



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

VLIV VÝBĚRU SOUŘADNIC MOZKOVÝCH OBLASTÍ NA VÝSLEDKY DYNAMICKÉHO KAUZÁLNÍHO MODELOVÁNÍ

EFFECT OF BRAIN REGIONS COORDINATES SELECTION ON DYNAMIC CAUSAL MODELLING
RESULTS

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

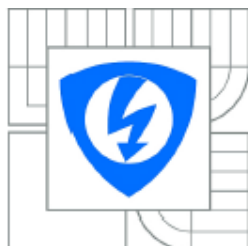
Bc. MARTINA VESELÁ

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. MARTIN LAMOŠ

BRNO 2014



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské a ekologické inženýrství

Studentka: Bc. Martina Veselá
Ročník: 2

ID: 126757
Akademický rok: 2013/2014

NÁZEV TÉMATU:

Vliv výběru souřadnic mozkových oblastí na výsledky dynamického kauzálního modelování

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši ohledně měření a zpracování dat funkční magnetické rezonance (fMRI), zaměřte se na metodu dynamického kauzálního modelování (DCM) pro hodnocení efektivní konektivity mozku. 2) V rešerši se dále věnujte především různým způsobům výběru oblastí pro analýzu metodou DCM a jejich vlivu na parametry předem definovaných modelů. 3) Seznamte se s neurovědním toolboxem SPM a vyzkoušejte si vybrané metody analýz na vzorových datasetech. 4) Navrhněte metodiku testování, která bude hodnotit, jak se projeví výběr vstupních signálů na výsledky DCM. 5) Navrhněte a v programovém prostředí MATLAB realizujte simulátor dat, kterým ověříte metodiku ze 4. bodu zadání. 6) Zhodnoťte využitelnost simulátoru a diskutujte dosažené výsledky.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] HUETTEL, S. A., SONG, A. W., MCCARTHY, G. Functional Magnetic Resonance Imaging. 2nd edition. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, 2009, p. 542, ISBN 9780878932863.
[2] PENNY, W. D., et al. Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images. Academic Press, 2006, p. 656.

Termín zadání: 10.2.2014

Termín odevzdání: 23.5.2014

Vedoucí práce: Ing. Martin Lamoš
Konzultanti diplomové práce:

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

Diplomová práce je cílena na seznámení se s principy měření a zpracování dat funkční magnetické rezonance se zaměřením na analýzu efektivní konektivity metodou dynamického kauzálního modelování (DCM). Praktická část zahrnuje tři hlavní tematické okruhy týkající se popisu zpracování a vyhodnocení naměřených či simulovaných dat. Nejdříve je zde na vzorovém datasetu ukázáno jak v neurovědním toolboxu SPM analyzovat naměřená data. Dále navazuje návrh přístupu, pomocí kterého lze vyšetřovat chování odhadu modelu DCM s ohledem na změnu vstupních parametrů. Tento jev je také simulován a na základě dosažených výsledků se doporučuje optimální postup analyzování efektivní konektivity pomocí dynamického kauzálního modelování u skupiny subjektů. Posledním okruhem v praktické části je hodnocení vlivu posunu souřadnic mozkových oblastí na výsledky dynamického kauzálního modelování u skupiny subjektů z dat získaných z reálných měření. V závěru práce jsou hodnoceny a diskutovány jak výsledky získané ze simulovaných dat, tak výsledky získané z naměřených dat.

Klíčová slova

Funkční magnetická rezonance, obecný lineární model, dynamické kauzální modelování, efektivní konektivita, Monte Carlo simulace.

Abstract

Master's thesis is aimed at familiarization with the principles of measurement and data processing functional magnetic resonance, focusing on the analysis of effective connectivity using dynamic causal modelling (DCM). The practical part includes three main thematic areas relating to the description of the processing and evaluation of measured or simulated data. First, there is on sample dataset described the neuroscientific SPM toolbox to analyze measured data. Then follows introduction of the proposed approach with which is investigated the behavior of the model estimation neural interactions with respect to the change of input parameters. This phenomenon is also simulated and on base of achieved results is recommended optimal approach to analyzing effective connectivity using dynamic causal modeling for the group of subjects. The last circuit in the practical part is assessment of shift the coordinates of brain areas on dynamic causal modelling results for the group of subjects from the data obtained from real measurements. Obtained results from simulated data and the results obtained from measured data are evaluated and discussed in the final part.

Keywords

Functional magnetic resonance, general linear model, dynamic causal modelling, effective connectivity, Monte Carlo simulation.

Bibliografická citace

VESELÁ, M. *Vliv výběru souřadnic mozkových oblastí na výsledky dynamického kauzálního modelování*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2014. 61 s. Vedoucí diplomové práce Ing. Martin Lamoš.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci na téma Vliv výběru souřadnic mozkových oblastí na výsledky dynamického kauzálního modelování jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědoma 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 23. 5. 2014

.....
podpis autora

Poděkování

Děkuji panu Ing. Martinu Lamošovi za konzultace, odborné rady a účinnou metodickou a pedagogickou pomoc při zpracování mé diplomové práce.

V Brně dne 23. 5. 2014

.....
podpis autora

Obsah

Seznam obrázků	3
Seznam tabulek.....	4
Úvod.....	5
1 Funkční magnetická rezonance.....	7
1.1 Historický vývoj fMRI a objevení BOLD signálu	7
1.2 BOLD signál	8
1.3 Hemodynamická odezva	9
1.4 Prostorové rozlišení fMRI	10
1.5 Časové rozlišení fMRI.....	10
2 Akvizice fMRI dat	11
2.1 Základní designy měření	12
2.1.1 Blokový design.....	12
2.1.2 Event-Related design.....	13
2.1.3 Smíšený design.....	13
3 Předzpracování dat pro fMRI.....	14
3.1 Korekce pohybu hlavy	15
3.2 Prostorová registrace a normalizace	15
3.3 Filtrace v prostorové oblasti.....	16
3.4 Filtrace v časové oblasti	16
3.5 Další možné metody pro předzpracování dat	17
4 Statistická analýza naměřených dat	17
4.2 Základní statistické testy	18
4.3 Obecný lineární model.....	19
4.4 Získání statistické parametrické mapy	20
4.5 Korekce mnohonásobného porovnávání.....	21
4.6 Interpretace výsledků statistické analýzy	22
5 Mozková konektivita.....	22

5.1	Koncepce mozkové funkce.....	22
5.2	Funkční konektivita	23
5.3	Efektivní konektivita.....	23
5.3.1	Dynamické kauzální modelování.....	23
5.3.2	Bayesovský odhad parametrů	26
5.3.3	Bayesovský výběr modelu	27
6	Analýza naměřených dat pomocí toolboxu SPM	29
6.1	Základní popis toolboxu SMP8 pro dynamické kauzální modelování	29
6.2	Praktická ukázka analýzy vzorového datasetu	30
6.2.1	Definování obecného lineárního modelu	30
6.2.2	Dynamické kauzální modelování pomocí SPM8	32
6.2.3	Bayesovské porovnání získaných modelů	36
7	Simulátor dynamického kauzálního modelování	37
7.1	Popis metody testování.....	37
7.2	Popis vstupních a výstupních dat aplikovaných při testování.....	40
7.2.1	Popis funkce signal_mix	42
7.2.2	Průběžně ukládaná data	46
8	Analýza dat ze simulátoru	47
8.1	Postup vyhodnocování simulovaných dat	47
8.2	Přehled získaných výsledků a testovaných modelů	49
9	Analýza reálných dat	52
9.1	Design experimentu.....	52
9.2	Zpracování naměřených dat.....	52
10	Diskuze získaných výsledků	54
	Závěr.....	56
	Zkratky.....	57
	Seznam literatury	58
	Seznam příloh	61

Seznam obrázků

Obrázek 1.1 : Změny v poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu po neurální stimulaci [14]	8
Obrázek 1.2 : Schematické znázornění lokální hemodynamické odezvy na stimulační podnět [9]	10
Obrázek 1.3 : Efekt rozdílného vzorkovacího kmitočtu na výsledné znázornění průběhu hemodynamické odezvy [1]	11
Obrázek 2.1 : Blokový design s pravidelným střídáním pasivních a aktivních period [6]	13
Obrázek 2.2 : Ukázka jednoduchého event-related designu [6]	13
Obrázek 3.1 : Jednotlivé kroky předzpracování dat z funkční magnetické rezonance [9]	15
Obrázek 4.1 : Schematické znázornění maticového zápisu obecného lineárního modelu [1] ..	19
Obrázek 4.2 : Znázornění obecného lineárního modelu pro signál z jednoho voxelu [11]	20
Obrázek 5.1 : Schematické znázornění konceptu dynamického kauzálního modelování [20] ..	26
Obrázek 6.1 : Základní dialogové okno neurovědního toolboxu SPM8 pro fMRI	30
Obrázek 6.2 : Grafický výstup po definici vah jednotlivých regresorů v matici návrhu	31
Obrázek 6.3 : Grafický výstup po definování oblasti V5	32
Obrázek 6.4 : Schematické znázornění dynamického kauzálního modelování s pozornostní modulací aferentních vazeb [20]	33
Obrázek 6.5 : Ukázka specifikace modelu pro dynamické kauzální modelování zpětných spojení	33
Obrázek 6.6 : Výstup dynamického kauzálního modelování v programu SMP8	34
Obrázek 6.7 : Schematické znázornění dynamického kauzálního modelování s pozornostní modulací dopředných vazeb [20]	34
Obrázek 6.8 : Výstup dynamického kauzálního modelování s pozornostní modulací dopředných vazeb v programu SPM8	35
Obrázek 6.9 : Bayesovský výběr modelu v programu SPM8	36
Obrázek 7.1 : Grafické znázornění posunu z oblasti zájmu V5 do oblasti reprezentující pouze šum	38
Obrázek 7.2 : Schéma použitého simulátoru dynamického kauzálního modelování	39
Obrázek 7.3 : Aplikovaný stimulační vektor	41
Obrázek 7.4 : Simulovaný podvzorkovaný BOLD signál pro model č. 1	42
Obrázek 7.5 : Simulovaný BOLD signál z ROI 1 z 1. iterace před a po přičtení aditivního šumu	43
Obrázek 7.6 : Šumový signál složený z fyziologického šumu, nízkofrekvenčních fluktuací a Gaussovského šumu	44
Obrázek 7.7 : BOLD signál pro ROI 1 po PCA (1. iterace)	45
Obrázek 7.8 : BOLD signál pro ROI 1, 2 a 3 po PCA (1. iterace)	45
Obrázek 8.1 : Schéma zobrazovaných výstupů na základě dat získaných simulacemi	47
Obrázek 8.2 : Ukázka modelové a vypočítané matice konektivity A	48

Obrázek 8.3 : Ukázka zpětně odhadnuté matice konektivity A , matice pravděpodobnosti vazeb a prahované matice konektivity A	48
Obrázek 8.4 : Popis prvků v grafických výstupech.....	49
Obrázek 8.5 : Grafický výstup pro model č. 1 při 50 Monte Carlo iteracích.....	50
Obrázek 9.1 : Ukázka grafického výstupu vyhodnocených reálných dat	53
Obrázek 10.1 : Počet chyb v matici Ep_A v závislosti na úrovni šumu pro model č. 1 při 50 Monte Carlo simulacích	54

Seznam tabulek

Tabulka 1.1 : Různá prostorová měřítka pro různé části lidského mozku [1]	10
Tabulka 4.1 : Možné výsledky statistického testu [13].....	18
Tabulka 7.1 : Souhrn všech průběžně uložených dat	46
Tabulka 8.1 : Přehled testovaných modelů, jejich vzájemného propojení a hranice správného odhadu modelu pomocí DCM	51

Úvod

Funkční magnetická rezonance (fMRI) se řadí mezi zobrazovací modalitty umožňující nepřímo mapovat funkci mozku. Měřeným signálem je nejčastěji BOLD (blood oxygenation level dependent) signál. BOLD signál je závislý na poměru oxy/deoxyhemoglobinu. Jakýkoliv vnější stimul působící na nervový systém má za následek hemodynamickou odezvu, při které se poměry oxy/deoxyhemoglobinu mění a tím se mění i tvar sledovaného BOLD signálu.

V následujících deseti kapitolách diplomové práce je popsáno měření, zpracování i interpretování naměřených fMRI dat. První kapitola se zabývá krátkým úvodem do historického vývoje fMRI, dále uvádí důležité poznatky o měřeném BOLD signálu, hemodynamické odezvě a zhodnocuje prostorové a časové rozlišení fMRI.

Druhá kapitola objasňuje základní mechanismy akvizice dat a rozdílnost mezi třemi různými designy experimentu – blokovým designem, event-related designem a kombinací těchto dvou, tedy smíšeným designem. Definování přesného postupu měření je základem každého experimentu a odvíjí se od něj také celý další postup zpracování dat statistickou analýzou.

Samotnému zpracovávání dat pomocí statistických metod však musí předcházet účinné předzpracování. Tím se zabývá kapitola třetí, která obsahuje výčet základních možných metod předzpracování fMRI dat, jejich výhody i nevýhody. Cílem předzpracování je upravit data do takové podoby, aby v následující statistické analýze, byly získány co nejvíce korektní výsledky.

