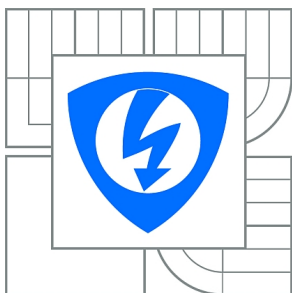


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

POROVNÁNÍ POKROČILÝCH PŘÍSTUPŮ PRO ANALÝZU FMRI DAT U ODDBALL EXPERIMENTU

COMPARISON OF ADVANCED ANALYSIS OF FMRI DATA FROM ODDBALL EXPERIMENT

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

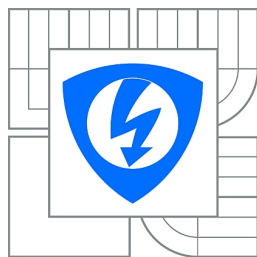
Bc. JIŘÍ FAJKUS

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

prof. Ing. IVO PROVAZNÍK, Ph.D.

BRNO 2012



**VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ**

**Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií**

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské inženýrství a bioinformatika

Student: Bc. Jiří Fajkus

ID: 106157

Ročník: 2

Akademický rok: 2011/2012

NÁZEV TÉMATU:

Porovnání pokročilých přístupů pro analýzu fMRI dat u oddball experimentu

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Nastudujte problematiku analýzy fMRI dat a to zejména v souvislosti s analýzou experimentů typu „oddball“ a v souvislosti s využitím programu Matlab a toolboxu SPM. Provedte literární rešerši. 2) Seznamte se s toolboxem SPM a prostudujte různé varianty statistické analýzy. Seznamte se s konkrétními parametry reálných dat oddball experimentu a vyzkoušejte základní analýzu těchto dat. 3) Navrhněte modely statistické analýzy oddball experimentu s využitím pokročilých přístupů modelování odezvy BOLD signálu a pokročilé možnosti kategorizace stimulů. 4) Provedte analýzu reálných dat v prostředí Matlab dle navržených postupů. 5) Porovnejte získané výsledky z hlediska jejich citlivosti a spolehlivosti a variability mezi subjekty a z hlediska jednoznačnosti a charakteru neurofyzilogické interpretace. Zhodnoťte přínos jednotlivých pokročilých přístupů a doporučte vhodné kombinace možností modelování hemodynamické odezvy a kategorizace podnětů.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] HUETTEL, S.A., SONG, A.W., MCCARTHY, G. Functional Magnetic Resonance Imaging, Sinauer Associates, 2009, 2nd edition. ISBN 978-0-87893-286-3.

[2] FRISTON, K.J., ASHBURNER, J.T., KIEBEL, S.J., NICHOLS, T.E., PENNY, W.D. Statistical Parametric Mapping – The analysis of Functional Brain Images, Academic Press (Elsevier), 2007.

Termín zadání: 6.2.2012

Termín odevzdání: 18.5.2012

Vedoucí práce: prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

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.

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá zpracováním a analýzou dat, získaných při experimentálním vyšetření pomocí funkční magnetické rezonance. Jedná se experimentální úkol typu oddball, jehož cílem je vyšetření kognitivních funkcí subjektu. V rámci práce jsou popsány principy funkční magnetické rezonance, možnosti tvorby experimentálních úkolů, zpracování naměřených dat, modelování odpovědi organismu a statistická analýza. Dále je proveden rozbor jednotlivých částí předzpracování a analýza s použitím reálných experimentálních dat.

Klíčovou náplní práce je návrh a realizace modelu, umožňujícího pokročilou kategorizaci stimulů s ohledem na typ předchozího vzácného podnětu a počet častých podnětů v intervalu mezi nimi. Tento model svým podrobnějším členěním umožňuje hlubší studium cerebrálních procesů spojených s především s pozorností, pamětí, očekáváním nebo potřebou kognitivního uzavření.

Druhým bodem práce je hodnocení modelů hemodynamické odezvy, které se uplatňují při statistické analýze dat z fMRI experimentu. V práci je provedeno porovnání bazových funkcí, tedy modelů hemodynamické odezvy na experimentální stimulaci, použitých pro obecný lineární model. Výsledkem je zhodnocení účinnosti detekce aktivovaných voxelů, míry falešné positivity a výpočetní i uživatelské náročnosti.

Abstract

This master's thesis deals with processing and analysis of data, acquired from experimental examination performed with functional magnetic resonance imaging technique. It is an oddball type experimental task and its goal is an examination of cognitive functions of the subject. The principles of functional magnetic resonance imaging, possibilities of experimental design, processing of acquired data, modeling of a response of organism and statistical analysis are described in this work. Furthermore, particular parts of preprocessing and analysis are carried out using real data set from experiment.

The main goal of this work is suggestion and realization of model, which enables advanced categorization of stimuli, considering the type of previous rare stimulus and the number of frequent stimuli within them. With its in-depth categorization, this model enables detail exploration of cerebral processes, associated mainly with attention, memory, expectancy or cognitive closure.

The second point of that work is an evaluation of models of hemodynamic response, which are applied in statistical analysis of data from fMRI experiment. Comparison of basis functions, the models of hemodynamic response to experimental stimulation used for general linear model, is performed in this work. The result of this comparison is an evaluation of detection efficiency of activated voxels, false positivity rate and computational and user difficulty.

Klíčová slova

Blokový design, BOLD signál, deoxyhemoglobin, detekce terčových podnětů, event-related design, fMRI, HRF křivka, Larmorova frekvence, MIP, obecný lineární model, OddBall, oxyhemoglobin, pokročilá kategorizace.

Key words

Advanced categorization, block design, BOLD signal, deoxyhemoglobin, event-related design, fMRI, general linear model, HRF curve, Larmor frequency, MIP, OddBall, oxyhemoglobin, target detection.

Bibliografická citace

FAJKUS, J. *Porovnání pokročilých přístupů pro analýzu fMRI dat u oddball experimentu*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2012. 59 s. Vedoucí diplomové práce prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma porovnání pokročilých přístupů pro analýzu fMRI dat u oddball experimentu jsem vypracoval(a) 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 autor(ka) uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této práce jsem neporušil(a) autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl(a) nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne ...

.....
podpis autora (autorky)

Poděkování

Děkuji vedoucímu diplomové práce prof. Ing. Ivo Provazníkovi, Ph.D., za metodickou a pedagogickou pomoc při zpracování mé diplomové práce. Dále děkuji prof. MUDr. Milanu Brázdilovi, Ph.D. a Ing. Michalu Miklovi, Ph.D., za možnost výběru velmi zajímavého tématu, poskytnutí odborného zázemí, souboru dat pro analýzu a pomoc při zpracování a interpretaci výsledků.

V Brně dne ...

.....
podpis autora (autorky)

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Magnetická rezonance.....	2
2.1	Kvantově mechanický popis NMR.....	2
2.2	Klasický popis NMR	4
2.3	Relaxace.....	5
2.4	FID signál a vytváření MR obrazu	6
3	Funkční magnetická rezonance	7
3.1	Princip fMRI.....	7
3.2	BOLD signál.....	7
3.3	Design experimentu.....	9
4	Oddball paradigma	10
4.1	Úvod	10
4.2	Elektroencefalografie.....	11
4.3	Kombinované snímání EEG a fMRI	12
4.4	Aplikace oddball úlohy.....	12
5	Předzpracování fMRI dat	13
5.1	Data.....	13
5.2	Korekce pohybu.....	15
5.3	Registrace snímků.....	15
5.4	Normalizace snímků	16
5.5	Vyhlazování.....	18
6	Statistická analýza	18
6.1	Tvorba modelu.....	18
6.2	Metody statistické analýzy fMRI dat.....	19
6.2.1	Obecný lineární model	19
6.2.2	Výpočet t-statistiky	19
6.3	Specifikace modelu v SPM8.....	20
6.4	Odhad parametrů	22
6.5	Výsledky	23
7	Analýza skupinových dat	24
7.1	Specifikace skupinového modelu v SPM8	25
7.2	Odhad parametrů a výsledky	25
7.3	Vizualizace výsledků	26
8	Pokročilá kategorizace stimulů	27
8.1	Základní kategorizace.....	27
8.2	Pokročilá kategorizace.....	27

8.3	Realizace modelu.....	28
8.4	Srovnání modelů.....	29
8.4.1	Porovnání modulace u pokročilých modelů.....	29
8.4.2	Analýza hemodynamické odpovědi na vzácné podněty	32
8.4.3	Parametrická modulace v kontextu dílčích kontrastů	34
8.4.4	Základní vs NOF model	36
8.5	Interpretace výsledků.....	38
9	Modelování BOLD signálu	39
9.1	Kanonická HRF křivka.....	40
9.2	HRF s derivacemi	40
9.3	Sada FIR filtrů	41
9.4	Hemodynamicky vážené FIR filtry	42
9.5	Výsledky.....	42
9.5.1	Základní model s kanonickou HRF.....	43
9.5.2	Základní model s využitím FIR filtrů.....	45
10	Diskuse.....	47
10.1	Pokročilá kategorizace.....	47
10.2	Modelování hemodynamické odezvy.....	48
11	Závěr.....	49
12	Použitá literatura	51
13	Seznam použitých zkratek.....	53
14	Seznam příloh.....	54
	P1 – Výsledky analýzy fMRI dat	54

1 Úvod

Mozek je bezesporu nejdůležitějším, zároveň však nejméně prozkoumaným orgánem lidského těla. Snahy o pochopení souvislostí mezi anatomií mozku, pamětí a chováním vedly ke vzniku specializovaných neurovědních oborů, například neurofyzilogie a zároveň metod, jejichž pomocí by bylo možné mozek zobrazit a měřit jeho aktivitu. Zobrazovací metody jako počítačová tomografie (CT, *Computed Tomography*) nebo konvenční magnetická rezonance (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) umožňují zobrazení mozku jako orgánu. To je vhodné, pokud studujeme anatomii či patologické změny na tkáni, avšak v takovém případě výsledek vyšetření postrádá informaci o funkci a aktivitě cerebrálních oblastí.

Pro funkční vyšetření je proto třeba použít metod, které dobře reflektují změny cerebrální aktivity. Jsou to především elektroencefalografie (EEG, *Electroencephalography*), magnetoencefalografie (MEG, *Magnetoencephalography*), pozitronová emisní tomografie (PET, *Positron Emission Tomography*) a funkční magnetická rezonance (fMRI, *functional Magnetic Resonance Imaging*). Tyto metody můžeme dále dělit dle několika hledisek. Zejména jejich časové a prostorové rozlišovací schopnosti, invazivity vyšetření nebo podle měřené veličiny. Například přímé měření neurální aktivity pomocí EEG či MEG, využívá k mapování elektromagnetického pole generovaného samotnými neurony, zatímco metody nepřímé (fMRI, PET) monitorují metabolické děje s aktivitou neuronů související (změny perfúze a poměru okysličené a neokysličené krve v aktivovaných oblastech).

Cílem této práce je zpracování a analýza dat získaných během experimentálního vyšetření na funkční magnetické rezonanci. Jedná se o experiment typu oddball, kdy jsou pacientovi během vyšetření promítány podněty dvou, respektive tří typů. Jsou to podněty:

- Časté (F, *Frequent*) – těchto podnětů je většina. K reakci na tento typ podnětů vztahujeme neurální odpovědi na ostatní podněty.
- Terčové (T, *Target*) – podněty, na které by se měla soustředit pozornost vyšetřovaného. Frekvence jejich výskytu je signifikantně nižší než u častých podnětů.
- Rušivé (D, *Distractor*) – tyto stimuly nejsou součástí základního uspořádání experimentu. Jejich výskyt má podobnou frekvenci jako u podnětů terčových, ale primárně nejsou určeny k tomu, aby se na ně vyšetřovaný zaměřil.

Zřejmým cílem analýzy oddball experimentu je tedy sledování cerebrální odpovědi na jednotlivé typy stimulů. Jejich subtrakcí nalézt rozdíly a tím místa charakteristicky aktivovaná pro daný typ podnětu.

V rámci této práce je zavedena pokročilá kategorizace stimulů s použitím členění vzácných (terčových nebo rušivých) podnětů s ohledem na typ předchozího vzácného podnětu. Při tomto rozdělení je rovněž brán v úvahu počet častých stimulů, které se nachází

mezi vzácnými podněty. Cílem této jemnější kategorizace je zachytit odlišnosti v hemodynamické odpovědi charakteristické pro jednotlivé varianty sousledných vzácných stimulů a nalézt místa v mozku, kde je aktivace neuronů ovlivněna počtem častých podnětů mezi vzácnými, tedy místa, kde by mohlo docházet například k uplatnění procesu vybavování nebo očekávání.

V další části práce je provedeno porovnání různých variant modelů sloužících k statistické analýze dat získaných z tohoto experimentálního vyšetření. Nastavení jednotlivých modelů se od sebe liší použitím různých bazových funkcí obecného lineárního modelu, za účelem zhodnocení přínosů a nedostatků jednotlivých modelů, jejich citlivosti, výpočetní náročnosti a schopnosti vysvětlit variabilitu v datech.

2 Magnetická rezonance

Zobrazování pomocí magnetické rezonance je založeno na fyzikálním jevu nukleární magnetické rezonance (NMR). Nukleární magnetická rezonance byla popsána v roce 1938 Isidorem Rabim [1], kterému byla za tento objev v roce 1944 udělena Nobelova cena za fyziku. Tento objev rozšířili nezávisle v roce 1946 Felix Bloch a Edward Millis Purcell a v roce 1952 jim byla za tuto práci udělena Nobelova cena za fyziku. Potenciál jevu NMR pro zobrazování objektů poprvé využil americký fyzik Paul Lauterbur. Jeho obraz dvou zkumavek s vodou v kádince byl publikován v roce 1973 v časopise *Nature*.

Pro zobrazení lidské tkáně bylo poprvé užito magnetické rezonance v roce 1977 Raymondem Damadianem, který ji použil k zobrazení hrudníku svého postgraduálního studenta Larryho Minkoffa [1]. Funkční magnetická rezonance je relativně nová metoda. Jako zobrazovací modalita pro mapování cerebrální aktivity ji poprvé využil Seiji Ogawa a Ken Kwong počátkem devadesátých let 20. století.

2.1 Kvantově mechanický popis NMR

Jev nukleární magnetické rezonance lze vysvětlit pomocí tzv. kvantově mechanického modelu. Jádro obsahuje dva typy elementárních částic – protony a neutrony. Protony mají kladný elektrický náboj, zatímco neutrony jsou elektricky neutrální. Kromě elektrického náboje má proton mechanický moment hybnosti, který se nazývá spin p . Při rotaci elementárního náboje tak vzniká magnetický moment μ ve směru osy rotace. Magnetický moment je definován rovnicí (1)[2] jako:

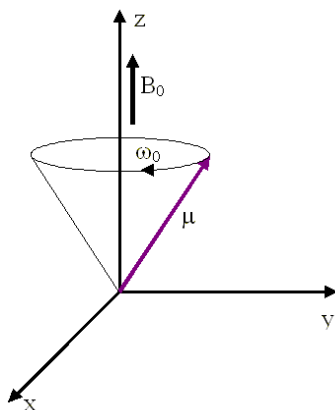
$$\mu = \gamma \cdot p, \tag{1}$$

kde γ je konstanta charakteristická pro každou částici zvaná gyromagnetický poměr. Například pro vodík je gyromagnetický poměr roven 42,58 MHz/T.

Za normálních okolností je orientace magnetických momentů zcela náhodná. Magnetické momenty jednotlivých protonů se navzájem vyruší a celek tak na venek nevykazuje žádné magnetické vlastnosti.

Pokud vystavíme proton, nebo obecněji jádra atomů s nenulovým magnetickým momentem, působení vnějšího stacionárního magnetického pole B_0 , vzniká síla, která natáčí magnetický moment protonu do směru stacionárního magnetického pole. Proti této síle působí síla vyvolaná setrvačností (spinem) elektromagnetického náboje [2]. Proton poté vykonává tzv. precesní pohyb, který si lze představit jako pohyb přímky po plášti kužele (viz obrázek 2, zdroj: <http://fmri.mchmi.com/>). Frekvenci precesního pohybu pak označujeme jako Larmorovu frekvenci, která je lineárně závislá na intenzitě vnějšího stacionárního magnetického pole B_0 a gyromagnetickém poměru γ . Pokud tedy známe gyromagnetický poměr daného atomového jádra a intenzitu vnějšího magnetického pole, lze Larmorovu frekvenci vypočítat dle následující rovnice [2]:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0, f_0 = \frac{1}{2\pi} \gamma \cdot B_0 \quad (2)$$



Obrázek 1: Precesní pohyb osy rotace protonu.

Po natočení osy rotace do směru pole B_0 se proton může nacházet v jedné ze dvou energetických (Zeemanových) hladin podle orientace osy vzhledem ke směru vnějšího magnetického pole B_0 . To je vyjádřeno kvantovým číslem m .

- $m = 1/2$ - paralelní orientace osy rotace vzhledem ke směru B_0 , (spin up), jedná se o energeticky méně náročný stav.
- $m = -1/2$ - orientace proti směru B_0 , (antiparalelní, spin down), energeticky náročnější stav.

Vzdálenost Zeemanových hladin ΔE je dle [2, 3] dána následující rovnicí (3). Přejít protonu mezi energetickými stavy je potom možný absorpcí nebo emisí příslušného kvanta energie v podobě radiofrekvenčního (RF) impulzu se stejnou ω_0 .

$$\Delta E = \hbar \cdot \gamma \cdot B_0 = \hbar \cdot \omega_0, \quad (3)$$

kde $\hbar$ je tzv. redukovaná Planckova konstanta ($\hbar$), $\hbar = h/2\pi$ a γ v tomto případě, podobně jako u gyromagnetického poměru, vyjadřuje podíl složek magnetického a mechanického momentu do směru pole B_0 .

2.2 Klasický popis NMR

Klasický popis magnetické rezonance, zvaný též Blochův model, využívá pro modelování vektorovou reprezentaci. Pokud jsou vystaveny protony tkáni působení vnějšího magnetického pole, dojde natočení magnetických momentů jednotlivých protonů do směru vnějšího magnetického pole, čímž v tomto směru vzniká tzv. vektor magnetizace M_0 , jelikož v rovnovážném stavu převládá počet protonů orientovaných paralelně s vnějším stacionárním magnetickým polem [3].

Aby bylo možné vektor tkáňové magnetizace měřit, je třeba jej vychýlit do roviny přijímacího detektoru, kterým je cívka umístěná v rovině xy . Tohoto lze dosáhnout aplikací budícího kvanta energie v podobě radiofrekvenčního impulzu, přičemž frekvence budícího RF impulzu musí být stejná, jako Larmorova frekvence precedujícího protonu. Tím je zajištěno, že spolu protony a RF impulz rezonují na této frekvenci. Pro překlacení vektoru tkáňové magnetizace ze směru vnějšího stacionárního magnetického pole (ve směru osy z), do roviny xy je používán tzv. 90° RF impulz, tedy takový impulz, který zajistí překlacení vektoru tkáňové magnetizace M_0 právě o 90° do roviny xy .

Aplikace energie v podobě 90° RF impulzu má za následek vznik dvou souběžných dějů, pomocí nichž lze vznik MR signálu vysvětlit.

- Vlivem dodání příslušného kvanta excitační energie se více protonů orientuje do antiparalelního směru (spin down). To má za následek zánik vektoru tkáňové magnetizace ve směru osy z , tedy ve směru vnějšího stacionárního magnetického pole B_0 .
- Vzniká příčná složka vektoru tkáňové magnetizace M_{xy} v rovině xy , jako důsledek sjednocení fáze precedujících protonů. Tato složka rotuje v rovině xy s Larmorovou frekvencí.

Jakmile skončí RF impulz, dochází k návratu do rovnovážného stavu. Tento děj se nazývá relaxace a je základem pro utváření MR obrazu. Relaxační mechanismy jsou podrobněji popsány v následující kapitole.

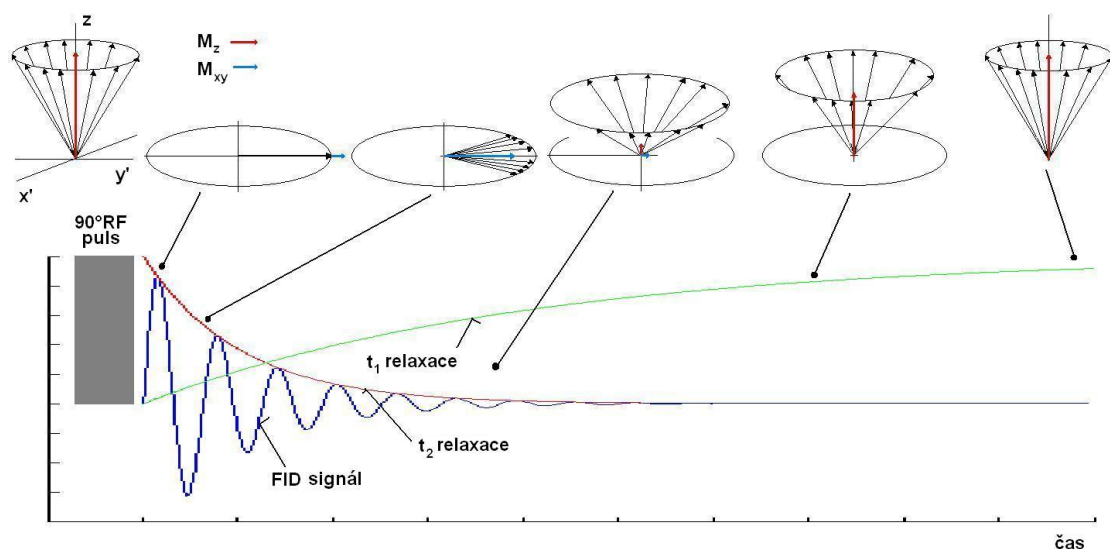
2.3 Relaxace

Po ukončení RF impulzu se protony vrací do stavu termodynamické rovnováhy, který je charakteristický nulovou složkou vektoru magnetizace v transverzální rovině xy a návratem složky M_z na původní velikost, tedy $M_0 = M_z$ [2]. Návrat do rovnovážného stavu je dosažen pomocí dvou dějů, podélné a příčné relaxace.

Podélná relaxace je reprezentována $T1$ relaxační křivkou a odpovídá časovému průběhu návratu složky vektoru magnetizace M_z na úroveň rovnovážného stavu. Konstanta $T1$ pak udává čas, který je třeba k návratu složky M_z na 63% původní velikosti.

Příčná relaxace je označení děje, při kterém dochází ke ztrátě fázové koherence magnetických momentů jednotlivých protonů a tím i složky vektoru tkáňové magnetizace v transverzální rovině M_{xy} [2]. Časový průběh příčné relaxace je reprezentován $T2$ relaxační křivkou. Konstanta $T2$ vyjadřuje dobu potřebnou k poklesu složky M_{xy} na 37% maxima dosaženého při úplné koherenci magnetických momentů.

V praxi je průběh příčné relaxace vlivem změn nehomogenit vnějšího magnetického pole poněkud strmější. Z tohoto důvodu je zaváděna konstanta $T2^*$ pro tento průběh. Relaxační čas $T2^*$ má význam právě pro mapování cerebrální aktivity pomocí funkční magnetické rezonance, jelikož tato metoda při snímání využívá právě nehomogenit vnějšího magnetického pole, které jsou způsobeny zásobováním aktivované oblasti kyslíkem (viz kapitola 3.1). Průběh relaxace je znázorněn na obrázku 2 (zdroj: <http://fmri.mchmi.com/>).



