzel je propojen s každým alespoň minimální korelací, kromě *selfconnections*), v pozitivních maticích je pak závislá na počtu negativních korelací, které byly z matice odstraněny. Stupeň uzlu je počítán pomoci znaménkové funkce strengths_und_sign, která počítá negativní a pozitivní stupně separátně. Funkce počítá stupeň uzlu pro každý z uzlů v síti, jako globální metrika byl stanovený průměrný stupeň uzlu v síti.

Funkce density_und byla kromě kalkulace počtu uzlů a hran volána i pro kalkulaci další metriky, a to denzity sítě. Denzita je definována jako poměr současných konexí k potenciálním konexím. Pro zcela propojenou síť dosahuje hodnota 1. Pro síť, ve které nejsou propojeny všechny uzly se všemi, dosahuje denzita číslo z intervalu <0,1>. [56]

Koeficient shlukování sítě je počítán voláním znaménkové funkce clustering_coef_wu_sign. Vstupem této funkce je normalizovaná matice konektivity včetně negativních korelací. Výstupem je vektor lokálních hodnot koeficientů shlukování jednotlivých uzlů sítě. Hodnota lokálního koeficientu shlukování závisí na stupni vrcholu $d_G(v)$ a je přímo úměrná existenci hran mezi sousedy daného vrcholu. Jako globální metrika sítě je pak stanovena průměrná hodnota koeficientu shlukování v síti. Blíž je tato metrika popsána v kapitole 3.1.

Alternativu ke koeficientu shlukování představuje transitivita, počítaná pomoci funkce transitivity_wu. Transitivita je definována jako poměr trojúhelníků k tripletům v síti.

Pro výpočet metrik závislých na vzdálenosti je z korelační matice vytvořena matice obsahující inverzní hodnoty váhované matice. Větší váha ve váhované matici je pak reprezentována menší vzdáleností. Z metrik počítaných v této funkci patří mezi ty závislé na vzdálenosti (*charakteristická délka cesty*) a *betweenness centrality*. Pro výpočet charakteristické délky cesty byla volána funkce distance_wei. Vstupem funkce je matice obsahující inverzní hodnoty vah, výstupem je matice obsahující hodnoty nejkratších vzdáleností mezi jednotlivými uzly. Jako charakteristická délka cesty byla stanovena průměrná hodnota nejkratších délek cest. Alternativně lze tuto metriku v BCT spočítat i pomoci funkce charpath, na jejichž výstupech lze obdržet kromě charakteristické délky cesty i hodnoty efektivity a excentricity sítě. Tabulka 7.1 Tabulka síťových metrik a charakteristik sítí počítaných ve funkci pro výpočet grafových metrik.

Název metriky	Použitá funkce BCT	Typ vstupu	
Stupeň uzlu	degrees_und	Korelační matice obsahující pozitivní korelace	
Síla uzlu (negativních)	strengths_und_sign	Korelační matice obsahující pozitivní i negativní korelace	
Síla uzlu (pozitivních)	strengths_und_sign	Korelační matice obsahující pozitivní i negativní korelace	
Denzita sítě	denstity_und	Korelační matice obsahující pozitivní korelace	
Počet uzlů	denstity_und	Korelační matice obsahující pozitivní i negativní korelace	
Počet hran	denstity_und	Korelační matice obsahující pozitivní i negativní korelace	
Korelační koeficient	clustering_coef_wu_sign	Korelační matice obsahující pozitivní i negativní korelace, normalizovaná	
Transitivita	transitivity_wu	Korelační matice obsahující pozitivní korelace	
Charakteristická délka cesty	distance_wei	Korelační matice obsahující hodnoty vzdáleností	
Lambda	průměrná _ délka _ cesty průměrná _ délka _ cesty _ rand		
Gamma	shlukovací _ koeficient shlukovací _ koeficient _ rand		
Charakteristika small world sítí	<u>gamma</u> lambda		
Globální efektivita sítě	efficiency_wei	Korelační matice obsahující pozitivní korelace	
Průměrná lokální efektivita sítě	efficiency_wei	Korelační matice obsahující pozitivní korelace	
Betweenness centrality	betweenness_wei	Korelační matice obsahující hodnoty vzdáleností	

Z topologického hlediska se mozkové sítě ve většině studií řadí mezi *small world* sítě. Základní globální metrikou charakterizující tento typ sítí jsou parametry: *lambda* (λ) a *gamma* (γ) (viz. kapitola 3.3), resp. samotný parametr $\sigma = \frac{\gamma}{\lambda}$. Parametr *lambda* je počítán jako poměr průměrné nejkratší délky cesty (tzv. charakteristické délky cesty) kalkulované na dané síti ke steinému parametru na nábodné síti typu. *Erdős* – *Rényi*"

kalkulované na dané síti ke stejnému parametru na náhodné síti typu "*Erdős – Rényi"*. Tato náhodně generovaná síť, je tvořena stejným počtem uzlů a hran a má stejnou denzitu jako síť skutečná. Pro generaci náhodných sítí byla volána funkce null_model_und_sign z BCT a to celkem sto krát. Pro výpočet statisticky reprezentující hodnoty daného parametru na náhodné síti byl jako daná metrika počítán průměr metrik ze sto náhodných sítí. Výpočet parametru *gamma* se analogicky počítá s klastrovacím koeficientem namísto průměrné nejkratší délky cesty. Způsob kalkulace těchto dvou metrik shrnuje Tabulka 7.1. [63]

Další dvě metriky definující síť jsou globální a lokální efektivita sítě. Efektivita sítě v kontextu teorie grafů vyjadřuje, jak efektivně dochází v síti k výměně informací. V globálním měřítku kvantifikuje výměnu informací napříč celou sítí, výpočetně představuje průměrnou hodnotu inverzní nejkratší délky cesty v síti. Globální efektivita sítě představuje alternativu k průměrné délce cesty v síti. Lokální efektivita kvantifikuje odolnost síti vůči selhání v malém měřítku. Lokální efektivita tedy definuje, jak dobře jsou informace vyměňovány mezi sousedy uzlu v případě, že je uzel ze sítě odstraněn. Lokální efektivita představuje alternativu ke koeficientu shlukování. Obě tyto metriky byly spočítány funkcí efficiency_wei. [63]

Globální metrika kvantifikující míru rozdělení sítě na nepřekrývající se skupiny uzlů takovým způsobem, že maximalizuje počet hran vně skupiny, a minimalizuje počet hran mezi skupinami navzájem, se nazývá modularita. Pro její výpočet je volána funkce modularity_und. Výstupem je maximalizovaná hodnota modularity. Jako modularita dané sítě je stanovena průměrná hodnota ze dvaceti běhů.

Poslední metrikou počítanou v této funkci je *betweenness centrality*. Tato metrika je založena na výpočtu nejkratších cest mezi dvojicemi všech uzlů v síti. *Betweenness centrality* pro každý z uzlů sítě představuje počet nejkratších cest, které vedou přes daný uzel. Výstupem funkce betweenness_wei je vektor celých čísel o délce počtu uzlů v síti. *Betweenness centrality* tak určuje do jaké míry je síť centralizována, resp. do jaké míry jsou tyto nejkratší cesty rozloženy rovnoměrně. Nejkratší cesty mezi uzly prochází pouze několika uzly. Tato lokální síťová metrika byla kalkulována jako doplňková, pro vytvoření přesnější představy o rozložení sítě.

8 KLASIFIKACE SUBJEKTŮ ZE STUDIE APGEM

Posledním krokem diplomové práce bylo stanovení míry vlivu použitého parcelačního atlasu na úspěšnost klasifikace subjektů do jedné ze tříd 0 - 4, viz Tabulka 8.1. Grafové metriky kalkulované na mozkových sítích představují atributy, dle kterých jsou subjekty klasifikovány. Třídy klasifikace vychází z klinické diagnostiky. Zastoupení jednotlivých skupin onemocnění (resp. zdravé kontroly) se nachází v Tabulka 8.1.

Klinická diagnostika	Klasifikační index	Počet pacientů	
Zdravá kontrola	0	43	
$(Health \ control - HC)$			
Alzheimerova choroba	1	11	
(Alzheimer disease – AD)			
Mírná kognitivní porucha	2	12	
(Mild cognitive impairment – MCI)			
Parkinsonova choroba	3	19	
(Parkinson disease – PD)			
PD + MCI	4	11	

Tabulka 8.1 Složení data setu dle klinické diagnostiky

V předchozím kroku bylo na korelačních maticích získaných parcelací dle sedmi atlasů vypočteno pro každého z 96 subjektů celkem 15 síťových metrik a charakteristik sítí. Protože počet uzlů a hran v síti se neřadí mezi síťové metriky, pro každého probanda vstoupil do klasifikace vektor síťových metrik o délce 13. Pro dosažení vyšší přesnosti a zlepšení celkové kvality klasifikace byly do vektoru zařazeny 4 další hodnoty behaviorálních koeficientů, stanovené psychologickým vyšetřením (viz. 8.1).

Úspěšnost klasifikace byla stanovena srovnáním tříd na výstupu klasifikačního algoritmu s klasifikací stanovenou klinickou diagnostikou. Pro stanovení úspěšnosti klasifikace při použití různých parcelačních atlasů byly stanoveny hodnoty senzitivity a specificity jednotlivých klasifikačních algoritmů, míra přesnosti klasifikace a Youdenův koreficient.

Obrázek 8.1 srovnává kvantily 12 kalkulovaných metrik napříč skupinami subjektů (metrika transitivity není kvůli její silné korelaci s koeficientem shlukování zobrazena). Z obrázku plyne, že z některých z grafových metrik lze pozorovat u konkrétních neurodegenerativních onemocnění signifikantní rozdíl ve středním kvartilu (mediánu). První graf obrázku srovnává kvantily stupně uzlu. Lze pozorovat, že u pacientů postižených Alzheimerovou a Parkinsonovou chorobou jsou tyto hodnoty nižší, nežli u zdravé kontroly nebo u subjektů pouze s Mírnou kognitivní poruchou. Tyto hodnoty potvrzují předpoklad úbytku neuronů v šedé hmotě u subjektů patřících do tříd neurodegenerativních onemocnění, který se projeví nižší propojeností vně sítě.

Významné rozdíly reflektuje metrika *small world properties*, ve které lze pozorovat rozdíl mezi subjekty pocházejícími z kontrolní skupiny zdravých jedinců a skupinou pacientů s kombinací mírné kognitivní poruchy a Parkinsonovy choroby. Naopak u metriky definující charakteristickou délku cesty nelze s jistotou stanovit rozdíly napříč třídami subjektů, především tak mezi pacienty s Parkinsonovou chorobou a pacienty s MCI. Jelikož každá z metrik nese (více nebo méně) odlišnou informaci o mozkové síti, pro kterou byla počítána, kombinací několika metrik jako samostatných atributů klasifikace lze dosáhnout nalezení rozhodovací hranice, kterou lze zkonstruovat pouze v multidimenzionálním prostoru. Srovnání metrik pomocí *boxplot* pro všechny použité atlasy se nachází v příloze C na konci této práce.





Srovnání středních hodnot a rozptylů hodnot jednotlivých grafových metrik mezi skupinami pacientů pomoci *boxplot* grafů. Metriky kalkulované pro parcelaci dle AAL2 atlasu na 120 ROI. Červená horizontální přímka značí druhý (střední) kvartil (medián) dané metriky, modrý box ohraničuje oblasti hodnot spadajících mezi první (dolní) kvartil odpovídající 25. percentilu dat a třetí (horní) kvartil odpovídající 75. percentilu dat. Krátké horizontální čáry odpovídají extrémům v souborech dat, červené + značí tzv. *outliers*, tedy extrémní případ nebo oddělenou hodnotu.

8.1 Psychologické skóre subjektů

Součástí studie APGeM, které data jsou analyzována v této práci, bylo i psychologické vyšetření subjektů. Závěrem vyšetření byl pro každého probanda set několika hodnot Z skóre, charakterizující stav jeho kognitivních funkcí. Stanoveno bylo paměťové skóre *Memory domain Z score*, pozornostní skóre *Attention domain Z score*, skóre exekutivních funkcí *Executive domain Z score* a skóre zrakové a prostorové orientace *Visuospatial Z score*. Pro přesnější klasifikaci byly tyto hodnoty použity jako další atributy na vstupu algoritmu pro klasifikaci subjektů. V závěru práce je provedeno srovnání přesnosti klasifikace s a bez použití těchto atributů.