Čtvrtá kapitola uvádí přehled základních statistických testů, díky kterým je možné předzpracovaná data dále vyhodnocovat. Je zde definován a popsán obecný lineární model, pomocí kterého je možné účinně zkoumat vztah mezi závislými a nezávislými proměnnými. Další důležitou součástí kapitoly je pojednání o získávání a interpretaci výsledků statistické analýzy, tedy o statistických parametrických mapách.

Pátá kapitola se zabývá analýzou konektivity mozkových oblastí, která se řadí stejně jako mapování mozkové aktivity mezi aktuálně zajímavou problematikou. Na konektivitu lze pohlížet z hlediska funkční či efektivní konektivity. Efektivní konektivita popisuje vliv účinku jednoho neurálního systému na jiný a je schopna postihnout i kauzalitu. Tato práce se podrobněji zaměřuje na efektivní konektivitu a její odhad metodou dynamického kauzálního modelování.

Na teoretickou část navazují praktické ukázky v kapitolách šest až devět, které jsou věnovány zpracování simulovaných či naměřených dat z funkční magnetické rezonance, přičemž šestá kapitola seznamuje čtenáře pomocí analýzy vzorového datasetu s neurovědním toolboxem SMP8, na jehož funkcích se zakládá také simulátor dynamického kauzálního modelování v navazující sedmé kapitole.

Sedmá kapitola uvádí jeden z hlavních cílů předložené práce, a to návrh metody testování vlivu změn vstupních signálů na výsledky získané dynamickým kauzálním modelováním. Jelikož u měřených dat není znám počáteční model konektivity a všechny

vstupní parametry, je pro korektní hodnocení nově navrhnuté metodiky pro naměřená data vždy vhodné provádět testování primárně na simulovaných datech. Stejný postup byl zvolen i v této práci, na simulovaných datech je testován vliv změn vstupních parametrů na parametry výstupní. Postup, jakým lze výstupy DCM zpracovávat tak, aby se dala účinnost navrhnuté metodiky hodnotit, popisuje kapitola osmá.

Závěrečnou praktickou ukázkou v kapitole deváté je ukázka hodnocení vlivu posunu souřadnic mozkových oblastí na výsledky DCM na základě naměřených dat z reálné studie.

Poslední, desátá kapitola diskutuje navrhnutou metodiku testování vlivu změn vstupních signálů na výsledky DCM a její výstupy získané pomocí simulátoru. Diskutovány jsou také výstupy získané z uvedené reálné studie. V závěru jsou pak shrnuty poznatky z celé předložené diplomové práce.

1 Funkční magnetická rezonance

Základem funkčního neurozobrazování je sledování změn v MR signálu způsobených změnami v rychlosti proudění krve, v objemu krve a jejím okysličení. [3] Následující kapitola uvádí základní pojmy a metody spojené s funkčním mapováním mozku pomocí magnetické rezonance.

1.1 Historický vývoj fMRI a objevení BOLD signálu

V roce 1936 Pauling a Coryell ve své studii došli k závěru, že magnetické vlastnosti molekuly hemoglobinu se liší v závislosti na tom, zda je na ni navázán kyslík či ne. *Oxygenovaný hemoglobin (Hb)* je diamagnetický, zatímco *deoxyhemoglobin (dHb)* je paramagnetický. [1]

Magnetické pole uvnitř slabých lineárních magnetik, do kterých se látky diamagnetické a paramagnetické řadí, popisuje vztah [7]

$$\vec{B} = \mu_r \cdot \vec{B}_0, \quad (1)$$

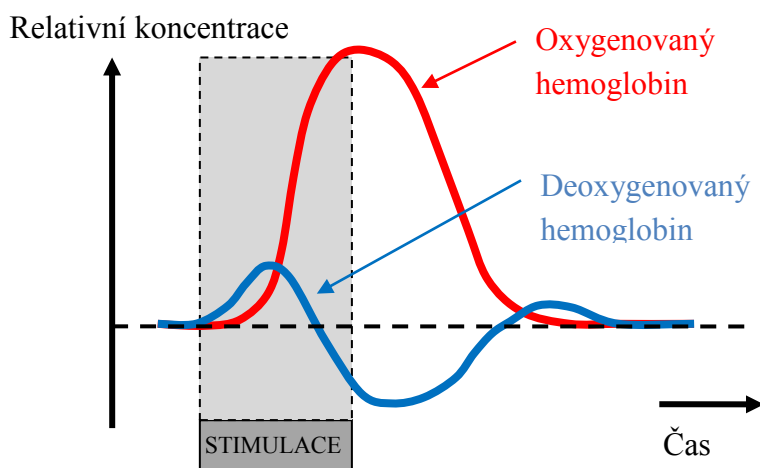
kde μ_r je relativní permeabilita dané látky. Magnetický moment diamagnetických látek je bez přítomnosti vnějšího magnetického pole roven nule. Hodnota μ_r těchto látek je menší než 1 a zároveň je velmi blízká 1, z čehož vyplývá, že diamagnetické látky po vložení do magnetického pole výsledné magnetické pole mírně zeslabují. Paramagnetické látky mají na rozdíl od látek diamagnetických nenulový permanentní magnetický moment a hodnota $\mu_r > 1$. Po vložení do magnetického pole výsledné magnetické pole mírně zesilují. [1] [7]

Měření neurální aktivity pomocí MR tomografu je realizováno nepřímou. Mapován může být buď lokálně zvýšený průtok krve, tzv. perfúze, v místě neurální aktivity, výsledkem je perfúzní fMRI. Nebo se nabízí druhá možnost mapování založená na faktu, že neurální aktivita (především synaptická činnost) má své metabolické důsledky. Mezi ně patří změny v množství oxy/deoxyhemoglobinu v závislosti na spotřebě a zásobování kyslíkem v aktivované oblasti. Tato metoda se nazývá BOLD fMRI (blood oxygenation level dependent). Sběrem a vyhodnocením fMRI dat získáváme odhad neurální aktivity založený na změnách ve vaskulárním systému, zároveň se uplatňují paramagnetické vlastnosti deoxyhemoglobinu, který působí v MR jako přirozená kontrastní látka zkracující transverzální T2* relaxaci. [1][5] Následující kapitoly budou zaměřeny na metodu BOLD fMRI.

Z historického hlediska se fMRI řadí mezi poměrně mladé metody. První studie využívající magnetickou rezonanci jako vyšetřovací metodu se objevují od 80. let 20. století. V roce 1990 publikoval Seiji Ogawa a jeho kolegové možnost využití BOLD signálu jako základu pro funkční neurozobrazování a teprve v roce 1992 byly publikovány první studie zabývající se možností vyšetřování fyziologie mozku pomocí fMRI. [1]

1.2 BOLD signál

Jak již bylo uvedeno BOLD signál závisí na poměru okysličené a odkysličené krve a nepřímo tak reflektuje mozkovou aktivitu. Zvýšení neurální aktivity v daný moment sníží množství okysličené krve a zvýší množství odkysličené krve. Tuto změnu okamžitě zachycují receptory v cévách a regulačními mechanismy zvyšují přísun okysličené krve. [1] Průběh relativní koncentrace oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu popisuje Obrázek 1.1.

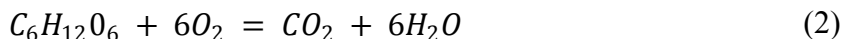


Obrázek 1.1: Změny v poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu po neurální stimulaci [14]

Koncentrace deoxyhemoglobinu se po nastoupení stimulu nejdříve zvýší, přibližně po 2 sekundách dosáhne svého maxima a poté začne klesat pod základní úroveň. Minima dosáhne po asi 6 sekundách, do původní hodnoty se dostane po zhruba 10 sekundách. Skutečný časový průběh však závisí na sledované části mozku, psychickém stavu subjektu a jiných faktorech. Průběh koncentrace deoxyhemoglobinu odráží hemodynamickou odezvu, která bude popsána zvlášť v podkapitole 1.3. Průběh koncentrace oxyhemoglobinu žádný pokles pod základní úroveň nevykazuje, začne se zvyšovat krátce po nastoupení stimulu, maxima dosáhne po 5 až 6 sekundách a do 10 sekund od počátku stimulu se vrací do původní hodnoty.

Z fyziologického hlediska se při neurální aktivitě výrazně mění průběh celkového množství odkysličené formy hemoglobinu (deoxyhemoglobinu), která souvisí se spotřebou a zásobováním kyslíku a energie v dané mozkové oblasti, zatímco oxyhemoglobinu je vždy dostatek. Měřený BOLD signál je tedy spojen především se změnami v množství deoxyhemoglobinu. [1]

Základní zdroj energie pro mozek představuje glukóza. Glukóza není v mozku uchovávána ve formě zásob, a proto musí být nepřetržitě dodávána. Zásobování glukózou, kyslíkem a dalšími potřebnými látkami probíhá skrze vaskulární systém. Glukóza se odbourává oxidativním metabolismem - oxidativní fosforylací. Tento proces popisuje následující chemický vzorec [3]



Každá molekula glukózy ($C_6H_{12}O_6$) potřebuje ke své oxidaci šest molekul kyslíku, výsledným produktem je molekula oxidu uhličitého a šest molekul vody. Na otázku, jakým způsobem vede doručování kyslíku a glukózy k signálu, který je měřitelný pomocí magnetické rezonance odpovídá právě BOLD fMRI. [1]

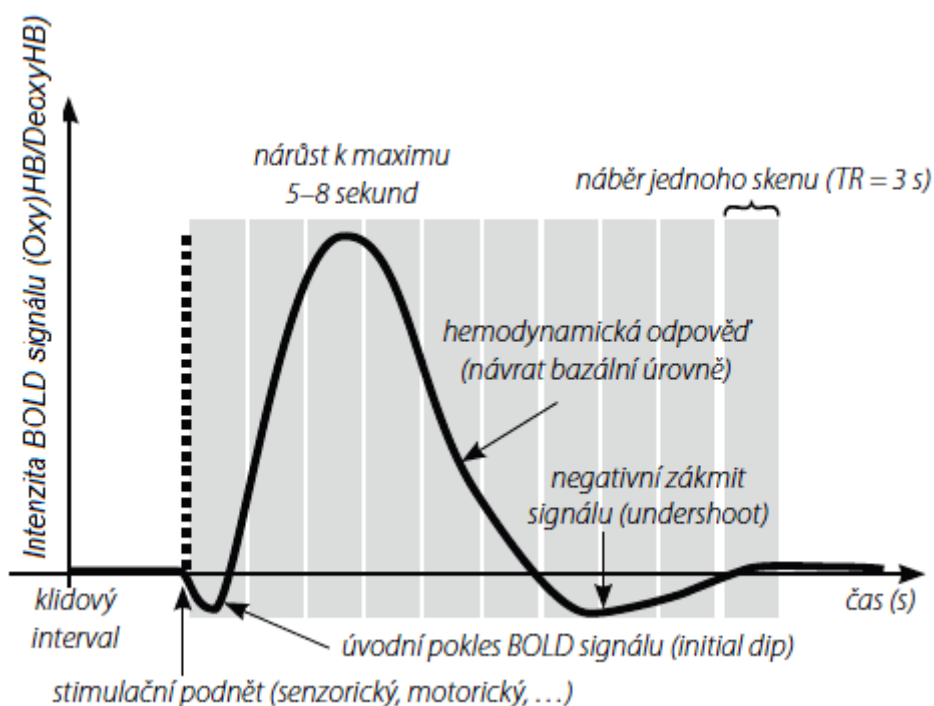
Kromě BOLD kontrastu existuje ještě druhá, v současné době méně používaná metoda, jak zvýšit kontrast výsledného obrazu fMRI. Metoda spočívá v užití kontrastní látky, vysoce paramagnetické substance, která je injektována přímo do krevního řečiště. Kontrastní látka nesmí neprocházet skrze cévně mozkovou bariéru. [1] V teoretické i praktické části této diplomové práce však bude pro fMRI uvažován pouze BOLD kontrast.

1.3 Hemodynamická odezva

Hemodynamická odezva (*HRF hemodynamic response function*) je změna v časovém průběhu měřeného MR signálu v konkrétním místě spouštěná neurální aktivitou. Určení přesného vztahu mezi neurální aktivitou a aktivací hemodynamické odezvy však není tak jednoduché.

Kortikální neurální odpověď probíhá během několika desítek milisekund po stimulaci senzorů, hemodynamická odezva se však objeví nejdříve po 1 až 2 sekundách od počátku stimulu. Hemodynamickou odezvu tvaruje jak extrakce kyslíku, tak krevní průtok a objem krve v krevním řečišti.