Obrázek 2: Průběh relaxace. Horní obrázky představují změny složek vektoru magnetizace. Graf (dole) vyjadřuje průběh relaxace T1 a T2 po ukončení RF impulsu. Modrá křivka reprezentuje FID signál.

2.4 FID signál a vytváření MR obrazu

V důsledku aplikace RF impulsu, a tím překlacení vektoru magnetizace do roviny xy , se v přijímací cívce umístěné v transverzální rovině indukuje střídavý proud, jehož frekvence odpovídá Larmorově frekvenci a velikost je úměrná velikosti složky M_{xy} vektoru magnetizace [2]. Tento signál je označován jako volně indukovaný signál (FID, *Free Induction Decay*). Průběh FID signálu je rovněž znázorněn na obrázku 2.

Pro praktické provádění záznamu MR signálu a vytváření obrazů se nepoužívá pouze jediný 90° RF impuls, ale většinou se jedná o sled periodicky se opakujících RF impulsů. Podle sekvence a úhlu RF impulsů (většinou 90 nebo 180°) pak lze rozdělit jednotlivé metody buzení a z použitých impulsů rovněž vyvodit jejich přednosti a nedostatky. Pro funkční snímání mozku se používá technika označovaná jako EPI (*Echo Planar Imaging*) – velmi rychlá sekvence (akviziční čas řádově v sekundách), která je odvozena od Gradient-Echo techniky. Tato sekvence je zahájena 90° RF impulzem a dále je použito dvou opačných gradientních polí, které mají za následek nejprve rozfázování a po aplikaci opačného gradientního pole opět sfázování jednotlivých spinů, čímž dochází k vyvolání echa. EPI sekvence produkuje $T2^*$ -vážené obrazy a je tedy vhodná pro zobrazení BOLD efektu (viz dále).

Prostorové kódování pozice u zobrazení pomocí magnetické rezonance se poté provádí aplikací gradientních magnetických polí. Gradientní magnetické pole lineárně mění Stacionární magnetické pole a tím i Larmorovu frekvenci. Při buzení RF impulzem je poté místo jedné frekvence (Larmorovy) použito úzké frekvenční pásmo vymezující tloušťku tomografické vrstvy. Obdobným způsobem je prováděno kódování souřadnic v rovině xy , kde

je použito gradientních polí ve směru osy x a y . Důsledkem jsou změny precesní frekvence, která lineárně narůstá s rostoucím gradientním polem v transverzální rovině [2]. Ve směru osy x tak dochází k frekvenčnímu kódování pozice. Aplikací gradientního pole ve směru osy y dochází k rozfázování precese a tedy k fázovému kódování.

3 Funkční magnetická rezonance

3.1 Princip fMRI

Funkční zobrazování mozku pomocí magnetické rezonance využívá při utváření obrazu lokálních změn v okysličení a prokrvení aktivované oblasti. Podle principu, na kterém je založeno mapování cerebrální aktivity, lze rozlišit dva základní typy fMRI.

- Perfúzní fMRI, která využívá objemových změn průtoku krve v aktivovaných oblastech.
- BOLD fMRI (*Blood Oxygenation Level Dependency fMRI*), která mapuje změny poměru okysličené a neokysličené krve, respektive oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu.

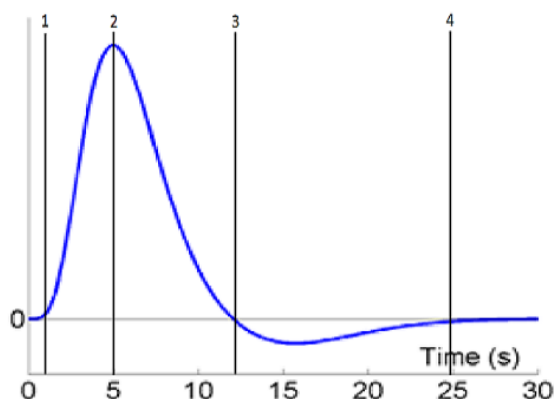
Jak změny v prokrvení aktivovaných oblastí, tak změny v poměru mezi oxyhemoglobinem a deoxyhemoglobinem, jsou způsobeny zvýšenou aktivitou neuronů, která je doprovázena vyšší spotřebou energie. Neurony získávají energii z glukózy prostřednictvím oxidativní fosforylace, při níž dochází ke spotřebě kyslíku [4]. Neurální aktivita se tedy z metabolického hlediska projeví jak zvýšenou utilizací kyslíku, tak následným zvýšením perfúze v dané oblasti, vzhledem k potřebě doplnit kyslíkový deficit. Ten se v krvi na dané místo dostává vázaný na hemoglobin a právě unikátní vlastnosti hemoglobinu umožňují zobrazení tohoto procesu pomocí magnetické rezonance.

3.2 BOLD signál

BOLD efekt, tedy jev, který umožňuje pomocí magnetické rezonance zachytit neurální odezvu v aktivovaných oblastech, je způsoben specifickými magnetickými vlastnostmi hemoglobinu [4]. Pokud je na hemoglobin navázán kyslík, jedná se o oxygenovanou formu – oxyhemoglobin. Jestliže se vazba mezi kyslíkem a hemoglobinem uvolní, jedná se o deoxygenovanou formu – deoxyhemoglobin. Změny v zásobení a spotřebě kyslíku se potom přirozeně projeví i změnou poměru mezi koncentrací oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu.

Zatímco oxyhemoglobin vykazuje, podobně jako ostatní tkáň lidského těla, diamagnetické vlastnosti, deoxyhemoglobin působí navenek jako látka paramagnetická [4].

V místech, kde je vyšší koncentrace deoxyhemoglobin, poté dochází k nepatrnému zesílení vnějšího magnetického pole. Tento jev má za následek zvýšení jeho nehomogenity a zkrácení relaxačního času $T2^*$ (viz kapitola 2.4), což deoxyhemoglobin staví do role přirozené MRI kontrastní látky. Při mapování mozkové aktivity tedy sledujeme místa, kde dochází ke změnám MR signálu vlivem aktivace dané oblasti. Vzhledem k faktu, že lokální změny koncentrace deoxyhemoglobinu se na rezonanci projevují pouze minimálně, bývá základem pro měření signálu až následné zvýšení perfúze v aktivovaných oblastech, tedy paradoxně snížení koncentrace deoxyhemoglobinu. Záznamem časového průběhu změn BOLD signálu v aktivovaných oblastech získáváme hemodynamickou odezvu (HRF, *Hemodynamic Response Function*), kterou je možno rozdělit do čtyř fází (viz obrázek 3, zdroj: <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/>).



Obrázek 3: Průběh hemodynamické odezvy. Na ose x je vynesena čas, osa y představuje změnu BOLD signálu vzhledem ke klidové hodnotě (0).

- V první fázi po aplikaci stimulu dochází k nepatrnému poklesu BOLD signálu. Tento jev nastává v důsledku zvýšení spotřeby kyslíku, kdy se po dobu trvání negativního zákmitu (cca 1s), dosud neuplatní kompenzace zvýšené utilizace kyslíku přítokem okysličené krve. Pokles BOLD signálu je však v tomto případě velmi malý a obtížně zachytitelný [4].
- Nárůst BOLD signálu během druhé fáze je způsoben zvýšením přítoku okysličené krve, který je jednoznačně vyšší, než spotřeba kyslíku v aktivované oblasti. Zatímco spotřeba kyslíku vzroste o 5 až 20%, množství přiváděné okysličené krve se zvýší o 50 až 70% [4]. Dochází zde tedy k markantnímu zvýšení poměru oxyhemoglobinu k deoxyhemoglobinu.
- Třetí fáze odpovídá poklesu BOLD signálu vlivem snížení neurální aktivity a tím i spotřeby kyslíku a rovněž dodávek okysličené krve v aktivované oblasti.
- Ve čtvrté fázi dochází k poklesu signálu pod klidovou hodnotu. Tento jev bývá vysvětlován pomocí tzv. balónového modelu a vzniká patrně v důsledku pomalejšího

poklesu objemu krve v aktivované oblasti proti změnám v perfúzi [5]. Návrat BOLD signálu na klidovou hodnotu dochází po přibližně 25 sekundách.

Určitým omezením pro funkční mapování mozkové aktivity pomocí BOLD fMRI je absence referenčních standardních hodnot BOLD signálu pro aktivované i klidové oblasti a rovněž malé změny intenzity MR signálu v aktivovaných oblastech vzhledem ke klidové hodnotě [1]. BOLD signál také bývá modulován oblastmi, kde se nachází větší spádové oblasti krevního řečiště, což může vést k falešně pozitivní detekci aktivity v těchto lokalitách [6].

3.3 Design experimentu

Při tvorbě fMRI experimentu existují v zásadě dva základní přístupy. Prvním je Blokový design, tím druhým je tzv. Event-Related design. Tyto metody návrhu fMRI experimentu se podstatně liší a každý typ má své výhody i omezení.

Blokový design experimentu je složen z klidových a aktivních úseků, při kterých je prováděna stimulace, případně požadována fyzická nebo duševní činnost. Výhodou blokového uspořádání experimentu je jeho jednodušší interpretace a větší statistická síla [7]. V aktivních fázích experimentu je rovněž získána vyšší hladina BOLD signálu, než je tomu u stimulace s použitím krátkých diskretních podnětů. Využití blokového uspořádání je možné například při plánování neurochirurgické intervence pro lokalizaci motorických center (Úloha SFO, *Sequential Finger Opposition*, kdy se pacient dotýká postupně palce ostatními prsty [4]). Blokové uspořádání experimentu ovšem neumožňuje monitorovat tvar BOLD signálu a rovněž je nevhodné pro použití při úlohách zaměřených na pozornost.

Event-Related design označuje takové uspořádání experimentu, kdy dochází k detekci hemodynamické odpovědi vyšetřovaného subjektu na jednotlivé podněty. Vzhledem k faktu, že charakteristický BOLD signál lze pozorovat po krátkých stimulech [8], bývá trvání podnětu kratší než akviziční čas a jednotlivé podněty pak odděluje několik akvizic tak, aby byly dostatečně odlišeny následující odpovědi [4]. Výhodou tohoto uspořádání je možnost randomizované prezentace stimulů různého typu během jednoho vyšetření, což je při použití blokového designu ze zřejmých důvodů nemožné. Event-Related design rovněž umožňuje sledování tvaru hemodynamické odpovědi a má lepší časovou rozlišovací schopnost [8]. Nevýhodou Event-Related designu je potom vyšší výpočetní a časová náročnost z důvodu množství podnětů a nutnosti použití sofistikovanějších přístupů pro analýzu.

Příkladem tohoto typu uspořádání je experiment typu oddball, který je předmětem této práce. V základním uspořádání jsou vyšetřovanému subjektu náhodně prezentovány časté a terčové podněty, například akusticky (dva tóny o různých frekvencích) nebo vizuálně (promítání různých geometrických tvarů, písmen). Úkolem vyšetřovaného je vhodným způsobem reagovat na terčové podněty (počítání jejich výskytů, stisk tlačítka). V této práci je

použita modifikace klasického oddball paradigmatu zavedením dalšího typu podnětu, který je označován jako rušivý. Využití nachází experimenty typu oddball při vyšetřování pozornosti i jiných kognitivních funkcí [8]. oddball úloha je podrobněji popsána v následující kapitole.

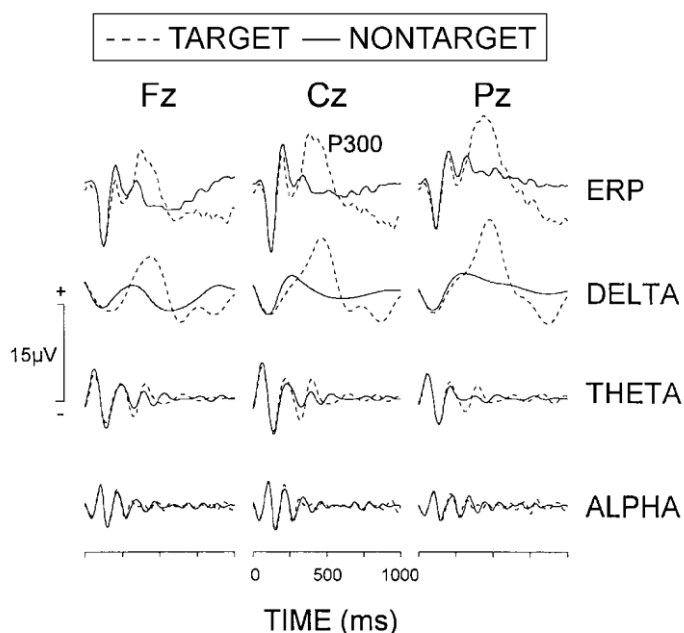
Z praktického hlediska je určitým omezením vyšetření pomocí fMRI, nebo obecněji vyšetření funkcí mozku s využitím nepřímé stimulace, nutnost spolupráce vyšetřovaného subjektu a vysazení farmaceutik ovlivňujících duševní stav, což může být u některých pacientů kontraindikací použití tohoto typu vyšetření. Nehledě na omezení vyplývající ze samotného vyšetření magnetickou rezonancí, jakými jsou například kloubní náhrady a kardiostimulátory, které nejsou MR-kompatibilní nebo klaustrofobie.

4 Oddball paradigma

4.1 Úvod

Pro kognitivní neurovědy mají experimentální modely typu oddball mimořádný význam. Ačkoli v dnešní době existuje řada modifikací oddball úkolu, základní princip, tedy randomizovaná prezentace terčových a neterčových podnětů vyšetřovanému subjektu, zůstává neměnný. V první polovině šedesátých let 20. století byl model oddball paradigmatu vytvořen pro studium kognitivních evokovaných potenciálů [9] – (ERP, *Event-Related Potentials*), což jsou změny v elektrické aktivitě mozku způsobené reakcí na podněty [10]. Detekci těchto potenciálových změn pomocí elektroencefalografu lze identifikovat charakteristické tvary různých komponent ERP.

Na obrázku 4 je znázorněn průběh EEG signálu po aplikaci jak terčového tak neterčového podnětu. V záznamu ERP je možno pozorovat výskyt vln charakteristických pro toto uspořádání experimentu. Pro oddball úkol je významná především vlna P300 – názvy ERP vln jsou zpravidla odvozeny od polarity amplitudy (P – *Positive*, N – *Negative*) a latence (časová prodleva v milisekundách, mezi okamžikem stimulace a výskytem vlny). Vlna P300 se objevuje po aplikaci terčových podnětů a její parametry a lokalizace generátorů vlny obvykle bývají předmětem analýzy oddball experimentů snímaných pomocí EEG. Je třeba podotknout, že tvar vlny a její polarita se liší v závislosti na místě vzniku evokovaného potenciálu a poloze snímací elektrody vůči generátoru vlny.



Obrázek 4: Ukázka encefalogramu s porovnáním průběhu pro terčové (přerušovaná čára) a neterčové podněty (plná čára) v pásmech alfa, theta, delta a evokované potenciály ERP s patrnou vlnou P300. Snímání skalpovými elektrodami (Fz – frontální středová, Cz – centrální středová a Pz – parietální středová). Zdroj: <http://cogprints.org/48/1/wavelet.htm>.

4.2 Elektroencefalografie

Elektroencefalografie patří k základním metodám pro studium mozkové aktivity. EEG vyšetření (v případě experimentálních studií typu oddball se jedná spíše o záznam kognitivních evokovaných potenciálů ERP, než typického elektroencefalogramu), je založeno na snímání změn elektrických potenciálů, způsobených synaptickou aktivitou neuronů. Tyto potenciálové změny lze měřit buď neinvazivně, elektrodami umístěnými na skalpu, nebo invazivně, pomocí tzv. intracerebrálních elektrod. Dále je uvažováno pouze neinvazivní měření, jelikož použití hloubkových elektrod je ze zřejmých důvodů indikováno pouze pro klinické účely (například u pacientů s farmakorezistivní epilepsií k lokalizaci oblastí, kde dochází ke vzniku záchvatů).

Analýzou elektroencefalogramu, která je založena na sumaci potenciálových změn odpovídajících konkrétnímu typu stimulu v jednotlivých skalpových elektrodách, je možné určit oblasti vzniku EEG vln charakteristických pro vzácné podněty a následně provádět jejich hodnocení, zejména z hlediska časových proporcí, tvaru, polarity a amplitudy ERP signálu. Jak již bylo dříve řečeno, v případě oddball experimentu se jedná především o vlnu P300 a její komponenta P3b, objevující se při reakci na vzácné podněty, a P3a, charakteristickou pro rušivé podněty [11]. Výskyt vlny P300, jako reakce na terčové podněty, je spojován především s procesem poznávání a potřebou kognitivního uzavření v procesu poznávání [12].

4.3 Kombinované snímání EEG a fMRI

V souvislosti s výzkumem kognitivních funkcí pomocí oddball experimentu, je simultánní mapování mozkové aktivity pomocí funkční magnetické rezonance a kognitivních evokovaných potenciálů, velmi účinným nástrojem pro detailní studium funkčního propojení cerebrálních oblastí. Především dochází k částečné eliminaci detekčních nedostatků obou metod, kombinací velmi dobrého časového rozlišení elektroencefalografu (řádově desítky milisekund) a prostorového rozlišení funkční magnetické rezonance (řádově milimetry, v závislosti na intenzitě magnetického pole) [13].

Kromě výhody spočívající v kombinaci rozlišení, je pro analýzu experimentu přínosem možnost posouzení výsledků obou metod. Pokud je analýza prováděna souběžně pomocí obou technik, lze zaručit totožné podmínky experimentu, což je výhodné s ohledem na neurofyzilogickou a neuroanatomickou interpretaci vztahů mezi jevy v obou záznamech. Nevýhodou je potom zatížení elektroencefalogramu šumem, které souvisí s působením magnetického pole. Jeho odstranění je zjednodušeno periodickým charakterem vzniklého šumu, filtrací mohou být ovšem potlačeny i některé detaily užitečného ERP signálu, který je relativně slabý [14].

4.4 Aplikace oddball úlohy

Při návrhu experimentu, jehož úkolem je mapování mozkové aktivity, lze v zásadě sledovat dva úzce spjaté přístupy. Prvním z nich je nalezení cerebrální odezvy u souboru dobrovolníků, kde je předpoklad, že se jedná o zdravé jedince. Toto monitorování je zpravidla schopné poskytnout výsledky, které lze považovat za výchozí pro další postup a neurofyzilogickou interpretaci (V případě Event-Related fMRI experimentu je situace zkomplikována absencí referenčních hodnot BOLD signálu a jeho variabilitě v rámci populace i cerebrálních oblastí).

Druhým přístupem je snaha o uplatnění navrženého experimentu při výzkumu poruch, spojených s mozkovou aktivitou typickou pro konkrétní typ experimentu (například smyslové, řečové či kognitivní funkce). Dochází tak k porovnávání výsledků mezi skupinou zdravých jedinců a pacientů s určitým typem diagnostikované poruchy. Při nalezení signifikantních odlišností v cerebrální odpovědi mezi oběma skupinami a posouzení jejich neurofyzilogického významu, může být takový experiment nástrojem pro výzkum patologických změn mozkových funkcí, případně zaveden do klinické praxe.

Při reakcích na terčové a neterčové podněty během vyšetření oddball úkolem se uplatňuje řada neurofyzilogických procesů zahrnujících například pozornost, očekávání, vnímání, motoriku a paměť. Experimentální studium, lokalizace, dynamika a hodnocení změn, charakteristických pro specifické duševní poruchy, napomáhá vysvětlení těchto procesů.

Oddball paradigma se v různých modifikacích uplatňuje především při výzkumu schizofrenie a vzhledem k charakteru experimentu, tedy randomizované prezentace častých, terčových a případně rušivých podnětů, nachází využití také při výzkumu kognitivních poruch souvisejících s autismem [15] nebo hyperkinetické poruchy ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) [16].

V souvislosti s výzkumem schizofrenie pomocí experimentů typu oddball, byla publikována řada studií, které ukazují na různé patologické změny cerebrální aktivity, především v souvislosti s kognitivními procesy. V literatuře [17] jsou popsány změny cerebrálního krevního toku (CBF, *Cerebral Blood Flow*), zjištěné u schizofrenních pacientů pomocí akustického oddball úkolu při vyšetření pozitronovou emisní tomografií. U schizofrenie je rovněž charakteristická hypofunkce při detekci terčových podnětů některých oblastí relevantních pro oddball úkol (ROI, *Region of Interest*) [18].

5 Předzpracování fMRI dat

5.1 Data

Výsledný soubor dat je tvořen 36 subjekty – dobrovolníky, kteří absolvovali experimentální vyšetření typu oddball pomocí fMRI, případně v kombinaci fMRI se simultánním snímáním EEG signálu. Skupina vyšetřovaných dobrovolníků je složena z 23 mužů a 13 žen, s průměrným věkem 23,25 let (minimum 20, maximum 29 let). Měření každého subjektu je rozděleno do 4 částí, z nichž každá obsahuje 84 stimulů: 59 častých a 12 až 13 terčových, respektive rušivých podnětů. Interval mezi jednotlivými stimuly je 4 až 6 sekund. Úkolem vyšetřovaného je při zaznamenání terčového podnětu stisknout tlačítko, které má během vyšetření umístěno v pravé ruce.

Pro zpracování dat získaných během experimentu bylo použito programového prostředí MATLAB (verze r2007b), toolboxu SPM8, který je volně dostupný na webových stránkách <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> a nástroje *xjview* pro zobrazení a porovnání výsledků analýzy. Snímky byly pořízeny pomocí přístroje Siemens Symphony 1,5T. Datové soubory obsahují následující části:

- Strukturní snímky – soubor T1 vážených anatomických snímků ve vysokém rozlišení obsahující informaci o struktuře pozorované oblasti. Geometrické parametry akvizice pro snímání anatomických snímků jsou 512×512 bodů s rozměrem voxelu $0,48 \times 0,48 \times 1,1$ mm [19].
- Funkční snímky – celkem 1024 snímků pořízených během mapování mozkové aktivity pomocí funkční magnetické rezonance. Tyto jsou rozděleny do čtyř pododdílů odpovídajících jednotlivým úsekům experimentu (tzv. *sessions*, každá session tedy

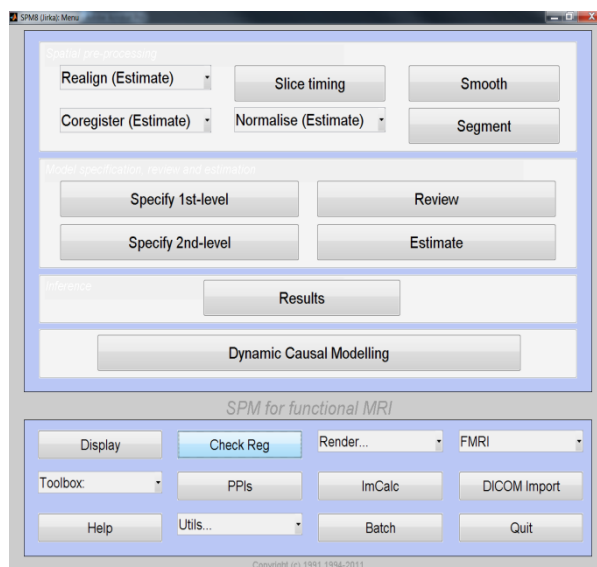
obsahuje 256 snímků). Akviziční parametry funkčních snímků jsou 64×64 bodů s velikostí voxelu přibližně $3,44 \times 3,44 \times 7$ mm [19]. Počet řezů je 17 a akviziční perioda 1,66 s.