Obrázek 8.2 Srovnání hodnot čtyř psychologických skóre, použitých pro zpřesnění klasifikace, napříč třídami subjektů. Každý barevně odlišený sloupec (*bar plot*) ilustruje průměrnou hodnotu skóre ve skupině, červená přímka (*error bar*) je grafickou reprezentací variability hodnot daného skóre vně skupiny (*standard error*).

8.2 Algoritmus pro klasifikaci subjektů pomoci SVM a LDA

V současné době existuje celá řada klasifikačních metod. Vedle neuronových sítí byly v kapitole 6.2 popsané i lineární diskriminační analýza a metoda podpůrných vektorů. Pro stanovení úspěšnosti klasifikace byly v této práci aplikovány obě tyto metody. V prostředí MATLAB byly pro realizaci metod použité funkce ze *Statistics and Machine Learning Toolbox*. Vstupem algoritmu pro klasifikaci subjektů je sedm matic o rozměru *počet subjektů x počet metrik*, v tomto případě 96 x 15. Každý sloupec matice tak odpovídá jednomu parametru, každý řádkový vektor reprezentuje jednoho probanda. Každý z atributů (parametrů) byl kalkulován jako samostatná charakteristika grafu. Některé globální metriky byly vypočteny z korelačních matic včetně negativních korelací, jiné pouze z kladných hodnot korelací. Vývojový diagram klasifikačního

algoritmu se nachází na Obrázek 8.3.

Před vstupem do klasifikačních funkcí byly matice předzpracovány odstraněním subjektů, pro něž byl jeden nebo více atributů v dané třídě klasifikace stanoven jako odlehlá hodnota. Na výskyt tzv. *outlierů* je citlivá lineární diskriminační analýza [47] a po odstranění odlehlých dosahovala vyšších hodnot specificity a senzitivity i klasifikace metodou podpůrných vektorů. Jako odlehlá hodnota byla stanovena hodnota parametru, která byla vzdálená od průměru daného atributu v konkrétní skupině o víc než třínásobek směrodatné odchylky.

Jelikož se v datasetu nachází subjekty patřící do pěti různých tříd, klasifikace probíhala metodou *multi-class*. Existuje několik přístupů pro klasifikování do víc než dvou třídy. Pro snadnou implementaci za současné dobré klasifikace byl zvolen přístup vycházející z nepřímé *multi-class* klasifikace dle schématu jeden versus jeden (*one-versus-one*). Metoda postupně vyhodnocuje všechny možné klasifikační páry a tím vytváří k(k - 1)/2 binárních klasifikátorů. Celkem se tak algoritmu skládá z deseti dílčích binárních klasifikací. Klasifikační páry jsou uvedeny v Tabulka 8.2. [64]

Health control	Health control	Health control	Health control	Alzeimer disease
Х	Х	Х	Х	Х
Alzeimer disease	Mild cognitive	Parkinson disease	Parkinson disease	Mild cognitive
	impairment		+ Mild cognitive	impairment
	-		impairment	-
Alzeimer disease	Alzeimer disease	Mild cognitive	Mild cognitive	Parkinson disease
Х	Х	impairment	impairment	Х
Parkinson disease	Parkinson disease	Х	Х	Parkinson disease
	+ Mild cognitive	Parkinson disease	Parkinson disease	+ Mild cognitive
	impairment		+ Mild cognitive	impairment
			impairment	

Tabulka 8.2	Kombinace	dvojic tříd	pro binární	klasifikaci
-------------	-----------	-------------	-------------	-------------

Pro každý z klasifikačních párů byla před klasifikací zajištěna stejná velikost tříd. Nestejné zastoupení jednotlivých klasifikačních tříd má negativní vliv na klasifikaci pomocí lineární diskriminační analýzy [65] a je doporučováno i pro *multi-class* klasifikování metodou SVM [64]. Z třídy s menším počtem subjektů postoupily do klasifikace všechny subjekty, z větší třídy byly náhodně *cross*-validací vybrány subjekty tak, aby byly obě třídy stejně zastoupeny. Matice složena z atributů takto zvolených subjektů je vytvořena v každém kroku iteračního klasifikačního procesu náhodně.

Obě zvolené metody klasifikace se řadí mezi metody trénování s učitelem (*supervised learning*). Testováním modelu na datech, na kterých byl vytvořen, může sice poskytnout vysokou přesnost klasifikace, avšak jde o důkaz kruhem [47]. Řešením je proto testování na souboru dat se známým zařazením do skupiny, který se na definici modelu nepodílel. Subjekty v matici byly rozděleny metodou *"leave-one-out"* do dvou skupin na trénovací a testovací množinu. Metoda v každé iteraci náhodně oddělí jeden subjekt jako testovací a zbytek množiny použije pro vytvoření klasifikačního rozhodovacího pravidla (v případě LDA), resp. pro odhad oddělovací nadroviny (v případě SVM). Trénovací a testovací množina atributů spolu s klasifikačními třídami příslušejícími subjektům v trénovací množině jsou použity pro vytvoření klasifikačního modelu a klasifikaci samotnou. Výsledek klasifikace je srovnán s apriorní znalostí o klinické klasifikaci testovacího subjektu. Celý proces je iteračně opakován. [66]
Klasifikace metodou podpůrných vektorů

Střední hodnota a směrodatná odchylka jednotlivých parametrů se liší a důležitým krokem předzpracování vstupních dat je proto změna měřítka (*re-scaling*) každého atributu na stejný rozsah. Jelikož je pro SVM vhodné škálovat data do měřítka centralizovaného kolem nuly, data byla transformována do intervalu <-1; 1>. Pokud by data nebyla upravena přeškálováním, některý z parametrů by mohl mít v průběhu klasifikace silnější vliv na stanovení podpůrných vektorů, a to pouze kvůli rozsahu hodnot, které daná metrika dosahuje, nikoli kvůli variacím hodnot napříč parametru. [59][67][68]

Na začátku algoritmu proběhlo učení klasifikátora tak, že pomoci metody gridsearch byla nalezena vhodná kombinace parametrů gamma (γ) a cost (C) definujících tvar oddělující funkce. Pro parametr γ byl na začátku stanoven rozsah [2⁻¹⁵, 2³], pro parametr C byl použitý rozsah [2⁻⁵, 2¹⁵]. Optimalizace probíhala na trénovacím data setu, rozdělením na sub-trénovací set a validační set určený pro testování modelu vytvořeného kombinací dvou parametrů. Jako optimální byla stanovena kombinace s nejnižší hodnotou MSE (*mean squared error*) pomoci funkce 1055. Takto vytvořený model pak slouží pro klasifikaci testovacího subjektu na vstupu funkce.[56][69]

```
[paramC,gamma,MSE] = meshgrid( -5:1:15, -15:1:13 , zeros(21,1));
for opt = 1 : numel(paramC)
CVSVMModel = fitcsvm(X tr,Y tr, 'Holdout', 0.15,...
'KernelFunction', 'rbf', 'KernelScale', 2^gamma(opt), ...
'BoxConstraint',2^paramC(opt));
CompactSVMModel = CVSVMModel.Trained{1};
Val X = X combination(test(CVSVMModel.Partition),:);
Val Y = Y combination(test(CVSVMModel.Partition),:);
MSE(opt) = loss(CompactSVMModel,Val X, Val Y, 'LossFun',...
'classiferror');
end
[MSE opt, MSE opt idx] = min(MSE(:));
if (length(MSE opt idx) > 1)
     MSE opt idx = MSE opt idx(1);
end
paramC opt = paramC(MSE opt idx);
gamma opt = gamma(MSE opt idx);
```

Klasifikační model byl vytvořen voláním funkce fitcsvm. Vstupy funkce jsou vedle optimálních parametrů γ a *C* i matice metrik pro subjekty v trénovací skupině a vektor binárních tříd, do kterých byli subjekty přiřazeny dle klinické diagnostiky. Dalším vstupem je volba jádrové funkce SVM klasifikace. V této práci bola zvolená defaultní hodnota Gaussovské funkce 'rbf' [70], jejiž parametre byly v předchozím kroku stanoveny. Funkce fitcsvm počítá s jádrovou rbf funkcí následovně [59] [71]:

$$K_{rbf}(x, y) = e^{-\gamma \cdot ||x-y||^2} = e^{\frac{-||x-y||^2}{2 \cdot \sigma^2}}.$$

Vytvořený model pak, spolu s maticí metrik pro subjekty v testovací skupině, vstupuje do funkce predict. Výstupem je vektor binárních tříd, do kterých byly subjekty přiřazeny a skóre klasifikace.

[label,score] = predict(SVMModel,X combination(Test ind,:));

Klasifikace lineární diskriminační analýzou

Důležitým krokem předzpracování dat vstupujících do LDA je výběr atributů klasifikace. Zatímco metoda podpůrných vektorů je robustní vůči navzájem korelovaným proměnným, úspěšnost klasifikace LDA závisí na nezávislosti proměnných a odstranění redundantních atributů. Dalším důležitým předpokladem klasifikace je, že počet subjektů v trénovacím datasetu je vyšší nežli počet parametrů příslušející daným subjektům [47][72]. Pomocí korelační analýzy byli stanovené vztahy jednotlivých dvojic parametrů a do klasifikace vstoupili pouze tři proměnné, jejichž korelace s ostatními dosahovala hodnoty maximálně 0,8. Metoda byla nakonec rozšířená o snížení dimenzionality dat pomoci analýzy hlavních komponent. Implementován tak byl hybridní PCA-LDA klasifikační model, ve kterém byly první dvě hlavní komponenty stanoveny jako nové atributy pro klasifikaci pomoci LDA. Pro vytvoření diskriminační klasifikační funkce byla volána funkce fitcdiscr, která počítá průměr atributů obou tříd a následně počítá kovarianci atributů odečtením průměrné hodnoty atributu každé ze tříd od hodnot jednotlivých subjektů [73]. Klasifikace do tříd probíhá opět voláním funkce predict.

MdlLinear = fitcdiscr(X tr,Y tr)

Po klasifikaci pouze za pomoci grafových metrik byla metoda rozšířena o behaviorální indexy. Psychologickým vyšetřením byli pro každého z 96 subjektů stanoveny čtyři parametry (viz. 8.1). Celkem tak byly subjekty ve druhém běhu algoritmu klasifikovány na základě 17 různých metrik a hodnot.



Obrázek 8.3 Vývojový diagram funkce pro klasifikaci dle grafových metrik s použitím SVM, verze s výpočtem nejlepšího parametru pomoci křížové validace.

9 ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ, MOŽNÉ ROZŠÍŘENÍ METODY

Po klasifikaci podrobněji popsané v předešlé části práce bylo přistoupeno ke zhodnocení její úspěšnosti. Výsledná kvalita klasifikace byla stanovena pomoci hodnot specifity, senzitivity, celkovým procentem úspěšnosti zařazení subjektu do třídy deklarované klinickou diagnostikou (*accuracy*) a výpočtem Youdenova indexu. Vzorce pro výpočet sensitivity a specificity se nachází v části 6.2.1 a tento výpočet je součástí klasifikačního algoritmu. Youdenův index je index hodnocení úspěšnosti klasifikace a diagnostických testů, vycházející z hodnot specificity a senzitivity a počítá se následovně [74]:

J = sensitivity + specificity - 1.

Kladná hodnota Youdenova indexu odpovídá dobré klasifikaci, záporní hodnota odpovídá slabé úspěšnosti klasifikace. Klasifikace proběhla nejdříve pomocí grafových metrik a následně kombinací grafových metrik a behaviorálních skóre. Výsledné hodnoty Youdenova indexu pro klasifikace s využitím obou zdrojů dat shrnují Tabulka 9.1 a Tabulka 9.2. Klasifikací pomocí 17 atributů bylo dosaženo přesnějších výsledků nežli klasifikací dle pouze grafových metrik. Hodnoty specificity a senzitivity pro klasifikaci jsou v příloze D.

Při tvorbě algoritmu pro klasifikaci subjektů bylo vytvořeno několik verzí algoritmu odlišujících se jak metodikou předzpracování matic atributů subjektů, tak i samotnou implementací klasifikačních metod. Jako výslední byla zvolena metoda klasifikace vykazující nejvyšší průměrnou úspěšnost. Pro korekci vlivu klasifikačního postupu na úspěšnost klasifikací a pro zajištění nezávislosti výsledků práce na volbě posledního článku – metody klasifikace, byly zvoleny dva různé přístupy klasifikace popsané v předchozí části. Z průměrných hodnot přesnosti klasifikace a z hodnot specificity a senzitivity v tabulkách lze obecně soudit, že úspěšnost klasifikace nedosahovala klasifikační přesnost hodnoty biomarkerů plošne po všechny z dvojic pacientských tříd, avšak pro některé z binárně klasifikovaných dvojic tříd bylo dosaženo vysokých hodnot přesnosti klasifikace pro několik parcelačních atlasů.