HRF se skládá z několika typických fází. První je *počáteční pokles* BOLD signálu, který nastává okamžitě po začátku neurální aktivity, kdy se zvýší spotřeba kyslíku, ale ještě není aktivován regulační mechanismus, který zvyšuje přísun okysličené krve. V další fázi vedou metabolické požadavky díky zvýšené neurální aktivitě ke zvýšení průtoku okysličené krve. Přivedeno je více kyslíku, než je v dané oblasti požadováno, což vede k poměrnému snížení množství odkysličeného hemoglobinu. V časovém průběhu BOLD signálu pozorujeme zvýšení nad základní linii a po přibližně 5 až 6 sekundách maximální hodnotu označovanou jako *maximum hemodynamické odezvy* při krátkodobém stimulu. Pokud je stimul dlouhotrvající, intenzita signálu se již nemění a nastává tzv. *fáze plateau*. Po skončení stimulu BOLD signál klesá až lehce pod základní úroveň. Tento efekt je označován jako *závěrečný pokles* a je způsoben kombinací současného snížení krevního toku a zvýšení krevního objemu těsně po ukončení stimulu. [1] Časový průběh jednotlivých fází BOLD signálu je stejný i pro hemodynamickou odezvu na velmi krátké stimuly (desítky až stovky milisekund), liší se pouze menší amplitudou. [5][6]



Obrázek 1.2: Schematické znázornění lokální hemodynamické odezvy na stimulační podnět [9]

1.4 Prostorové rozlišení fMRI

V mozku se nachází různé struktury a na základě toho, jaká část mozku má být vyšetřována je také nutné volit příslušnou akvizici dat.

Pro fMRI se hodnota prostorového rozlišení pohybuje v řádech milimetrů až centimetrů [1]. Orientační měřítko pro jednotlivé struktury popisuje Tabulka 1.1:

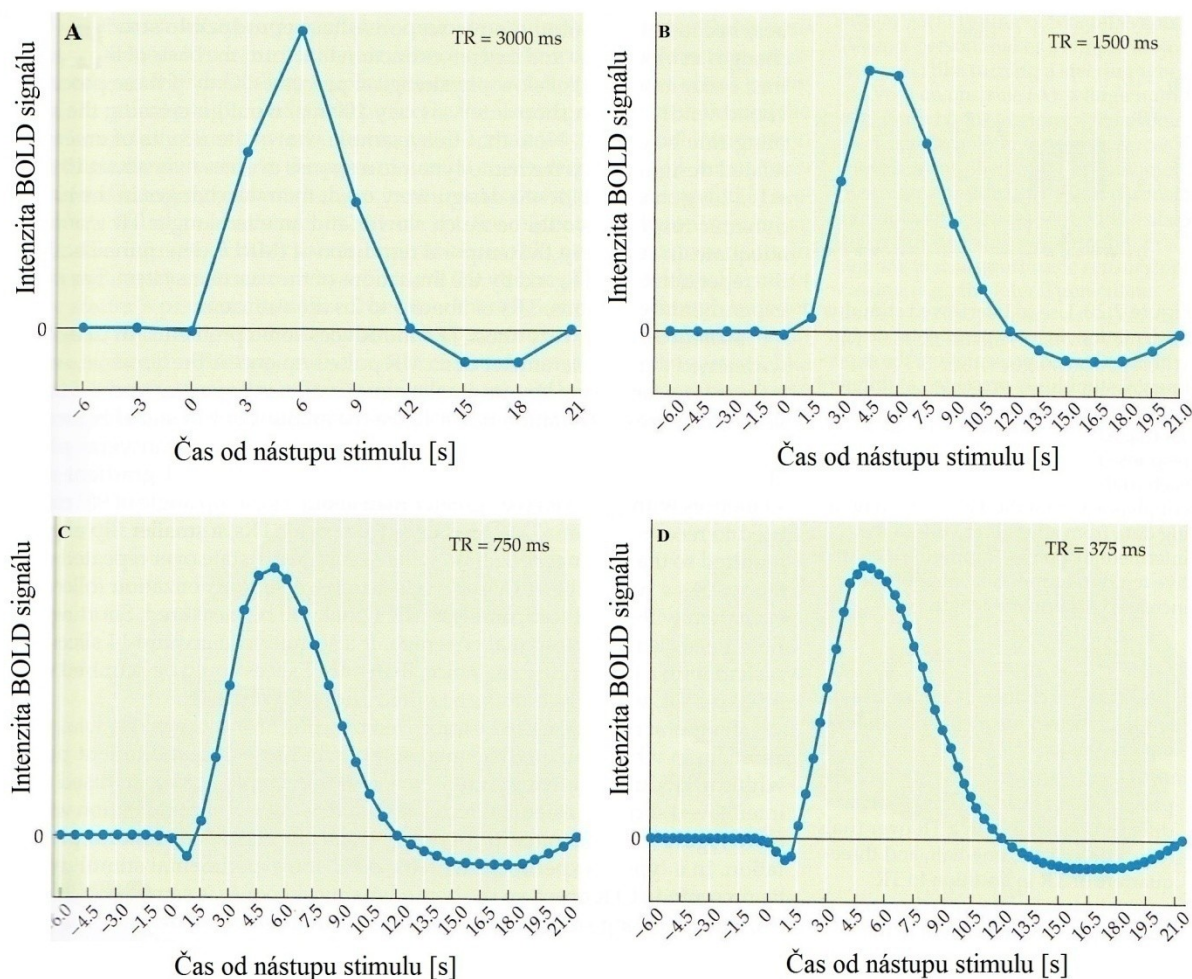
Tabulka 1.1: Různá prostorová měřítko pro různé části lidského mozku [1]

Struktura	Měřítko
Mozek	100 mm
Závity	10 mm
Dominantní sloupce	1 mm
Neuron	0,01 mm
Synapse	0,001 mm
Iontový kanál	0,00001 mm

1.5 Časové rozlišení fMRI

Mnohé experimentální úlohy vyžadují také vysokou časovou rozlišovací schopnost. Jednotlivé neurovědní techniky se výrazně liší ve schopnostech posouzení relativního časování sledovaných událostí. Pomocí funkční magnetické rezonance můžeme rozlišovat události s rozestupy v řádech sekund. Tak jako pro prostorové rozlišení je základní vzorkovací jednotkou voxel, pro časové rozlišení je základní vzorkovací jednotkou repetiční čas, tedy TR interval. V závislosti na druhu experimentu se čas TR může pohybovat od velmi

krátkého (cca 375 ms) do velmi dlouhého (cca 3000 ms), viz Obrázek 1.3. Jednotka intenzity BOLD signálu na ose y je zde libovolná. Snižování TR času vede ke zlepšení odhadu vaskulárních změn. Jak již bylo uvedeno hemodynamická odezva má dobu trvání cca 10 sekund i pro velmi krátké stimulační impulzy. [1]



Obrázek 1.3: *Efekt rozdílného vzorkovacího kmitočtu na výsledné znázornění průběhu hemodynamické odezvy [1]*

2 Akvizice fMRI dat

Zatímco cílem standardního strukturálního MRI je rozlišit různé typy tkání, fMRI má zcela jiný cíl – zjistit souvislost mezi fyziologickými změnami v mozku v průběhu měření. Samotný jeden obraz nemá o aktivitě žádnou vypovídací hodnotu, jelikož změřený BOLD signál má velmi nízkou hodnotu poměru signál/šum a navíc neznáme základní úroveň klidové aktivity. Změny lze detekovat pouze sejmutím dostatečného množství dat, které prochází po předzpracování statistickou analýzou.

Obecně v experimentu podstupuje každý ze skupiny subjektů stejnou experimentální lekci, kde je sledován daný parametr. V závislosti na tom, co je měřeno může experiment trvat v rozsahu několika minut do několika desítek minut, zároveň může být prováděn po několik dní až po několik týdnů v pravidelných intervalech.

Data jsou získávána pomocí standardního MR skeneru z časových sérií měřených objemů neboli skenů. Jeden sken tedy zastupuje jeden nasnímaný objem. V experimentu, kde je TR interval 1 sekunda se v jednom měření získá 600 skenů během 10 minut, toto měření se provádí pro jeden experiment několikrát.

Naměřená fMRI data mohou být reprezentována 4D maticí dat, kterou tvoří jednotlivé voxely a čtvrtým rozměrem je časový průběh. Jednotlivé řezy obsahují tisíce voxelů, které dohromady formují obraz mozku. Obvyklý rozměr matice voxelů v každém řezu je 64×64 nebo 128×128 . Výsledné rozlišení ovlivňuje i síla použitého magnetu, např. pro $1,5\ T$ magnet je při $TR = 1,66\ s$ a EPI (Echo Planar Imaging) sekvencí snímání rozlišení $64 \times 64 \times 17$, kde 17 odpovídá počtu řezů. Kromě funkčních skenů se vždy pořizují i strukturální skeny s vyšším rozlišení, které slouží pro snazší a přesnější lokalizaci při vyhodnocování naměřených dat. [1]

2.1 Základní designy měření

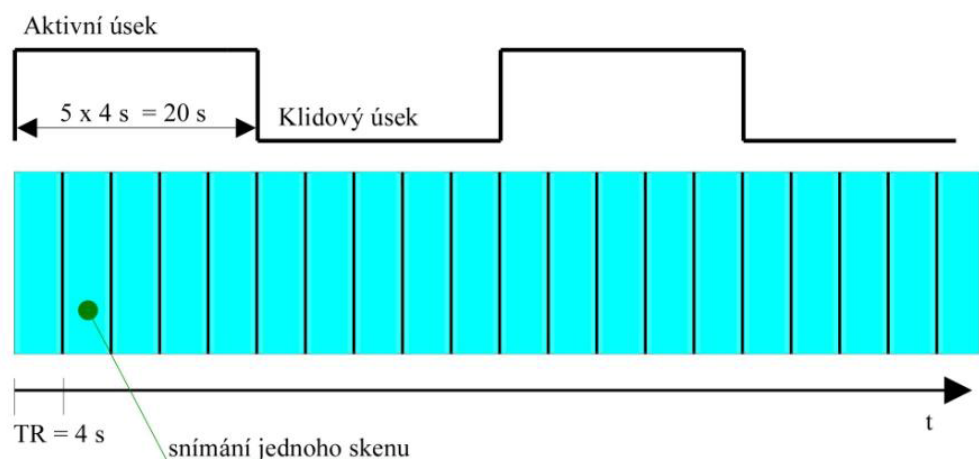
Nejčastěji jsou používány dva základní experimentální přístupy k měření dat pro fMRI – *blokový design* a *event-related design*. Pro některé druhy experimentů se používá kombinace těchto dvou, a to *smíšený design*. [1] Základní parametry, výhody a nevýhody těchto designů shrnují následující podkapitoly.

Kromě základních designů využívajících úkoly lze provádět měření bez úkolů a analyzovat tak bazální mozkovou aktivitu, tzv. *resting state síť*. Hlavním zástupcem resting state sítě je *default mode síť* (DMN – default mode network). Při analýze DMN se pomocí fMRI sleduje organizovaná síť mozkových oblastí zapojených do mozkové aktivity v klidu. Průběh měřeného signálu má charakter nízkofrekvenčních fluktuací o frekvenci do 0,1 Hz a představuje spontánní neurální aktivitu, tzn. klidový stav [8].

2.1.1 Blokový design

Blokový design experimentu se vyznačuje především jednoduchou proveditelností vlastního měření i následné statistické analýzy. Používá dvou a více střídajících se bloků událostí (nejčastěji však blok aktivní události a blok klidu). Obvyklá délka bloků bývá mezi 10 až 30 sekundami a během každého bloku se sejme několik funkčních skenů celého mozku.

Konkrétní experiment pak může vypadat tak, že pacient střídá např. pohyb ruky a klidové periody. Během každého bloku je zhotoveno několik skenů, kde TR označuje čas sejmutí jednoho skenu. Tím, že má stimulační impuls blokový tvar (není to pouze krátký impuls) je odezva BOLD signálu v získaných skenech dobře detekovatelná, nelze však detekovat tvar hemodynamické odezvy. Blokový design nachází své uplatnění především při snímání fMRI pro klinické účely. [1] [6]

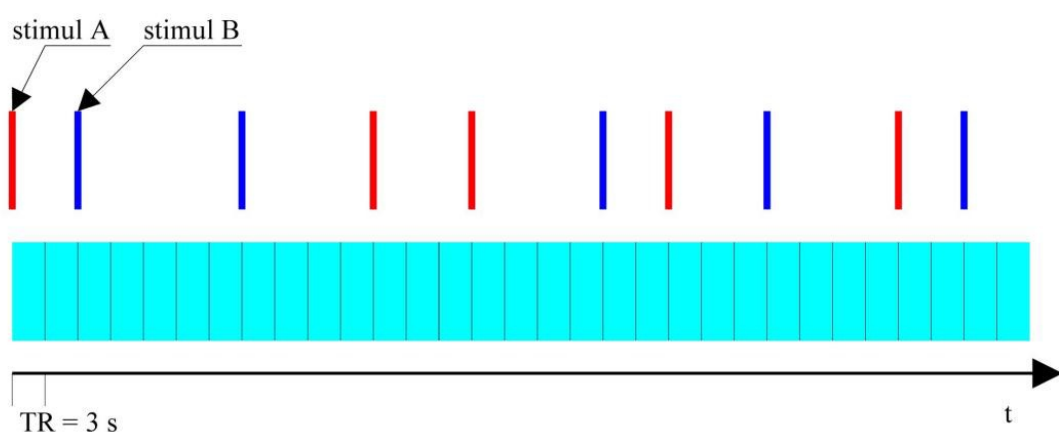


Obrázek 2.1: *Blokový design s pravidelným střídáním pasivních a aktivních period [6]*