- Časování – matice, ve které jsou uloženy informace o časové poloze jednotlivých podnětů. Každá buňka matice obsahuje údaje odpovídající okamžikům stimulace pro daný typ stimulu v konkrétní session. Matice byla vytvořena extrakcí dat z textového souboru, který je součástí složky dat pro každý subjekt pomocí skriptu v programovém prostředí MATLAB. Tento skript byl pro potřeby další analýzy, především modelů s pokročilou kategorizací, upraven k vytváření buňkových polí obsahujících informace o typu předchozího vzácného podnětu a údajů pro parametrickou modulaci.

Úkolem předzpracování je obecně příprava naměřených dat pro zpracování a analýzu. Jedná se především o odstranění nežádoucích vlivů a artefaktů, které by mohly později komplikovat analýzu či jednoznačnost interpretace výsledků. V případě fMRI experimentu je předmětem předzpracování především přerovnání funkčních snímků a jejich registrace se snímky anatomickými.

V následujících podkapitolách, jejichž souslednost a názvy odpovídají krokům předzpracování dat v toolboxu SPM8, jsou detailněji popsány jednotlivé bloky.

Po spuštění toolboxu SPM8 se zobrazí okno s možností výběru typu zpracovávaných dat (v tomto případě volba fMRI). V menu programu, které je rozděleno na několik sekcí odpovídajících jednotlivým částem zpracování a analýzy dat, jsou nástroje pro předzpracování snímků v části označené *Spatial pre-processing*, tedy prostorové předzpracování. Základní menu programu SPM8 je znázorněno na obrázku 4.



Obrázek 5: Základní menu programu SPM8 pro analýzu fMRI dat.

5.2 Korekce pohybu

Přerovnání snímků (*Realign*) je prvním krokem předzpracování dat. Jeho primárním cílem je odstranění pohybových artefaktů vzniklých během snímání [20]. V podstatě se jedná o proces, kdy je vybrán referenční snímek a ostatní snímky jsou vhodnými transformacemi, rotací a translací s tímto snímkem zarovnány. Informace o transformacích jednotlivých snímků jsou poté uloženy do textového souboru.

Výběrem možnosti *Realign & Unwarp* v sekci *Spatial pre-processing* se otevře okno, kde je prováděno nastavení parametrů a výběr dat. V tomto konkrétním případě zpracovávaných dat jsou snímky rozděleny do čtyř tzv. *sessions* a toto rozdělení je respektováno i při zarovnávání snímků. V nastavení položky „Data“ tedy definujeme 4 *sessions* a přiřadíme do nich odpovídající funkční snímky. Ostatní nastavení jsou ponechána na výchozí hodnotě. Poté provedeme uložení nastavení a spustíme.

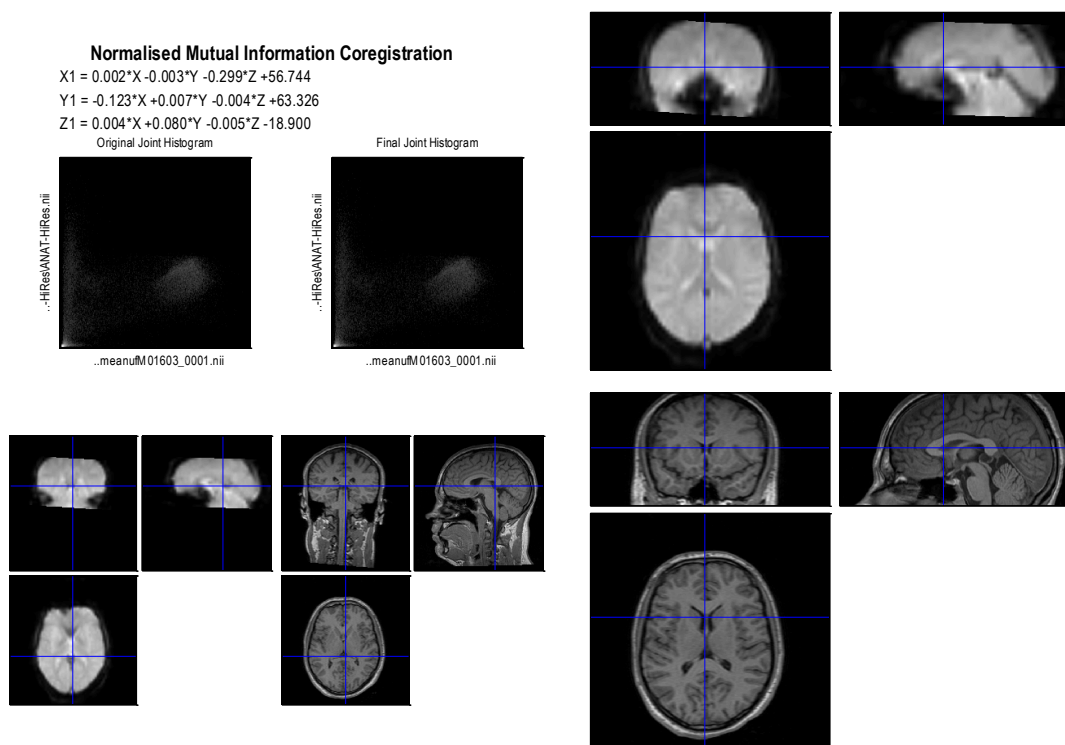
Výstupem jsou již zarovnané snímky, které jsou připojeny ke snímkům v odpovídajících *sessions*, ovšem odlišené předponou „u“. Rovněž je vytvořen snímek, který je průměrem jednotlivých zarovnaných snímků. Tento snímek má předponu „meanu“ a je základem pro další krok předzpracování.

5.3 Registrace snímků

Registrace snímků je část předzpracování, kde dochází k propojení snímků anatomických a snímků získaných během funkčního vyšetření. Registrace probíhá mezi referenčním snímkem, který byl v předcházejícím kroku vytvořen jako průměr funkčních snímků a zdrojovým anatomickým snímkem. Se zdrojovým snímkem se poté pohybuje tak, aby bylo dosaženo co možná nejlepší shody se snímkem referenčním.

Pro provedení registrace je v menu volba *Coregister: Estimate*. Po otevření dialogového okna zvolíme referenční snímek (*Reference Image*). Tento je uložen v první *session* a je opatřen příslušnou předponou. Dalším krokem je volba zdrojového snímku (*Source Image*). Zde vybereme snímek uložený ve složce se strukturními snímky. Provedeme uložení nastavení a spustíme.

Po dokončení registrace dojde k zobrazení originálního a konečného histogramu. Dále se zobrazí funkční a anatomický snímek (viz obrázek 5). Snímky jsou rovněž opatřeny kurzorovým křížem, s jehož pomocí lze vizuálně hodnotit úspěšnost registrace. Pro vizuální hodnocení úspěšnosti registrace je ovšem vhodnější použít možnosti *Check Reg*, která je součástí SPM toolboxu. Vybereme opět snímky použité při registraci a spustíme. Výsledek je poněkud přehlednější a míru úspěšnosti lze hodnotit porovnáváním oblastí v mozku s dobře viditelným ohraničením (viz obrázek 5).



Obrázek 6: Vlevo - výsledek registrace snímků, vpravo - nástroj Check Reg pro kontrolu registrace funkčních snímků (nahore) a anatomických snímků s vysokým rozlišením (dole).

5.4 Normalizace snímků

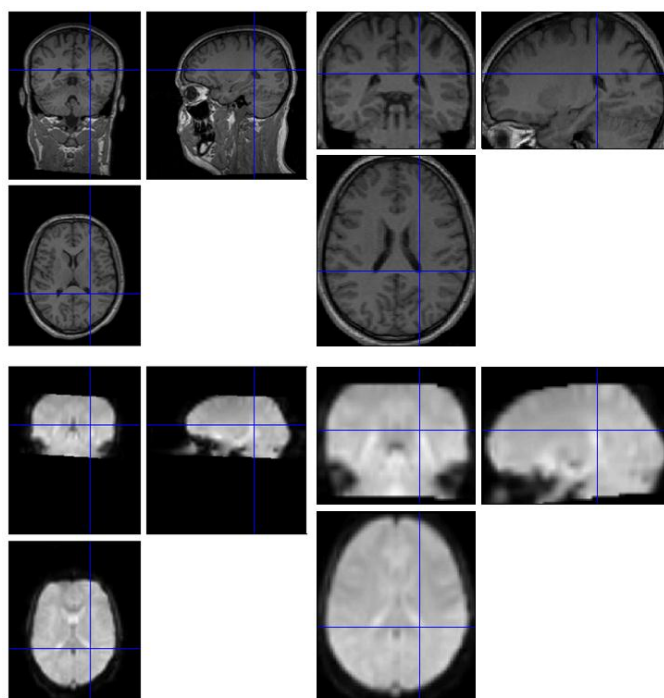
Při prostorové normalizaci dochází k transformaci snímků do standardního stereotaktického prostoru [4]. Účelem této transformace je odstranění individuálních morfologických odlišností ve velikosti a tvaru mozku mezi jednotlivými vyšetřovanými osobami tak, aby stejné zobrazované struktury ležely na stejných souřadnicích standardizovaného (Talairachova) prostoru. Po prostorové normalizaci je tedy možné srovnání výsledků experimentu mezi více jedinci nebo s anatomickým atlasem, což je nezbytné zejména při statistickém vyhodnocování výsledků experimentu. Kromě transformací používaných již během zarovnání snímků, tedy translace a rotace, se u normalizace uplatňuje zvětšení, zmenšení a rovněž nelineární transformace pro korekci „deformací“ způsobených odlišnostmi tvaru jednotlivých částí mozku v populaci.

Během zpracování dat v SPM je prováděna zvlášť normalizace funkčních a anatomických. Zřejmá je i potřeba normalizace anatomických snímků pro následnou kontrolu registrace s normalizovanými funkčními snímky. Po prostorové normalizaci dochází k převzorkování původních snímků. Velikosti voxelů jsou při akvizici $0,48 \times 0,48 \times 1,1$ mm pro anatomické snímky ve vysokém rozlišení, respektive $3,44 \times 3,44 \times 7$ mm u funkčních snímků. Po normalizaci jsou voxely izotropní (stejná velikost ve všech směrech). Velikost voxelu je u anatomických snímků $1 \times 1 \times 1$ mm, u funkčních $3 \times 3 \times 3$ mm.

Pro normalizaci anatomických snímků je v sekci předzpracování zvolena možnost *Normalise (Estimate & Write)*. Jako zdrojový obraz je zvolen snímek s vysokým rozlišením a jako vzorový obraz (*Template Image*) je volena referenční mozková šablona, která je umístěna přímo v adresáři SPM. Pro anatomické snímky je nastavena velikost voxelu na 1mm ve všech směrech. Po spuštění program vytvoří normalizovaný anatomický snímek (viz obrázek 3).

Normalizace funkčních snímků probíhá odlišným způsobem. Volbou položky *Normalise (Write)* se otevře dialogové okno, kde vložíme do položky *Parameter File* soubor obsahující parametry prostorové normalizace vytvořený v předchozím kroku. Do položky *Images to Write* poté vložíme funkční snímky, které již byly předzpracovány korekcí pohybu a rovněž snímek průměrný (celkem tedy 1025 snímků, 1024 funkčních s předponou „u“ a snímek průměrný s předponou „meanu“). Posledním krokem je nastavení velikosti voxelu, která je pro funkční snímky volena 3mm ve všech směrech.

Prostorově normalizovaným snímkům je v obou případech přidána předpona „w“. Výsledky normalizace a porovnání s původními snímky jsou patrné na obrázku 6.



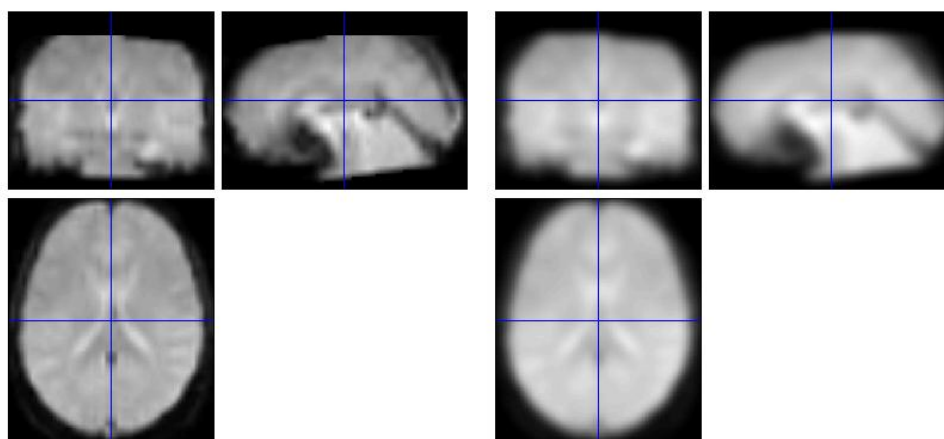
**Obrázek 7: Ukázka původních (vlevo) a normalizovaných snímků (vpravo).
Anatomické (nahore) a funkční snímky (dole).**

Normalizace snímků se nepoužívá při diagnostických aplikacích vyšetření pomocí funkční magnetické rezonance. Zde je zřejmé, že účelem vyšetření je pokud možno co nejpresněji lokalizovat motorická nebo smyslová centra v mozku, například pro plánování chirurgické intervence.

5.5 Vyhlažování

Poslední částí předzpracování snímků je jejich prostorové vyhlazení. Principem vyhlazování je konvoluce obrazového obsahu nejčastěji s Gaussovým filtrem. Pro prostorové vyhlazování je v SPM toolboxu nástroj *Smooth*, po jehož zvolení se zobrazí dialogové okno pro nastavení vyhlazování. Prvním krokem je vložení snímků, které je třeba vyhladit. V tomto případě vkládáme funkční snímky, které již byly předzpracovány odstraněním pohybových artefaktů a prostorovou normalizací (předpona „wu“). Tyto snímky ze všech čtyř session vložíme do pole *Images to Smooth*. Dále je důležité nastavit parametr FWHM (*Full Width at Half Maximum*, tedy šířka v polovině maxima) Gaussova filtračního jádra, který nastavíme na 8mm v každém směru. Po spuštění program provede prostorové vyhlazení funkčních snímků, kterým je připojena předpona „s“. Výsledek prostorového vyhlazení snímků je patrný na obrázku 7.

Při prostorovém vyhlazování je třeba najít vhodný kompromis tak, aby byly odstraněny nežádoucí artefakty, ale zároveň nedošlo ke ztrátě důležité informace vlivem potlačení vyšších prostorových frekvencí.



Obrázek 8: Porovnání původního (vlevo) a prostorově vyhlazeného snímku (vpravo).

6 Statistická analýza

6.1 Tvorba modelu

Dalším krokem po předzpracování snímků je specifikace modelu. Na rozdíl od předchozích kroků, o kterých lze obecně říci, že jsou většinou společné pro různé experimentální modely, je návrh modelu a odhad parametrů pro statistickou analýzu závislý na typu experimentu a sledované hypotézy. Pro detekci aktivovaných oblastí se většinou používá modelu, který vyhodnocuje naměřená data pro každý voxel zvlášť. Jedná se o tzv. voxel-by-voxel přístup.

Nejjednodušší metodou pro získání výsledků z fMRI vyšetření je prostá subtrakce. Při použití této metody jsou průměrovány odezvy na stejný typ stimulu a tyto průměry jsou poté

od sebe odečteny. Podstatnou nevýhodou tohoto přístupu je vysoká citlivost na pohybové artefakty [3]. Pro zlepšení statistické síly experimentu je v tomto případě používán Studentův t-test, kdy je rozdíl mezi průměrnými signály navíc vážen směrodatnou odchylkou.

Vylepšení lze dosáhnout použitím metod umožňujících modelovat hemodynamickou odpověď, tedy určitým způsobem předpokládat tvar signálu. Velmi používanou metodou je tzv. obecný lineární model (viz dále).

6.2 Metody statistické analýzy fMRI dat

6.2.1 Obecný lineární model

Vzhledem k tomu, že je znám tvar měřeného signálu (HRF křivka), je vhodné použít pro statistickou analýzu metodu, která umožňuje jistý tvar křivky předpokládat (například korelační a regresní analýza). V rámci této práce je pro statistickou analýzu použito tzv. obecný lineární model (GLM, *General Linear Model*). Obecný lineární model lze matematicky popsat následující rovnicí (4) [21] v maticovém tvaru jako:

$$Y = X \cdot \beta + \varepsilon, \quad (4)$$

kde vektor Y představuje pozorovaný průběh signálu, X je matice návrhu (Design Matrix) a β označuje vektor parametrů popisujících podíl částí matice návrhu na měřeném signálu Y . Tento regresor představuje očekávaný průběh BOLD signálu jako odezvu na experimentální stimulaci [22]. Odhad parametrů je prováděn takovým způsobem, aby byl minimalizován chybový vektor (ε) [21], tedy aby navržený model $X\beta$ co nejlépe korespondoval s pozorovaným průběhem signálu Y .

6.2.2 Výpočet t-statistiky

Na základě odhadnutého obecného lineárního modelu je pomocí testování nulové hypotézy (nedochází k uplatnění vlivu regresoru β) vytvořena statistická parametrická mapa. Nulovou hypotézu lze popsat pomocí rovnice 5[22].

$$H_0: c^T \hat{\beta} = 0, \quad (5)$$

kde $c^T \hat{\beta}$ představuje kontrast odhadnutých vah a vektor c koeficienty lineární kombinace prvků vektoru β [22].

K testování alternativní hypotézy (hypotézy zamítající hypotézu nulovou) je proveden výpočet t-statistiky a pro každý voxel je rozhodnuto o jeho aktivaci, na základě

zamítnutí/potvrzení alternativní hypotézy na zvolené hladině významnosti. Hladina významnosti (α) udává pravděpodobnost výskytu chyby I. Druhu, tedy zamítnutí nulové hypotézy, ačkoli je platná [23]. Převod hladiny významnosti do pravděpodobnostní škály potom představuje pravděpodobnost výskytu falešně pozitivních detekcí[24]. V případě použití více bazových funkcí je testování prováděno pomocí analýzy rozptylu a testujeme nulovou hypotézu, že daný faktor neovlivňuje závisle proměnnou. Zde probíhá testování pomocí F-statistiky, která měří globální odchylku dat od nulové hypotézy [23]. F- statistiku lze obecně vyjádřit jako podíl rozptylu mezi průměry skupin a rozptylu mezi příslušníky jedné skupiny.

6.3 Specifikace modelu v SPM8

V toolboxu SPM8 je možná tvorba statistických modelů ve dvou úrovních. První stupeň je určen pro tvorbu modelů pro jednotlivé subjekty. V druhém stupni je prováděna statistická analýza na skupinové úrovni, jejímž úkolem je zejména potlačení individuálních odlišností a artefaktů za účelem zvýšení statistické síly experimentu (viz kapitola 6).

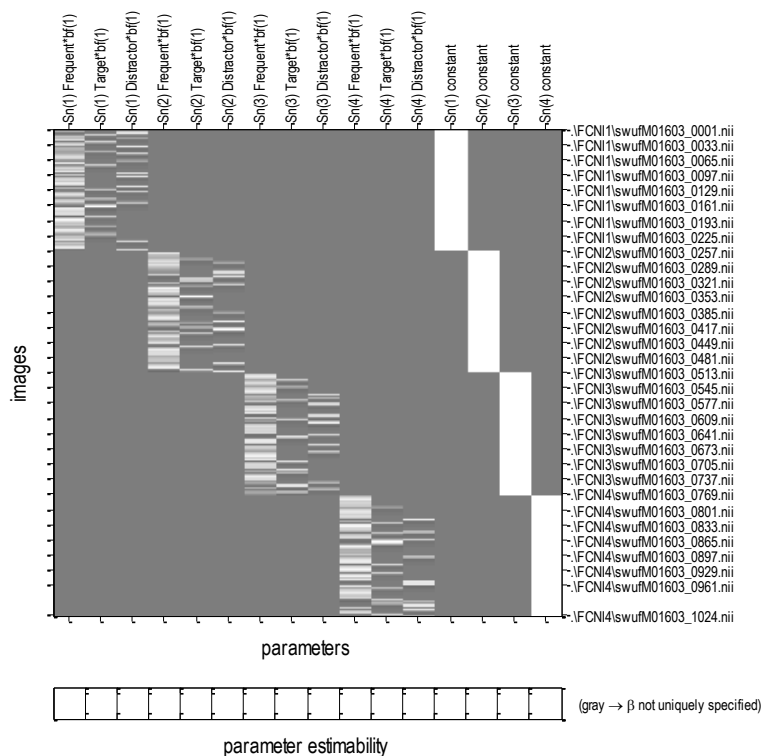
Pro tvorbu modelu první úrovně slouží nástroj označený jako *Specify 1st-level*. Volbou této možnosti dojde k zobrazení okna, ve kterém definujeme následující kroky specifikace modelu:

- *Directory* – položka slouží pro definování cesty k souboru, kde budou uloženy výsledky analýzy.
- *Timing parameters* – zde provádíme nastavení základních parametrů pro tvorbu modelu, tedy výběr jednotek pro návrh modelu (skeny nebo sekundy) a interval mezi jednotlivými skeny (v tomto případě 1,66s).
- *Data & Design* – v této části je nutné detailně nastavit většinu atributů experimentálního modelu. V případě těchto konkrétních dat postupně vytvoříme čtyři *sessions*, pro každou definujeme cestu k odpovídajícím předzpracovaným funkčním snímkům a specifikujeme zde rovněž jednotlivé typy podnětů. Každý typ podnětu (v SPM8 jsou zadávány do pole *Conditions*) je charakterizován názvem (*Frequent*, *Target* a *Distractor*) a časovým údajem popisujícím výskyt daného typu podnětu v rámci definované session. Pro nastavení časových údajů je třeba v programu MATLAB definovat cestu k adresáři, kde jsou tato data uložena a následně vybrat odpovídající vektor okamžiků odpovídající výskytu konkrétních podnětů během dané session. V případě modelů s pokročilou kategorizací (viz kapitola 8) se liší typy zadávaných podnětů a pro každou *Condition* je zavedena parametrická modulace dle daného typu modelu (pole *Parametric modulations*).
- *Basis Functions* – výběr bazové funkce pro vyjádření křivky odpovídající BOLD signálu. V rámci této práce byly použity 4 typy bazových funkcí (kanonická HRF,

kanonická HRF s časovou a disperzní derivací, sada filtrů typu FIR (*Finite Impulse Response*), filtry s konečnou impulzní charakteristikou) a hemodynamicky vážený FIR. O jednotlivých typech bazových funkcí je podrobněji pojednáno v kapitole 9.