Zásadní vliv na kvalitu klasifikace měla velikost datasetu (celkem 96 subjektů), konkrétně nízké zastoupení subjektů s jednotlivými neurodegenerativními onemocněními (resp. jejich kombinací) vůči subjektům v kontrolní skupině zdravých jedinců (přibližně 45 % subjektů tvořili jedinci patřící do skupiny HC). Jelikož morfologické a fyziologické změny doprovázející vznik a průběh neurodegenerativních onemocnění jsou do značné míry individuální, specifičnost míry a oblastí postižených při jednotlivých onemocněních může vést k tomu, že při tak malém relativním zastoupení jedinců s jednou konkrétní nemocí, např. 11,5 %, což odpovídá 11 subjektům, není možné, aby klasifikační mechanizmus s učitelem vytvořil a následně aplikoval rozhodovací funkci pro klasifikaci se 100 % úspěšností. Při vyřazení jednoho subjektu do testovací množiny a použití zbylých jedinců pro vytvoření diskriminační funkce, resp. oddělovací nadroviny, může dojít k tomu, že klasifikovaný pacient má specifický projev onemocnění, který má (resp. nemá) vliv na globální metriky, čímž ho může algoritmus nesprávně zařadit do skupiny neodpovídající jeho klinické diagnostice.

Dalším faktorem, jež hraje významnou roli, je volba globálních grafových metrik pro klasifikaci subjektů. Pro některé z dvojic binární klasifikace bylo dosaženo vysoké úspěšnosti hodnocené Youdenovym indexem. Pro klasifikaci mezi pacienty s Alzheimerovou chorobou a kontrolní skupinou zdravých jedinců a pacienty s Parkinsonovou chorobou a kontrolní skupinou bylo dosaženo vysokých kladných hodnot Youdenova indexu. Obecně lze říct, že pro mnohé kombinace klasifikačních dvojic a parcelačních atlasů bylo dosaženo vysokých hodnot indexů hodnotících kvalitu klasifikace. Metoda klasifikace pomocí globálních grafových metrik představuje jeden z možných přísupů a není vhodná pro všechny klasifikační dvojice v této práci. Pro zvýšení úspěšnosti klasifikace mezi dvojicemi nemocí, která dosahovala záporných hodnot Youdenova indexu pro všechny atlasy, je možnost zaměření metody na výpočet lokálních metrik kalkulovaných pouze pro určitou oblast mozku, např. pro oblast Výběr právě globálních charakteristik sítě může vést limbického systému. k částečnému utlumení vlivu degradace neuronů způsobené některými z onemocnení, jež se projevuje pouze v určité, specifické, oblasti mozku. Několik studií popisuje vznik abnormalit v oblastech hippocampu, parahippocampálního gyru, amygdaly, entorhinalního kortexu, posteriorného cingulate cortexu a thalamu. Právě v hippocampu a thalamu se nachází centra pro orientaci pozornosti a zápis do dlouhodobé paměti (včetně vybavování vzpomínek z ní) a například amygdala je důležitá pro ukládání a vybavování emočních vzpomínek. Postižení těchto center paměti je například specifické pro pacienty s Alzeimerovou nemocí. Lokální metriky reflektují změny na nižší, uzlové a hranové úrovni, nikoli na úrovni celé sítě. Proto tento přístup představuje slibnou možnost rozšíření metody a možnou alternativu k potvrzení vlivu způsobu parcelace na výslednou klasifikaci, jež by byla schopna klasifikovat univerzálně mezi více skupinami neurodegenerativních onemocnění. [61][75]

Po náhledu na výstupy klasifikačního algoritmu v této kapitole a v příloze na konci práce lze usoudit, že co do úspěšnosti klasifikace a hodnot specificity a senzitivity, bylo pro oba klasifikační algoritmy nejsložitější klasifikovat mezi subjekty s MCI a subjekty z kontrolní skupiny zdravých jedinců (*accuracy_LDA* = 33 %). Naopak nejlepší klasifikace bylo dosaženo při rozlišování mezi pacienty s Alzeimerovou nemocí a kontrolní skupinou (*accuracy_LDA* = 70,43 %). Nejvyšší specificity binární klasifikace mezi dvojicí *ADxHC* bylo dosaženo parcelací pomoci Juelichova, YEO a Harvard-Oxford atlasu. Vysoké hodnoty senzitivity dosáhla klasifikace mezi subjekty postiženými Alzeimerovou a Parkinsonovou nemocí, především při parcelaci dat *AD* (pomocí LDA) byla nejvyšší při použití atlasu HCP MMP (*accuracy* = 83 %).

Jak plyne z hodnot Youdenových indexů, klasifikace byla nejúspěšnější při parcelaci dat pomocí YEO atlasu, dále použitím Juelichova, HCP MMP a v některých případech použitím AAL2 atlasu. Z hodnot v tabulkách plyne, že závislost úspěšné klasifikace není přímo úměrná počtu ROI, na které byla data parcelována. V případě některých dvojic binární klasifikace bylo dosaženo lepších výsledků s použitím atlasů, pro které dosahovala úspěšnost klasifikace mezi jinými dvojicemi podprůměrné hodnoty. Pro dataset použitý v této diplomové práci byl dokázán vztah mezi volbou parcelačního atlasu a úspěšností klasifikace. Hodnota Youdenova indexu se pohybuje v rozsahu [-0,53; 0,67], přičemž pro každou z dvojic binární klasifikace byla dosažena nejvyšší hodnota pro parcelaci jiným atlasem. Obdobnou tendenci lze sledovat i pro klasifikaci bez behaviorálních skóre, pouze za pomocí grafových metrik. Rozdíly v specificitě klasifikace jsou reprodukovány při použití odlišného klasifikačního přístupů pomocí metody podpůrných vektorů.

Výrazně nízká kvalita klasifikace byla kalkulována pro klasifikaci mezi subjekty s parkinsonovou nemocí, resp. *MCI* a subjekty s kombinací nemocí *MCI* a *PD*. Pro tyto dvojice nemocí dosahovala nejlepší úspěšnost klasifikace dle grafových metrik kalkulovaných na sítích vzniklých parcelací pomocí atlasů *Harvard-Oxford* a *YEO*.

Z uvedených hodnot plyne, že více než na počtu ROI, do kterých jsou snímky parcelovány, záleží na rozdělení konkrétních parcel v atlasu. Některé parcelační atlasy tak umožňují odhalit morfologické a funkční změny jednotlivých onemocnění lokalizovaných do rozdílných oblastí mozku lépe než jiné.

Jedno z možných rozšíření metody představuje úprava metodologie v kroku předzpracování fMRI obrazových dat. V práci bylo použito předzpracování popsané v kapitole 7. Předzpracování zahrnovalo i filtraci horní propustí. Alternativou k tomuto kroku úpravy dat by mohlo být filtrování do několika frekvenčních pásem pomoci úzkopásmových propustí. Několik studií zabývajících se analýzou funkční konektivity a výpočtem grafových metrik na sítích získaných z fMRI snímků deklarovalo, že síla funkční konektivity mezi jednotlivými oblastmi zájmu v mozku není stejná napříč několika frekvenčními pásy. Citlivost některých frekvencí na alternace v mozkové aktivitě způsobené konkrétní nemocí se liší a je pro některé nemoci specifická. Frekvenční závislost neurodegenerativních onemocnění nebyla zatím prokázána, avšak nalezení signifikantních rozdílů mezi filtracemi v různých pásmech představuje další krok k dosažení přesnější klasifikace pacientů s neurodegenerativními onemocněními. [76]

Tabulka 9.1 Tabulka Youdenových indexů binárních klasifikací pomoci lineární diskriminační analýzy, při použití sedmi různých parcelačních atlasů pro získání grafových metrik jako atributů klasifikace.

YOUDEN INDEX – LDA klasifikace									
	Použitý parcelační atlas								
	AAL2 Brod. Crad. H-O HCP Juel. YEO Průmě							Průměr	
	HC x AD	0,13	0,40	0,40	0,47	0,47	0,54	0,47	0,41
	HC x MCI	-0,14	-0,20	0	-0,34	-0,27	-0,33	-0,40	-0,24
kace	HC x PD	0,06	0,33	0,14	0,14	0	0,60	0,13	0,20
lasifi	HC x PD+MCI	0,20	0	-0,20	0,20	0	-0,20	0,20	0,03
ní ki	AD x MCI	0,14	-0,20	0,40	0,40	0,20	0,07	0,14	1,64
inár	AD x PD	0,13	0,07	0,27	0,27	0,67	0,33	0,47	0,32
ice b	AD x PD+MCI	0,07	0,07	-0,07	-0,87	0,20	0,26	0,26	-0,01
Dvoj	MCI x PD	-0,07	0,33	-0,27	-0,06	-0,20	-0,06	-0,13	-0,07
	MCI x PD+MCI	-0,20	0,14	-0,40	0,27	-0,40	-0,26	0,34	-0,07
	PD x PD+MCI	0,20	-0,47	-0,34	-0,20	0	-0,14	0,20	-0,11
Ye	Průměrná hodnota pudenova indexu atlasů	0,05	0,047	-0,01	0,03	0,07	0,08	0,17	

pulka 9.2 Tabulka Youdenových indexů binárních klasifikací pomoci lineární

Tabulka 9.2Tabulka Youdenových indexů binárních klasifikací pomoci lineární
diskriminační analýzy, při použití sedmi různých parcelačních atlasů pro
získání grafových metrik jako atributů klasifikace.

	YOUDEN INDEX – SVM klasifikace								
	Použitý parcelační atlas								
	AAL2 Brod. Crad. H-O HCP Juel. YEO Průmě						Průměr		
	HC x AD	-0,07	0,26	0,34	0,40	0,43	0,33	0,27	0,28
	HC x MCI	0,07	-0,20	0	-0,13	-0,20	-0,27	0,07	-0,09
kace	HC x PD	0,20	0,14	0	0,07	-0,07	0,26	0,20	0,11
asifi	HC x PD+MCI	0,06	-0,13	-0,13	-0,07	0	-0,27	0,07	-0,07
ní kl	AD x MCI	0	-0,53	0,34	-0,07	0	-0,07	0,07	-0,04
inár	AD x PD	-0,14	-0,33	-0,20	0,13	0,13	0,06	0,53	0,03
ice b	AD x PD+MCI	-0,27	0,20	-0,06	-0,14	-0,27	0,20	0,20	-0,02
Dvoj	MCI x PD	0	0,13	0,14	0,07	-0,07	-0,27	0,13	0,02
I	MCI x PD+MCI	0,13	-0,20	-0,06	-0,20	-0,34	-0,40	0,07	-0,14
	PD x PD+MCI	0,20	-0,40	-0,27	0,14	0	0,20	0	-0,02
Průměrná hodnota Youdenova indexu atlasů		0,02	-0,11	0,01	0,02	-0,04	-0,02	0,16	

ZÁVĚR

Tato diplomová práce pojednává o vlivu volby parcelačního atlasu segmentace dat z funkční magnetické rezonance na výslednou kvalitu klasifikace subjektů do jedné ze čtyř klinických diagnostických skupin neurogenerativních onemocnění (resp. mezi subjekty patřící do kontrolní skupiny zdravých jedinců). První kapitoly práce představují teoretické shrnutí fyzikálních a biologických principů funkční magnetické rezonance jako neurozobrazovací modality využívané ve velké míře v experimentální výzkumné oblasti. Tato část práce seznamuje čtenáře s postupy předzpracování naměřených dat a toolboxem SPM12, jež byl v praktické části k předzpracování obrazových dat použit. Navazující kapitoly nastiňují problematiku grafových metrik spadající do oblasti teorie grafů a přináší teoretickou rešerši metodologie analýzy funkční konektivity jako posloupnosti několika kroků analýz a zpracování dat s cílem stanovení míry korelace signálu měřeného z různých, anatomicky ne nutně propojených oblastí. Po předzpracování dat představuje parcelace 3D matic snímků první krok analýzy konektivity. Práce přináší rychlý přehled parcelačních metod využívaných v praktické aplikaci analýzy konektivity na neurologických datech. Jelikož cílem práce bylo stanovení míry vlivu parcelačního atlasu na výslednou klasifikaci subjektů, práce přináší přehled celkem osmi atlasů určených pro segmentování neurozobrazovacích dat, řadících se do tří skupin dle způsobu definování oblastí zájmu obsažených v jednotlivých atlasech. Posledním krokem teoretické části diplomové práce byl popis klasifikačních metod, jež lze aplikovat na atributy ve formě grafových metrik, vypočtené dle popsané metodologie na fMRI datech měřených v klidovém stavu.