2.1.2 Event-Related design

Stimuly v *event-related* designu experimentu představují individuální události nebo posloupnosti jednotlivých událostí. Další základní odlišností od blokového designu je, že při dostatečně dlouhém rozestupu mezi stimuly (více než 10 sekund) je měřitelný celý tvar hemodynamické odezvy se všemi jejími částmi (viz kapitola 1.3). Jednotlivé stimulační podněty trvají krátkou dobu ve srovnání s akvizičním časem celého objemu mozku (ten trvá 3 – 5 sekund). Odezva BOLD signálu na jednotlivý stimul je však mnohem slabší než při blokové aplikaci stimulu. Změřený sken má tedy nízký poměr užitečného signálu k šumu (SNR – signal to noise ratio). Pro správnou detekci hledané HRF je zapotřebí sejmoutí více skenů s BOLD odezvou na jednotlivý stimul (s dostatečnými časovými rozestupy jednotlivými skeny). Průměrováním jednotlivých skenů se poté získá tvar HRF. [1][6]

Cílem tohoto designu je detekce a určení, které mozkové regiony jsou aktivovány v průběhu stimulu. Dalším cílem je také odhad průběhu aktivace mozkových regionů v závislosti na čase. [1] Využití nachází tato metoda především v neurovědním výzkumu. [6]



Obrázek 2.2: *Ukázka jednoduchého event-related designu [6]*

2.1.3 Smíšený design

Smíšený design experimentu obsahuje prvky jak z blokového, tak event-related experimentu. Stimuly jsou aplikovány v blocích, kde v každém bloku může být více typů

jednotlivých událostí. Své uplatnění nachází například v experimentu se střídajícím se blokem dlouhodobé aktivace a blokem klidu, kde v bloku aktivace se náhodně aplikuje ještě jiný krátkodobý podnět. Statistickou analýzou pak lze vyhodnocovat rozdíl mezi dlouhodobou aktivací a aplikovaným krátkodobým stimulem. [1]

3 Předzpracování dat pro fMRI

Po úspěšné realizaci experimentu je nutné získaná data předzpracovat, tj. potlačit artefakty vzniklé při akvizici dat a připravit data pro navazující statistickou analýzu. Při zpracovávání experimentů pomocí fMRI je nutné počítat s tím, že rozdíl měřeného BOLD signálu v klidu a BOLD signálu v případě aplikace stimulu je malý. Měřený signál navíc obsahuje kromě užitečného BOLD signálu i nežádoucí artefakty a šum. [1]

Mezi hlavní zdroje šumu se řadí tepelný šum lidského těla. K celkovému šumu také přispívá tepelný šum RF cívky, šum předzesilovačů a kvantizační šum v A/D převodnících. Každý subjekt je instruován, aby v průběhu měření ležel v klidu. K tomu napomáhá i fixace subjektu např. termoplastickou maskou, i přesto však mohou v měřených datech vzniknout pohybové artefakty, které mají významný podíl na variabilitě naměřených dat. Jako další zdroje šumu lze uvést i některé fyziologické procesy jako např. dýchání a srdeční činnost. [11]

Získané MRI snímky jsou úměrné síle stacionárního magnetického pole B_0 . Čím vyšší je B_0 , tím je lepší prostorové rozlišení. Se zvyšujícím se B_0 lineárně vzrůstá i amplituda BOLD signálu. Nabízí se tedy možnost použít silnější MR tomograf za účelem zvětšení amplitudy užitečného BOLD signálu. Zvýšení B_0 s sebou však přináší i řadu nežádoucích efektů – s rostoucí intenzitou magnetického pole se zvyšuje fyziologický šum a mohou se také více projevovat artefakty spojené s lokálními změnami susceptibility.

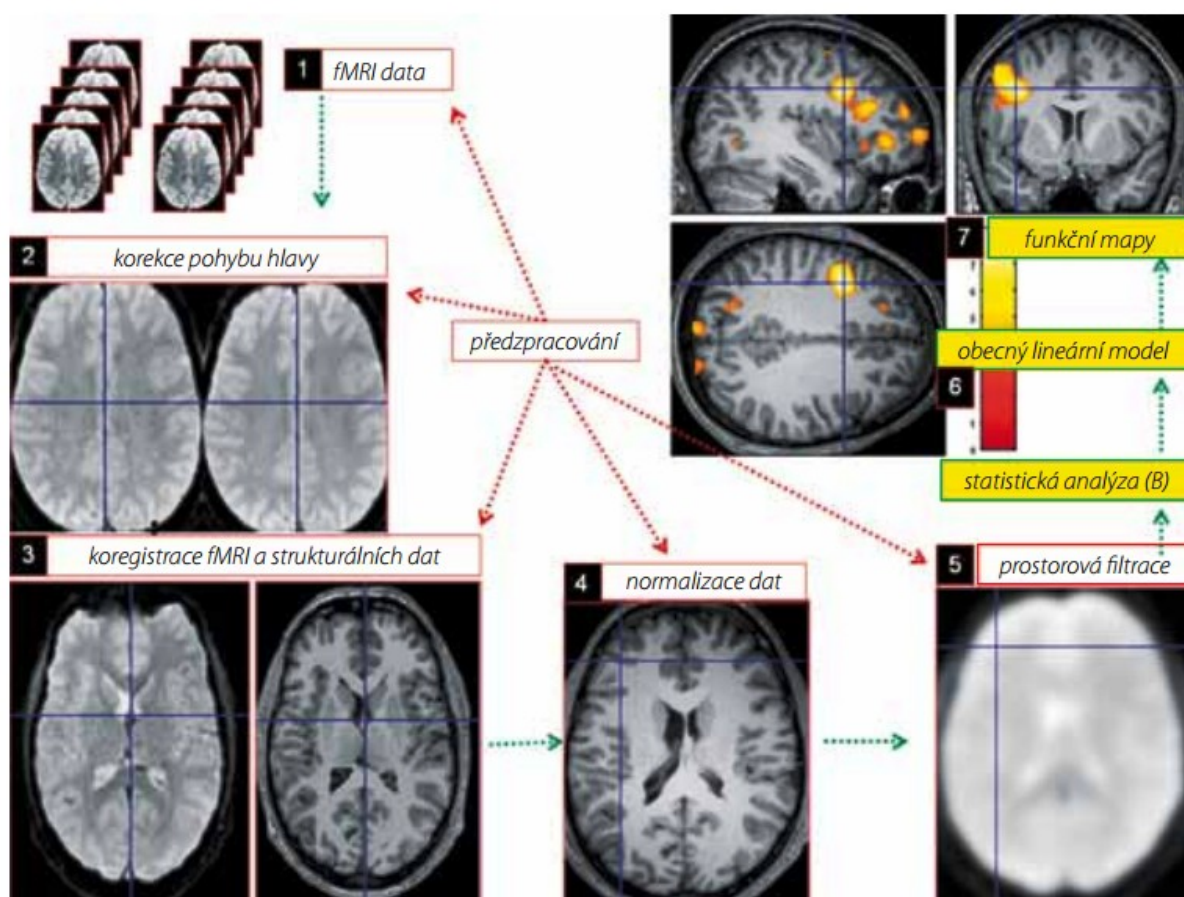
Další možným artefaktem je zkreslení měřeného obrazu způsobené nehomogenitami v magnetickém poli. Nejčastější je v tomto případě geometrické zkreslení. Geometrickému zkreslení lze předcházet vhodně zvolenou akvizicí dat. [1]

Kvalita snímků může být hodnocena pomocí SNR (signal to noise ratio), tedy podílu úrovně užitečného signálu a úrovně signálu šumu nebo pomocí CNR (contrast to noise ratio), tedy poměru kontrastu a šumu v obraze.

Kroky vedoucí od naměřených fMRI dat po statistickou analýzu se souhrnně nazývají předzpracování. Mezi nejčastěji používané patří [1]:

- korekce pohybu hlavy,
- koregistrace funkčních a strukturálních dat,
- normalizace dat,
- prostorová filtrace,
- dále může být také aplikována filtrace časových průběhů.

Z uvedeného přehledu kroků předzpracování se pro data každého experimentu volí vždy pouze ty kroky, kterými se dosáhne co nejlepšího výsledku a vypovídací hodnoty v navazující statistické analýze. V následujících podkapitolách jsou podrobněji popsány metody, které budou použity i v praktické části této práce. Obrázek 3.1 symbolicky znázorňuje, jak mohou výstupy jednotlivých kroků předzpracování vypadat.



Obrázek 3.1: Jednotlivé kroky předzpracování dat z funkční magnetické rezonance [9]

3.1 Korekce pohybu hlavy

Pohybovému šumu nelze vzhledem k délce akvizice dat zcela zabránit. Vzniklé artefakty mají na kvalitu zpracování fMRI dat významný vliv, proto předzpracování obvykle začíná právě korekcí pohybu hlavy ve funkčních datech. Tato korekce se provádí prostorovým zarovnáváním dvou obrazů na sebe – tzv. *koregistrací*. Podle referenčního skenu (z pravidla první nasnímaný sken) se zarovnávají ostatní skeny, aby bylo zajištěno, že obraz mozku je v každém skenu v odpovídající pozici. I jemné pohyby hlavy v řádu milimetrů by mohly celou následující statistickou analýzu znehodnotit. [6] K zarovnání voxelů ve skenech se používá šesti parametrická rigidní (tuhá) transformace (translace a rotace). Pohybové artefakty se těmito transformacemi korigují v každém skenu vůči referenčnímu ve všech třech osách. Transformací se nemění tvar skenu ani jasové hodnoty, mění se pouze poziční souřadnice. Výsledkem korekce pohybu je, že voxel v jednotlivých skenech odpovídá stejnému místu v mozku. [15] [16]

3.2 Prostorová registrace a normalizace

Vzhledem k tomu, že funkční data mají nižší prostorové rozlišení a tím horší anatomické detaily (velikost voxelu je cca 3 x 3 x 3 mm), a účelem fMRI je co nejpřesněji zobrazit spojitost mezi aktivací a anatomickou lokalizací, tak se pro lepší znázornění výsledků

funkční data koregistrují se strukturálními daty s vysokým rozlišením (velikost voxelu ve strukturálním skenu je přibližně $1 \times 1 \times 1$ mm). Strukturální data jsou pořízena vždy před zahájením celého experimentu a kromě vysokého rozlišení mají i vysoký kontrast. [9]

Objem mozku u dospělého člověka se nachází v rozmezí od 1100 cm^3 do přibližně 1500 cm^3 , nejčastěji se pohybuje okolo 1300 cm^3 . Ve stejném experimentu se tedy mohou velikosti mozků dvou pozorovaných subjektů lišit až o 30 % nebo více.

I v případě, že by aktivita v mozku byla lokalizována u jednoho subjektu správně, zůstává problém srovnávání místa aktivace mezi více subjekty, a to jak v rámci jedné studie, tak v rámci různých studií. Každý člověk má nejen různě velký mozek, ale i různý tvar lebky, anatomii zářezů v mozku atd. Pro korektní srovnávání mezi subjekty musí být naměřená data transformována do stejné velikosti a tvaru. Tento proces nazýváme *normalizace dat*. [1]

Normalizuje se lícováním skenů k šabloně. K lícování se používají afinní transformace. Na rozdíl od rigidních transformací může docházet i ke změně vzdáleností mezi jednotlivými voxely. Kromě rotace a translace se používá škálování (zvětšení či zmenšení), zkosení, popřípadě i nelineární deformace. Výsledkem musí být obraz co nejvíce shodný se standardizovanou šablonou. [1] [6] [16] První transformační šablonou byl *standardní Talairachův stereotaktický prostor*, jehož souřadnice jsou odvozeny z měření jednoho subjektu (60leté mrtvé ženy), publikovaném v Talairachově atlasu mozku roku 1988. V klinické praxi a v mnoha softwarových prostředích nachází uplatnění spíše normalizovaná šablona *MNI* (Montreal Neurological Institute). MNI šablona vznikla průměrováním strukturálních MR skenů více než stovky zdravých subjektů (praváků). [1] [9] [10]

3.3 Filtrace v prostorové oblasti

Prostorová filtrace spočívá ve vyhlazení naměřených dat se zaměřením na potlačení vysokofrekvenčních komponent a šumu. K vyhlazování se často používá Gaussovský filtr. Gaussovský filtr má tvar funkce s normálním rozložením a efektivně rozkládá intenzitu mezi sousedními voxely v obraze. Konvoluční jádro Gaussovského filtru se hodnotí podle FWHM (*full width at half maximum*) celkové šířky v polovině maxima (pro předzpracování bývá šířka filtru obvykle rovna dvojnásobku velikosti voxelu). Cílem filtrace je opět zlepšení poměru signál/šum naměřených dat. [1] Mezi další pozitiva patří eliminace malých pohybových artefaktů, interpolačních chyb a zvýšení normality v datech, což může být předpokladem pro následnou statistickou analýzu. Ne v každém experimentu je však vhodné nebo nutné prostorovou filtraci aplikovat. Mezi její negativní dopady patří snížení efektivního prostorového rozlišení a v konečném důsledku může vést i k nedetekování aktivní oblasti. Použití prostorové filtrace záleží na konkrétním experimentu a na tom, co je cílem následné statické analýzy. [11]