Po spuštění program vytvoří matici návrhu tzv. *Design Matrix* (viz obrázek 8). *Design Matrix* je základem pro vytvoření výsledné statistické parametrické mapy mozku. Jedná se o matici, kde jednotlivé řádky reprezentují zpracovávané funkční snímky a sloupce typ stimulu doplněné případně o další regresory. Matice návrhu je rozdělena na čtyři úseky, které odpovídají jednotlivým *sessions*. Výsledek specifikace modelu je ukládán do souboru *SPM.mat* a je základem pro další krok zpracování, tedy odhad parametrů obecného lineárního modelu. Při použití kanonické HRF bez derivací, jako bazové funkce, odpovídá jeden sloupec jednomu typu stimulace pro jednu session v pořadí definovaném při specifikaci modelu. Pokud je použito více bazových funkcí (kanonická HRF s derivacemi nebo FIR filtr vyššího řádu), což je výhodné zejména pro zachycení různých tvarů křivky hemodynamické odezvy, případně změn časových proporcí, potom samozřejmě narůstá i počet regresorů (sloupců design matrix). Při použití například kanonické HRF s časovou a disperzní derivací je pro každou session definováno devět sloupců (vždy tři sousední pro jeden typ podnětu, z nichž každý pro jednu bazovou funkci – HRF, časová derivace, disperzní derivace).

Statistical analysis: Design



Design description...

Basis functions : hrf
 Number of sessions : 4
 Trials per session : 3 3 3 3
 Interscan interval : 1.66 (s)
 High pass Filter : Cutoff: 128 (s)
 Global calculation : mean voxel value
 Grand mean scaling : session specific
 Global normalisation : None

Obrázek 9: Matice návrhu pro modelovaný oddball experiment. Jednotlivé sessions jsou řazeny diagonálně za sebou tak, že každý řádek matice odpovídá jednomu z 1024 skenů. Každá ze čtyř session obsahuje sloupce pro jednotlivé regresory – časté, terčové a rušivé podněty.

6.4 Odhad parametrů

Aby bylo možné provést vyhodnocení fMRI experimentu, je nutno provést odhad parametrů obecného lineárního modelu. V programu SPM8 se provádí odhad parametrů výběrem možnosti *Estimate*. Po otevření dialogového okna provádíme nastavení cesty k souboru *SPM.mat*, který byl vytvořen v předchozím kroku. Dále zde provádíme volbu metody, pomocí níž má být odhad parametrů proveden. V nabídce programu je volena metoda, označená jako *Classical*, která odhaduje parametry pomocí metody restringované maximální věrohodnosti (ReML, *Restricted Maximum Likelihood*). Tato technika byla vyvinuta právě pro odhad neznámých komponent lineárních modelů, které nemají explicitní vztah k pozorovaným parametrům [25]. Při použití metody ReML jsou data modelu nahrazena lineárními funkcemi,

pro které je iterativní metodou hledáno optimum (v tomto případě minimální chybový vektor) pro maximalizaci věrohodnosti modelu [26].

6.5 Výsledky

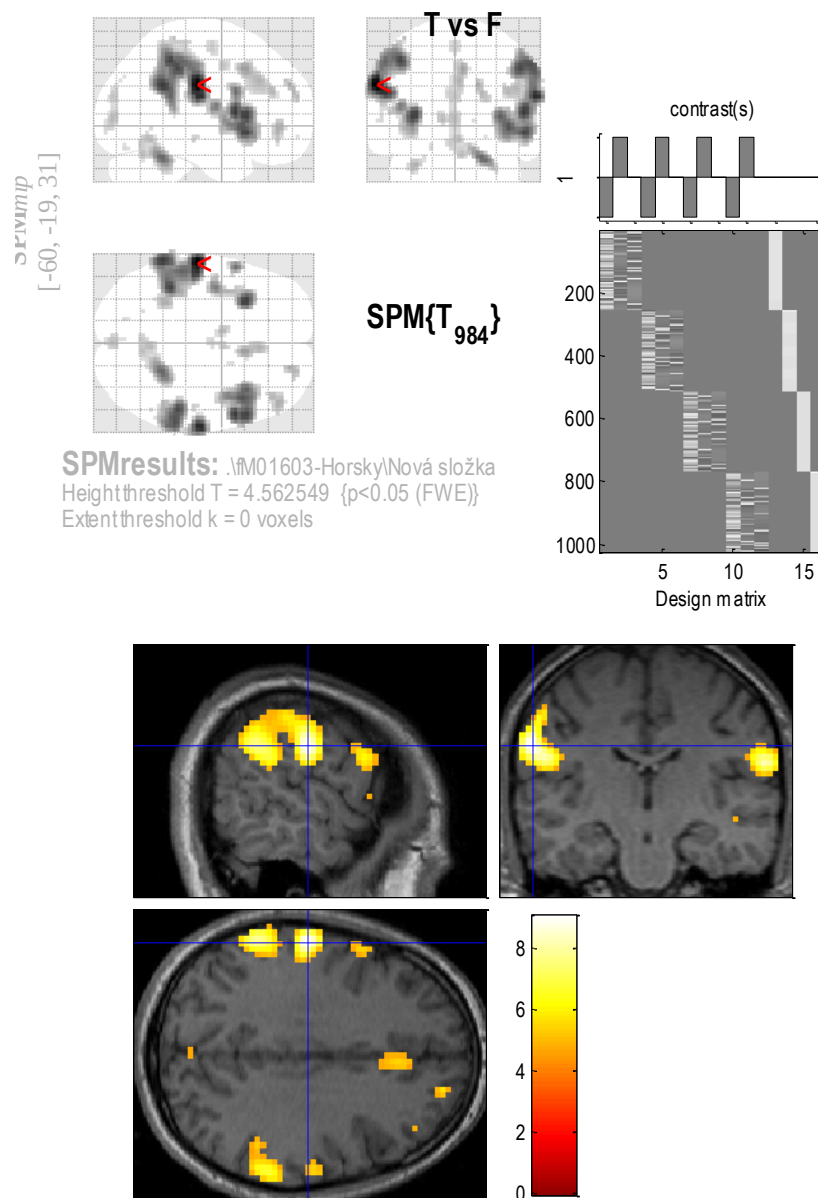
Výsledkem analýzy fMRI experimentu je tzv. Statistická parametrická mapa, která v každém bodě obsahuje hodnoty statistiky. Následně provádíme prahování této mapy, tedy rozhodujeme o statistické významnosti hodnoty v každém bodu. Po provedení prahování statistické parametrické mapy je možné zobrazení aktivovaných oblastí například na anatomické snímky nebo na tzv. skleněný mozek. V rámci práce byl použit práh bez korekce s pravděpodobností $p < 0,001$ i práh s FWE korekcí (*Family Wise Error*), kdy je kontrolována pravděpodobnost výskytu falešně pozitivních výsledků v celém mozku. Práh s FWE korekcí byl nastaven na hodnotu pravděpodobnosti $p < 0,05$.

Nutnost přísnějšího nastavení hladiny významnosti (obvykle 0,01-0,05 bez korekce) je dána způsobem statistické analýzy. Pomocí tzv. voxel-by-voxel přístupu je prováděno nezávislé testování pro každý voxel, čímž značně narůstá pravděpodobnost výskytu falešně pozitivních detekcí.

V programu SPM8 je před zobrazením aktivovaných oblastí nutno nastavit kontrast, který bude použit pro výběr aktivovaných oblastí. Po otevření položky *Results* provedeme výběr příslušného datového souboru *SPM.mat* a následně dojde k otevření dialogového okna, které umožňuje nastavení kontrastů. Pro definování nového kontrastu zadáme jeho jméno (například „T vs F“, pokud testujeme rozdíl v oblastech aktivovaných při reakci na terčový a frekventní podnět). Dále provádíme výběr ze dvou typů kontrastu. T-kontrast testuje jednostrannou hypotézu (tedy například odpověď na terčový je větší než na častý podnět). F-kontrast provádí testování oboustranné a umožňuje testovat souběžně množinu hypotéz (sadu dílčích kontrastů) na možnost projevu kteréhokoliv z testovaných efektů.

Dalším krokem je nastavení vektoru vah pro kontrasty. Váhy nabývají pro praktické použití hodnot v intervalu $<-1, 1>$ pro t-kontrast i F-kontrast. Pořadí hodnot ve vektoru poté koresponduje s pořadím sloupců v matici návrhu. Pro matici návrhů (viz obrázek 8) pro oddball experiment při použití jedné bazové funkce, kanonické HRF, tedy bude vektor obsahovat 12 hodnot, 3 pro každou session. Například pro zobrazení míst, kde se uplatňuje aktivace při terčových a nikoli častých podnětech, bude mít vektor tvar: $\{-1 \ 1 \ 0 \ -1 \ 1 \ 0 \ -1 \ 1 \ 0 \ -1 \ 1 \ 0\}$.

Po nastavení kontrastů pro jevy, které chceme sledovat, provádíme nastavení hladin statistické významnosti a dalších možností. Hladina významnosti je nastavena 0,05 FWE. Výsledný obraz je průmětem aktivační mapy na skleněný mozek nebo na anatomické snímky ve třech ortogonálních rovinách (viz obrázek 9). Zobrazení na skleněný mozek se nazývá projekce maximální intenzity (MIP, *Maximum Intensity Projection*).



Obrázek 10: MIP a *Design Matrix* s použitými kontrasty. Průmět aktivační mapy na skleněný mozek, tzv. projekce maximální intenzity (nahore) a průmět na normalizované anatomické snímky (dole).

7 Analýza skupinových dat

Analýza skupinových dat, tedy analýza druhého stupně, je dalším krokem po vytvoření modelů na 1. úrovni pro jednotlivé subjekty. Jelikož výsledkem skupinové analýzy je v podstatě průnik jednotlivých aktivačních map, je před samotnou analýzou důležité ze zpracování vyloučit subjekty, u nichž se během vytváření modelu 1. stupně vyskytl problém ve zpracování, zejména pak registrace a normalizace. Dalším důvodem pro vyloučení subjektů může být přílišné omezení zájmových oblastí odlišným nastavením akvizčního okna

pro funkční snímání, což vede u skupinové analýzy k odstranění této oblasti i u ostatních vyšetřovaných subjektů.

Samotný proces vytváření skupinového modelu je v programu SPM8 velmi podobný způsobu, kterým probíhá specifikace modelu a statistická analýza na úrovni jednotlivců. Je opět složen ze tří základních částí, ve kterých se provádí individuální výběr zpracovávaných dat a metod pro analýzu. Jednotlivé části procesu vytváření skupinového modelu jsou podrobněji popsány v následujících kapitolách.

7.1 Specifikace skupinového modelu v SPM8

Pro tvorbu skupinového modelu slouží nástroj označený jako *Specify 2nd-level*. Volbou této možnosti dojde k zobrazení okna, ve kterém definujeme následující parametry:

- *Directory* – zde je definována cesta ke složce, kde bude následně vytvořen skupinový model
- *Design* – výběr statistické metody, pomocí níž má být testována hypotéza. V případě t-statistiky (t-kontrastu pro skupinový model) je volen jednovýběrový t-test, pro výpočet F-statistiky jednocestná ANOVA (akronym *ANalysis Of VAriance*, analýza rozptylu). Jednovýběrový t-test je v této práci použit u modelů s jednoduchými bázovými funkcemi, kterými jsou kanonická HRF, její samostatné derivace a hemodynamicky vážený FIR filtr. Při tvorbě modelů s využitím složitějších kombinací bázových funkcí a bank filtrů (kanonická HRF křivka s derivacemi a FIR filtry řádu 5 a 8) je pro výpočet F-statistiky použita jednocestná ANOVA.
- *Scans* – v případě použití jak jednovýběrového t-testu, tak ANOVY, jsou do skupinové analýzy vybírány obrázky t-kontrastů příslušného modelu, které jsou výsledkem modelů na úrovni jednotlivců. Pokud například na skupinové úrovni testujeme odlišnost v hemodynamické odpovědi na terčové podněty proti podnětům častým, je od každého subjektu vybrán právě ten obrázek, který odpovídá danému kontrastu (T-F) z analýzy prvního stupně (viz kapitola 5). V případě ANOVY je třeba vytvořit buňky, jejichž počet odpovídá celkovému počtu dílčích kontrastů modelů s více bázovými funkcemi. Následně jsou do těchto buněk vybírány obrázky příslušných dílčích t-kontrastů.

7.2 Odhad parametrů a výsledky

Po dokončení specifikace modelu a spuštění je programem SPM8 vytvořena matice návrhu. Data jsou uložena do adresáře, ke kterému byla definována cesta do souboru *SPM.mat*. Celý postup je zde analogický jako u analýzy dat na úrovni jednotlivců.

Pro provedení odhadu parametrů modelu je třeba vybrat soubor *SPM.mat* a následně spustit program. Metodika odhadu parametrů vytvořeného modelu je podrobněji popsána v kapitole 6.4. V případě analýzy skupinových dat je odhad prováděn stejným způsobem. Výsledné parametry modelu jsou opět uloženy do souboru *SPM.mat*.

Dalším krokem je tvorba kontrastů skupinového modelu. Provedení je obdobné, jako v případě analýzy jednotlivců, ovšem zde se značně zjednodušuje volba a zadávání kontrastů, jelikož tyto byly již vytvořeny analýzou prvního stupně a jejich obrázky jsou základem statistického vyhodnocení skupinového modelu. V případě vytváření t-kontrastu je do okna *Contrast Manager* zadána pouze „1“, případně doplněná o odpovídající počet nul při potřebě zobrazit některý dílčí kontrast složitějšího modelu. Pro vytváření F-kontrastů u modelů s využitím kombinace bazových funkcí je do pole zadána jednotková matice odpovídající velikosti.

Po dokončení tvorby kontrastů se otevře dialogové okno, kde je prováděn výběr maskování obrazů a možnosti pro nastavení hladiny významnosti, zahrnující volbu prahu a možnost korekce. Pro skupinovou analýzu dat je v této práci použita hladina významnosti $p < 0,001$ bez korekce, vzhledem k dostatečnému počtu subjektů pro zajištění statistické síly a robustnosti výsledků.

7.3 Vizualizace výsledků

Pro zobrazení výsledků analýzy skupinových dat je možné využít programu SPM8, podobně jako v případě analýzy dat jednotlivců. V rámci této práce je promítání aktivačních map prováděno především s využitím velmi účinného nástroje pro vizualizaci fMRI dat – *xjview*. Tento program je napsán v programovém prostředí MATLAB, je volně dostupný na stránkách <http://www.alivelearn.net/xjview8/> a je plně kompatibilní s programem SPM8.

Program rovněž umožňuje paralelní zobrazení MIP, průmětů na anatomické snímky, průměty na transversální řezy a nastavení hladin významnosti. Výhodou je rovněž možnost průmětu více aktivačních map na jeden obrázek. To umožňuje okamžité vizuální posouzení míry podobnosti a vztahů mezi kontrasty, což je vzhledem k charakteru práce velmi užitečné.

Jako vstup slouží pro nástroj *xjview* obrázky generované programem SPM8. Tyto kontrasty skupinového modelu mají název *spmT_xxxx.img* pro t- kontrasty, respektive *spmF_xxxx.img* pro F-kontrasty (xxxx zastupuje čtyřmístné číslo definující každý kontrast).

8 Pokročilá kategorizace stimulů

8.1 Základní kategorizace

Jak již bylo řečeno v úvodu, základní uspořádání oddball experimentu kategorizuje podněty na časté (F), terčové (T) a rušivé (D). V případě experimentu popisovaného v této práci – Visual oddball paradigma – jsou vyšetřovanému promítány na obrazovku podněty reprezentované písmeny abecedy. Pomocí statistické analýzy je potom možné mapovat aktivitu částí mozku, které se uplatňují při odezvě organismu na daný typ stimulace a sledovat rozdíly v reakci na jednotlivé typy podnětů, což je většinou hlavním úkolem experimentu.

Rozdělení podnětů na časté, terčové a rušivé bez použití doplňujících kritérií pro kategorizaci pak v zásadě umožňuje sledování tří základních hypotéz, kdy nastavením příslušných vektorů kontrastů pozorujeme rozdíly v reakci mezi častými a terčovými, častými a rušivými, respektive terčovými a rušivými podněty. Testování reakce na samostatné typy podnětů je prakticky možná u terčových a rušivých stimulů, nicméně z hlediska interpretace je tento přístup nevýhodný a používá se spíše jako pomocný kontrast pro maskování, při sledování složitějších hypotéz. V rámci této práce je reakce na terčové a rušivé podněty sledována za účelem porovnání výsledků s modelem, kde je využito pokročilé kategorizace stimulů a parametrické modulace – počtu častých podnětů a časového intervalu mezi podněty vzácnými.

8.2 Pokročilá kategorizace

Pokročilá kategorizace stimulů je jednou z klíčových náplní této práce. Tento typ třídění podnětů je v podstatě doplněním základní konstrukce oddball experimentu o paměťový prvek, tedy sledování vlivu typu předchozího podnětu při cerebrální odpovědi na aktuální podnět.

V rámci předcházejícího semestrálního projektu byly navrženy následující dva druhy pokročilé kategorizace a tím i souběžné hypotézy:

- Vliv typu podnětu, který se nachází bezprostředně před aktuálním vzácným podnětem. Příkladem může být rozdílná reakce na terčový podnět, jestliže předcházel podnět častý a terčový podnět po podnětu terčovém.
- Vliv počtu častých podnětů, respektive časového intervalu, mezi předcházejícím a aktuálním vzácným podnětem.

Účelem této podrobnější kategorizace oddball experimentu je snaha odhalit možné vazby mezi cerebrální odpovědí na podněty a typem předcházejícího vzácného podnětu, případně jeho vzdáleností. Podrobnější popis navržených přístupů je v následující kapitole.

8.3 Realizace modelu

Během zpracování a analýzy dat byly původní hypotézy sloučeny, jelikož počet a pseudonáhodné rozložení stimulů pro oddball experiment byly navrženy pro základní kategorizaci. To v praxi znamená, že design nezaručoval u každého subjektu a v každé *session* výskyt alespoň jedné situace, kdy aktuálnímu terčovému a rušivému podnětu bezprostředně předchází terčový i rušivý podnět. Tento fakt by velmi omezil skupinu subjektů, především vzhledem k první navržené kategorizaci.

Výsledkem je model, který sdružuje oba navržené přístupy pokročilé kategorizace. Tento model rozděluje podněty podle souslednosti vzácných stimulů (bez ohledu na počet častých podnětů a časový interval mezi nimi) následujícím způsobem:

- F – častý podnět.
- TT – terčový podnět, jemuž předchází podnět rovněž terčový.
- DT – terčový podnět s předchozím rušivým podnětem.
- TD – rušivý stimul, který následuje po terčovém.
- DD – rušivý stimul po rušivém.

Toto členění v zásadě odpovídá první navrhované kategorizaci. V modelu je dále zavedena tzv. parametrická modulace hemodynamické odezvy, kdy je každý vzácný podnět charakterizován v prvním případě počtem častých stimulů od předchozího vzácného podnětu (Model NOF – *Number Of Frequent stimuli*), v druhém časovým intervalem mezi vzácnými podněty (model TBR – *Time Between Rare stimuli*). Parametrické modulace tak dále přispívají k jemnější kategorizaci modelu pro každý typ sousedních vzácných stimulů, které jsou v obou modelech nazvány TTmod, DTmod, TDmod a DDmod, pro příslušné dvojice podnětů. V následující tabulce č. 1 jsou uvedeny jednotlivé typy kontrastů, které je možné v rámci modelu s pokročilou kategorizací realizovat, a korespondující kontrasty základního modelu.

Základní model	Modely NOF a TBR	Modulace
T	TT + DT	TTmod ± DTmod
	TT, DT, TT - DT	TTmod, DTmod
T - F	(TT + DT) - 2F	
	TT - F, DT - F	
D	DD + TD	DDmod ± TDmod
	DD, TD, TT - DT	TTmod, DTmod
D - F	(DD + TD) - 2F	
	DD - F, TD - F	

T - D	(TT + DT) - (DD + TD)	
	TT - DD, TT - TD	
	DT - DD, DT - TD	

Tabulka 1: Kontrasty pro pokročilou kategorizaci stimulů a korespondující kontrasty základního modelu. Tučně jsou zvýrazněny kontrasty pokročilé kategorizace, které odpovídají kontrastům základního modelu v prvním sloupci. Ve třetím sloupci jsou uvedeny možné kontrasty pro parametrickou modulaci.

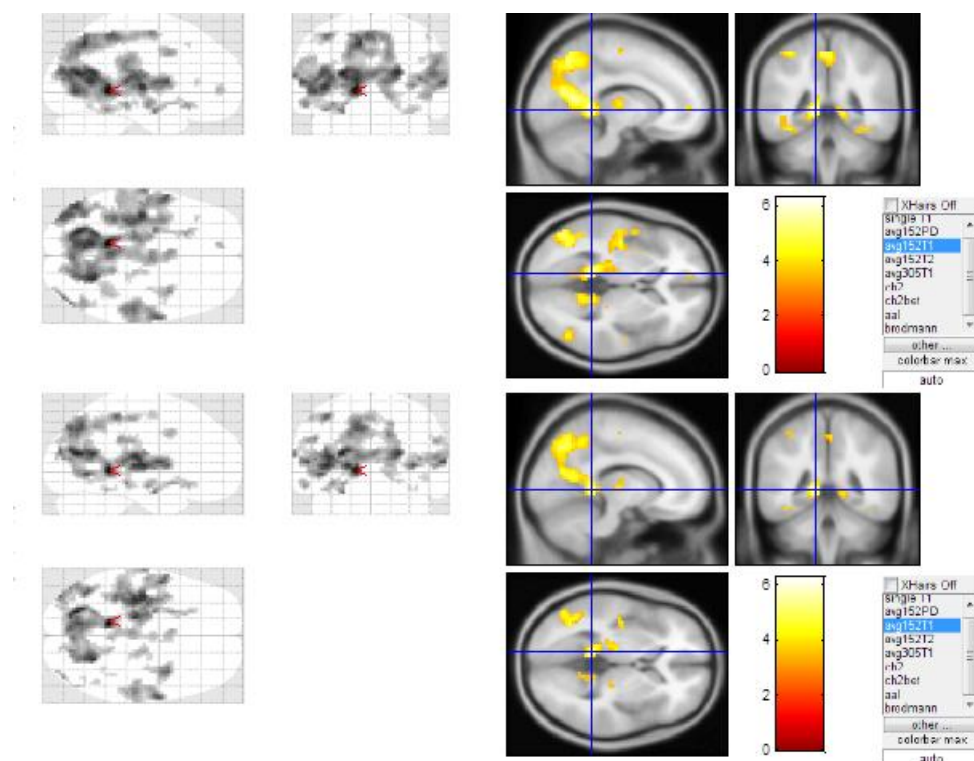
8.4 Srovnání modelů

8.4.1 Porovnání modulace u pokročilých modelů

Prvním bodem hodnocení pokročilé kategorizace bylo porovnání modelů NOF a TBR za účelem zjištění míry jejich podobnosti a na druhou stranu situací, kdy jsou získané výsledky odlišné. Toto hodnocení bylo provedeno vizuálně i matematicky výpočtem shodných a odlišných aktivovaných voxelů.