Popis druhé části práce, definované body 3) až 5) v zadání diplomové práce, začíná v kapitole 7. Kapitola poskytuje pohled na realizaci softwarové části práce v prostředí MATLAB. Byl vytvořen a popsán algoritmus pro parcelaci dat, jehož vstupem jsou předzpracovaná data subjektů a parcelační schémata atlasů obsahující nestejné počty parcelačních oblastí. Výstupem algoritmu je sada 8 korelačních matic, jedna pro každý z atlasů, o rozměru daném počtem ROI v atlasu. Reprezentivní signály jednotlivých ROI byly stanoveny ze signálů všech voxelů dané oblasti jako první hlavní komponenta metodou PCA. Pro realizaci parcelací byla vytvořena funkce s využitím toolbox SPM12. Pro výpočet korelační matice byl použitý Pearsonův korelační koeficient. Korelační matice představuje jednu z možných reprezentací mozkových sítí a před vstupem do algoritmu na výpočet grafových metrik jí lze prahovat adaptivním, absolutním nebo binárním prahováním. Grafové metriky prezentovány a analyzovány v této práci byly vypočteny na původní neprahované matici. Nezvykle nízká míra korelace mezi jednotlivými oblastmi může reflektovat pokles populace neuronů v jedné z oblasti, nebo jiný z morfologických projevů neurodegenerativních onemocnění. Z důvodu časové náročnosti výpočtu byl v tomto kroku vyloučen atlas vycházející z členění dle Talairacha, obsahující 1050 parcel.

Celkem bylo vypočteno 15 charakteristik a metrik grafů, ze kterých postoupilo do klasifikace 13. Tento počet atributů byl obohacen o čtyři hodnoty behaviorálních skóre definující paměťové, pozornostní, či výkonnostní funkce subjektů. Klasifikace subjektů do jedné z pěti tříd probíhá simultánně využitím dvou různých matematických přístupů, lineární diskriminační analýzy a metody podpůrných vektorů. Pro realizaci nepřímé *multi-class* klasifikace byl zvolen model jeden versus jeden (*one-versus-one*). Metoda postupně vyhodnocuje všechny kombinační páry, a tím vytváří k(k - 1)/2 binárních

klasifikátorů, v tomto případě 10. Popis klasifikačního algoritmu se nachází v kapitole 8. Součástí implementace SVM metody v prostředí MATLAB bylo i nalezení optimálních parametrů jádrové *kernel* funkce pomocí metody *gridsearch*, tedy mřížkovým prohledáváním na defaultně stanovených intervalech parametrů. Klasifikace pomocí LDA byla realizována hybridním modelem PCA-LDA. Analýza hlavních komponent byla využita pro snížení dimenzionality dat, protože počet atributů převyšoval počet subjektů v jednotlivých třídách, a následně byla realizována klasifikace pomoci lineární diskriminační analýzy. Pro aplikaci obou metod bylo využito iterační klasifikační schéma *leave-one-out*, pro které platí, že data jsou rozdělena do trénovací a testovací množiny oddělením jednoho subjektu jako testovacího a zařazením zbylých subjektů do množiny trénovací, sloužící pro vytvoření diskriminační klasifikační funkce, resp. pro deklaraci podpůrných vektorů určujících tvar a umístění oddělovací nadroviny v multidimenzionálním prostoru.

Kapitola 9 přináší zhodnocení úspěšnosti realizované klasifikace a možnosti rozšíření metody za účelem zvýšení přesnosti klasifikace. Úspěšnost klasifikace byla hodnocena pomoci parametrů specificity, senzitivity, přesnosti a pomoci Youdenova indexu. Srovnáním těchto parametrů pro jednotlivé dvojice binární klasifikace, jejichž grafové metriky byly obdrženy využitím různých parcelačních atlasů, byl vyvozen závěr, že volba atlasu ovlivňuje úspěšnost, a tedy kvalitu klasifikace. Práce splňuje stanovený cíl a prokázala vliv použitého parcelačního atlasu na rozdílnost v úspěšnosti klasifikace vybraných dvojic binární klasifikace. Srovnáním úspěšnosti klasifikace výlučne grafovými metrikami a kombinací grafových metrik a behaviorálních skóre byla prokázána souvislost kvality klasifikace s použitím behaviorálních metrik jakožto dalších atributů klasifikace. Kromě behaviorálních skóre, které nesou dodatečné informace o subjektech, lze pro zvýšení úspěšnosti klasifikace rozšířit metodu o genetické markery užívané ke klasifikacím v klinické praxi.

Práce ukazuje, že zvýšení úspěšnosti klasifikace není úměrné počtu parcel v použitém parcelačním atlasu, nýbrž lze předpokládat, že pro každou z forem neurodegenerativního onemocnění existuje vhodný způsob parcelace s využitím atlasu tak, že parcely tohoto atlasu jsou schopné reflektovat neurodegenerativní změny, k nimž dochází při vzniku a progresi onemocnění. Taktéž bylo zjištěno, že navržená metoda klasifikace je vhodná pro klasifikaci mezi pouze některými z deseti dvojic pacientských skupin. Předzpracováním matic grafových metrik na vstupu klasifikačního algoritmu a zařazením analýzy hlavních komponent před algoritmus klasifikace lineární dosaženo diskriminační analýzou bylo zvýšení úspěšnosti klasifikace S kladným Youdenovym indexem. Obdobně optimalizace cost a gamma parametrů využívaných v metodě podpůrných vektorů přispěla ke zlepšení klasifikace. Výsledná úspěšnost klasifikace odpovídá očekávaným výsledkům pro použitý dataset reálných nehomogenních pacientských dat. Pro klasifikační algoritmus bylo obtížné klasifikovat mezi skupinou pacientů s MCI a kontrolní skupinou zdravých jedinců, což odpovídá očekávání, jelikož tyto dvě pacientské skupiny vykazují pouze malé rozdíly v morfologii. Kvůli malým rozdílům mezi skupinami dosahovala klasifikace mezi pacienty s Parkinsonovou chorobou (resp. mírnou kognitivní poruchou) a s kombinací onemocnění MCI a PD nízkých hodnot senzitivity a specificity. Nejvyšších hodnot Yodenova indexu bylo dosaženo při klasifikaci mezi pacienty sAD a kontrolní skupinou zdravých jedinců. Pro tuto dvojici pacientských tříd dosahovala klasifikace s parcelací atlasy YEO211, Harvard-Oxford a Juelich hodnoty specificity > 0,8. Nejvyšší

hodnota specificity – 0,93 byla dosažena pro klasifikaci *PD*, opět ve srovnání s kontrolní skupinou, pro parcelaci YEO211 atlasem. Pro rozlišení mezi pacienty s Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou chorobou dosáhli nejvyšších hodnot Youdenova indexu atlasy YEO211 a HCP. Pro atlas HCP byly klasifikací metodou LDA dosaženy hodnoty specificity i senzitivity nad hranicí 0,8 a modalitu fMRI lze pro tento případ označit jako biomarker těchto nemocí [77]. Realizací klasifikace dle sedmi parcelačních atlasů bylo prokázáno, že v neurovědných výzkumech často používané parcelace pomoci AAL a Brodmannova atlasu nedosahovaly úspěšnosti klasifikace na úrovni biomarkerů, a proto tyto atlasy nejsou vhodné pro výzkum a klasifikaci neurodegenerativních onemocnění metodou použitou v této konkrétní práci a obdobních studiích.

Tato diplomová práce vznikla ve spolupráci s Laboratoří multimodálního a funkčního neurozobrazování CEITEC MUNI.

LITERATURA

- RUBINOV, Mikail a Olaf SPORNS, 2010a. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage* [online]. 52(3), 1059–1069. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- [2] HUETTEL, Scott A., Allen W. SONG a Gregory MCCARTHY, 2008b. Functional Magnetic Resonance Imaging. 2nd vyd. Sunderland: Sinauer Associates. ISBN 978-0-87893-286-3.
- [3] DRASTICH, Aleš, 2004c. *Tomografické zobrazovací systémy*. 1st vyd. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a informatiky, Ústav biomedicínského inženýrství. ISBN 80-214-2788-4.
- [4] HRAZDIRA, Ivo a Vojtěch MORNSTEIN, 2001d. *Lékařská biofyzika a přístrojová technika*. 1st vyd. Brno: Neptun. ISBN 80-902896-1-4.
- [5] LEVITT, Malcolm H., 2001e. *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. 2nd vyd. New York: John Wiley & Sons. ISBN 0-471-48921-2.
- [6] EISBERG, Robert M. a Robert RESNICK, 1985f. *Quantum physics of atoms, molecules, solids, nuclei and particles.* 2nd vyd. New York: John Wiley & Sons. ISBN 978-0-471-87373-0.
- [7] CLARE, Stuart, 1997g. *Functional MRI: Methods and Applications*. B.m. University of Nottingham.
- [8] YODER, Claude H. a Jr. SCHAEFFER, CHARLES D., 1987h. Introduction to multinuclear NMR: theory and application. Menlo Park, CA: Benjamin-Cummings Pub Co. ISBN 978-08053997505.
- BLOCH, Felix, 1946i. Nuclear Induction. *Physical Review E Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* [online]. **70**(7–8), 460–474. Dostupné z: doi:10.1103/PhysRev.70.460
- [10] BROWN, Gregory G., Joanna E. PERTHEN, Thomas T. LIU a Richard B. BUXTON, 2007j. A primer on functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology Review* [online]. 17(2), 107–125. ISSN 10407308. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-007-9028-8
- [11] CHEN, Jean J. a G. Bruce PIKE, 2009k. Origins of the BOLD post-stimulus undershoot. *NeuroImage* [online]. B.m.: Elsevier Inc., 46(3), 559–568. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.015
- [12] BUXTON, Richard B., 2009l. Introduction of Functional Magnetic Resonance Imaging. 2nd vyd. New York: Cambridge University Press. ISBN 978-0-521-89995-6.
- [13] CHEN, Jingyuan E a Gary H GLOVER, 2016m. Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. *Neuropsychol Rev* [online]. 25(3), 289–313. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-015-9294-9.Functional

- [14] AMARO, Edson a Gareth J. BARKER, 2006n. Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition* [online]. 60(3), 220–232. ISSN 02782626. Dostupné z: doi:10.1016/j.bandc.2005.11.009
- [15] MCHUGH, Stephen B., Andre MARQUES-SMITH, Jennifer LI, J. N P RAWLINS, John LOWRY, Michael CONWAY, Gary GILMOUR, Mark TRICKLEBANK a David M. BANNERMAN, 2013o. Hemodynamic responses in amygdala and hippocampus distinguish between aversive and neutral cues during Pavlovian fear conditioning in behaving rats. *European Journal of Neuroscience* [online]. **37**(3), 498–507. ISSN 0953816X. Dostupné z: doi:10.1111/ejn.12057
- BUCKNER, Randy L., 1998p. Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Human brain mapping* [online]. 6(5–6), 373–377. ISSN 1065-9471. Dostupné z: doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:5/6<373::AID-HBM8>3.0.CO;2-P
- [17] LEE, Megan H, Christopher D SMYSER a Joshua S SHIMONY, 2014q. Resting state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* [online]. 34(10), 1866–1872. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A3263.Resting
- [18] MIKL, Michal, nedatováno. *fMRI experiment a jeho specifiká* [online]. Dostupné z: http://fmri.mchmi.com/main_index.php?strana=15
- [19] ASHBURNER, John, Gareth BARNES a Chun-Chuanet CHEN, 2013s. *SPM12 Manual*. B.m.: Functional Imaging Laboratory.
- [20] BONDY, John A. a U.S.R. MURTY, 1979t. *Graph Theory With Applications*. New York: North Holland. ISBN 978-0444194510.
- [21] DIESTEL, Reinhard, 2010u. *Graph Theory*. 4th vyd. New York: Springer. ISBN 978-3642142789.
- [22] HLINENY, Petr, 2010v. Základ teorie grafů [online]. Dostupné z: https://www.fi.muni.cz/~hlineny/Vyuka/GT/Grafy-bwtext10.pdf
- [23] HLINKA, J., D. HARTMAN a M. PALUŠ, 2012w. Small-world topology of functional connectivity in randomly connected dynamical systems. *Chaos* [online]. 22(3). ISSN 10541500. Dostupné z: doi:10.1063/1.4732541
- [24] BULLMORE, Ed a Olaf SPORNS, 2009x. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. 10(3), 186–198. ISSN 1471003X. Dostupné z: doi:10.1038/nrn2575
- [25] HAMILL, Lynne a Nigel GILBERT, 2009y. Social circles: A simple structure for agent-based social network models. *Jasss* [online]. 12(2), 2296–2314. ISSN 14607425. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387165
- [26] WATTS, Duncan J. a Steven H. STROGATZ, 1998z. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* [online]. **393**(6684), 440–442. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/30918
- [27] MONIR, Syed Muhammad G a Mohammed Yakoob SIYAL, 2011aa. Datadriven analysis of functional MRI time-series using a region-growing approach.