3.4 Filtrace v časové oblasti

Filtrace se využívá opět ke zlepšení funkčního SNR. Časové řady v jednotlivých voxelech reprezentují chování signálu v časové doméně, po Fourierově transformaci ve frekvenční doméně. Frekvenční rozsah ve vzorkovaném signálu záleží na vzorkovací

frekvenci, ta je dána TR časy. Aby nedošlo ke znehodnocení signálu aliasingem, musí být dodržen Nyquistův teorém – vzorkovací frekvence musí být větší nebo rovna dvojnásobku maximální frekvence obsažené v signálu. [1]

Snahou filtrace v časové oblasti je potlačení nízkofrekvenční šumové složky fMRI dat, např. artefaktů způsobených dýcháním. Tyto nízkofrekvenční složky mohou být potlačovány pouze za předpokladu, že je známo, na kterých frekvencích se vyskytují a že jejich filtrací není odstraněn užitečný signál. [11]

3.5 Další možné metody pro předzpracování dat

Podle typu experimentu a kvality naměřených dat je možné zařadit i další metody předzpracování. Korigovat lze například rozdílné akviziční časy jednotlivých řezů. Při akvizičním čase $TR = 3$ s je hemodynamická odezva v jednotlivých řezech v různé fázi. Korekce se provádí časovou interpolací signálu na referenční okamžiky. [1] Artefakty způsobené lokálními deformacemi magnetického pole se potlačují metodou *unwarp*. [12] Metodou *grand mean scaling* se normalizuje průměrná intenzita jasu všech skenů na referenční úroveň. [2]

4 Statistická analýza naměřených dat

Statistická analýza slouží k vyvozování závěrů o neurální aktivitě na základě naměřených dat. Konkrétní sledovaný parametr je u nejčastěji používaných statistických metod definován nulovou hypotézou. Tuto hypotézu statistická analýza ve svém výsledku buď potvrzuje, nebo vyvrací. Nulová hypotéza může být hodnocena pro data z měření jednoho subjektu, skupiny subjektů nebo celé populace. Výsledky analýzy pak lze dále navzájem porovnávat mezi více subjekty, skupinami subjektů či populacemi. [1] Pro detekci aktivace se většinou používají statistické metody založené na jednorozměrné statistice, stručný přehled metod jednorozměrné statistiky patřících mezi tzv. parametrické metody, kde se předpokládá jistý tvar a normalita analyzovaného signálu, je uveden zde: [5] [11]:

- korelace,
- t-testy,
- ANOVA,
- lineární regrese,
- vícenásobná regrese,
- F-testy, aj..

Uvedené metody testují platnost zvolené hypotézy. Tvrzení, že efekt nezávislé proměnné v experimentu nemá žádný vliv na proměnnou závislou se nazývá *nulová hypotéza* H_0 (např.: aplikovaný stimul nemá statisticky významný efekt na sledovanou funkční oblast). Nulová hypotéza je obvykle opakem toho, co je cílem experimentálního výzkumu. Zkoumaná hypotéza může být formulována například tak, že existuje vliv nezávislé proměnné na proměnnou závislou na dané hladině významnosti. Tato hypotéza se nazývá *alternativní hypotéza* H_1 a obecně tvrdí, že efekt nezávislé proměnné není nulový. [1]

Začátkem statistického testu je tedy formulace nulové hypotézy H_0 a alternativní hypotézy H_1 , kde H_1 vymezuje situace nastávající při neplatnosti H_0 . Z naměřených dat se spočítá pravděpodobnost, s jakou lze obdržet pozorovaná data nebo data stejně, či ještě více odporující H_0 , za předpokladu, že H_0 je pravdivá. Tato pravděpodobnost se označuje jako *dosažená hladina významnosti* a značí se p (p-value). Pro jasné zamítnutí či přijetí H_0 je nutné zvolit mezní hodnotu – *hladinu významnosti* α a v případě, že je p menší než α , H_0 zamítáme a výsledek je *statisticky významný*.

Rozhodování o platnosti H_0 na zvolené hladině významnosti může vést ke vzniku dvou typů chyb – chyby I. druhu a chyby II. druhu. Shrnutí všech možných výsledků statistického testu uvádí Tabulka 4.1. Pravděpodobnosti chyby I. a II. druhu jsou označeny jako α a β . Rozdíl $1-\beta$ značí *sílu testu*. [13]

Tabulka 4.1: Možné výsledky statistického testu [13]

		Rozhodnutí (výsledek studie)	
		Nezamítáme H_0 , nevýznamný výsledek	Zamítáme H_0 , významný výsledek
Skutečnost	Platí H_0	správné rozhodnutí , pravděpodobnost: $1 - \alpha$	chyba I. druhu , pravděpodobnost: α
	Neplatí H_0 , platí H_1	chyba II. druhu , pravděpodobnost β	správné rozhodnutí , pravděpodobnost: $1 - \beta$

Jiná skupina metod patřících do vícerozměrné statistiky vychází pouze z vlastností naměřených dat (např. analýza hlavních komponent PCA, analýza nezávislých komponent ICA). [5]

Analýza hlavních komponent (principal components analysis, PCA) je často používanou metodou více rozměrné analýzy. Cílem této metody je zjednodušit popis lineárně závislých (korelovaných) původních dat rozkladem do matice strukturní (obsahující využité hlavní komponenty) a do matice šumové (zahrnující nevyužité hlavní komponenty). Hlavní komponenty jsou nové nekorelované proměnné, kde každá má svůj charakteristický rozptyl. První hlavní komponenta popisuje největší část proměnlivosti (rozptylu) původních dat. [24] V praktické části této práce bude metoda PCA využita především pro stanovování reprezentantů sledovaných oblastí zájmu (více např. 6.2.2 nebo 7.2.1).

4.2 Základní statistické testy

Ve standardním blokovém designu experimentu definujeme nulovou hypotézu jednoduše: rozdíl mezi aktivitou a klidem nemá žádný efekt na data naměřená pomocí fMRI. Pro ověření můžeme použít srovnání průměrů úseků signálů pomocí *Studentova t-testu* popsaného vzorcem (3) [1] [2]

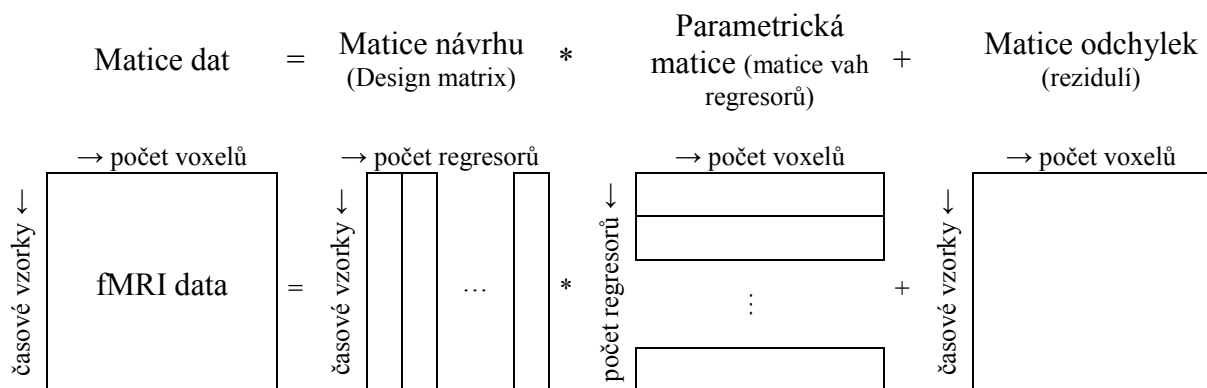
$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2 - \sigma_y^2}}, \quad (3)$$

kde t je kritická hodnota, $\bar{x}; \bar{y}$ průměrné hodnoty signálů ze srovnávaných úseků, odpovídajících klidu resp. aktivitě, $\sigma_x^2; \sigma_y^2$ rozptyly ve srovnávaných blocích měření. Vypočítanou hodnotu t porovnááme s kritickou hodnotou t_k dle statistických tabulek (kritická hodnota závisí na stupních volnosti v a hladině významnosti α). Stupně volnosti v se vypočítají jako počet časových vzorků signálu minus 1. V případech kdy je $t > t_k$ se H_0 zamítá a daný voxel značí aktivaci. Standardní t-test předpokládá nezávislost dat, ignoruje tedy časovou autokorelaci (naměřená data nejsou ideálně nezávislá, jelikož je měřeno mnoho skenů v krátkých TR intervalech). T-test je vhodným testem i pro kratší časové úseky diskrétního signálu, pro signály s vyšším počtem vzorků se t-rozložení přibližuje normálnímu. [1][4]

Pro měření síly lineární závislosti mezi experimentálně naměřenými a referenčními hodnotami hemodynamické odezvy je vhodná *korelační analýza*. Získaný korelační koeficient vyjadřuje sílu korelace mezi dvěma proměnnými, v případě fMRI dat mezi předpokládanou a experimentálně naměřenou hodnotou hemodynamické odezvy. Měřená data mohou být korelovány s různými tvary referenčních funkcí (obdélníkovou odvozenou od průběhu stimulace, lichoběžníkovou, aj.). Korelační koeficient $|r| \leq 1$ a značí úplnou korelaci ($r = 1$), respektive antikorelaci signálů ($r = -1$), v případě, že $r = 0$ jde o nulovou korelaci). [1] [13]

4.3 Obecný lineární model

Obecný lineární model GLM (General Linear Model) je flexibilním nástrojem zobecňujícím lineární regresní analýzu. Různým sestavováním modelu, následnou analýzou a interpretací lze pomocí GLM zkoumat vztah mezi závislými a nezávislými proměnnými. Nezávislé proměnné v modelu se nazývají regresory, závislou proměnnou zastupuje matice naměřených dat. GLM vyjadřuje předpoklad, že vektor reprezentující naměřený průběh BOLD signálu v daném voxelu je tvořen lineární sumací modelových signálů.



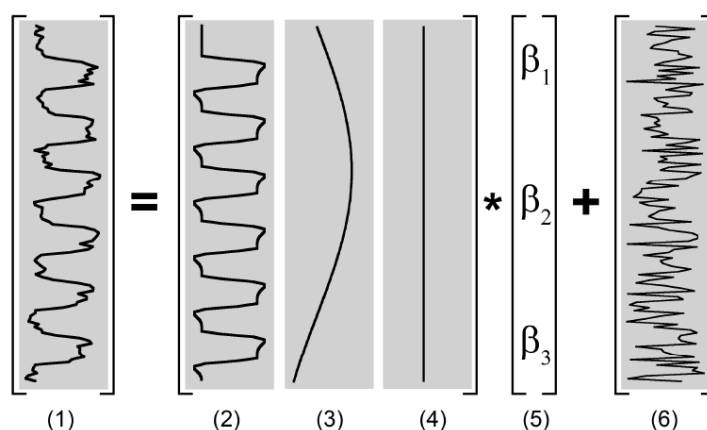
Obrázek 4.1: Schematické znázornění maticového zápisu obecného lineárního modelu [1]

Schéma GLM viz Obrázek 4.1 názorně uvádí jednotlivé členy maticového zápisu pro všechny voxely [1][11]

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

kde Y představuje výstupní matici naměřených fMRI dat (BOLD signálu), matice X je složena z matice regresorů / modelových signálů, pomocí kterých se snažíme popsat a vysvětlit závislou proměnnou. Regresor může být tvořen očekávaným průběhem BOLD signálu na aplikované stimuly (v případě více druhů aplikovaných stimulů je třeba i příslušný počet regresorů). Další regresory pomáhají vysvětlit variabilitu v datech způsobenou artefakty při měření. Regresorem může být i konstantní člen, ten pak slouží k modelování střední hodnoty signálu. Vektor β reprezentuje váhy jednotlivých regresorů. Poslední matice ε obsahuje matici reziduí a svými rozměry je stejná jako matice Y . Rezidui jsou myšleny odchylky mezi proměnnou závislou a lineární kombinací proměnných nezávislých. Schematické znázornění (viz Obrázek 4.1) je obecným schématem GLM pro všechny voxely.

Obrázek 4.2 ukazuje možnou podobu popsaného schématu pro naměřený průběh BOLD signálu z jednoho voxelu (1), (2 – 4) zastupují regresory matice návrhu, (5) zastupuje vektor vah a (6) vektor odchylek.



Obrázek 4.2: Znázornění obecného lineárního modelu pro signál z jednoho voxelu [11]

Z rovnice č. 4 lze vypočítat pomocí metody nejmenších čtverců optimální sadu vah, přičemž kritériem při řešení je dosažení co nejmenší hodnoty zbytkové variability (reziduí) ε . Analytické řešení lze nalézt následovně [3]

$$\beta = (X^T X)^{-1} X^T Y. \quad (5)$$

4.4 Získání statistické parametrické mapy

Statistická parametrická mapa (SPM) se sestavuje na základě výsledků statistické analýzy vypočtených vah β . Jednotlivé parametry β vstupují do statistické analýzy a testuje se, zda je jejich vliv statisticky významný v daném voxelu či ne.

Prvním krokem statistické analýzy je definice nulové a alternativní hypotézy. V nejjednodušším případě, kdy je použita pouze jedna stimulační podmínka, se rovnice č. 4 redukuje na rovnici [3]

$$\mathbf{Y} = \mathbf{x}_1\beta_1 + \varepsilon, \quad (6)$$

nulová hypotéza se definuje jako $H_0: \beta_1 = 0$ a alternativní hypotéza jako $H_1: |\beta_1| > 0$.