Na obrázku 10 je znázorněn ilustrativní příklad porovnání modelů, kde jsou patrné nadprahové oblasti pro model NOF (nahore) a model TBR (dole). Jako bazová funkce je použita kanonická HRF křivka. Jedná se o MIP obrázky (vlevo) a průměty aktivačních map na „průměrné“ T1-vážené snímky (vpravo) u skupinových modelů pro kontrasty reprezentující terčové podněty následující po terčových s parametrickou modulací (TTmod).

Tabulka č. 2 udává počet aktivovaných voxelů pro jednotlivé parametrické modulace (TTmod, DTmod, TDmod a DDmod), které jsou: společných pro oba modely, počet voxelů, kde se modely liší, celkový počet aktivovaných voxelů pro každý model a maximální hodnotu t-statistiky.



Obrázek 11: MIP (vlevo) a průmět aktivační mapy na T1-vážený průměrný snímek s použitým kontrastem TTmod, pro modely NOF (nahore) a TBR (dole) Barevná škála slouží k přibližnému určení hodnoty t-statistiky v dané oblasti. Hladina významnosti nastavena na $p < 0.001$ nekorigovaně. Modrý kříž vyznačuje globální maximum.

Porovnání aktivačních map obou modelů je provedeno detailněji v příloze P-1, kde jsou obě aktivační mapy promítány na transversální řezy T1-vážených anatomických snímků se vzdáleností 4mm a je tedy možné komplexněji posoudit vizuálně podobnost/odlišnost obou modelů.

TTmod	Model		DTmod	Model	
nadprahové voxely (pro $p < 0.001$ unc.)	NOF	TBR	nadprahové voxely (pro $p < 0.001$ unc.)	NOF	TBR
Společné	2411		Společné	1215	
Odlišné	1855	283	Odlišné	526	438
Celkem	4266	2694	Celkem	1741	1653
Hodnota t-statistiky	6,273741	6,270648	Hodnota t-statistiky	5,515146	5,421143

TDmod	Model		DDmod	Model	
nadprahové voxely (pro $p < 0.001$ unc.)	NOF	TBR	nadprahové voxely (pro $p < 0.001$ unc.)	NOF	TBR
Společné	2746		Společné	0	
Odlišné	212	906	Odlišné	0	0
Celkem	2958	3652	Celkem	0	0
Hodnota t-statistiky	6,043041	5,972476	Hodnota t-statistiky	0	0

Tabulka 2: Porovnání modelů NOF a TBR s kontrasty s parametrickou modulací z hlediska počtu aktivovaných voxelů, které jsou pro oba modely společné, specifické pro každý model, celkový počet voxelů pro jednotlivé modely a maximální hodnota t-statistiky.

Ačkoli se od sebe modely NOF a TBR do jisté míry liší v počtu nadprahových voxelů, lze obecně říci, že jejich aktivační mapy jsou si velmi podobné. Tuto podobnost si lze vysvětlit úzkou korelací mezi počtem častých podnětů a časovým intervalem mezi vzácnými podněty, jejíž příčinou je víceméně rovnoměrný rozestup jednotlivých stimulů (4 až 6 sekund). Ze statistických údajů uvedených v tabulce č. 2 lze vypožorovat rozdílné reakce pro jednotlivé dvojice sousledných vzácných podnětů. Dle očekávání se vzdálenost mezi vzácnými podněty nejsilněji projevuje při reakci na dva sousedící terčové podněty. Naproti tomu nebyla zaznamenána nadprahová aktivita pro situaci, kdy po sobě následují dva stimuly rušivého typu. Tento jev je patrně způsoben povahou rušivých podnětů, které pro vyšetřovaného nejsou relevantní. Jinými slovy vyšetřovaný subjekt nemá za úkol se primárně na tento typ stimulů zaměřit, tudíž u něj nedochází k očekávání dalšího rušivého podnětu.

Z výsledků experimentu se zavedenou parametrickou modulací lze vyvodit především zvyšování intenzity hemodynamické odpovědi se zvyšující se vzdáleností mezi vzácnými podněty a dále také absenci nadprahové aktivace u dvojice následujících rušivých stimulů. Tyto výsledky skupinové analýzy do určité míry korespondují s výsledky práce popsané v článku [27], ovšem je třeba podotknout, že zde je rozvržení experimentu a analyzovaných vztahů mezi podněty poněkud odlišné.

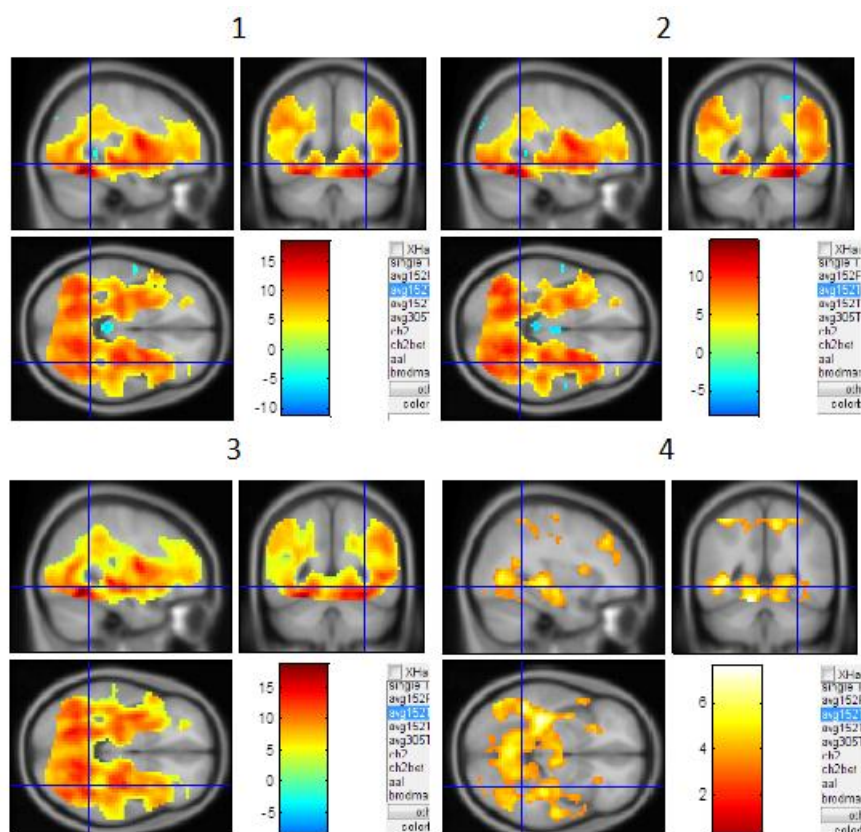
Na základě výsledků analýzy obou modelů i jejich výše popsané podobnosti, byl pro další analýzu dat a porovnávání vybrán pouze jeden z této dvojice modelů – model NOF, který lépe reflektuje původní rozvržení pokročilé kategorizace a sledované hypotézy. Vzhledem k faktu, že se modely liší pouze v typu modulace, je ze zřejmých důvodů zbytečné modely dále paralelně porovnávat v ostatních kontrastech a se základním modelem, kde se kontrasty s parametrickou modulací neuplatňují.

8.4.2 Analýza hemodynamické odpovědi na vzácné podněty

Samostatná analýza vzácných podnětů je v tomto případě opodstatněna snahou zjistit, zda existují rozdíly v hemodynamické odpovědi pro terčové podněty, jimž předcházela podnět rušivý nebo terčový a stejně tak pro rušivé stimuly následující po vzácném podnětu jednoho či druhého typu. Toto porovnání je prováděno proti kontrastu odpovídajícího vzácného podnětu základní kategorizace, za účelem určení příspěvků jednotlivých kontrastů pokročilé kategorizace. Zde je zřejmé, že součtem dvojic kontrastů pro daný typ aktuálního stimulu obdržíme aktivační mapy velmi podobnou mapě s použitím základní kategorizace.

Prvním bodem je posouzení odlišnosti aktivačních map pro terčové kontrasty základního modelu a terčové kontrasty s příslušným typem předchozího vzácného podnětu u modelu s pokročilou kategorizací. Na obrázku 12 jsou patrné aktivační mapy pro jednotlivé typy podnětů: Terčové stimuly pro základní kategorizaci – T (1), terčové stimuly následující po terčových – TT (2), terčové stimuly po rušivých – DT (3) a subtrakce kontrastů pro pokročilou kategorizaci – TT-DT (4). Jako bazové funkce je použito kanonické HRF křivky a hladina významnosti je nastavena na $p < 0,001$ nekorigovaně.

V následující tabulce č. 3 je provedeno statistické porovnání rovněž pro rušivé stimuly analogickým postupem jako v případě parametrické modulační. Pro dílčí kontrasty představující možné souslednosti vzácných podnětů, terčové TT a DT a rušivé TD a DD, je zde vyjádřen počet nadprahových voxelů společných pro obě aktivační mapy, dále počet voxelů lišících se v obou kontrastech, celkový počet nadprahových voxelů pro jednotlivé kontrasty a maximální hodnota t-statistiky. Aktivační mapy pro terčové a rušivé stimuly jsou součástí přílohy P1.



Obrázek 12: Zobrazení aktivačních map pro terčové stimuly základního a korespondující kontrasty pokročilého modelu na průměrné T1-vážené snímky. 1 – aktivační mapa pro terčové stimuly, dále aktivační mapy pro terčové stimuly následující po terčových (2) a rušivých podnětech (3). 4 – rozdíl předchozích dvou kontrastů pro pokročilou kategorizaci – DT-TT (3-2). Barevná škála na dílčích obrázcích odpovídá přibližným hodnotám t-statistiky v daném voxelu

nadprahové voxely (pro $p < 0.001$ unc.)	Kontrasty			
	Terčové podněty		Rušivé podněty	
	TT	DT	TD	DD
Společné	18138		6757	
Odlišné	50	7908	271	4709
Celkem	18188	26046	7028	11466
Hodnota t-statistiky	14,63696	18,70308	14,0518	16,14519

Tabulka 3: Statistické porovnání dílčích kontrastů pro sousledné vzácné stimuly z hlediska společných nadprahových voxelů, odlišných voxelů, celkového počtu aktivovaných voxelů a hodnoty t-statistiky. První pár srovnávaných kontrastů reprezentuje terčové podněty, které následují po terčových (TT) a terčové po rušivých (DT). Totéž srovnání je provedeno pro rušivé podněty následující po terčových (TD) s rušivými podněty po rušivých (DD).

Z obrázku 12 je patrné, že existují odlišnosti v cerebrální odpovědi mezi terčovými podněty po terčových a terčovými, které následují po rušivých. To je názorněji ukázáno na podobrázku č. 4, kde je znázorněn rozdíl mezi těmito dvojicemi stimulů. Z tabulky č. 3

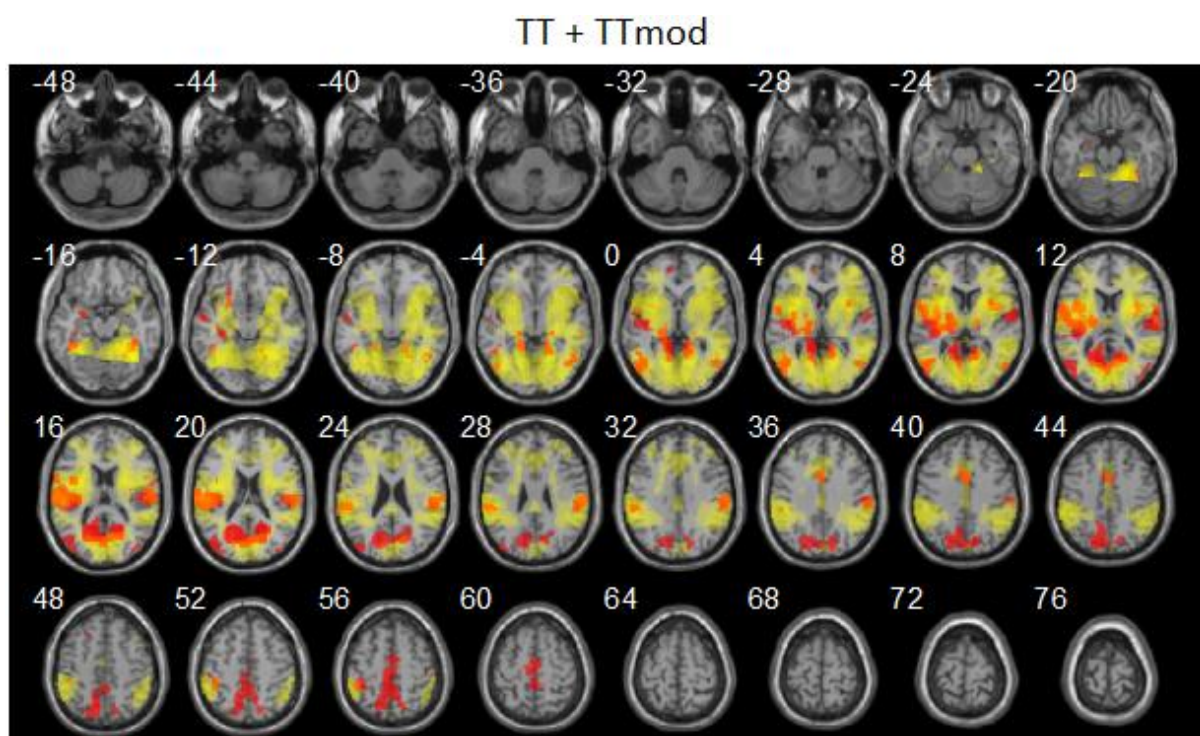
vyplývá silnější aktivace pro terčové stimuly následující po terčových a v případě rušivých podnětů se více projeví ty, které následují po rušivých.

To je poměrně zajímavý fakt, vzhledem k projevům parametrické modulace, kde je, ve vztahu k počtu častých podnětů mezi vzácnými, naopak cerebrální aktivita markantnější u terčových podnětů po terčových a rušivých stimulů po terčových (viz tabulka 2, respektive obrázky 13-15).

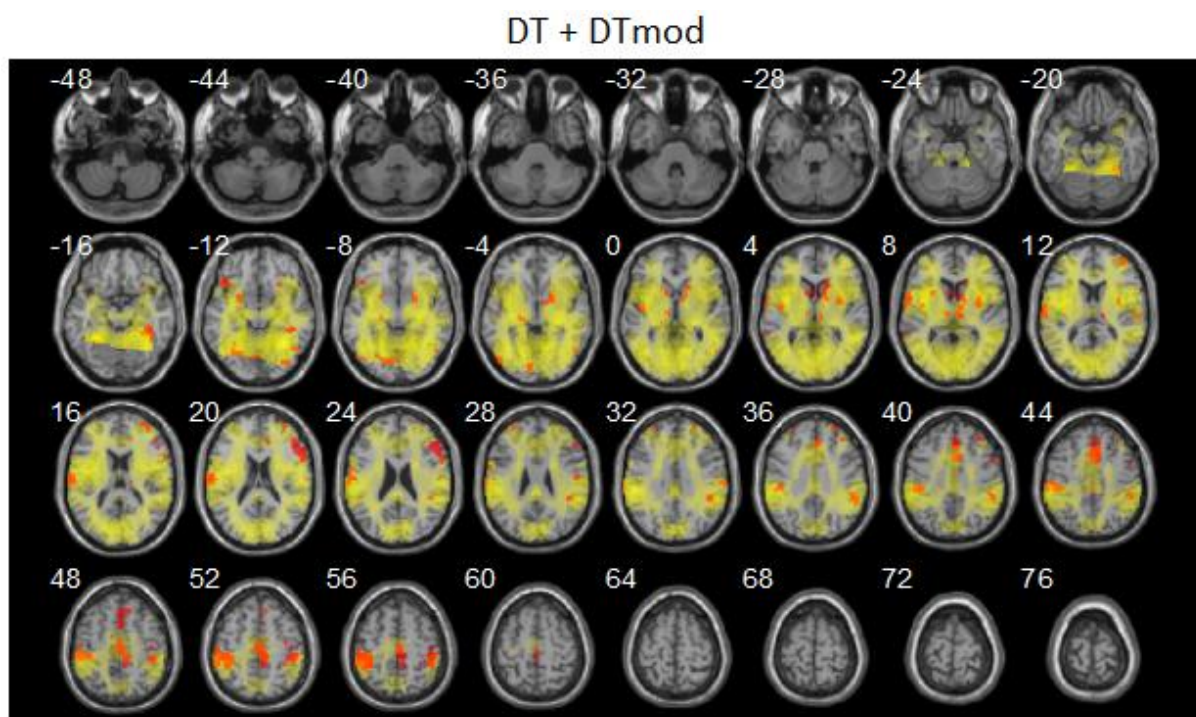
8.4.3 Parametrická modulace v kontextu dílčích kontrastů

Zásadní náplní této práce je vytvoření alternativní kategorizace stimulů pro oddball experiment, která by měla umožnit jemnějším členěním experimentu studovat podrobněji cerebrální odpovědi. V této podkapitole je poněkud komplexnější pohled na dílčí kontrasty pro kombinace sousledných podnětů s doplněním kontrastů odpovídající parametrické modulace, ve snaze odhalit místa aktivační mapy, kde dochází k aktivaci současně/exklusivně pro tyto dvojice kontrastů. Ze zřejmých důvodů je z tohoto srovnání vyňata dvojice DD+DDmod, tedy kontrasty pro výskyt rušivých podnětů po rušivých a jejich parametrická modulace, jelikož zde nebyl zjištěn vliv vzdálenosti stimulů na hemodynamickou odpověď (viz tabulka 2).

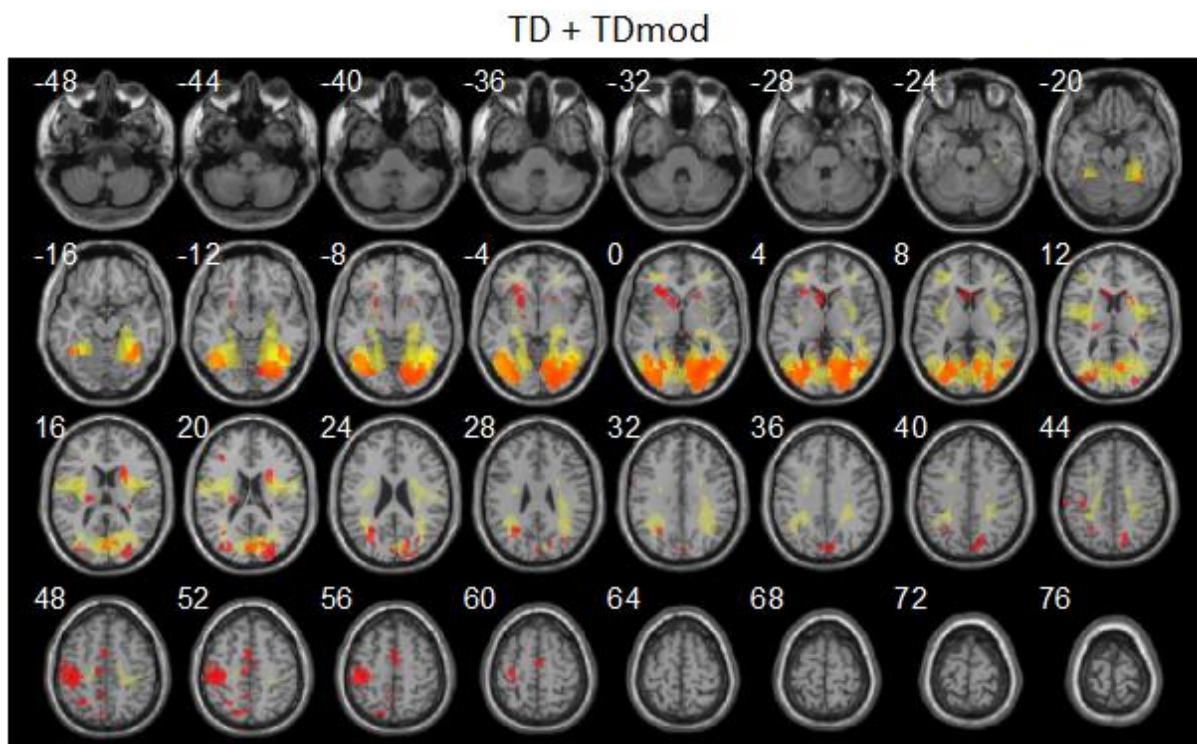
Na následujících obrázcích jsou průměty aktivačních map dvojic kontrastů (vždy kombinace typu stimulu (aktuální s předchozím vzácným podnětem) a jeho parametrické modulace – počet častých podnětů v intervalu mezi nimi), na transversální řezy T1-vážených anatomických snímků se vzdáleností řezů 4mm. Aktivační mapy pro kontrasty reprezentující jednotlivé kombinace vzácných podnětů jsou znázorněny žlutou barvou, modulace počtem častých podnětů barvou červenou. Místa, kde se oba kontrasty překrývají, jsou vyznačena oranžově. Jako bazové funkce je použito kanonické HRF. Hladina významnosti nastavena na $p < 0,001$ nekorigovaně.



Obrázek 13: Aktivační mapy pro terčové podněty následující po terčových (žlutá barva) a modulace počtem častých podnětů mezi nimi (červená), promítané na T1-vážený anatomický snímek v transverzálních řezech se vzdáleností řezů 4mm. Oblasti, kde dochází k překryvu aktivovaných oblastí jsou znázorněny oranžovou barvou



Obrázek 14: Průmět aktivační mapy pro terčové podněty následující po rušivých (žlutá) a odpovídající modulace počtem frekvencí (červená) na T1-vážené anatomické snímky.



Obrázek 15: Aktivační mapa pro rušivé podněty následující po terčových (žlutá) a modulace počtem častých podnětů mezi nimi. (červená). Aktivační mapa je promítána na transversální řezy T1-vážených anatomických snímků se zdáleností řezů 4mm.

Z obrázků 13 až 15 je patrné, že cerebrální odpověď je silnější, pokud byl stimul předcházející aktuálnímu podnětu terčový, bez ohledu na typ aktuálního podnětu. Při situaci, kdy následuje terčový podnět po rušivém (obrázek 14), vliv počtu častých podnětů mezi nimi uplatňuje v menší míře. Absence vlivu počtu častých podnětů na mozkovou aktivitu při stimulaci, kdy rušivému podnětu předchází podnět rovněž rušivý, si lze vysvětlit povahou těchto stimulů, které primárně nejsou určeny k soustředění pozornosti vyšetřovaného subjektu – neprojevuje se tendence zapamatovat/vybavovat si předchozí rušivý podnět.