ICICS 2011 - 8th International Conference on Information, Communications and Signal Processing [online]. 0–4. Dostupné z: doi:10.1109/ICICS.2011.6174233

- [28] MISHRA, Arabinda, Baxter P. ROGERS, Li Min CHEN a John C. GORE, 2014ab. Functional connectivity-based parcellation of amygdala using selforganized mapping: A data driven approach. *Human Brain Mapping* [online]. 35(4), 1247–1260. ISSN 10970193. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.22249
- [29] WANG, Qi, Rong CHEN, Joseph JAJA, Yu JIN, L Elliot HONG, Edward H HERSKOVITS a Wade AVENUE, 2016ac. Connectivity-Based Brain Parcellation: A Connectivity-Based Atlas for Schizophrenia Research. *Neuroinformatics* [online]. 14(1), 83–97. Dostupné z: doi:10.1007/s12021-015-9280-7.Connectivity-Based
- [30] THIRION, Bertrand, Gaël VAROQUAUX, Elvis DOHMATOB a Jean Baptiste POLINE, 2014ad. Which fMRI clustering gives good brain parcellations? *Frontiers in Neuroscience* [online]. 8(167), 1–13. ISSN 1662453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2014.00167
- [31] CRADDOCK, R Cameron, G Andrew JAMES, Paul E Holtzheimer III, Xiaoping P HU a Helen S MAYBERG, 2013ae. A whole brain fMRI atlas spatial Generated via Spatially Constrained Spectral Clustering. *Human brain mapping* [online]. 33(8), 1914–1928. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.21333.A
- [32] CABEZAS, Mariano, Arnau OLIVER, Xavier LLADÓ, Jordi FREIXENET a Meritxell BACH CUADRA, 2011af. A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [online]. B.m.: Elsevier Ireland Ltd, **104**(3), 158–177. ISSN 01692607. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmpb.2011.07.015
- [33] TZOURIO-MAZOYER, N., B. LANDEAU, D. PAPATHANASSIOU, F. CRIVELLO, O. ETARD, N. DELCROIX, B. MAZOYER a M. JOLIOT, 2002ag. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* [online]. 15(1), 273–289. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1006/nimg.2001.0978
- [34] ROLLS, Edmund T., Marc JOLIOT a Nathalie TZOURIO-MAZOYER, 2015ah. Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *NeuroImage* [online]. B.m.: Elsevier Inc., **122**, 1–5. ISSN 10959572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2015.07.075
- [35] SHEN, X., F. TOKOGLU, X. PAPADEMETRIS a R. T. CONSTABLE, 2013ai. Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification. *NeuroImage* [online]. B.m.: Elsevier Inc., 82(15), 403–415. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.081
- [36] GLASSER, Matthew F., Timothy S. COALSON, Emma C. ROBINSON, Carl D. HACKER, John HARWELL, Essa YACOUB, Kamil UGURBIL, Jesper ANDERSSON, Christian F. BECKMANN, Mark JENKINSON, Stephen M. SMITH a David C. VAN ESSEN, 2016aj. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* [online]. B.m.: Nature Publishing Group, **536**(7615), 171–178. ISSN 14764687. Dostupné z: doi:10.1038/nature18933

- [37] EICKHOFF, Simon B., Stefan HEIM, Karl ZILLES a Katrin AMUNTS, 2006ak. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeuroImage* [online]. **32**(2), 570–582. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.04.204
- [38] EICKHOFF, Simon B., Tomas PAUS, Svenja CASPERS, Marie Helene GROSBRAS, Alan C. EVANS, Karl ZILLES a Katrin AMUNTS, 2007al. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage* [online]. B.m.: Elsevier Inc., **36**(3), 511–521. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.060
- [39] BRODMANN, K. a Laurence J. GAREY, 2006am. Brodmann's localisation in the cerebral cortex: The principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on cytoarchitectonics [online]. New York: Springer. ISBN 978-0387-26919-1. Dostupné z: doi:10.1007/b138298
- [40] TALAIRACH, Jean a Pierre TOURNOUX, 1988an. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Thieme. ISBN 0-86577-293-2.
- [41] LANCASTER, Jack L., Marty G. WOLDORFF, Lawrence M. PARSONS, Mario LIOTTI, Catarina S. FREITAS, Lacy RAINEY, Peter V. KOCHUNOV, Dan NICKERSON, Shawn A. MIKITEN a Peter T. FOX, 2000ao. Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping* [online]. **10**(3), 120–131. ISSN 10659471. Dostupné z: doi:10.1002/1097-0193(200007)10:3<120::AID-HBM30>3.0.CO;2-8
- [42] YEO, B.T. Thomas, Fenna M. KRIENEN, Jorge SEPULCRE, Mert R. SABUNCU, D. LASHKARI, Marisa HOLLINSHEAD, Joshua L. ROFFMAN, Jordan W. SMOLLER, Lilla ZOLLEI, Jonathan R. POLIMENI, Bruce FISCHL, Hesheng LIU a Randy L. BUCKNER, 2011ap. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology* [online]. **106**(3), 1125–1165. ISSN 1522-1598. Dostupné z: doi:10.1152/jn.00338.2011.
- [43] DESIKAN, Rahul S., Florent SÉGONNE, Bruce FISCHL, Brian T. QUINN, Bradford C. DICKERSON, Deborah BLACKER, Randy L. BUCKNER, Anders M. DALE, R. Paul MAGUIRE, Bradley T. HYMAN, Marilyn S. ALBERT a Ronald J. KILLIANY, 2006aq. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* [online]. **31**(3), 968–980. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- [44] ZALESKY, Andrew, Alex FORNITO, Ian H. HARDING, Luca COCCHI, Murat YÜCEL, Christos PANTELIS a Edward T. BULLMORE, 2010ar. Whole-brain anatomical networks: Does the choice of nodes matter? *NeuroImage* [online]. B.m.: Elsevier Inc., 50(3), 970–983. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.027
- [45] FRISTON, Karl J., 1994as. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* [online]. 2(1–2), 56–78. ISSN 10970193. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.460020107

- [46] FRISTON, K. J., L. HARRISON a W. PENNY, 2003at. Dynamic causal modelling. *NeuroImage* [online]. **19**(4), 1273–1302. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/S1053-8119(03)00202-7
- [47] HARUŠTIAKOVÁ, Danka, Jiří JARKOVSKÝ, Simona LITTNEROVÁ a Dušek LADISLAV, 2012au. Vícerozměrné statistické metody v biologii. Brno: Akademické nakladatelství CERM. ISBN 978-80-7204-791-8.
- [48] PAVLÍK, Tomáš a Ladislav DUŠEK, 2012av. *Biostatistika*. Brno: Akademické nakladatelství CERM. ISBN 978-80-7204-782-6.
- [49] GAO, Lin-lin a Tao WU, 2016aw. The study of brain functional connectivity in Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration* [online]. B.m.: Translational Neurodegeneration, 5(18). ISSN 2047-9158. Dostupné z: doi:10.1186/s40035-016-0066-0
- [50] DE VOS, Frank, Marisa KOINI, Tijn M. SCHOUTEN, Stephan SEILER, Jeroen VAN DER GROND, Anita LECHNER, Reinhold SCHMIDT, Mark DE ROOIJ a Serge A.R.B. ROMBOUTS, 2017ax. A comprehensive analysis of resting state fMRI measures to classify individual patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage* [online]. B.m.: Elsevier Ltd, 167, 62–72. ISSN 10959572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2017.11.025
- [51] TUITE, Paul, 2017ay. Brain magnetic resonance imaging (MRI) as a potential biomarker for parkinson's disease (PD). *Brain Sciences* [online]. 7(6). ISSN 20763425. Dostupné z: doi:10.3390/brainsci7060068
- [52] JOSHI, Sandhya, Deepa SHENOY, Vibhudendra Simha G.G., P.L. RRASHMI, K.R. VENUGOPAL a L.M. PATNAIK, 2010az. Classification of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease by Using Machine Learning and Neural Network Methods. Second International Conference on Machine Learning and Computing [online]. Dostupné z: doi:10.1109/ICMLC.2010.45
- [53] MOHL, Brianne, Brian D. BERMAN, Erika SHELTON a Jody TANABE, 2017ba. Levodopa response differs in Parkinson's motor subtypes: A task-based effective connectivity study. *Journal of Comparative Neurology* [online]. 525(9), 2192–2201. ISSN 10969861. Dostupné z: doi:10.1002/cne.24197
- [54] ZHANG, Li, Chang LIU, Xiujun ZHANG a Yuanyan TANG, 2016bb. Classification of Parkinson's disease and Essential Tremor Based on Structural MRI. In: 7th International Conference on Cloud Computing and Big Data (CCBD) [online]. s. 360–363. ISBN 9781509035557. Dostupné z: doi:10.1109/CCBD.2016.39
- [55] CHEN, Gang, B Douglas WARD, Chunming XIE, Wenjun LI, Zhilin WU, Jennifer L JONES, Malgorzata FRANCZAK, Piero ANTUONO a Shi*Jiang LI, 2011bc. Classification of Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Cognitive Status with Large-Scale Network Analysis Based on Resting-State Functional MR Imaging. *Neurology* [online]. 259(1), 213–221. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.10100734/-/DC1
- [56] KOCEVAR, Gabriel, Claudio STAMILE, Salem HANNOUN, Francois COTTON, Sandra VUKUSIC, Francoise DURAND-DUBIEF a Dominique SAPPEY-MARINIER, 2016bd. Graph theory-based brain connectivity for

automatic classification of multiple sclerosis clinical courses. *Frontiers in Neuroscience* [online]. **10**(OCT), 1–11. ISSN 1662453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2016.00478

- [57] BEN-HUR, Asa a Jason WESTON, 2010be. A user's guide to support vector machines. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* [online]. 609, 223–239. ISSN 19406029. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-60327-241-4_13
- [58] CORTES, Corinna a Vladimir VAPNIK, 1995bf. Support-Vector Networks. *Machine Learning* [online]. 20(3), 273–297. ISSN 15730565. Dostupné z: doi:10.1023/A:1022627411411
- [59] BERWICK, R a Village IDIOT, 1990bg. An Idiot 's guide to Support vector machines (SVMs) SVMs: A New Generation of Learning Algorithms Key Ideas. 1–28.
- [60] GAJDOŠ, Martin, Eva VÝTVAROVÁ, Jan FOUSEK, Martin LAMOŠ a Michal MIKL, 2018bh. Robustness of Representative Signals Relative to Data Loss Using Atlas-Based Parcellations. *Brain Topography* [online]. B.m.: Springer US, 0(0), 0. ISSN 0896-0267. Dostupné z: doi:10.1007/s10548-018-0647-6
- [61] HOPPER, M W a F S VOGEL, 1976bi. The limbic system in Alzheimer's disease. A neuropathologic investigation. *Am J Pathol* [online]. 85(1), 1–20. ISSN 0002-9440. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/135514
- [62] RAJMOHAN, V a E MOHANDAS, 2007bj. The limbic system. *Indian J Psychiatry* [online]. **49**(2), 132–139. Dostupné z: doi:10.4103/0019-5545.33264
- [63] WANG, Jinhui, Liang WANG, Yufeng ZANG, Hong YANG, Hehan TANG, Qiyong GONG, Zhang CHEN, Chaozhe ZHU a Yong HE, 2009bk. Parcellationdependent small-world brain functional networks: A resting-state fmri study. *Human Brain Mapping* [online]. **30**(5), 1511–1523. ISSN 10659471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.20623
- [64] WANG, Zhe a Xiangyang XUE, 2014bl. Support Vector Machines Applications [online]. 23–49. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-02300-7
- [65] XIE, Jigang a Zhengding QIU, 2007bm. The effect of imbalanced data sets on LDA: A theoretical and empirical analysis. *Pattern Recognition* [online]. 40(2), 557–562. ISSN 00313203. Dostupné z: doi:10.1016/j.patcog.2006.01.009
- [66] RUDD, Jessica M, nedatováno. Application of Support Vector Machine Modeling and Graph Theory Metrics for Disease Classification. 1–6.
- [67] WARREN S. SARLE, 1997bo. Sarle's Neural Networks FAQ, Part 2 of 7:Learning [online] [vid. 2018-05-08]. Dostupné z: ftp://ftp.sas.com/pub/neural/FAQ2.html
- [68] GRANDVALET, Yves a S. CANU, 2002bp. Adaptive scaling for feature selection in SVMs. Advances in Neural Information Processing Systems [online].
 15, 553–560. ISSN 10495258. Dostupné z: http://books.nips.cc/papers/files/nips15/AA09.pdf
- [69] KEERTHI, S. Sathiya a Chih-Jen LIN, 2003bq. Asymptotic Behaviors of Support Vector Machines with Gaussian Kernel. *Neural Computation* [online].
 15(7), 1667–1689. ISSN 0899-7667. Dostupné