V případě, že je subjekt stimulován více stimulačními podmínkami, je rovnice pro obecný lineární model ve tvaru [3]

$$\mathbf{Y} = \mathbf{x}_1\beta_1 + \dots + \mathbf{x}_n\beta_n + \varepsilon, \quad (7)$$

nulová hypotéza se poté definuje jako $H_0: \mathbf{c}^T \beta_1 = 0$ a alternativní hypotéza jako $H_1: |\mathbf{c}^T \beta_1| > 0$, kde $\mathbf{c}^T$ je matice kontrastních vah.

Testování platnosti H_0 se nejčastěji provádí t-testem popsáným vzorcem [3]

$$t = \frac{\mathbf{c}^T \boldsymbol{\beta}}{\sqrt{\sigma_R^2 \mathbf{c}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}}, \quad (8)$$

kde σ_R^2 je rozptyl reziduí z vektoru ε .

T-test je proveden v každém voxelu v každém funkčním skenu, tedy přes celý objem mozku (řádově desetitisíce voxelů). Na základě zvolené hladiny významnosti p se určí kritická hodnota t_k . Voxely s hodnotou t větší než t_k jsou označeny jako nadprahové a ve funkčním skenu se zvýrazňují vhodnou barevnou mapou v závislosti na tom, jak velká je hodnota t oproti t_k . [1][5][11]

4.5 Korekce mnohonásobného porovnávání

Jak již bylo uvedeno, testová analýza probíhá v každém voxelu zvlášť (voxel-by-voxel). Standardně používaná hladina statistické významnosti bývá $p < 0,05$. Vzhledem k objemu testovaných voxelů však počet falešně pozitivních detekcí vzrůstá. [11] Rozsah vlivu falešně pozitivních detekcí dokazuje příklad, kde při počtu voxelů = 100 000 a hodnotě $p < 0,001$ je počet falešně pozitivních = $0,001 * 100\,000 = 100$ (při rozměru jednoho voxelu 3 x 3 x 3 mm jde o velký objem vzhledem k celému mozku). Obecnou snahou je tyto falešně pozitivní detekce co nejvíce eliminovat.

Možným řešením je *korekce pro mnohonásobné porovnávání*:

- *Family Wise Error (FWE)* zahrnující metodu *Bonefornního korekce*, ve které se výchozí hladina významnosti dělí počtem analyzovaných voxelů a *teorii náhodných polí* (Random field theory), která bere v potaz prostorovou závislost v datech. Za výsledek FWE se považuje kritičtější výsledek první nebo druhé uvedené metody. [5]

- *False Discovery Rate (FDR)* odhaduje hladkost dat a výpočet efektivního počtu voxelů (resels), výsledná korekce závisí na počtu resels. FDR připouští určité procento falešně pozitivních voxelů. [5]

Kromě použití korekce pro mnohonásobné porovnávání je možné snížit počet falešně pozitivních voxelů redukcí zkoumaného objemu hypotézy. [1][11]

4.6 Interpretace výsledků statistické analýzy

Statistická parametrická mapa je výsledkem voxel-by-voxel analýzy dat. Voxely, ve kterých je hodnota statistiky nadprahová se v barevné škále zobrazují jako aktivace, přičemž co nejvíce falešně pozitivních voxelů je korigováno některou z uvedených metod. Shluky barevně zvýrazněných voxelů se nazývají klastry. Voxely, které jsou pod prahem, mohou také ve skutečnosti značit aktivitu, pouze u nich v dané statistické analýze nebyla zamítnuta nulová hypotéza. Výsledná parametrická mapa se zobrazuje v překrytí s anatomickým skenem. Na řadu pak přichází interpretace neuroanatomická, kterou se posuzují místa označená za aktivaci vzhledem k funkční anatomii mozku. [1] [5] [17]

5 Mozková konektivita

Pochopení jakým způsobem vedou mozkové procesy k navozování různých duševních stavů, vnímání nebo ukládání poznatků do paměti je jedním ze stále aktuálních cílů neurovědy. K hodnocení neuronových interakcí pomocí fMRI lze rozlišovat tři druhy mozkové konektivity: *funkční*, *efektivní* a *anatomickou*. [2] [4] [18] První dvě budou blíže rozebrány v následujících podkapitolách. *Anatomická konektivita* popisuje všechny reálné vazby neuronů v mozku. Ve svazcích nervových vláken (konkrétně v bílé hmotě) je difúze vody anizotropická (různá v různých směrech). Podél vláken je přibližně 10 x větší než napříč vlákny. Mapování difúzní anizotropie s využitím difúzního zobrazování DTI (diffusion tensor imaging) pomocí MRI poskytuje způsob, jak mapovat fyzické anatomické propojení v jednotlivých centrech. Metoda DTI nachází uplatnění při vyšetřování strukturální funkční organizace mozku a dále může doplňovat fMRI studie aktivace různých mozkových oblastí. [3]

5.1 Koncepce mozkové funkce

Funkční organizaci mozkových oblastí lze rozčlenit na dva základní typy [2] [17]:

- *Funkční specializaci*, analyzující specializované kortikální oblasti zpracovávající informace pro jeden neurální systém (percepční nebo motorický).
- *Funkční integraci*, analyzující jaké je vzájemné zapojení mezi specializovanými oblastmi neurálního systému vykonávajících specifickou funkci. Funkční integraci lze dále popisovat ze dvou hledisek, z hlediska [19]:
 - *funkční konektivity*,
 - *efektivní konektivity*.

Funkční konektivita zprostředkovává součinnost regionů neurálního systému ve funkční integraci. Lokalizace míst v mozku, kde je určitý kognitivní proces realizován se získá pomocí analýzy obecným lineárním modelem. Pro zjištění jakým způsobem je tento proces z hlediska funkčních principů realizovaný se použijí metody efektivní konektivity. [19]

5.2 Funkční konektivita

Funkční konektivita posuzuje párové interakce mezi časovými řadami jednotlivých mozkových regionů z hlediska korelace a kovariace. [18]

Pro odhad funkční konektivity lze použít různé statistické metody. Nejjednodušší jsou již zmíněné *regionální korelace*, kde se posuzují párové korelace mezi regiony zájmu nebo mezi určitými voxely. Po vyhodnocení velkého množství dat je nutné následně aplikovat korekci na mnoho násobné testování. [19] Další často používanou metodou vícerozměrné statistiky je analýza hlavních komponent (principal component analysis, PCA) nebo analýza nezávislých komponent (independent component analysis, ICA). [18]

5.3 Efektivní konektivita

Efektivní konektivita může zahrnovat dodatečné informace o anatomických spojeních, ve své podstatě však kvantifikuje kauzální účinek vlivu jednoho neurálního systému na jiný. [4] [18] Podstatné u efektivní konektivity je, že dokáže rozlišovat, zda jsou vzájemné účinky v senzoricko-motorickém okruhu zpracovávány „top-down“, tzn. od motoriky po vnímání nebo „bottom-up“ od vnímání po motoriku. Interakce mohou být v neurálním systému posuzovány od synaptických úrovní výš. Na rozdíl od funkční konektivity, která se snadno získá z mnoha regionů zájmu, odhad efektivní konektivity vyžaduje cílenější přístup a detailnější modely. [18] Efektivní konektivita je dynamická (závislá na aktivitě a je daná modelem interakcí). [2]

Odhad efektivní konektivity lze provést např. použitím [18]:

- dynamického kauzálního modelování (DCM),
- modelováním strukturních rovnic (structural equation modeling, SEM),
- modely časových řad (Grangerova kauzalita).

SEM patří do metod vícerozměrné lineární regrese a jeho primárním cílem je identifikovat efektivní propojení mezi aplikovanými stimuly v rámci experimentu v definované anatomické síti. Uplatnění nachází pro data z PET, fMRI data ale i EEG. Grangerova kauzalita poskytuje obecný metodický přístup k analýze závislosti v časových řadách naměřených dat, nejčastěji se používá ve formě autoregresivního modelování. [18] Pro navazující praktickou část této práce je nejpodstatnější metoda dynamického kauzálního modelování. Následující kapitoly budou tedy soustředěny na podrobnější rozbor pouze této metody.

5.3.1 Dynamické kauzální modelování

Dynamické kauzální modelování bylo primárně vytvořeno pro fMRI data. Odhad efektivní konektivity je modelován na neuronální úrovni. Před vstupem do DCM se data

předzpracovávají a analyzují pomocí GLM, na jehož základě se vytvoří statistická parametrická mapa s vyznačenými místy aktivace. Z aktivační mapy jsou vybrány oblasti zájmu (ROI), ze kterých se extrahují časové řady (signály) reprezentující danou ROI a tyto časové řady dále vstupují do analýzy DCM. Výběr oblastí zájmu z SPM provádí zpravidla neurolog. Cílem DCM je odhadnout parametry tak, aby modelovaný BOLD signál maximálně odpovídal experimentálně měřenému BOLD signálu. [19]

V *bilineárním modelu DCM* se nejdříve odhadují „skryté“ (vnitřní) spojení mezi vybranými aktivovanými oblastmi a poté změny v těchto spojeních vyvolané vnějšími stimuly (v závislosti na použitém experimentálním designu). [18] Skrytou úroveň, kterou nelze přímým měřením pomocí fMRI pozorovat, zastupuje jednoduchý model nervové dynamiky v systému k propojených mozkových oblastí. Každá oblast systému i je reprezentována jednou stavovou proměnnou z_i . Dynamika systému je popsána změnou stavového vektoru F v čase. Stavové proměnné přímo nekorespondují s žádným neurofyzilogickým měřením, ale zastupují neurální dynamiku v každé ze sledovaných oblastí. Experimentálně aplikované stimuly jsou v DCM modelu značeny jako vnější vstupy u a do modelu mohou vstupovat dvěma různými cestami. První variantou je, že stimuly vyvolají odpověď přímým působením na určité oblasti (např. evokované odpovědi v senzorických oblastech), tyto stimuly se nazývají *řídící*. V druhé variantě stimuly mění sílu vazby mezi oblastmi (např. v průběhu učení nebo při pozornosti) a nazývají se *modulační*. [20]

Matematický zápis funkce F uvádí rovnice (9). Parametr θ^n zastupuje konektivitu, n zde značí, že se jedná o konektivitu na neurální úrovni. Funkce F je funkcí časového vývoje aktuálních stavů z a vstupů u , ostatní parametry jsou konstantní. [20] [21]

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \\ \dots \\ \dot{z}_k \end{bmatrix} = \dot{z} = \frac{dz}{dt} = F(z, u, \theta^n). \quad (9)$$

Bilineární formu rovnice (9) lze zapsat následovně [20]

$$\dot{z} = Az + \sum_{j=1}^m u_j B_j z + Cu, \quad (10)$$

parametry $\theta^n = \{A, B_1, \dots, B_m, C\}$ mohou být vyjádřeny pomocí parciálních derivací [20]

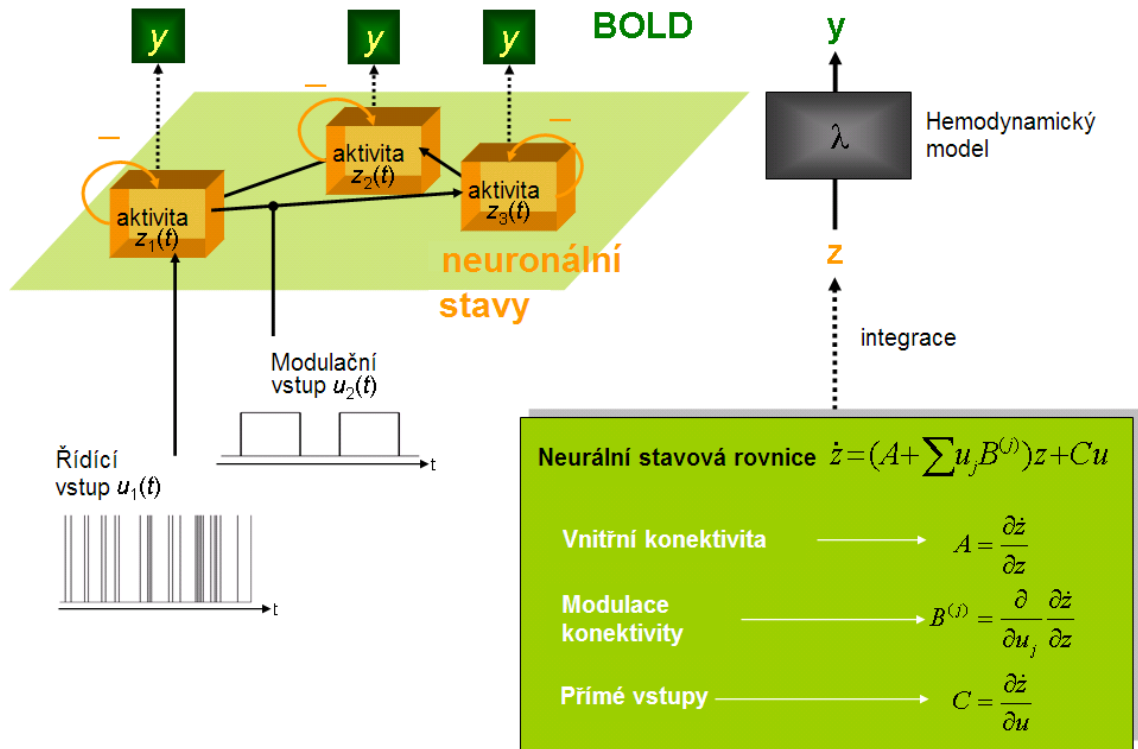
$$\begin{aligned}
A &= \frac{\partial F}{\partial z} = \frac{\partial \dot{z}}{\partial z}, \\
B_j &= \frac{\partial^2 F}{\partial z \partial u_j} = \frac{\partial}{\partial u_j} \frac{\partial \dot{z}}{\partial z}, \\
C &= \frac{\partial F}{\partial u}.
\end{aligned} \tag{11}$$

Tyto matice parametrů popisují základ tří kauzálních komponent, které tvoří modelovanou nervovou dynamiku [20]:

- matice A o velikosti $(k \times k)$ zastupuje efektivní konektivitu mezi mozkovými oblastmi, je nezávislá na designu experimentu a zprostředkovaná anatomickými spoji, k udává počet mozkových oblastí,
- matice $B_1, \dots, B_m$ o velikostech $(k \times k)$ značí změny efektivní konektivity v závislosti na designu experimentu, tedy v závislosti na jednotlivých vstupech u_j ,
- matice C o velikosti $(k \times m)$ zastupuje přímé vstupy do systému řídící aktivitu v jednotlivých oblastech.