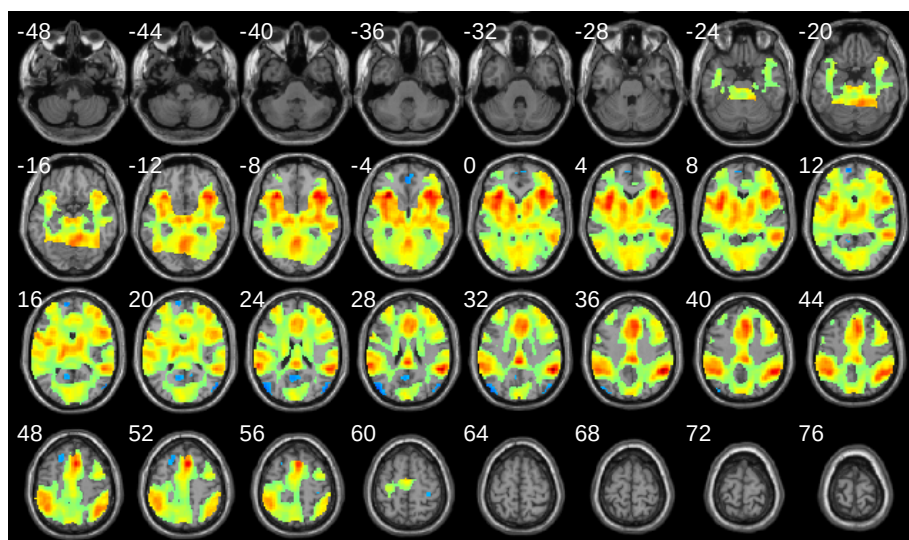
Podrobněji je problematika vlivu počtu častých podnětů mezi kombinacemi sousledných vzácných stimulů rozebrána v kapitole 8.5, jelikož se jedná o klíčový bod práce a rovněž hlavní příspěvek pokročilé kategorizace stimulů pro oddball experiment. Interpretace výsledků z neurofyzilogického a neuroanatomického hlediska byla provedena na základě konzultace s neurologem a s využitím odborné literatury.

8.4.4 Základní vs NOF model

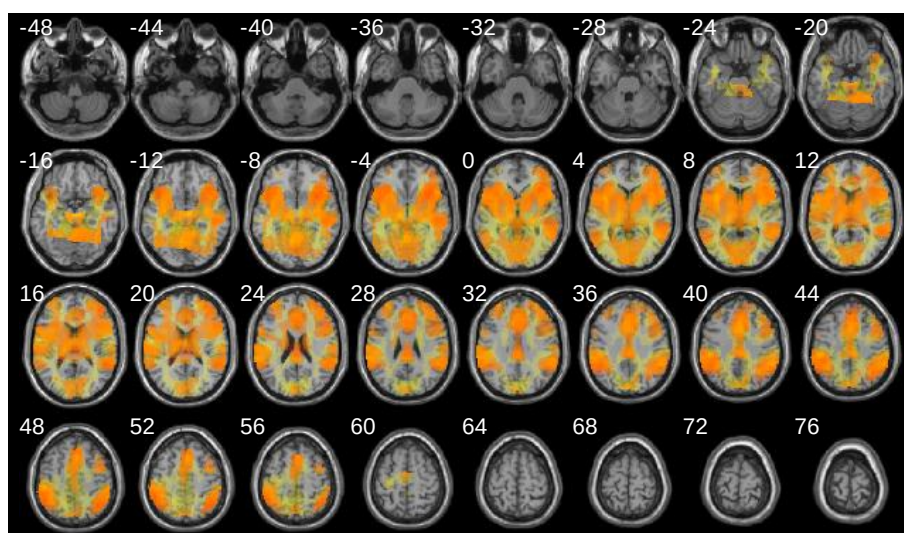
Cílem srovnávání základního modelu s ekvivalentními dílčími kontrasty modelu s pokročilou kategorizací je především zhodnocení přínosů této jemnější kategorizace (zde bez použití modulace počtem častých podnětů mezi vzácnými) a stanovení vhodných kombinací kontrastů modelu NOF, které by mohly přispět k vysvětlení variability v datech. U základní konstrukce oddball experimentu je primárním úkolem nalezení rozdílů v hemodynamické

odpovědi mezi terčovými a častými podněty – kontrast T-F. Pro potřeby porovnání s NOF modelem je tento kontrast rovněž uvažován jako výchozí, jelikož u něj existuje předpoklad nejlepší apriorní znalosti neurofyzilogicko-anatomického zapojení jednotlivých cerebrálních struktur a tedy i nejlepší možnost paralelní interpretace výsledků modelu s použitou jemnější kategorizací.

Obrázky 16 a 17 ukazují aktivačních mapy, v prvním případě se jedná o kontrast T-F modelu se základní kategorizací, v druhém případě průměty aktivačních map pro kontrasty reprezentující terčové stimuly následující po terčových mínus časté podněty (TT-F, žlutá barva) a terčové stimuly po rušivých mínus časté podněty – DT-F, červená barva. Jako bázová funkce je použita kanonická HRF křivka a hladina významnosti nastavena na $p < 0.001$ nekorigovaně.



Obrázek 16: Průmět aktivační mapy pro kontrast T-F (místa kde se uplatňuje aktivace v případě terčových a nikoli častých podnětů), na T1-vážené anatomické snímky.



Obrázek 17: Aktivační mapy pro kontrasty TT-F (červená barva) a DT-F (žlutá barva). Překryv aktivovaných oblastí je znázorněn oranžovou barvou.

Z obrázku 17 je patrné, že aktivační mapa odpovídající kontrastu TT-F, tedy rozdílu terčových podnětů po terčových proti častým, obsahuje méně aktivovaných voxelů, které z 99% (pouze 165 odlišných z celkem 21415 voxelů) překrývá aktivační mapa pro kontrast DT-F, reprezentující terčové podněty po rušivých. Aktivační mapa pro kontrast DT-F je také velmi podobná kontrastu T-F základního modelu. Podrobné údaje o celkovém počtu aktivovaných voxelů, společných i odlišných pro oba párově porovnávané kontrasty, lze vyčíst z následující tabulky č. 4.

	Použitý kontrast					
nadprahové voxely (pro $p < 0.001$ unc.)	TT-F	DT-F	T-F	TT-F	T-F	DT-F
společné voxely	21250		21371		29916	
odlišné voxely	165	11602	8849	44	304	2936
celkem	21415	32852	30220	21415	30220	32852
hodnota t-statistiky	17,59932	19,8855	21,84456	17,59932	21,84456	19,8855

Tabulka 4: Počty aktivovaných voxelů (společné a odlišné pro daný pár kontrastů), celkový počet aktivovaných voxelů a maximální hodnota t-statistiky.

8.5 Interpretace výsledků

Při vyšetřování pomocí oddball úkolu se v mozku uplatňuje současně několik kognitivních procesů, z nichž se při reakcích na terčové podněty významně uplatňuje pozornost, paměť a rozhodování, což vede k signifikantnímu zvýšení aktivity v zájmových oblastech. Základní

konstrukce oddball experimentu, kdy jsou subjektu prezentovány časté a terčové podněty, umožňuje posuzovat procesy související s reakcí na terčový podnět proti reakcím na podněty časté. V tomto případě lze zvýšenou aktivitu připisovat především pozornosti.

Doplněním experimentu o rušivé podněty, jejichž frekvence je podobná, jako u terčových, ale jejich detekce není pro vyšetřovaného cílem, lze vytvořit model, který umožňuje posuzovat cerebrální aktivitu rovněž z pohledu procesu rozhodování, poznávání a reakcí na úspěšně/neúspěšně vykonaný úkol (V případě experimentu použitého v této práci je úkolem pacienta při zaznamenání terčového podnětu stisknout tlačítko. Stisk tlačítka však v některých případech vyšetřovaný subjekt omylem provede i při reakci na rušivý podnět, zejména s narůstajícím počtem předchozích častých podnětů).

Zavedení rozšířené kategorizace experimentu, která je popsána v této práci, umožňuje podrobnější hodnocení kognitivních pochodů v mozku. V případě parametrické modulace počtem častých podnětů mezi vzácnými lze hovořit o uplatnění procesu očekávání [28] – čím více jsou od sebe terčové podněty vzdálené, tím více narůstá síla hemodynamické odpovědi. Toto zjištění koresponduje s výsledky výzkumu, které jsou uvedeny v literatuře [27]. Dalším atributem pro posouzení vlivu modulace je členění vzácných podnětů dle typu přechozího vzácného podnětu. Zde je patrná silnější aktivace, pokud byl předchozí stimul terčový. Tento jev souvisí s tzv. potřebou kognitivního uzavření (*cognitive closure*), kterou lze chápat, jako snahu o rychlé splnění úkolu nebo nalezení odpovědi [29].

V případě oddball experimentu lze pod pojmem splněním úkolu chápat interval mezi dvěma terčovými podněty, na které vyšetřovaný subjekt reaguje stiskem tlačítka. Tento jev ozřejmuje aktivitu související s modulací mezi dvěma terčovými podněty. Pokud je ovšem první stimul terčový a druhý rušivý, dochází k narušení úkolu, a čím více je rušivý podnět vzdálený od předchozího terčového, tím vyšší je míra očekávání příchodu dalšího terčového podnětu. Tento jev je příčinou aktivity spojené s modulací u rušivého podnětu, jemuž předcházela terčová. Tuto teorii podporuje i absence nadprahové aktivace pro dva sousledné rušivé podněty, které pro vyšetřovaný subjekt nejsou z pohledu kognitivního uzavření relevantní.

9 Modelování BOLD signálu

Kromě tvorby modelů s pokročilou kategorizací stimulů je náplní této diplomové práce rovněž porovnání různých variant modelování průběhu hemodynamické odezvy a jejich užití jako bazových funkcí obecného lineárního modelu (viz kapitola 6). Oproti přístupu, kdy je použita prostá subtrakce, má obecný lineární model výhodu možnosti předpokládat jistý tvar signálu. Cílem modelu je pak přirozeně snaha co nejvíce se svým průběhem přiblížit skutečnosti, čímž zajistit reprodukovatelné vysvětlení variability signálu a minimalizovat chybový vektor.

Použití jedné bazové funkce ovšem nemusí uspokojivě vysvětlit změny signálu a z tohoto důvodu je v některých případech vhodné k popisu signálu použít sadu bazových funkcí. V programu SPM8 je na výběr z několika typů bazových funkcí. V rámci diplomové práce bylo provedeno modelování pomocí kanonické HRF křivky, kanonické HRF křivky s derivacemi, sady pěti a osmi FIR filtrů a dále kanonicky vážených pěti a osmi FIR filtrů. V následujících podkapitolách je podrobnější rozbor jednotlivých bazových funkcí.

9.1 Kanonická HRF křivka

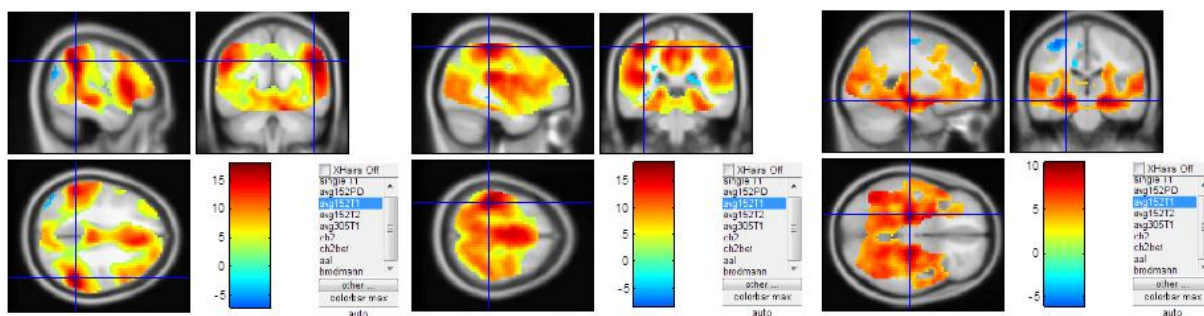
Kanonická HRF křivka je v podstatě typickým průběhem hemodynamické odezvy na krátký (impulzní) podnět (viz obrázek 3). Je charakterizována pomocí dvojice gamma funkcí, z nichž jedna modeluje pík BOLD signálu a druhá fázi přechodu do záporných hodnot. Zřejmá výhoda modelování BOLD signálu pomocí kanonické HRF křivky je využití takové bazové funkce, která odpovídá ideálnímu průběhu odpovědi na podnět (fakticky se jedná o napodobení empiricky zjištěné odezvy v určité oblasti mozku). Omezením kanonické HRF je detekce odpovědi na stimuly které se od ideálního průběhu poněkud liší.

Výsledky statistické analýzy, s využitím kanonické HRF jako bazové funkce, byly použity pro modely s pokročilou kategorizací a jsou popsány v kapitole 8.

9.2 HRF s derivacemi

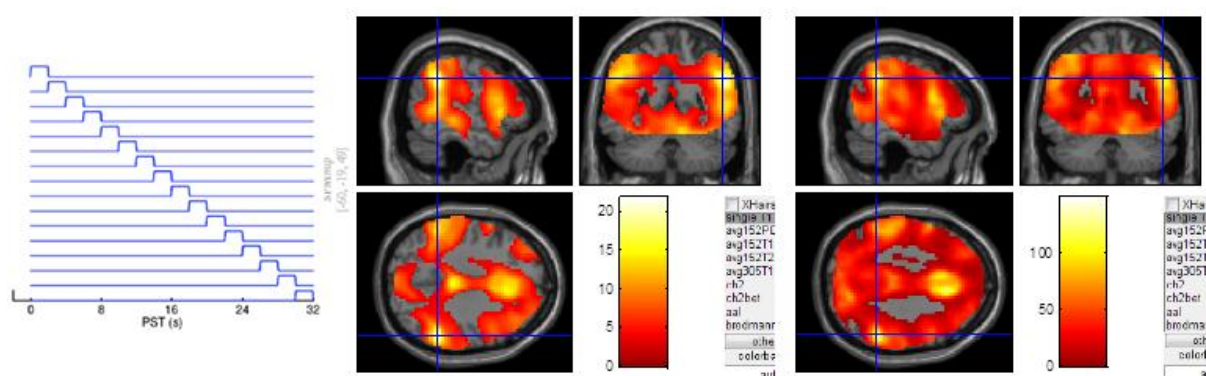
Jistým vylepšením detekčních schopností je doplnění kanonické HRF o její parciální derivace. Výhodou kombinace s časovou a disperzní derivací je zvýšení schopnosti zachytit průběhy hemodynamické odezvy odlišné od kanonické HRF, jelikož tvar BOLD signálu se liší nejen mezi různými subjekty, ale rovněž v jednotlivých částech mozku [5].

Derivace v čase umožňuje zachytit změny především v oblasti změn časových proporcí nárůstu BOLD signálu k maximu a disperzní derivace pak odlišnosti v šířce píku. Výsledky skupinové analýzy, kdy je jako bazových funkcí použito kanonické HRF s časovou a disperzní derivací, jsou patrné na obrázku 18.



9.3 Sada FIR filtrů

Sada FIR filtrů nepředpokládá tvar hemodynamické odezvy, ale vychází ze schopnosti detekce píku filtrem v odpovídajícím intervalu okna. Pro analýzu byly použity sady s pěti a osmi filtry s délkou okna 24,9, respektive 26,6s. Tyto parametry nastavení odpovídají šířce filtru 2 skeny pro FIR filr řádu 8 a 3 skeny u filtru řádu 5. Na obrázku 19 je znázorněn příklad FIR filtru řádu 16 pro okno délky 32 sekund (zdroj: <http://fil.ion.ucl.ac.uk/>) a dále výsledky analýzy oddball experimentu s použitím FIR filtru řádu 8 s oknem délky 26,6 sekund.

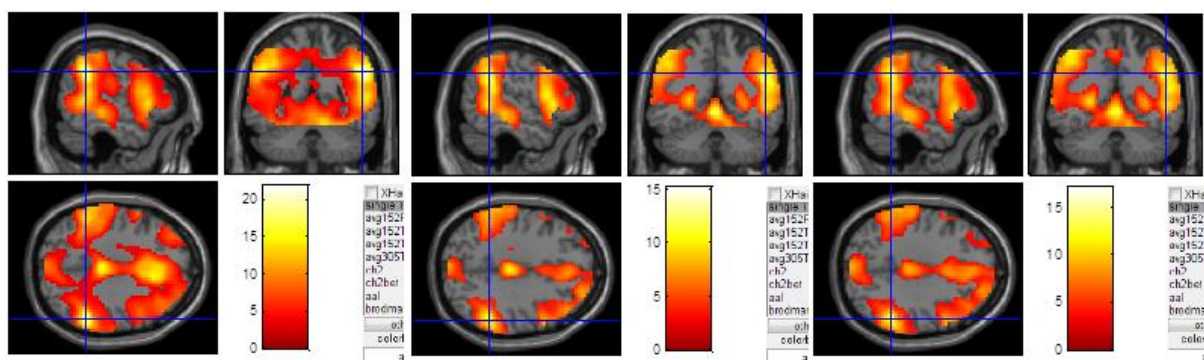


Výhodou sady FIR filtrů je vysoká citlivost, filtr ovšem neumožňuje předpokládat tvar signálu a dochází tak ke značnému množství falešně pozitivních detekcí. Použití FIR filtrů také proti předchozím metodám klade vyšší výpočetní nároky a je poměrně složité z hlediska

uživatelského nastavení analýzy a požadovaných kontrastů, jejichž počet multiplikativně narůstá s řádem filtru.

9.4 Hemodynamicky vážené FIR filtry

V případě hemodynamicky vážených FIR filtrů se jedná o jistou aproximaci průběhu HRF křivky použitím filtrů, jejichž okna jsou vážena předpokládanou hodnotou BOLD signálu v určitém místě. Hemodynamicky vážené FIR filtry nejsou součástí standardní nabídky bazových funkcí programu SPM8, jejich nastavení se provádí vážením jednotlivých prvků kontrastního vektoru příslušnou hodnotou předpokládaného BOLD signálu v daném místě. Výpočty byly provedeny s využitím hodnot sloužících pro generování průběhu HRF křivky v programu MATLAB a vyzkoušeny, podobně jako v předchozím případě pro FIR filtry řádu pět a osm. Výsledky detekce pomocí hemodynamicky vážených FIR filtrů s použitím kontrastu T-F jsou patrné na následujícím obrázku.



Obrázek 20: Průměty aktivačních map na T1-vážené anatomické snímky s použitím kontrastem T-F a bazovými funkcemi kanonická HRF (vlevo), hemodynamicky vážený FIR filtr řádu 5 (uprostřed) a 8 (vpravo).

Použití hemodynamicky vážených FIR filtrů je, podobně jako u sady FIR filtrů, opět spojeno s vyšším počtem falešně pozitivních detekcí a náročností, především z hlediska nastavení jednotlivých kontrastů.

9.5 Výsledky

Pro hodnocení jednotlivých metod je primárně použita jejich schopnost detekce nadprahových voxelů. Výstupem porovnání párů modelů s ohledem na způsob kategorizace, tedy zda se jedná o model základní, nebo model s pokročilou kategorizací a typ bazové funkce, který je při tvorbě modelu použit, je grafická reprezentace počtu nadprahových voxelů. Všechna statistická hodnocení jsou prováděna s použitím kontrastem T-F u základního modelu a pro hladinu významnosti $p < 0,001$ nekorigovaně. Tento kontrast byl vybrán s ohledem na význam

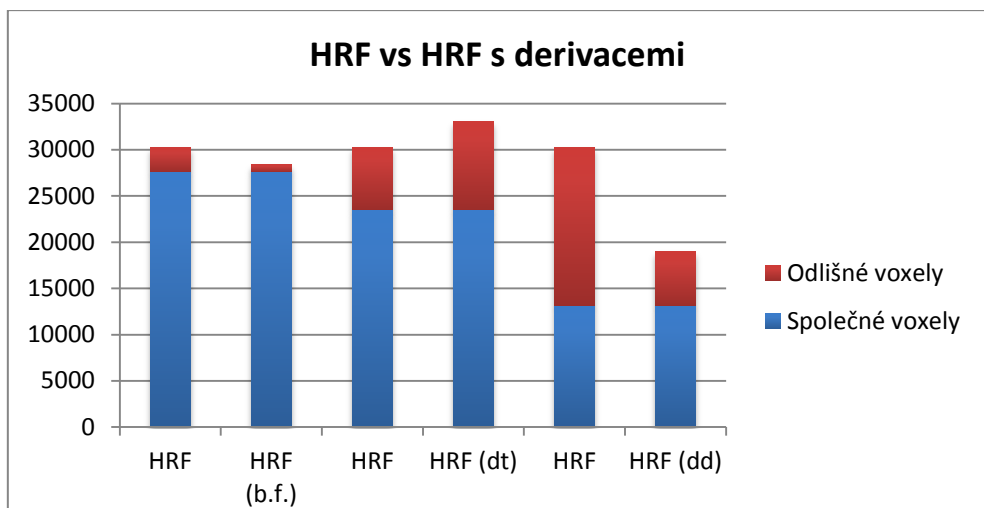
pro oddball úlohu, kdy je nalezení míst, kde dochází k aktivaci při stimulaci terčovými, nikoli však častými podněty, primárním cílem většiny oddball experimentů. Z toho také vyplývá velmi dobrá apriorní znalost aktivačních map pro tento typ kontrastu, což usnadňuje posuzování citlivosti a výskyt falešně pozitivních detekcí během použití různých báзовých funkcí.

Výstupem hodnocení jsou grafy znázorňující počty voxelů společné pro dané dvojice metod, jejich exklusivní příspěvky a počet nadprahových voxelů pro model s danou báзовou funkcí. Celkové zhodnocení modelů, s ohledem na další aspekty, jakými jsou například míra falešně pozitivních detekcí a výpočetní náročnost metod, je uvedeno v příslušných podkapitolách a v diskusi v kapitole 10.

9.5.1 Základní model s kanonickou HRF

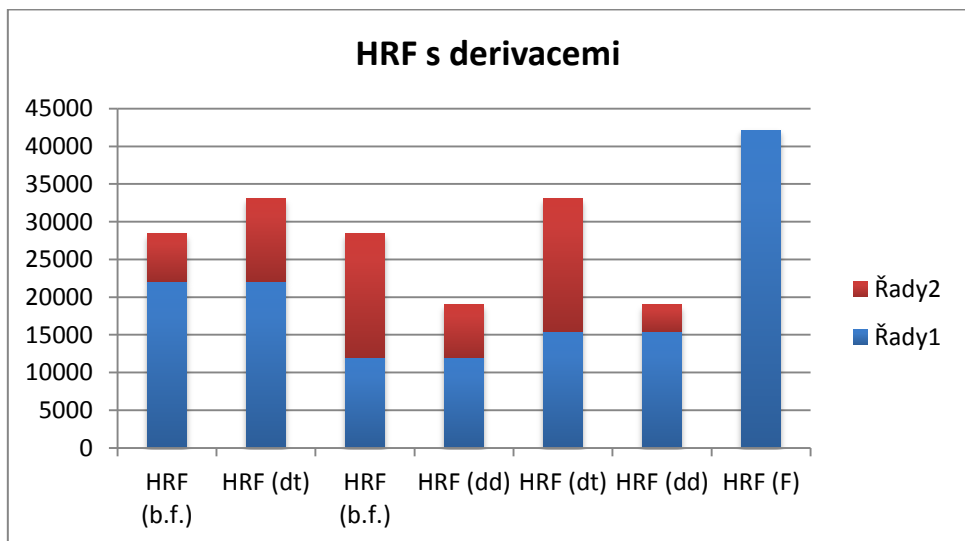
Hodnocení použitých báзовých funkcí, z hlediska detekční účinnosti, je v této podkapitole prováděno u výsledků modelu se základní kategorizací (terčové, rušivé a časté podněty) s použitým kontrastem T-F.