z: doi:10.1162/089976603321891855

- [70] JIE, Biao, Mingxia LIU, Daoqiang ZHANG a Dinggang SHEN, 2018br. Sub-Network Kernels for Measuring Similarity of Brain Connectivity Networks in Disease Diagnosis. *IEEE Transactions on Image Processing* [online]. 27(5), 2340–2353. ISSN 10577149. Dostupné z: doi:10.1109/TIP.2018.2799706
- [71] LIU, Zhiliang, Ming J. ZUO, Xiaomin ZHAO a Hongbing XU, 2015bs. An analytical approach to fast parameter selection of gaussian RBF kernel for support vector machine. *Journal of Information Science and Engineering*. **31**(2), 691–710. ISSN 10162364.
- [72] MAUGIS, C., G. CELEUX a M. L. MARTIN-MAGNIETTE, 2011bt. Variable selection in model-based discriminant analysis. *Journal of Multivariate Analysis* [online]. B.m.: Elsevier Inc., **102**(10), 1374–1387. ISSN 0047259X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmva.2011.05.004
- [73] MATHWORKS, 2016bu. Applying Supervised Learning. Machine Learning with MATLAB [online]. 33(2), 326–333. ISSN 87563894. Dostupné z: doi:10.1111/j.2041-210X.2010.00056.x
- [74] YOUDEN, W. J., 1950bv. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* [online]. 3(1), 32–35. ISSN 10970142. Dostupné z: doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3
- [75] LI, Xiaoshu, Haibao WANG, Yanghua TIAN, Shanshan ZHOU, Xiaohu LI, Kai WANG a Yongqiang YU, 2016bw. Impaired white matter connections of the limbic system networks associated with impaired emotional memory in alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* [online]. 8(October), 1–14. ISSN 16634365. Dostupné z: doi:10.3389/fnagi.2016.00250
- [76] XU, Tingting, Kathryn R. CULLEN, Bryon MUELLER, Mindy W. SCHREINER, Kelvin O. LIM, S. Charles SCHULZ a Keshab K. PARHI, 2016bx. Network analysis of functional brain connectivity in borderline personality disorder using resting-state fMRI. *NeuroImage: Clinical* [online]. B.m.: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, **11**, 302–315. ISSN 22131582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2016.02.006
- [77] S.RITSNER, Michael, 2009by. *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes.* B.m.: Springer Science. ISBN 9781402094637.

SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

AAL	Automated anatomical labeling				
AD	Alzheimerovo onemocnění (Alzheimer's disease)				
ADP	Adenosindifosfát				
ANN	Umělé neuronové sítě (Artificial Neural Network)				
ATP	Adenosintrifosfát				
ВСТ	Brain Connectivity Toolbox				
BOLD	Míra okysličení krve (Blood Oxygen Level Dependent)				
CBF	Tok krve mozkem (Cerebral Blood Flow)				
CBV	Objem krve v mozku (Cerebral Blood Volume)				
CSF	Mozkomíšní mok (Cerebrospinal Fluid)				
DTI	Difuzní zobrazování (Diffusion Tensor Imaging)				
FID	Volně indukovaný signál (Free Induction Decay)				
fMRI	Funkční magnetická rezonance (Functional Magnetic Resonance Imaging)				
FWHM	Šířka peaku v polovině maxima (Full width at half maximum)				
HRF	Impulzní funkce hemodynamické odpovědi (Hemodynamic Response Function)				
ICA	Analýza nezávislých komponent (Indipendent component analysis)				
LDA	Lineární diskriminační analýza				
MCI	Mírná kognitivní porucha (Mild Cognitive Impairment)				
MIP	Statistická parametrická mapa výsledné aktivity mozku (Maximum Intensity Projection)				
MNI	Montreal Neurological Institute				
MRI	Zobrazování magnetickou rezonancí (Magnetic Resonance Imaging)				
NCUT	Metoda normalizovaného řezu (Normalized cut; Ncut)				
PCA	Analýza hlavních komponent (Principal Component Analysis)				
PD	Parkinsonovo onemocnění (Parkinson's disease)				
RF	Rádiofrekvenční (např. signál)				
ROC	Receiver Operating Characteristic				

ROI	Oblast zájmu (Region of Interest)					
RS	Klidový stav (Resting state)					
SNR	Poměr signálu k šumu (Signal-To-Noise-Ratio)					
SPM	Statistické parametrické mapování (Statistical Parametric Mapping)					
SVM	Metoda podpůrných vektorů (Support Vector Machines)					
ТВ	(metoda) založena na úkolech (Task based)					
WM	Bílá hmota (White Matter)					

A PARCELAČNÍ ATLASY

A.1 Přehled oblastí dle parcelačního atlasu AAL2 [33]

ID	Název oblasti	ID	Název oblasti
1	Precentral (L)	2	Precentral (R)
3	Frontal Sup (L)	4	Frontal Sup (R)
5	Frontal Mid (L)	6	Frontal Mid (R)
7	Frontal Inf Oper (L)	8	Frontal Inf Oper (R)
9	Frontal Inf Tri (L)	10	Frontal Inf Tri (R)
11	Frontal Inf Orb (L)	12	Frontal Inf Orb (R)
13	Rolandic Oper (L)	14	Rolandic Oper (R)
15	Supp Motor Area (L)	16	Supp Motor Area (R)
17	Olfactory (L)	18	Olfactory (R)
19	Frontal Sup Medial (L)	20	Frontal Sup Medial (R)
21	Frontal Med Orb (L)	22	Frontal Med Orb (R)
23	Rectus (L)	24	Rectus (R)
25	OFC Med (L)	26	OFC Med (P)
27	OFC Ant (L)	28	OFC Ant (P)
29	OFC Post (L)	30	OFC Post (P)
31	OFC Lat(L)	32	OFC Lat(P)
33	Insula (L)	34	Insula (R)
35	Cingulum Ant (L)	36	Cingulum Ant (R)
37	Cingulum Mid (L)	38	Cingulum Mid (R)
39	Cingulum Post (L)	40	Cingulum Post (R)
41	Hippocampus (L)	42	Hippocampus (R)
43	ParaHippocampal (L)	44	ParaHippocampal (R)
45	Amygdala (L)	46	Amygdala (R)
47	Calcarine (L)	48	Calcarine (R)
49	Cuneus (L)	50	Cuneus (R)
51	Lingual (L)	52	Lingual (R)
53	Occipital Sup (L)	54	Occipital Sup (R)
55	Occipital Mid (L)	56	Occipital Mid (R)
57	Occipital Inf (L)	58	Occipital Inf (R)
59	Fusiform (L)	60	Fusiform (R)
61	Postcentral (L)	62	Postcentral (R)
63	Pariental Sup (L)	64	Pariental Sup (R)
65	Pariental Inf (L)	66	Pariental Inf (R)
67	SupraMarginal (L)	68	SupraMarginal (R)
69	Angular (L)	70	Angular (R)
71	Precuneus (L)	72	Precuneus (R)
73	Paracentral Lobule (L)	74	Paracentral Lobule (R)
75	Caudate (L)	76	Caudate (R)
77	Putamen (L)	78	Putamen (R)
79	Pallidum (L)	80	Pallidum (R)
81	Thalamus (L)	82	Thalamus (R)
			(pokračování tabulky na další straně)

			(pokračování tabulky)		
ID	Název oblasti	ID	Název oblasti		
83	Herchl (L)	84	Herchl (R)		
85	Temporal Sup (L)	86	Temporal Sup (R)		
87	Temporal Pole Sup (L)	88	Temporal Pole Sup (R)		
89	Temporal Mid (L)	90	Temporal Mid (R)		
91	Temporal Pole Mid (L)	92	Temporal Pole Mid (R)		
93	Temporal Inf (L)	94	Temporal Inf (R)		
95	Cerebelum Crus1 (L)	96	Cerebelum Crus1 (R)		
97	Cerebelum Crus2 (L)	98	Cerebelum Crus2 (R)		
99	Cerebelum 3 (L)	100	Cerebelum 3 (R)		
101	Cerebelum 4 5 (L)	102	Cerebelum 4 5 (R)		
103	Cerebelum 6 (L)	104	Cerebelum 6 (R)		
105	Cerebelum 7b (L)	106	Cerebelum 7b (R)		
107	Cerebelum 8 (L)	108	Cerebelum 8 (R)		
109	Cerebelum 9 (L)	110	Cerebelum 9 (R)		
111	Cerebelum 10 (L)	112	Cerebelum 10 (R)		
113	Vermis 1 2	114	Vermis 3		
115	Vermis 4 5	116	Vermis 6		
117	Vermis 7	118	Vermis 8		
119	Vermis 9	120	Vermis 10		
	Konec tabulky				



A.2 Přehled parcelačních oblastí dle AAL v transverzální rovině [33]

Pokračování na další straně



A.3 Přehled oblastí dle Harvard-Oxford parcelačního atlasu

ID	Název oblasti
1	Frontal Pole
2	Insular Cortex
3	Superior Frontal Gyrus
4	Middle Frontal Gyrus
5	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis
6	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis
7	Precentral Gyrus
8	Temporal Pole
9	Superior Temporal Gyrus, anterior division
10	Superior Temporal Gyrus, posterior division
11	Middle Temporal Gyrus, anterior division
12	Middle Temporal Gyrus, posterior division
13	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part
14	Inferior Temporal Gyrus, anterior division
15	Inferior Temporal Gyrus, posterior division
16	Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part
17	Postcentral Gyrus
18	Superior Parietal Lobule
19	Supramarginal Gyrus, anterior division
20	Supramarginal Gyrus, posterior division
21	Angular Gyrus
22	Lateral Occipital Cortex, superior division
23	Lateral Occipital Cortex, inferior division
24	Intracalcarine Cortex
25	Frontal Medial Cortex
26	Juxtapositional Lobule Cortex (formerly Supplementary Motor Cortex)
27	Subcallosal Cortex
28	Paracingulate Gyrus
29	Cingulate Gyrus, anterior division
30	Cingulate Gyrus, posterior division
31	Precuneous Cortex
32	Cuneal Cortex
33	Frontal Orbital Cortex
34	Parahippocampal Gyrus, anterior division
35	Parahippocampal Gyrus, posterior division
36	Lingual Gyrus
37	Temporal Fusiform Cortex, anterior division
38	Temporal Fusiform Cortex, posterior division
39	Temporal Occipital Fusiform Cortex
40	Occipital Fusiform Gyrus
41	Frontal Operculum Cortex
42	Central Opercular Cortex
43	Parietal Operculum Cortex
	(pokračování tabulky na další straně)

	(pokračování tabulky)		
ID	Název oblasti		
45	Heschls Gyrus (includes H1 and H2)		
46	Planum Temporale		
47	Supracalcarine Cortex		
48	Occipital Pole		
Konec tabulky			