Výpočet rozložení těchto parametrů nás může informovat o tom, jaký účinek mají různé vstupy (stimulační podněty) na dynamiku modelu. Zejména rozdíl mezi řídícími a modulačními vstupy je z neurobiologického hlediska důležitý. Řídící vstup vyvolává přímé synaptické odpovědi v cílové oblasti, zatímco modulační vstup mění synaptické odpovědi v cílových oblastech na základě vstupů z jiných oblastí mozku. [20] [21]

Obrázek 5.1 ukazuje základní koncept DCM. Dynamika systému vzájemně interagujících neuronových populací je znázorněna oranžovými boxy. Tyto oranžové boxy aktivity nejsou přímým měřením pomocí fMRI pozorovatelné, proto jsou modelované bilineárním modelem, jehož matematický zápis představuje neurální stavová rovnice v rámečku. Neurální dynamika z se získá integrací stavových rovnic a dále vstupuje do modelu hemodynamické odpovědi λ . Výsledkem je predikovaný BOLD signál y (v obrázku značený zelenými boxy). Parametry na neurální a hemodynamické úrovni jsou přizpůsobovány tak, aby rozdíl mezi měřeným a pozorovaným BOLD signálem byl co nejmenší. [20]



Obrázek 5.1: Schematické znázornění konceptu dynamického kauzálního modelování [20]

Hemodynamický model (jednoduchý kompartmentový model vycházející z balonového modelu) v DCM popisuje transformaci neurální aktivity na BOLD signál. Skládá se ze soustavy diferenciálních rovnic popisujících vztahy mezi čtyřmi hemodynamickými stavovými proměnnými užitím pěti parametrů θ^h . Z fyziologického hlediska zastupuje změny v neurální aktivitě, které budí vasodilataci, ta vede ke zvýšení krevního toku a následně ke změně v objemu protékající krve v a změně obsahu hemoglobinu q . Predikovaný BOLD signál y je nelineární funkcí objemu krve a obsahu deoxyhemoglobinu. [20]

Spojením neurálních a hemodynamických stavů do jednoho stavového vektoru x a neurálních a hemodynamických parametrů do jednoho vektoru parametrů $\theta = [\theta^n, \theta^h]^T$ se získá dopředný model, který popisují následující neurální a stavové rovnice (n zastupuje neurální a h hemodynamické stavy) [20]

$$\dot{x} = F(x, u, \theta), \quad (12)$$

$$y = \lambda(x). \quad (13)$$

5.3.2 Bayesovský odhad parametrů

Pro jakékoliv parametry θ a vstupy u lze stavovou rovnici (12) přepočíst funkcí nelinearity λ na predikovaný BOLD signál $h(u, \theta)$. [20] Ten může být rozšířen např. o modelování zkreslení vzniklého nízkofrekvenčními fluktuacemi skeneru, tak jak je tomu u následující rovnice (14) [20]

$$y = h(u, \theta) + X\beta + e. \quad (14)$$

Rovnice (14) je výchozí rovnicí pro odhad nervových a hemodynamických parametrů pomocí Bayesova odhadu, zahrnuje predikovaný BOLD signál $h(u, \theta)$, chybu pozorování e a zkreslení X . [20]

Postup Bayesova odhadu parametrů spočívá v růstu gradientu Fisherova skórování s Levenburg-Marquardtovou optimalizací. Za předpokladu Gaussovských posteriorních distribucí se Bayesovským odhadem parametrů nejdříve získá posteriorní odhad $\eta_{\theta|y}$, posteriorní kovariance $C_{\theta|y}$ a parametry kovariance pozorovaného šumu C_e . [20]

Po nalezení vhodného modelu k měřenému BOLD signálu se může testovat hypotéza o velikosti a povaze efektů na neurální úrovni u posteriorní distribuce parametrů modelu. Testovány bývají obvykle hypotézy soustředěné na kontextově závislé změny mezi spoji (tedy parametry matice B). Výsledkem testování je u jednoho subjektu zhodnocení, jak dalece překračuje sledovaný kontrast parametrů $c^T \eta_{\theta|y}$ stanovenou hranici γ . Při použití Laplaceovy aproximace lze testové kritérium zapsat jako [20]

$$p(c^T \eta_{\theta|y} > \gamma) = \Phi_N \left(\frac{c^T \eta_{\theta|y} - \gamma}{c^T C_{\theta|y} c} \right), \quad (15)$$

Φ_N zde značí kumulativní distribuční funkci normálního rozložení. Ve speciálním případě, kdy by platila rovnost $c^T \eta_{\theta|y} = \gamma$ je pravděpodobnost $p(c^T \eta_{\theta|y} > \gamma) = 0,5$, to znamená, že pravděpodobnost toho, že bude parametr menší nebo větší než zvolená hranice γ je stejná. [20]

5.3.3 Bayesovský výběr modelu

Po získání odhadnutých modelů BOLD signálu pomocí DCM nastává otázka, který z odhadnutých modelů je optimálním řešením? Odpověď na tuto otázku vyžaduje porovnání nejen toho, jak přesně si odpovídá odhadnutý a experimentálně změřený signál, ale také jaká je složitost získaného odhadu vyjádřená např. počtem stupňů volnosti v každém modelu. [20]

Složitost modelu je vždy kompromisem mezi shodou modelu s měřeným signálem a možností zobecnění daného modelu. Čím více je stupňů volnosti, tím lépe se shoduje model s měřenými daty, zatímco obecnost modelu začne od určitého stupně volnosti klesat. Vysvětlení tohoto jevu je jednoduché, s rostoucí složitostí modelu se model začne od určitého bodu přizpůsobovat šumu, který je specifický pro konkrétní dataset, tím se model stává „přeučným“ a méně obecnějším pro další použití na data získaná stejným procesem měření. [20]

Vhodnější počáteční otázkou by tedy mohlo být: Jaký model reprezentuje nejlepší rovnováhu mezi shodou modelu s naměřenými daty a složitostí? Odpověď lze nalézt užitím Bayesovského teorému [20]

$$p(\theta|y, m) = \frac{p(\theta|y, m)p(\theta|m)}{p(y|m)}, \quad (16)$$

který porovnává míru přítomnosti modelu v pozorovaných datech podle výrazu $p(y|m)$. Míru přítomnosti v modelu v datech pak lze označit za normalizační konstantu, kterou je možné určit pro pravděpodobnostní funkci a apriorní pravděpodobnost parametrů následujícím vztahem [20]

$$p(y|m) = \int p(\theta|y, m)p(\theta|m)d\theta. \quad (17)$$

Počet stupňů volnosti v uvedeném vztahu zastupuje integrál. Vzhledem ke složitosti integrovaného součinu je k jeho řešení většinou nutné použít aproximaci míry přítomnosti modelu v datech. V DCM se nejčastěji využívá Laplaceova aproximace, kde se míra přítomnosti modelu v datech vyjadřuje pomocí přirozeného logaritmu [20]

$$\ln p(y|m) = \text{přesnost}(m) - \text{složitost}(m), \quad (18)$$

$$\begin{aligned} \ln p(y|m) = & \\ & = \left[-\frac{1}{2} \ln |C_e| - \frac{1}{2} (y - h(u, \eta_{\theta|y}))^T C_e^{-1} (y - h(u, \eta_{\theta|y})) \right] - \\ & - \left[-\frac{1}{2} \ln |C_p| - \frac{1}{2} \ln |C_{\theta|y}| + \frac{1}{2} (\eta_{\theta|y} - \theta_p)^T C_p^{-1} (\eta_{\theta|y} - \theta_p) \right], \end{aligned} \quad (19)$$

zde $\eta_{\theta|y}$ zastupuje posteriorní střední hodnotu, $C_{\theta|y}$ posteriorní kovarianci parametrů, C_e chybovou kovarianci, θ_p apriorní střední hodnotu parametrů a C_p apriorní kovarianci. Vyjádření pomocí aproximace zároveň splňuje požadavek počáteční otázky na nalezení co nejlepšího kompromisu mezi přesností a složitostí modelu. [20]

Dva různé modely i a j je možné porovnávat použitím Bayesova faktoru [20]

$$BF_{ij} = \frac{p(y|m_i)}{p(y|m_j)}. \quad (20)$$

V případě, že se součet apriorních pravděpodobností rovná jedné, posteriorní pravděpodobnost modelu je větší než 0,95 když BF_{ij} je větší než 20.

Z uvedených vztahů vyplývá, že rozhodování mezi hypotézami různých modelů DCM je prováděno poměrně robustním výpočtovým postupem. Hypotézy mohou být vztaženy na jakoukoliv část struktury modelovaného systému (např. k vnitřním spojům, nebo ke zjištění, které vstupy systém ovlivňují a kde je jejich vstup do systému). Srovnávání modelů je možné pouze při platnosti podmínky, že se porovnávají data y identická ve všech modelech, to znamená, že srovnávány jsou modely se stejnými oblastmi zahrnutými do modelu.

6 Analýza naměřených dat pomocí toolboxu SPM

Jedním z velmi často používaných programových nástrojů pro analýzu fMRI dat je software SPM (Statistical Parametric Mapping). Program je volně dostupný na internetových stránkách [22]. Po instalaci se spouští v příkazovém řádku programu MATLAB®. Uživateli nabízí kompletní balík funkcí od předzpracování, statistické analýzy až po samotné zobrazování výsledků jednotlivých analýz.

V následující podkapitole bude představeno programové prostředí neurovědního toolboxu SPM8 včetně praktické ukázky analýzy DCM na reálně naměřených vzorových datech, které jsou volně dostupné na stránkách softwaru.

6.1 Základní popis toolboxu SPM8 pro dynamické kauzální modelování

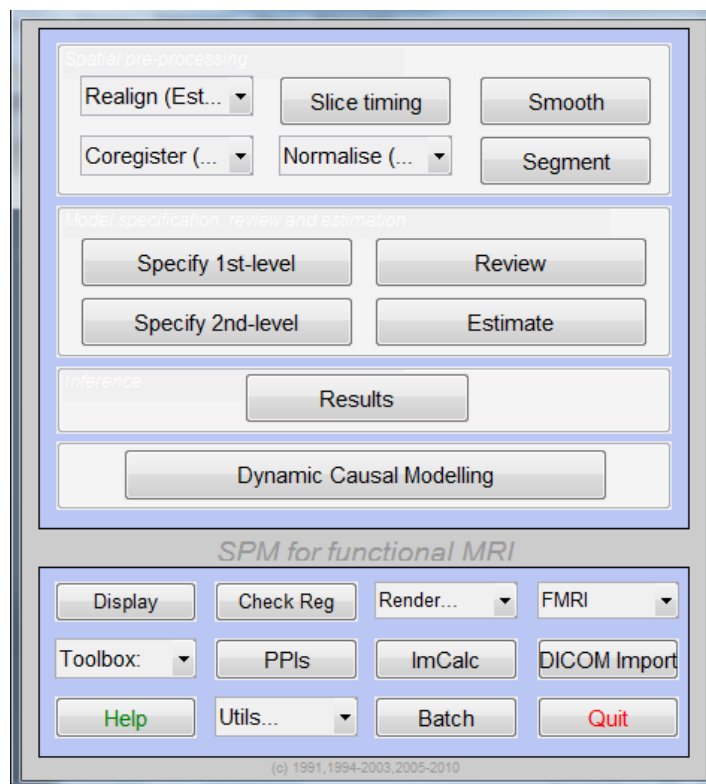
Toolbox SPM8 se spustí příkazem *spm_fmri* v *Command Window*. Po spuštění se zobrazí základní dialogové okno toolboxu, viz Obrázek 6.1.

První blok obsahuje funkce pro předzpracování:

- *Realign* (Estimate & Reslice) – zarovnání/slicování skenů,
- *Coregister* (Estimate) – koregistrace anatomických a funkčních skenů,
- *Normalise* (Estimate & Write) – prostorová normalizace anatomických a funkčních skenů,
- *Smooth* – vyhlazení skenů,
- *Segment* – segmentace skenů.