Prvním bodem je porovnání báзовých funkcí kanonická HRF a kanonická HRF s derivacemi. Na obrázku 21 je znázorněn graf detekční účinnosti, kde jednotlivé sloupce představují párově srovnávané báзовé funkce a jejich výška značí celkový počet nadprahových voxelů. Dále je barevně rozlišen počet aktivovaných voxelů společný pro pár porovnávaných báзовých funkcí (modrá barva) a počet voxelů, jimiž se liší (červená barva). V porovnání je zahrnuta i kanonická HRF, která je obsažena v rámci báзовé funkce HRF s derivacemi, která je v grafu označena jako HRF (b. f.). Tato by sice teoreticky měla mít stejné parametry jako HRF bez derivací, v praxi se ovšem výsledky obdržené pomocí těchto báзовých funkcí mírně liší.



Obrázek 21: Porovnání detekční účinnosti pro báze funkce kanonická HRF a kanonická HRF s derivacemi. Výška sloupce grafu udává celkový počet nadprahových voxelů, barevně jsou rozlišeny společné voxely a voxely, v nichž se liší. Označení báze funkcí: HRF...kanonická HRF bez derivací, HRF (b.f.)...kanonická HRF obsažená v báze funkci HRF s derivací, HRF (dt)...derivace kanonické HRF podle času, HRF (dd)...disperzní derivace.

Další bodem je samostatné porovnání báze funkce HRF s derivacemi, tedy kanonické HRF a jejich parciálních derivací, ve smyslu hodnocení dílčích příspěvků obdobným způsobem, jako v předchozím případě. Ke srovnání je navíc přidán počet nadprahových voxelů při použití F-kontrastu, označený HRF (F), jehož výsledkem je zobrazení voxelů, kde byl překročen práh u jedné nebo více báze funkcí (v úvahu je brána i negativní nadprahová aktivace).



Obrázek 22: Počet nadprahových voxelů pro jednotlivé funkce kanonické HRF s derivacemi. Jedná se o samostatné porovnání zapouzdřených dílčích funkcí – HRF (b.f.)...Kanonická HRF, HRF (dt)...časová derivace a HRF (dd)...disperzní derivace. F-kontrast pro kanonickou HRF s derivacemi, označený jako

HRF(F), je nástrojem pro detekci nadprahových voxelů, u nichž se uplatňuje jedna nebo více funkcí (v úvahu je bráno i negativní překročení prahu).

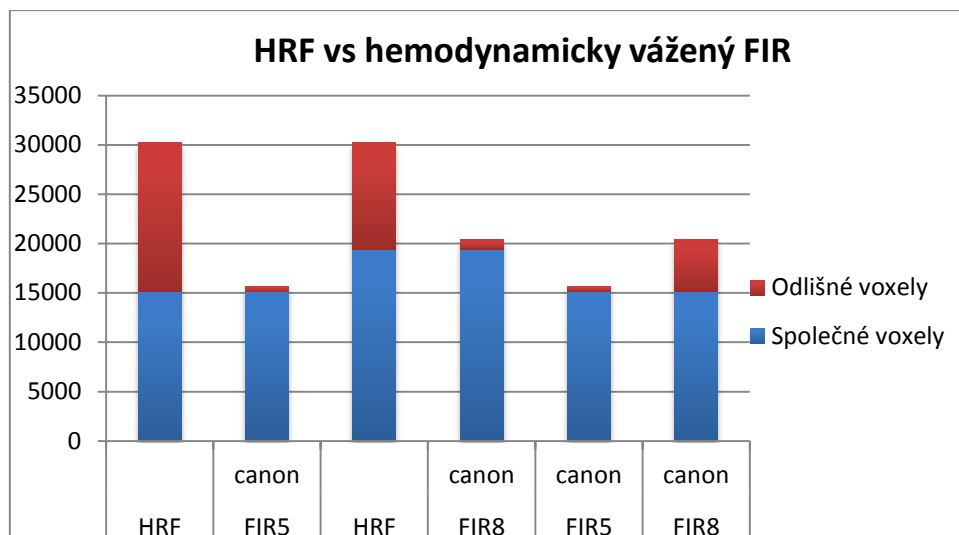
Z výsledků porovnání, patrných na obrázcích 21 a 22, vyplývá zvýšení citlivosti navrženého modelu za předpokladu použití parciálních derivací kanonické HRF. Toto rozšíření lze provést velmi snadno přímo v okně programu SPM8. Kromě trojnásobného navýšení celkové počtu kontrastů, které je potřeba pro model vytvořit, nepřináší výpočetní ani uživatelské zatížení, které by bylo neúměrné zvýšení detekčních schopností a možností analýzy výsledků.

Předností použití kanonické HRF s derivacemi, jako bazové funkce (ve srovnání s použitými FIR filtry), je předpokládaný tvar hemodynamické odezvy. Parciální derivace umožňují zachytit tvar BOLD signálů, který se sice proporčně nebo latencí píku liší od kanonického průběhu odezvy, zároveň je však pomocí těchto funkcí vymezeno dostatečně úzké pole tak, aby nedocházelo k markantnímu navýšení falešně pozitivních detekcí. Toto je hlavním nedostatkem dále popsáných modelů, kdy byly použity bazové funkce, které neumožňují předpokládat tvar signálu (sada FIR filtrů) nebo jej jen hrubě aproximují (hemodynamicky vážený FIR).

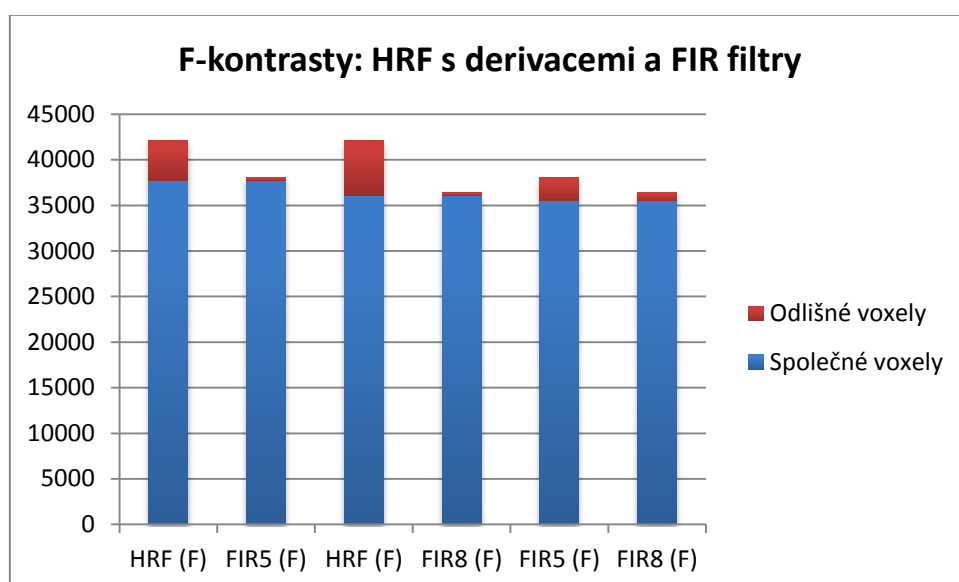
9.5.2 Základní model s využitím FIR filtrů

Jako dalších bazových funkcí bylo pro analýzu dat použito banky pěti a osmi FIR filtrů a to jak v základním uspořádání, které nabízí program SPM8, tak s využitím filtrů, kde je velikost oken vážena hemodynamickou odezvou. Principem váhování je snaha aproximovat průběh kanonické HRF. Na obrázku 23 je znázorněna detekční účinnost hemodynamicky vážených FIR filtrů s použitím pěti a osmi filtrů (v grafu označeny canon FIR5, respektive canon FIR8), v porovnání s kanonickou HRF.

Dalším bodem je porovnání F-kontrastů pro banku pěti a osmi FIR filtrů, kde jednotlivé filtry jsou rovnocenné (nejsou váženy hemodynamickou odezvou) a F-kontrastů pro kanonickou HRF s derivacemi (viz obrázek 24).



Obrázek 23: Srovnání účinnosti detekce počtu nadprahových voxelů pomocí sady pěti a osmi hemodynamicky vážených FIR filtrů (canon FIR5, respektive canon FIR8) a kanonické HRF (HRF).



Obrázek 24: graf znázorňující počet detekovaných nadprahových voxelů s využitím F-kontrastů pro kanonickou HRF s derivacemi a sadu pěti a osmi FIR filtrů.

Z výsledků porovnání je patrné, že použitím hemodynamicky vážených FIR filtrů dochází k signifikantnímu zhoršení detekční účinnosti. Voxely, které jsou pro tyto filtry odlišné od modelů s použitím HRF ve své většině odpovídají falešně pozitivní detekci, především v oblasti komorového systému mozku. Lepších výsledků je dosaženo s použitím osmi filtrů, jelikož jemnější členění lépe odpovídá aproximované hemodynamické odezvě.

V případě srovnání sady pěti a osmi FIR filtrů (bez váhování) s kanonickou HRF s derivacemi, nejsou tak markantní rozdíly v počtu a poloze detekovaných voxelů. FIR filtry

mají detekční účinnost mírně nižší, ovšem i zde lze jednoznačně zaznamenat falešně pozitivní detekci v oblasti mozkových komor.

V případě obou typů bazových funkcí s využitím FIR filtrů je jednoznačnou nevýhodou vysoká výpočetní, časová i uživatelská náročnost, která navíc nevede ke kýženému zlepšení detekční účinnosti. Jednotlivé filtry mají obdélníkový tvar a tedy detekují pouze pík, bez většího ohledu na tvar celého signálu, což vede ke zvýšení míry falešné positivity.

10 Diskuse

10.1 Pokročilá kategorizace

Klíčovou náplní práce bylo vytvoření modelu, který umožňuje podrobnější dělení stimulů. V případě základní kategorizace je model rozdělen na podněty časté, terčové a rušivé, pro pokročilou kategorizaci je dále zavedeno členění dle předcházejícího vzácného podnětu, čímž dochází k dalšímu rozdělení terčových a rušivých podnětů. Zavedením parametrické modulace hemodynamické odezvy počtem častých podnětů, respektive časového intervalu mezi vzácnými podněty, přibývají další kontrasty odpovídající jednotlivým modulacím, s ohledem na souslednost podnětů.

Parametrické modulace počtem častých podnětů (NOF) a časovým intervalem (TBR) v případě tohoto experimentu poskytovaly velmi podobné výsledky, což lze vysvětlit poměrně stálým intervalem mezi stimuly (4 až 6 sekund). Při odlišném nastavení experimentu s většími rozdíly v intervalech mezi stimuly ovšem mohou výsledky poukazovat na rozdíly ve vnímání počtu častých podnětů a doby mezi vzácnými podněty. Pro další analýzu byl tedy vybrán pouze model, který je modulován počtem častých podnětů, což lépe reflektuje původní navrhované hypotézy.

U oddball experimentu se při odpovědi na stimuly uplatňuje řada neurofyziologických procesů, z nichž lze zmínit například pozornost, paměť a rozhodování. Tyto lze hodnotit i s využitím základní kategorizace modelu. Pokročilá kategorizace umožňuje doplnění o další procesy, které se na odpovědi mohou podílet. Jednoznačným přínosem je potom zavedení modulace počtem častých podnětů, které umožňuje zkoumat například vliv očekávání dalšího terčového podnětu na hemodynamickou odpověď.

Při situaci, kdy je první z dvojice sousledných podnětů terčový, lze pozorovat významný nárůst aktivity s rostoucím počtem vmezeřených častých podnětů. Tento jev lze připsat právě očekávání (v odborné literatuře nejčastěji používán termín *expectancy*) a zvýšení pozornosti. S tímto tvrzením koresponduje i fakt, že se aktivita související s modulací nevyskytuje v případě, že po sobě následují dva rušivé podněty, na které vyšetřovaný nezaměřuje svoji pozornost, protože nejsou relevantní pro splnění úkolu. Jako úkol lze v širším slova smyslu chápat interval mezi dvěma terčovými podněty, na jejichž výskyt

vyšetřovaný subjekt reaguje stiskem tlačítka. Z pohledu plnění úkolu lze hovořit o procesu zvaném potřeba kognitivního uzavření (*need for cognitive closure*), což lze interpretovat jako snahu o co nejrychlejší nalezení odpovědi nebo vyřešení úkolu.

Pro potřebu kognitivního uzavření je kromě terčových podnětů následujících po terčových poměrně zajímavá situace, kdy následuje po terčovém podnětu rušivý. Tuto souslednost stimulů lze chápat jako narušení kognitivního uzavření, nesplnění úkolu. V tomto případě se také výrazně uplatňuje vliv modulace, jelikož s rostoucí vzdáleností předcházejícího terčového podnětu narůstá potřeba subjektu splnit úkol a dochází ke zvyšování pozornosti a očekávání příchodu dalšího terčového podnětu.

Pokud následuje po rušivém podnětu terčový, modulace se neuplatňuje v takové míře, jako v předchozích případech. Jedná se patně o vliv přerušení intervalu terčový - terčový podnět podnětem rušivým, který snižuje míru očekávání dalšího terčového podnětu.

Alternativní možností pro hodnocení experimentu s využitím pokročilé kategorizace je porovnávání aktivačních map pro samostatné stimuly, které by v případě základní kategorizace bylo obtížně interpretovatelné. V práci byly porovnávány aktivační mapy pro terčové podněty následující po terčových, respektive rušivých. Analogickým způsobem bylo provedeno srovnání pro rušivé podněty. Výsledky ukazují, že reakce je silnější na terčový podnět následující po rušivém. Důvodem může být hemodynamická odpověď narůstající se vzdáleností předchozího terčového podnětu. Tento jev je popsán podrobněji v literatuře [27]. U rušivých stimulů je nepatrně silnější aktivace u těch, které následují po rušivých, což opět odpovídá delší nepřítomnosti terčového podnětu a tudíž nárůstu hemodynamické odpovědi. Aktivační mapy u se rušivých stimulů většinou překrývají a tento jev není příliš výrazný, protože subjekt nemá za úkol soustředit pozornost na tyto podněty a z hlediska plnění úkolu jsou pro něj nepodstatné.

10.2 Modelování hemodynamické odezvy

Při analýze oddball experimentu, jak s využitím základní, tak pokročilé kategorizace, bylo použito několik bazových funkcí. V rámci objektivitu hodnocení byla u všech modelů hemodynamické odezvy použita stejná hladina významnosti $p < 0,001$ bez korekce. Jako základ analýzy a zároveň referenční exempláře sloužily výsledné aktivační mapy, získané s využitím kanonické HRF. Tato funkce má díky své povaze, kdy se jedná o napodobení empiricky zjištěné hemodynamické odezvy, nespornou výhodu díky schopnosti předpokládat tvar signálu. Z toho vyplývá dobrá citlivost a minimalizace výskytu falešně pozitivních detekcí.

Další možností je doplnění kanonické HRF o časovou a disperzní derivaci. Časová derivace umožňuje zachytit hemodynamickou odpověď, jejíž průběh se od kanonického liší především změnou latence píku. Disperzní derivace potom zachycuje odpovědi se změnou šířky píku BOLD signálu. Parciální derivace mohou být vhodným doplněním, především pro

analýzu, kde je předpoklad odlišných proporcí hemodynamické odpovědi v zájmových oblastech. Se schopností detekovat pozměněný tvar signálu zároveň také dochází ke zvyšování pravděpodobnosti falešně pozitivních detekcí. S použitím derivací také dochází k nárůstu výpočetní náročnosti a počtu kontrastů, které je třeba definovat.

Analýza s využitím FIR filtrů byla provedena u základního modelu se sadou pěti, kdy jeden filtr odpovídal třem akvizicím, respektive osmi filtrů s jedním filtrem na dvě akvizice. Modifikací bazových funkcí založených na FIR filtrech, které jsou přímo implementovány v programu SPM8 byly vytvořeny filtry, vážené velikostí hemodynamické odezvy. Pro model s pokročilou kategorizací byla provedena analýza s využitím sady pěti standardních i hemodynamicky vážených filtrů, jelikož vzhledem k množství regresorů a definovaných kontrastů by bylo použití osmi filtrů časově i výpočetně velmi náročné. Použití FIR filtrů je značně omezeno detekčními vlastnostmi, kdy není předpokládán tvar hemodynamické odezvy, ale jsou založeny na schopnosti v příslušných oknech detekovat pík. Analýza s využitím těchto filtrů byla spojena se značnou výpočetní i uživatelskou náročností, která byla neúměrná, vzhledem k značnému množství falešně pozitivních detekcí, především v oblasti mozkových komor.

Obecně tedy lze říci, že pro zajištění dostatečně specifických a reprodukovatelných výsledků, se jako vhodné jeví použití kanonické HRF s případných doplněním o derivace, které jsou rovněž plně implementovány v programu SPM8.

11 Závěr

V této práci je popsána problematika funkční magnetické rezonance, oddball experimentu, sloužícího k vyšetřování kognitivních funkcí centrální nervové soustavy a analýza dat z vyšetření pomocí funkční magnetické rezonance. Jednotlivé body zadání byly splněny a jsou rozebrány v příslušných kapitolách práce.

Přínosem práce je návrh alternativního modelu pro oddball úlohu, který nabízí rozšíření možností neurofyzilogické interpretace výsledků použitím jemnější kategorizace stimulů, konkrétně s ohledem na typ předchozího vzácného podnětu a počet častých podnětů mezi nimi. Tento nový model umožňuje zkoumání dalších neurofyzilogických procesů, uplatňujících se během oddball úlohy. V základním uspořádání je možné pomocí experimentální úlohy zkoumat cerebrální aktivitu v oblastech, uplatňujících se při kognitivních funkcích, zejména pozornosti, paměti a rozhodování. Díky navrženému modelu je dále možno hodnotit děje, které souvisí především s očekáváním a potřebou kognitivního uzavření.

V druhé části práce je provedena statistická analýza základního i navrženého modelu s využitím několika typů bazových funkcí, za účelem zjištění jejich předností a nedostatků. Obecně lze říci, že jako vhodné funkce se jeví ty, které vychází z předpokladu znalosti tvaru

křivky hemodynamické odezvy, tedy kanonická HRF, případně doplněná o parciální derivace. Při použití sad FIR filtrů dochází ke značnému nárůstu falešně pozitivních detekcí a rovněž neúměrnému zvýšení nároků kladených na výpočetní techniku i uživatele.

12 Použitá literatura

1. Huetel, S.A., A.W. Song, and G. McCarthy, *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2009: Sinauer Associates.
2. Drastich, A., *Tomografické zobrazovací systémy*. 2004, Brno: Vysoké učení technické
3. Clare, S., *Functional MRI: Methods and Applications*. 1997, University of Nottingham. p. 151.
4. Chlebus, P., et al., *Funkční magnetická rezonance - úvod do problematiky*. Neurologie pro praxi, 2005: p. 6.
5. Buxton, R.B., et al., *Modeling the hemodynamic response to brain activation*. NeuroImage, 2004. **23**: p. 220-233.
6. Logothetis, N.K., *The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences, 2002. **357**(1424): p. 1003-1037.
7. Chee, M.W.L., et al., *Comparison of Block and Event-Related fMRI Designs in Evaluating the Word-Frequency Effect*. Human Brain Mapping, 2003(18): p. 186-193.
8. Brázdil, M., et al., *Význam funkční magnetické rezonance pro hodnocení kognitivních pochodů v lidském mozku. Lokalizace "oddball" úkolem aktivovaných neuronálních populací*. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2003. **1**: p. 20-30.
9. Sutton, S., et al., *Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty*. Science, 1965. **150**.
10. Damborska, A., *Kognitivní evokované potenciály snímané intracerebrálně u lidí během vizuálního oddball úkolu*. 2011, Masarykova Univerzita: Brno. p. 109.
11. Bledowski, C., et al., *Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: A combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study*. Journal of Neuroscience, 2004. **24**(42): p. 9353-9360.
12. Brazdil, M., et al., *Combined event-related fMRI and intracerebral ERP study of an auditory oddball task*. Neuroimage, 2005. **26**: p. 285-293.
13. Bagshaw, A.P. and T. Warbrick, *Single trial variability of EEG and fMRI responses to visual stimuli*. Neuroimage, 2007. **38**(2): p. 280-292.
14. Liebenthal, E., et al., *Simultaneous ERP and fMRI of the auditory cortex in a passive oddball paradigm*. Neuroimage, 2003. **19**(4): p. 1395-1404.
15. Gomot, M., et al., *Change detection in children with autism: An auditory event-related fMRI study*. Neuroimage, 2006. **29**(2): p. 475-484.
16. Stevens, M.C., G.D. Pearlson, and K.A. Kiehl, *An fMRI auditory oddball study of combined-subtype attention deficit hyperactivity disorder*. American Journal of Psychiatry, 2007. **164**(11): p. 1737-1749.
17. Emri, M., et al., *Brain blood flow changes measured by positron emission tomography during an auditory cognitive task in healthy volunteers and in schizophrenic patients*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2006. **30**(3): p. 516-520.
18. Kiehl, K.A., et al., *Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task*. Biological Psychiatry, 2005. **57**(9): p. 1029-1040.
19. Brázdil, M., et al., *Effective connectivity in target stimulus processing: A dynamic causal modeling study of visual oddball task*. NeuroImage, 2007.
20. Ashburner, J., et al., *SPM8 Manual*. 2011: London.

21. Calhoun, V.D., et al., *fMRI analysis with the general linear model: removal of latency-induced amplitude bias by incorporation of hemodynamic derivative terms*. NeuroImage, 2004. **22**: p. 252-257.
22. Mikl, M., *Zkoumání vlivu nepřesností v experimentální stimulaci u fMRI*. 2009, Vysoké učení technické v Brně. p. 144.
23. Hendl, J., *Přehled statistických metod zpracování dat*. 2004, Praha: Portál. 584.
24. Statsoft, *Electronic Statistics Textbook*. 2011, Statsoft, Inc.: Tulsa, OK.
25. Friston, K.J., et al., *Classical and Bayesian Inference in Neuroimaging: Theory*. NeuroImage, 2002. **16**: p. 465-483.
26. Henson, R., *Analysis of fMRI Timeseries: Linear Time-Invariant Models, Event-related fMRI and Optimal Experimental Design*: London.
27. Stevens, M.C., V.D. Calhoun, and K.A. Kiehl, *fMRI in an oddball task: Effects of target-to-target interval*. Psychophysiology, 2005. **42**(6): p. 636-642.
28. Puri, A.M., E. Wojciulik, and C. Ranganath, *Category expectation modulates baseline and stimulus-evoked activity in human inferotemporal cortex*. Brain Research, 2009. **1301**: p. 89-99.
29. Webster, D.M. and A.W. Kruglanski, *Individual differences in need for cognitive closure*. Journal of Personality and social Psychology, 1994. **67**: p. 1049-1062.