A.4 Přehled oblastí dle Brodmannova atlasu

ID	Název oblasti
3,1 & 2	Primary somatosensory cortex (postcentral gyrus)
4	Primary motor cortex (precentral gyrus)
5	Somatosensory association cortex (superior parietal lobule)
6	Premotor cortex and supplementary motor cortex
7	Visuo-motor coordination (superior parietal lobule)
8	Frontal eye fields
9	Dorsolateral prefrontal cortex
10	Anterior prefrontal cortex
11 & 12	Orbitofrontal area (orbital gyri, gyrus rectus, rostral gyrus and part of
	superior frontal gyrus)
13 & 16	Insular cortex
17	Primary visual cortex (V1)
18	Secondary visual cortex (V2)
19	Associative visual cortex (V3, V4 & V5)
20	Inferior temporal gyrus
21	Middle temporal gyrus
22	Superior temporal gyrus (including Wernicke area)
23, 24, 28 - 33	Cingulate cortex
25	Subgenual area
26	Ectosplenial portion of the retrosplenial region of the cerebral cortex
27	Piriform cortex
34	Dorsal entohinal cortex
35 & 36	Perirhinal cortex & ectorhinal area
37	Fusiform gyrus
38	Temporal pole
39	Angular gyrus
40	Supramarginal gyrus
41 & 42	Primary auditory cortex (Heschl gyrus)
43	Primary gustatory cortex
44	Part of Boca area (pars opercularis, part of the inferior frontal gyrus)
45	Part of Boca area (pars triangularis, part of the inferior frontal gyrus)
46	Dorsolateral prefrontal cortex
47	Pars orbitalis, part of the inferior frontal gyrus
48	Retrosubicular area
52	Parainsular area

ID	Název oblasti	ID	Název oblasti
1	Anterior intra-parietal sulcus hIP1 (L)	2	Anterior intra-parietal sulcus hIP1 (R)
3	Anterior intra-parietal sulcus hIP2 (L)	4	Anterior intra-parietal sulcus hIP2(R)
5	Anterior intra-parietal sulcus hIP3 (L)	6	Anterior intra-parietal sulcus hIP3 (R)
7	Amygdala_centromedial group (L)	8	Amygdala_centromedial group (R)
9	Amygdala_laterobasal group (L)	10	Amygdala_laterobasal group (R)
11	Amygdala_superficial group (L)	12	Amygdala_superficial group (R)
13	Broca's area BA44 (L)	14	Broca's area BA44 (R)
15	Broca's area BA45 (L)	16	Broca's area BA45 (R)
17	Hippocampus cornu ammonis (L)	18	Hippocampus cornu ammonis (R)
19	Hippocampus entorhinal cortex (L)	20	Hippocampus entorhinal cortex
			(\mathbf{R})
21	Hippocampus dentate gyrus (L)	22	Hippocampus dentate gyrus (R)
23	Hippocampus hippocampal-	24	Hippocampus hippocampal-
	amygdaloid transition area (L)		amygdaloid transition area (R)
25	Hippocampus subiculum (L)	26	Hippocampus subiculum (R)
27	Inferior parietal lobule PF (L)	28	Inferior parietal lobule PF (R)
29	Inferior parietal lobule PFcm (L)	30	Inferior parietal lobule PFcm (R)
31	Inferior parietal lobule PFm (L)	32	Inferior parietal lobule PFm (R)
33	Inferior parietal lobule PFop (L)	34	Inferior parietal lobule PFop (R)
35	Inferior parietal lobule PFt (L)	36	Inferior parietal lobule PFt (R)
37	Inferior parietal lobule Pga (L)	38	Inferior parietal lobule Pga (R)
39	Inferior parietal lobule PGp (L)	40	Inferior parietal lobule PGp (R)
41	Primary auditory cortex TE1.0 (L)	42	Primary auditory cortex TE1.0 (R)
43	Primary auditory cortex TE1.1 (L)	44	Primary auditory cortex TE1.1 (R)
45	Primary auditory cortex TE1.2 (L)	46	Primary auditory cortex TE1.2 (R)
47	Primary motor cortex BA4a (L)	48	Primary motor cortex BA4a (R)
49	Primary motor cortex BA4p (L)	50	Primary motor cortex BA4p (R)
51	Primary somatosensory cortex BA1	52	Primary somatosensory cortex BA1
	(L)		(R)
53	Primary somatosensory cortex BA2	54	Primary somatosensory cortex BA2
	(L)		(R)
55	Primary somatosensory cortex BA3a	56	Primary somatosensory cortex BA3a
	(L)		(R)
57	Primary somatosensory cortex BA3b	58	Primary somatosensory cortex BA3b
	(L)		(R)
59	Secondary somatosensory cortex /	60	Secondary somatosensory cortex /
	Parietal operculum OP1 (L)		Parietal operculum OP1 (R)
61	Secondary somatosensory cortex /	62	Secondary somatosensory cortex /
	Parietal operculum OP2 (L)		Parietal operculum OP2 (R)
63	Secondary somatosensory cortex /	64	Secondary somatosensory cortex /
	Parietal operculum OP3 (L)		Parietal operculum OP3 (R)
65	Secondary somatosensory cortex /	66	Secondary somatosensory cortex /
	Parietal operculum OP4 (L)		Parietal operculum OP4 (R)
67	Superior parietal lobule 5Ci (L)	68	Superior parietal lobule 5Ci (R)
			(pokračování tabulky na další straně)

A.5 Přehled oblastí dle Juelichova atlasu

			(pokračování tabulky)
ID	Název oblasti	ID	Název oblasti
69	Superior parietal lobule 5L (L)	70	Superior parietal lobule 5L (R)
71	Superior parietal lobule 5M (L)	72	Superior parietal lobule 5M (R)
73	Superior parietal lobule 7A (L)	74	Superior parietal lobule 7A (R)
75	Superior parietal lobule 7M (L)	76	Superior parietal lobule 7M (R)
77	Superior parietal lobule 7PC (L)	78	Superior parietal lobule 7PC (R)
79	Superior parietal lobule 7P (L)	80	Superior parietal lobule 7P (R)
81	Visual cortex V1 BA17 (L)	82	Visual cortex V1 BA17 (R)
83	Visual cortex V1 BA18 (L)	84	Visual cortex V1 BA18 (R)
85	Visual cortex V3V (L)	86	Visual cortex V3V (R)
87	Visual cortex V4 (L)	88	Visual cortex V4 (R)
89	Visual cortex V5 (L)	90	Visual cortex V5 (R)
91	Premotor cortex BA6 (L)	92	Premotor cortex BA6 (R)
93	Acoustic radiation (R)	94	Acoustic radiation (L)
95	Callosal body	96	Cingulum (R)
97	Cingulum (L)	98	Corticospinal tract (R)
99	Corticospinal tract (L)	100	Fornix
101	Inferior occipito-frontal fascicle	102	Inferior occipito-frontal fascicle
	(R)		(L)
103	Lateral geniculate body (R)	104	Lateral geniculate body (L)
105	Mamillary body	106	Medial geniculate body (R)
107	Medial geniculate body (L)	108	Optic radiation (R)
109	Optic radiation (L)	110	Superior longitudinal fascicle (R)
111	Superior longitudinal fascicle (L)	112	Superior occipito-frontal fascicle (R)
113	Superior occipito-frontal fascicle (L)	114	Uncinate fascicle (R)
115	Uncinate fascicle (L)	116	Insula Id1 (L)
117	Insula Id1 (R)	118	Insula Ig1 (L)
119	Insula Ig1 (R)	120	Insula Ig2 (L)
121	Insula Ig2 (R)		
Konec tabulky			

A.6 Parcelační oblasti dle YEO211 atlasu [42]

Parcelace na 17 sítí:

Parcelace na 7 sítí:



A.7 Parcelační oblasti dle YEO17 atlasu

ID	Název oblasti
1	Striate, extrastriate
2	Striate, extrastriate
3	Central sulcus, secondary somatosensory
4	Central sulcus, secondary somatosensory, insula, auditory
5	Posterior temporal occipital, superior parietal, inferior parietal occipital
6	Posterior temporal, postcentral gyrus, frontal eye fields, precentral ventral frontal
7	Parietal operculum, medial parietal, medial frontal, precentral ventral frontal,
	insula, temporal, precentral frontal, posterior temporal
8	Medial posterior prefrontal, ventral prefrontal, cingulate sulcus, inferior parietal,
	lateral prefrontal
9	Temporal pole, orbitofrontal
10	Precuneus, posterior cingulate
11	Intraparietal sulcus, lateral prefrontal, posterior temporal, dorsal prefrontal,
	cingulate, orbitofrontal, medial posterior prefrontal, lateral posterior prefrontal
12	Lateral posterior prefrontal, lateral anterior prefrontal, inferior parietal, temporal,
	medial posterior prefrontal
13	Temporal cortex
14	Retrosplenial, parahippocampal complex, ventral inferior parietal
15	Medial prefrontal, psoterior inferior parietal, posterior cingulate, dorsalo
	prefrontal, orbitofrontal, temporal
16	Dorsal prefrontal, temporal, anterior inferior parietal

KORELAČNÍ MATICE B

Korelační matice konektivity, parcelace na 120 ROI **B.1** pomoci AAL2 atlasu (první subjekt, ID: 685 B)



Korelační matice konektivity, parcelace na 41 ROI **B.2** pomoci Brodmannova atlasu (první subjekt, ID: 685 B)



Correlation matrix - Brodmann atlas

B.3 Korelační matice konektivity, parcelace na 200 ROI pomoci Craddockova atlasu (první subjekt, ID: 685 B)



B.4 Korelační matice konektivity, parcelace na 360 ROI pomoci HCP MMP atlasu (první subjekt, ID: 685 B)



B.5 Korelační matice konektivity, parcelace na 48 ROI pomoci Harvard-Oxford atlasu (první subjekt, ID: 685 B)



B.6 Korelační matice konektivity, parcelace na 120 ROI pomoci Juelichova atlasu (první subjekt, ID: 685 B)



B.7 Korelační matice konektivity, parcelace na 773 ROI pomoci Talairachova atlasu (první subjekt, ID: 685 B)



B.8 Korelační matice konektivity, parcelace na 17 ROI pomoci YEO17 atlasu (první subjekt, ID: 685 B)



C SROVNÁNÍ GRAFOVÝCH METRIK MEZI TŘÍDAMI SUBJEKTŮ POMOCI BOX PLOT GRAFŮ

C.1 AAL2 atlas



C.2 Brodmannův atlas



C.3 Craddockův atlas


C.4 Harvard – Oxford atlas



PD

PD MCI+PD

C.5 HCP MMP



C.6 Juelichův atlas



C.7 YEO211 atlas



C.8 Tabulka vysvětlivek k označení boxplot grafů

Pojmenování veličiny v boxplot grafu	Grafová metrika
degree	Průměrný stupeň uzlu
strength pos	Průměrní pozitivní síla uzlu
strength neg	Průměrní negativní síla uzlu
density	Denzita sítě
clusteringCoeff	Průměrní koeficient shlukování
pathLength	Charakterisitická délka cesty
gamma	Gamma
lambda	Lambda
swp	Small world properties
efficiency loc	Průměrná lokální efektivita sítě
efficiency glob	Globální efektivita sítě
modularity	Modularita sítě

D ÚSPĚŠNOST KLASFIKACE DLE GRAFOVÝCH METRIK A BEHAVIORÁLNÍCH SKÓRE

D.1 Tabulka specificity binárních klasifikací	(LDA)
--	-------

	SPECIFICITA – LDA klasifikace										
				Po	užitý par	celační d	atlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	0,60	0,67	0,80	0,87	0,80	0,87	0,87	0,78		
	HC x MCI	0,33	0,40	0,67	0,33	0,33	0,47	0,13	0,38		
ní klasifikace	HC x PD	0,53	0,80	0,67	0,67	0,67	0,93	0,53	0,69		
	HC x PD+MCI	0,67	0,73	0,67	0,73	0,73	0,53	0,80	0,70		
	AD x MCI	0,47	0,47	0,67	0,67	0,73	0,60	0,47	0,59		
oinái	AD x PD	0,53	0,47	0,67	0,67	0,80	0,73	0,67	0,65		
iice l	AD x PD+MCI	0,60	0,60	0,53	0,13	0,60	0,53	0,73	0,53		
Dvoj	MCI x PD	0,60	0,73	0,53	0,67	0,53	0,67	0,47	0,60		
	MCI x PD+MCI	0,40	0,47	0,13	0,80	0,33	0,27	0,87	0,47		
	PD x PD+MCI	0,67	0,33	0,33	0,33	0,40	0,33	0,73	0,45		
Průměrná specificita atlasu 0,54 0,57 0,57 0,59 0,60 0,60 0,63											

	SENZITIVITA – LDA klasifikace										
				Po	užitý par	celační d	atlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	H-O	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	0,53	0,73	0,60	0,60	0,67	0,67	0,60	0,63		
	HC x MCI	0,53	0,40	0,33	0,33	0,40	0,20	0,47	0,38		
ikace	HC x PD	0,53	0,53	0,47	0,47	0,33	0,67	0,60	0,51		
lasifi	HC x PD+MCI	0,53	0,27	0,13	0,47	0,27	0,27	0,40	0,33		
rní klc	AD x MCI	0,67	0,33	0,73	0,73	0,47	0,47	0,67	0,59		
oinár	AD x PD	0,60	0,60	0,60	0,60	0,87	0,60	0,80	0,67		
ice l	AD x PD+MCI	0,47	0,47	0,40	0	0,60	0,73	0,53	0,46		
Dvoj	MCI x PD	0,33	0,60	0,20	0,27	0,27	0,27	0,40	0,33		
	MCI x PD+MCI	0,40	0,67	0,47	0,47	0,27	0,47	0,47	0,46		
	PD x PD+MCI	0,53	0,20	0,33	0,47	0,60	0,53	0,47	0,45		
Pri	Průměrná senzitivita atlasu 0,51 0,48 0,43 0,44 0,48 0,49 0,54										

D.2 Tabulka senzitivity binárních klasifikací (LDA)

D.3 Tabulka specificity binárních klasifikací (SVM)

	SPECIFICITA – SVM klasifikace										
				Po	užitý par	celační a	atlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	0,40	0,73	0,67	0,87	0,83	0,80	0,67	0,71		
	HC x MCI	0,67	0,53	0,80	0,47	0,53	0,20	0,60	0,54		
kace	HC x PD	0,67	0,67	0,73	0,47	0,60	0,73	0,60	0,64		
lasifi	HC x PD+MCI	0,73	0,40	0,60	0,60	0,53	0,60	0,67	0,59		
ní ki	AD x MCI	0,67	0,47	0,87	0,53	0,73	0,60	0,40	0,61		
inár	AD x PD	0,53	0,47	0,60	0,80	0,53	0,53	0,73	0,60		
ice b	AD x PD+MCI	0,40	0,67	0,67	0,53	0,33	0,40	0,67	0,52		
jovC	MCI x PD	0,53	0,73	0,47	0,60	0,53	0,40	0,73	0,57		
D_1	MCI x PD+MCI	0,53	0,40	0,27	0,33	0,53	0,13	0,60	0,40		
	PD x PD+MCI	0,67	0,40	0,40	0,67	0,40	0,67	0,53	0,53		
Prů	měrná specificita atlasu	0,58	0,55	0,61	0,59	0,55	0,51	0,62			

	SENZITIVITA – SVM klasifikace										
				Po	užitý par	rcelační d	atlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	H-O	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	0,53	0,53	0,67	0,53	0,60	0,53	0,80	0,60		
	HC x MCI	0,40	0,27	0,20	0,40	0,27	0,53	0,47	0,37		
ikace	HC x PD	0,53	0,47	0,27	0,60	0,33	0,53	0,47	0,46		
ní klasifi.	HC x PD+MCI	0,33	0,47	0,27	0,33	0,47	0,13	0,33	0,33		
	AD x MCI	0,33	0	0,47	0,40	0,27	0,33	0,93	0,39		
oinár	AD x PD	0,33	0,20	0,20	0,33	0,60	0,53	0,60	0,46		
ice b	AD x PD+MCI	0,33	0,53	0,27	0,33	0,40	0,80	0,20	0,41		
Dvoj	MCI x PD	0,47	0,40	0,67	0,47	0,40	0,33	0,40	0,45		
j	MCI x PD+MCI	0,60	0,40	0,67	0,47	0,13	0,47	0,67	0,49		
	PD x PD+MCI	0,67	0,53	0,53	0,47	0,40	0,53	0,53	0,53		
Průměrná senzitivita atlasu 0,45 0,42 0,42 0,43 0,39 0,47 0,54											

D.4 Tabulka senzitivity binárních klasifikací (SVM)

D.5 Tabulka přesnosti binárních klasifikací (LDA)

	PŘESNOST [%] – LDA klasifikace										
				Po	užitý par	celační a	ıtlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	57	70	70	73	73	77	73	70,43		
	HC x MCI	43	40	50	33	37	33	30	38		
kace	HC x PD	53	67	57	57	50	80	57	60,14		
klasifi	HC x PD+MCI	60	50	40	60	50	40	60	51,43		
ní ki	AD x MCI	57	40	70	70	60	53	57	58,14		
inár	AD x PD	57	53	63	63	83	67	73	65,58		
ice b	AD x PD+MCI	53	53	47	7	60	63	63	49,43		
Dvoj	MCI x PD	47	67	37	47	40	47	43	46,86		
D_1	MCI x PD+MCI	40	57	30	63	30	37	67	46,29		
	PD x PD+MCI	60	27	33	40	50	43	60	44,71		
Pr	ůměrná přesnost atlasu	52,7	52,4	49,7	51,3	53,3	54	58,3			

	PŘESNOST [%] – SVM klasifikace									
				Po	užitý par	celační d	atlas			
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr	
	HC x AD	47	63	67	70	67	67	73	64,86	
	HC x MCI	53	40	50	43	40	37	53	45,14	
ikace	HC x PD	60	57	50	53	47	63	53	54,71	
lasifi	HC x PD+MCI	53	43	43	47	50	37	50	46,14	
ní kla	AD x MCI	50	23	67	47	50	47	67	50,14	
oinár	AD x PD	43	53	40	57	57	53	67	52,86	
ice b	AD x PD+MCI	37	60	47	43	37	60	43	46,7	
Dvoj	MCI x PD	50	57	57	53	47	37	57	51,14	
,	MCI x PD+MCI	57	40	47	40	33	30	63	44,29	
	PD x PD+MCI	67	47	47	57	40	60	53	53	
Průměrná přesnost atlasu 51,7 48,3 51,5					51	46,8	49,1	57,9		

D.6 Tabulka přesnosti binárních klasifikací (SVM)

E ÚSPĚŠNOST KLASFIKACE DLE GRAFOVÝCH METRIK

E.1 Tabulka specificity binárních klasifikací (LDA)

	SPECIFICITA – LDA klasifikace										
				Po	užitý par	celační d	atlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	0,44	0,40	0,67	0,43	0,78	0,73	0,55	0,57		
	HC x MCI	0,67	0,33	0,50	0,50	0,18	0,56	0,50	0,46		
ikace	HC x PD	0,17	0,43	0,71	0,71	0,88	0,50	0,40	0,54		
mí klasifi	HC x PD+MCI	0,25	0,63	0,50	0,60	0,13	0,67	0,67	0,50		
	AD x MCI	0,89	1	0,83	0,75	1	1	1	0,92		
inán	AD x PD	0	1	0,30	0,89	1	0,90	1	0,73		
ice l	AD x PD+MCI	1	1	1	0,29	1	1	1	0,90		
Dvoj	MCI x PD	0,25	0,25	0,50	0,13	0,83	0	0	0,28		
	MCI x PD+MCI	0,17	0	0	0	0,80	0	0	0,14		
	PD x PD+MCI	0,09	0	0,14	0,17	0,17	0,10	0,83	0,21		
Prů	Průměrná specificita atlasu 0,40 0,50 0,52 0,45 0,68 0,55 0,60										

	SENZITIVITA – LDA klasifikace										
				Po	užitý par	celační d	atlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	0	0,50	0	0,25	0	0,25	0	0,14		
	HC x MCI	0,34	0,50	0,44	0,33	0,25	0,17	0,45	0,35		
ikace	HC x PD	0	0,63	0	0,50	0	0,14	0,40	0,24		
mí klasifi.	HC x PD+MCI	0,09	0,14	0,18	0,20	0,29	0	0,17	0,15		
	AD x MCI	0	0	0	0	0	0,17	0	0,02		
oinár	AD x PD	0,14	0,13	0	0	0	0,20	0	0,07		
ice l	AD x PD+MCI	0	0	0	0	0	0	0	0		
Dvoj	MCI x PD	0	0,54	0	0	0	0,50	0,88	0,27		
j	MCI x PD+MCI	0,11	0,34	0,11	0	0,40	0,10	0	0,15		
	PD x PD+MCI	0,50	0,22	0	0,33	0,11	0	0,22	0,20		
Prů	Průměrná senzitivita atlasu 0,12 0,30 0,07 0,16 0,10 0,15 0,21										

E.2 Tabulka senzitivity binárních klasifikací (LDA)

E.3 Tabulka specificity binárních klasifikací (SVM)

	SPECIFICITA – SVM klasifikace										
				Po	užitý par	celační a	atlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	0,22	0,60	0	0,71	0,44	0,45	0,18	0,37		
	HC x MCI	0,33	0,11	0,33	0	0	0,22	0	0,14		
kace	HC x PD	0,33	0	0,29	0	0,13	0,13	0,30	0,17		
ní klasifi	HC x PD+MCI	0	0,25	0	0	0	0	0	0,04		
	AD x MCI	0,11	0,17	0,33	0,25	0,27	0,44	0,60	0,31		
inár	AD x PD	0	0	0,10	0,11	0,29	0,20	0,33	0,15		
ice b	AD x PD+MCI	0	0,33	0,11	0	0,29	0,20	0,25	0,17		
jovC	MCI x PD	0,25	0	0,13	0,13	0,17	0	0,33	0,14		
D_1	MCI x PD+MCI	0,50	0	0	0,22	0	0	0,29	0,1		
	PD x PD+MCI	0,45	0	0,43	0,17	0,50	0,40	0,33	0,33		
Prů	měrná specificita atlasu	0,22	0,15	0,17	0,16	0,21	0,20	0,26			

	SENZITIVITA – SVM klasifikace										
				Po	užitý par	rcelační d	atlas				
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr		
	HC x AD	0	0,50	0,44	0,63	0,33	1	0,75	0,52		
	HC x MCI	0,22	0	0,11	0,22	0	0	0,18	0,10		
ikace	HC x PD	0,67	0,25	0,25	0,13	0	0	0	0,19		
lasifi	HC x PD+MCI	0,18	0	0,36	0,20	0,29	0	0	0,15		
ní ki	AD x MCI	0	0	0,22	0,14	0	0,50	0,70	0,22		
oinár	AD x PD	0,14	0,13	0	0,17	0,38	0,20	0,44	0,21		
ice l	AD x PD+MCI	0,57	0,22	0	0	0	0,40	0,14	0,19		
Dvoj	MCI x PD	0,14	0	0	0,14	0,11	0	0,22	0,09		
j	MCI x PD+MCI	0,56	0	0	0	0	0	0,38	0,13		
	PD x PD+MCI	0,50	0,33	0,38	0,33	0,33	0,20	0,22	0,33		
Průměrná senzitivita atlasu 0,30 0,14 0,18 0,20 0,15 0,22						0,23	0,30				

E.4 Tabulka senzitivity binárních klasifikací (SVM)

E.5 Tabulka přesnosti binárních klasifikací (LDA)

PŘESNOST [%] – LDA klasifikace										
	Použitý parcelační atlas									
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr	
Dvojice binární klasifikace	HC x AD	27	47	27	33	47	60	40	40,14	
	HC x MCI	47	40	47	40	20	40	47	40,14	
	HC x PD	13	53	33	60	47	33	40	39,86	
	HC x PD+MCI	13	40	27	33	20	27	47	29,57	
	AD x MCI	53	40	33	40	73	67	33	48,43	
	AD x PD	7	53	20	53	47	67	40	41	
	AD x PD+MCI	53	40	60	13	47	67	53	47,57	
	MCI x PD	13	47	27	7	33	40	53	31,43	
	MCI x PD+MCI	13	13	7	0	53	7	0	13,29	
	PD x PD+MCI	20	13	7	27	13	7	47	19,14	
Průměrná přesnost atlasu		25,9	38,6	28,8	30,6	40	41,5	40		

PŘESNOST [%] – SVM klasifikace									
	Použitý parcelační atlas								
		AAL2	Brod.	Crad.	Н-О	НСР	Juel.	YEO	Průměr
Dvojice binární klasifikace	HC x AD	13	53	27	67	40	60	33	41,86
	HC x MCI	27	7	20	13	0	13	13	13,29
	HC x PD	40	13	27	7	7	7	20	17,29
	HC x PD+MCI	13	13	27	13	13	0	0	11,29
	AD x MCI	7	7	27	20	20	47	67	27,86
	AD x PD	7	7	7	13	33	20	40	18,14
	AD x PD+MCI	27	27	7	0	13	27	20	17,29
	MCI x PD	20	0	7	13	13	0	27	11,43
	MCI x PD+MCI	53	0	0	13	0	0	33	14,14
	PD x PD+MCI	47	20	40	27	40	33	27	33,43
Průměrná přesnost atlasu		25,4	14,7	18,9	18,6	17,9	20,7	28	

E.6 Tabulka přesnosti binárních klasifikací (SVM)