13 Seznam použitých zkratek

BOLD – Blood Oxygenation Level Dependency

CT – Computed Tomography

CBF – Cerebral Blood Flow

EEG – Electroencephalography

EPI – Echo Planar Imaging

ERP – Event Related Potential

FID – Free Induction Decay

FIR – Finite Impulse Response

fMRI – Functional Magnetic Resonance Imaging

FWE – Family Wise Error

HRF – Hemodynamic Response Function

MEG – Magnetoencephalography

MIP – Maximum Intensity Projection

MNI – Montreal Neurological Institute

MRI – Magnetic Resonance Imaging

NMR – Nuclear Magnetic Resonance

PET – Positron Emission Tomography

ReML – Restricted Maximum Likelihood

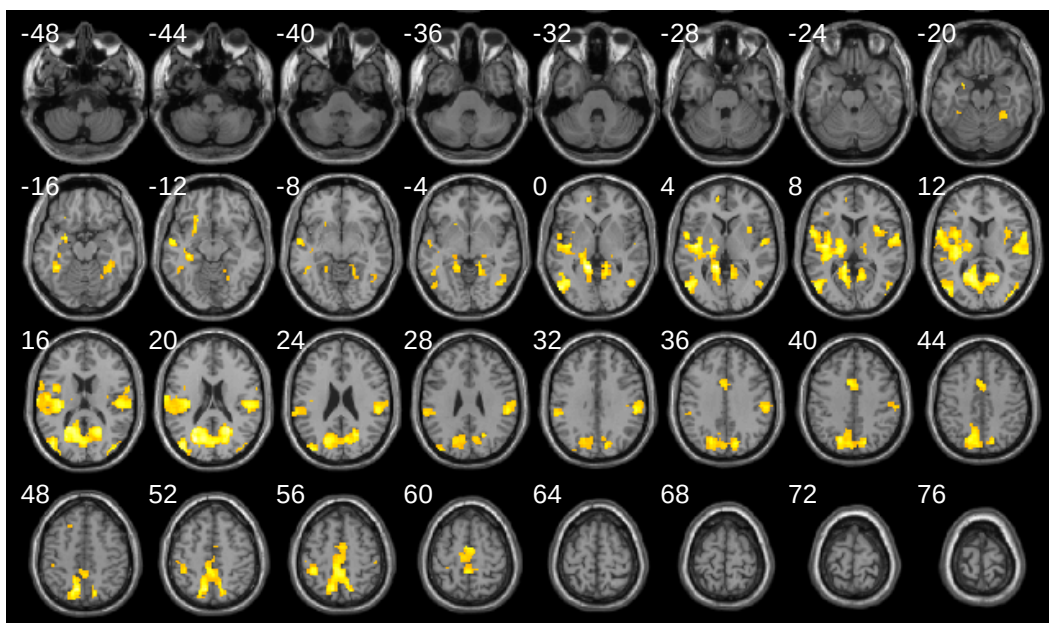
14 Seznam příloh

P1 – Výsledky analýzy fMRI dat

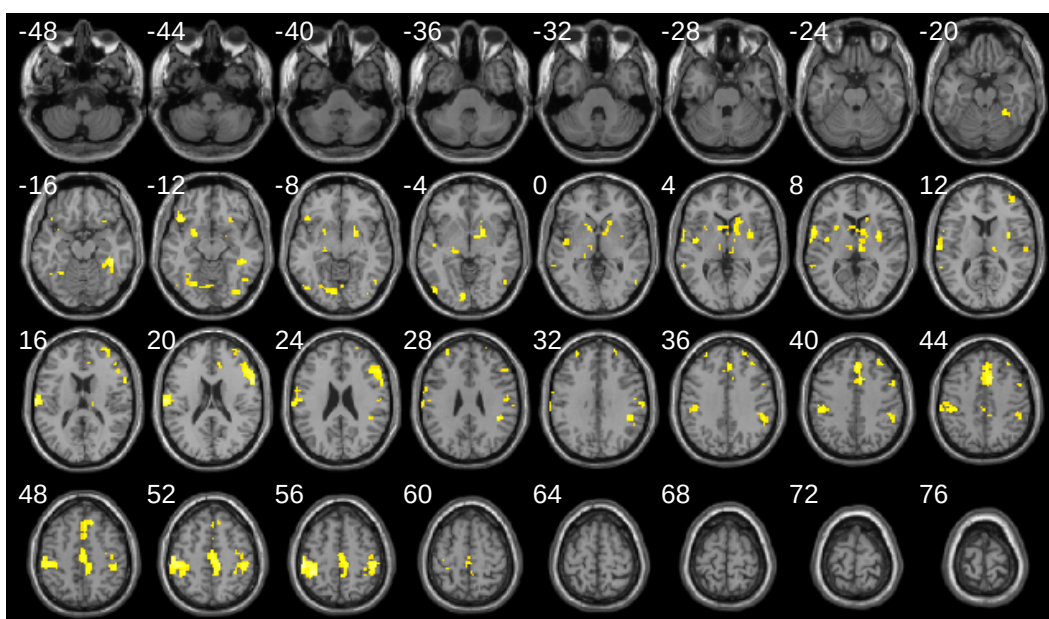
P1 – Výsledky analýzy fMRI dat

Pro všechny výsledky použita hladina významnosti $p < 0,001$ nekorigovaně. Průměty aktivačních map na transverzální řezy T1-vážených anatomických snímků se vzdáleností řezů 4mm.

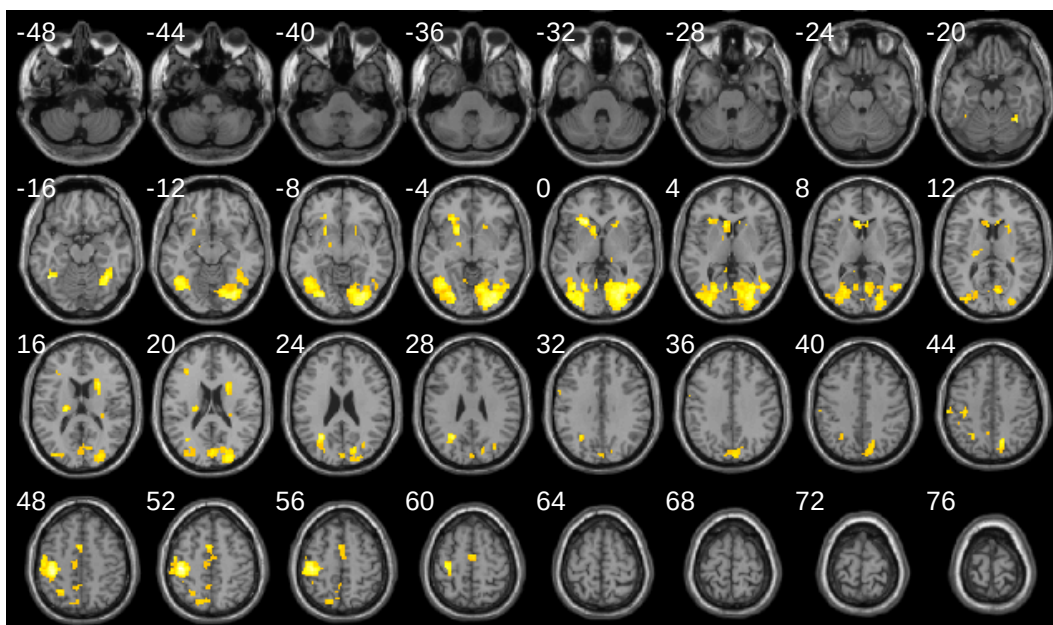
- **Modulace počtem častých podnětů mezi vzácnými**



Obrázek 1: Aktivační mapa pro modulaci hemodynamické odezvy počtem častých podnětů pro terčové stimuly následující po terčových.

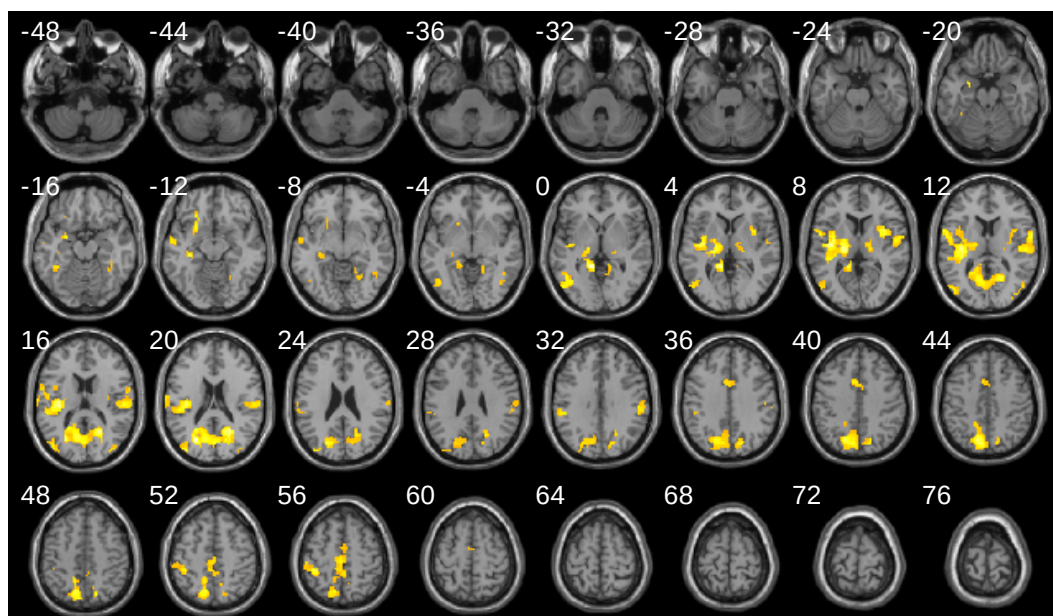


Obrázek 2: Aktivační mapa modulace počtem častých podnětů pro terčové stimuly následující po rušivých.

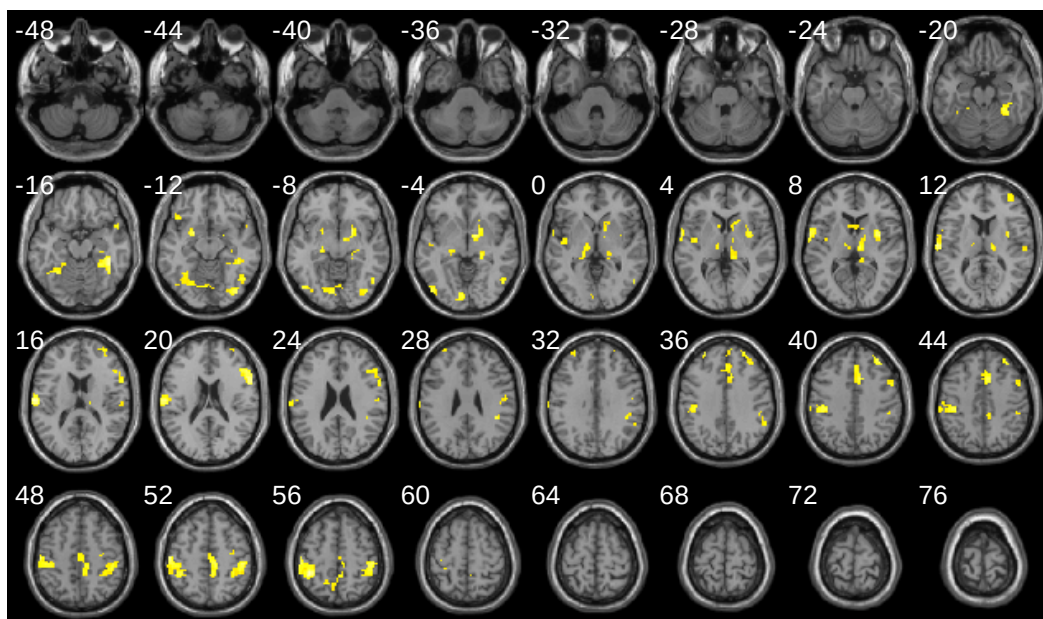


Obrázek 3: Aktivační mapa modulační počtem častých podnětů pro rušivé podněty následující po terčových

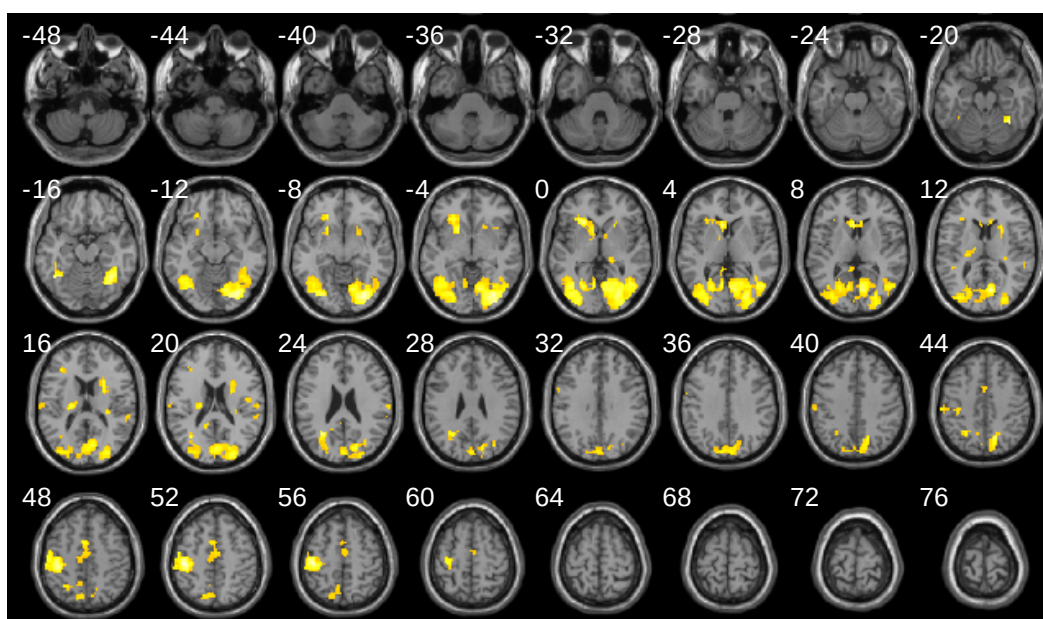
- **Modulace časovým intervalem mezi vzácnými podněty**



Obrázek 4: Aktivační mapa modulační časovým intervalem pro terčové podněty následující po terčových.

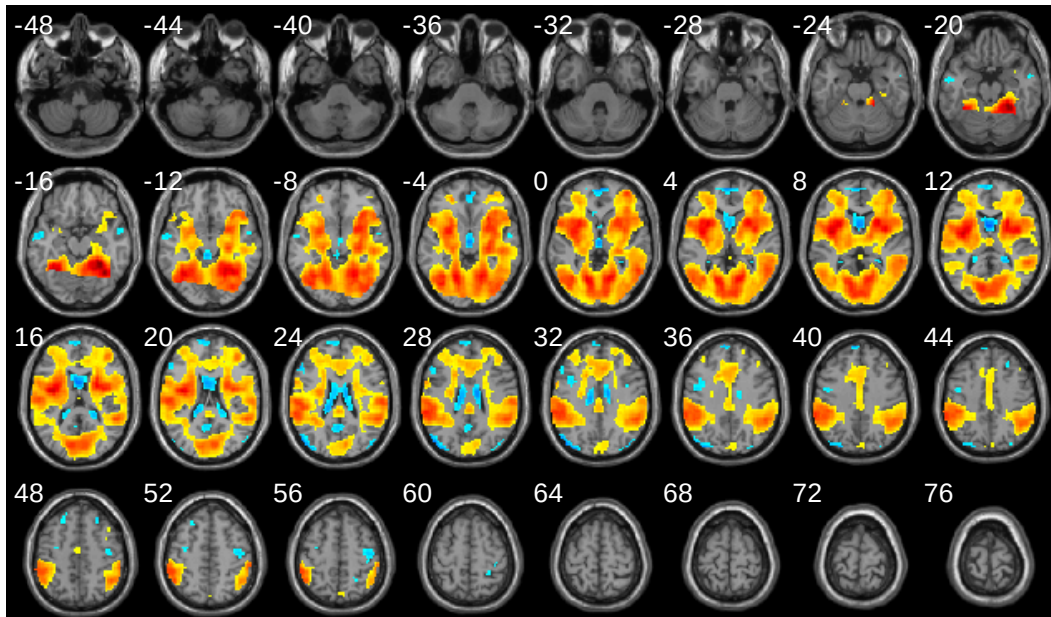


Obrázek 5: Aktivační mapa modulace časovým intervalem pro terčové podněty následující po rušivých

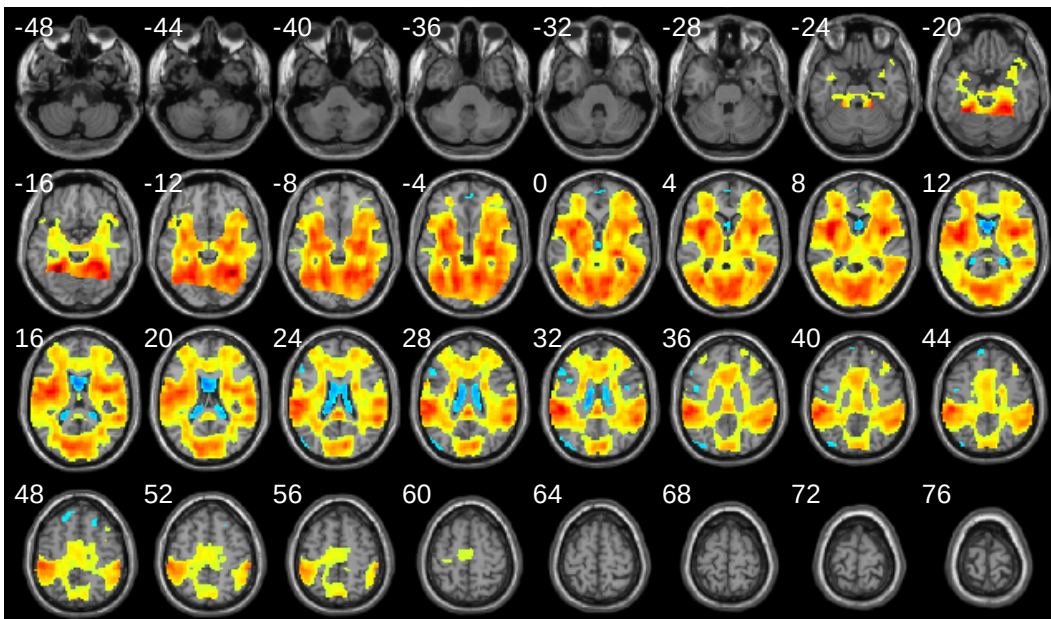


Obrázek 6: Aktivační mapa modulace časovým intervalem pro rušivé podněty následující po terčových.

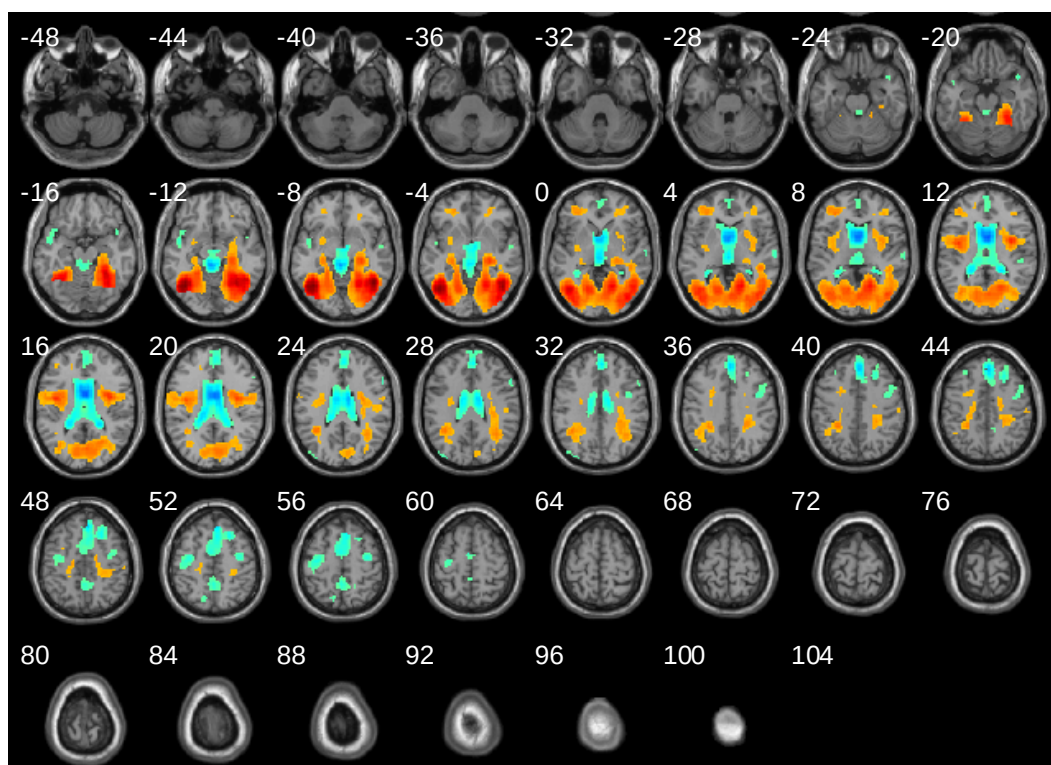
- Kontrasty modelu s pokročilou kategorizací odpovídající sousledným vzácným podnětům.



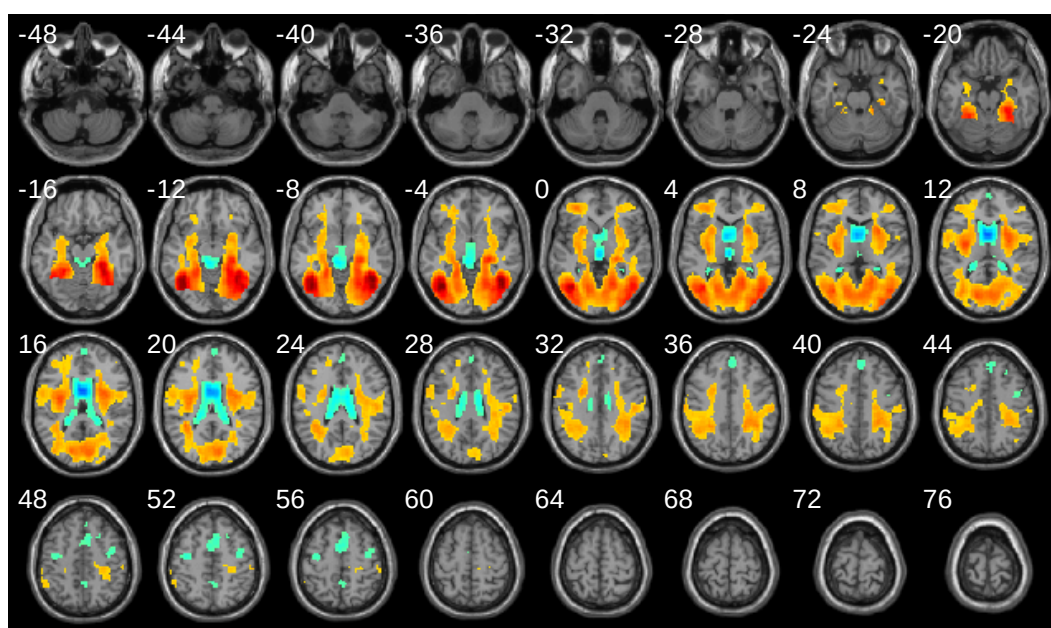
Obrázek 7: Aktivační mapa pro terčové stimuly následující po terčových. Modrá barva značí negativní nadprahovou aktivaci.



Obrázek 8: Aktivační mapa pro terčové stimuly následující po rušivých. Modře je vyznačena negativní nadprahová aktivace.



Obrázek 9: Aktivační mapa pro rušivé stimuly následující po terčových. Modře vyznačena negativní nadprahová aktivace.



Obrázek 10: Aktivační mapa pro rušivé podněty následující po rušivých. Modrá barva značí negativní nadprahovou aktivaci.