V druhém bloku uživatel nastavuje statistický model a matici návrhu experimentu. Volba (*Specify 1st-level*) je určená pro analýzu prvního stupně a (*Specify 2nd-level*) pro analýzu druhého stupně. Analýza prvního stupně zpracovává data jednotlivých subjektů a analýza druhého stupně se dále využívá pro skupinové analýzy. [20] Ke zpětnému prohlížení definovaného modelu je určené tlačítko (*Review*), k samotnému výpočtu odhadu modelu slouží tlačítko (*Estimate*) a k prohlížení výsledků tlačítko (*Results*). Výsledky lze prohlížet i v jiných prohlížečích např. ve volně šiřitelném programu *xjView*, (viz web [22]).

Po specifikaci a odhadu modelu je třeba definovat kontrasty lokalizující aktivované oblasti v závislosti na použitých stimulech, k tomu slouží dialogové okno *Batch Editoru* (v posledním bloku základního dialogového okna SPM8). Dále je možné provést samotný výpočet modelu pomocí Dynamic Causal Modelling.



Obrázek 6.1: Základní dialogové okno neurovědního toolboxu SPM8 pro fMRI

6.2 Praktická ukázka analýzy vzorového datasetu

Pro následující analýzu bude použita programová verze SMP8 a vzorový dataset „attention to visual motion“, který je dostupný (včetně manuálu) na webu [20] [22]. Dataset obsahuje reálná data, která jsou vyhlazená a prostorově normalizovaná. Slícované funkční skeny se nachází v adresáři *functional* a prostorově normalizované strukturální skeny v adresáři *structural*. Všechny vstupní data jsou konvertována do požadovaného vstupního formátu NIfTI-1 (Neuroimaging Informatics Technology Initiative). [20]

6.2.1 Definování obecného lineárního modelu

Analýza GLM publikovaná Christianem Buchelem v roce 1997 ([25]) ukázala, že aktivita v oblasti vizuálního kortexu V5 (zaznamenávající pohyb) byla stimulována nejen pohybujícími se stimuly, ale také soustředěním se na pohyb. Uvedený experiment bude tento efekt modelovat u jednoho subjektu pomocí dvou modelů a jejich následného srovnání. První model reprezentuje modulaci spouštěnou aferentními nervovými vlákny z oblasti SPC (superior parietal cortex; horní parietální kortex) do oblasti V5 (vizuální kortex specializovaný na vnímání pohybu) a druhý model kontextově závislou modulaci z oblasti V1 (primární vizuální kortex) do oblasti V5.

Definovány byly 3 stimulační podmínky:

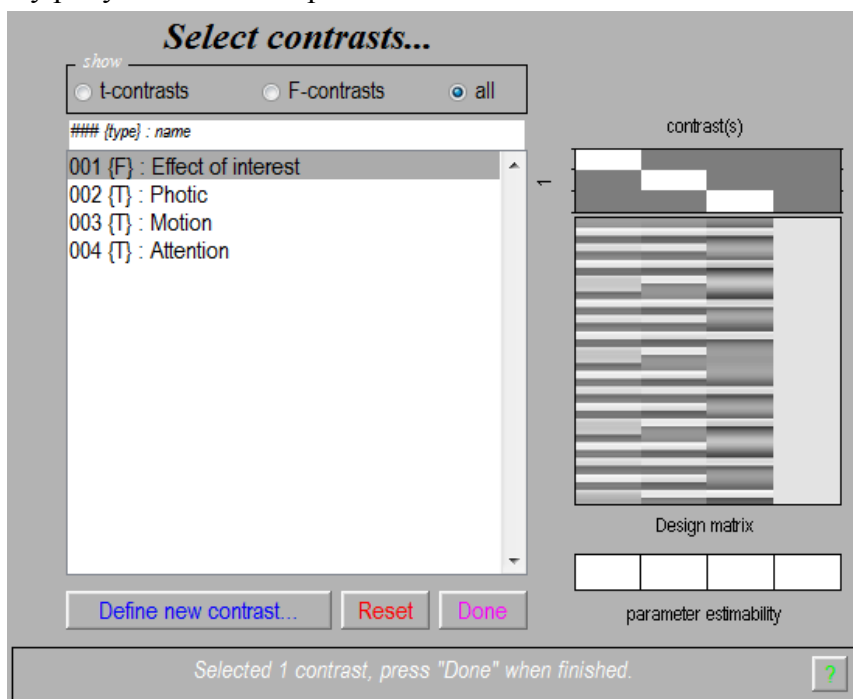
1. *světelná*, zahrnující tři typy vizuální stimulace: (S) – statické nepohybující se body, (N) pohybující se body bez vyžadované pozornosti, (A) pohybující se body s vyžadovaným soustředěním se na tyto body,
2. *pohybová*, zahrnující dva typy vizuální stimulace (N, A),

3. *pozornostní*, obsahující pouze jeden typ vizuální stimulace, a to (A).

Vektory vyjadřující doby prezentace stimulů jsou uloženy ve struktuře *factors.mat*, doba trvání každého bloku je *10 sekund*, doba sejmutí jednoho skenu je *3,22 sekund* a k dispozici je *360 skenů*.

Funkční i strukturální skeny jsou již předzpracované, v dialogovém okně SMP8 tedy lze rovnou specifikovat obecný lineární model na základě uvedených parametrů a provést výpočet specifikovaného modelu.

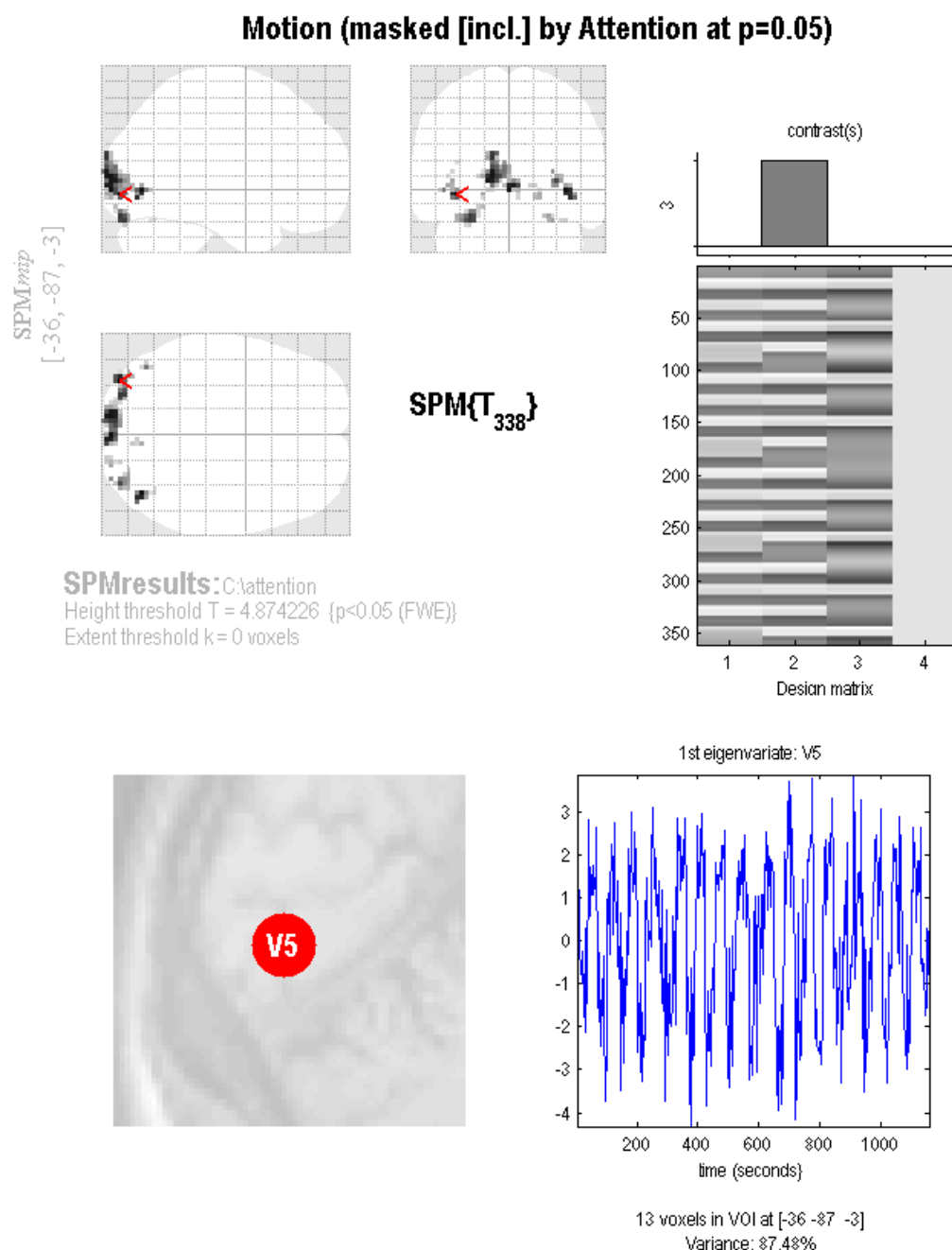
Poté je třeba přiřadit váhy pro jednotlivé regresory modelující hemodynamické odezvy na jednotlivé stimuly. Grafický výstup nastavených kontrastů a matici návrhu (Design matrix) uvádí Obrázek 6.2. První sloupec reprezentuje namodelovaný průběh na stimuly světelné, druhý na stimuly pohybové a třetí na pozornostní.



Obrázek 6.2: Grafický výstup po definici vah jednotlivých regresorů v matici návrhu

Maskováním kontrastů dle návodu se zobrazí oblasti se signifikantně větší odpovědí na podněty pohybové než na podněty pozornostní – oblast V5 (vizuální kortex specializovaný na vnímání pohybu), se signifikantně větší odpovědí na podněty světelné – oblast V1 (primární vizuální kortex) a se signifikantně větší odpovědí na pozornostní – oblast SPC (superior parietal cortex; horní parietální kortex). Maskuje se inkusivní maskou, která hledá logický průnik, výsledek pak reprezentuje zobrazení oblastí se signifikantně větší odpovědí na daný stimul než na stimul druhý.

Grafický výstup pro oblast V5 ukazuje Obrázek 6.3. Program SPM zde vypočítal první hlavní komponentu z časových sérií ze všech nadprahových voxelů zahrnutých do kulové oblasti o velikosti 8 mm. [20]



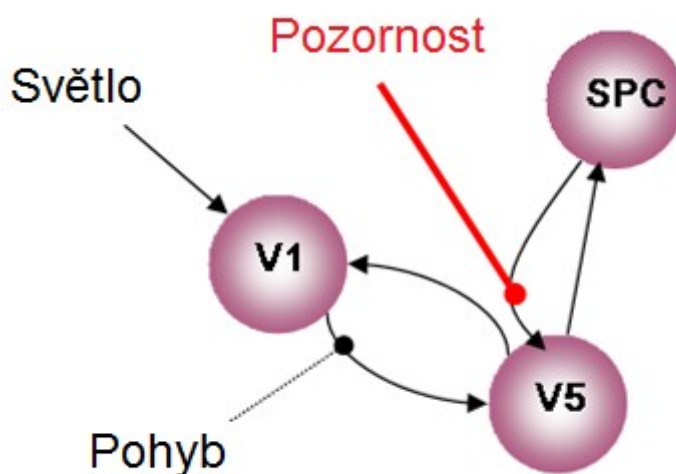
Obrázek 6.3: Grafický výstup po definování oblasti V5

6.2.2 Dynamické kauzální modelování pomocí SPM8

Pomocí maskování kontrastů v předchozím kroku se definovaly jednotlivé oblasti zájmu (zde V1, V5 a SPC). Každá oblast zájmu v tomto případě obsahuje 13 voxelů, tedy 13 časových řad reprezentujících chování signálu v časové doméně. Pro stanovení efektivní konektivity pomocí DCM je však důležité, aby každá oblast byla zastoupena pouze jednou časovou řadou, proto je pro každou oblast vypočítána první hlavní komponenta, která bude danou ROI reprezentovat. Jakmile jsou výpočty pro každou ROI hotové, přichází na řadu samotné DCM, tedy odhad efektivní konektivity.

Zjednodušený model DCM (Obrázek 6.4) ukazuje vazby mezi oblastmi zájmu a vstupy jednotlivých řídících a modulačních stimulů. Světelné stimuly vstupují do oblasti V1 jako řídící. Oblast V1 tedy reaguje na jakýkoliv druh vizuální stimulace. Odpovědi spojené s pohybem se projevují v oblasti V5 a vznikají kdykoliv je pozorován pohyb na vstupu V1 (tzn. pohybový stimul je modulační). Sledovaným parametrem je modulační stimul vznikající při soustředění se na pohybující se body, tzn. vliv SPC na V5. [20]

Možnost specifikovat parametry pro DCM se uživateli zobrazí stiskem tlačítka Dynamic Causal Modelling. Výstupem DCM je zobrazení odhadu vazeb a vypočítaných pravděpodobností pro jednotlivé stimuly (viz Obrázek 6.8). Dalším z možných výstupů je grafická ukázka modelovaných HRF odezev na všechny tři stimuly, viz Obrázek 6.6.

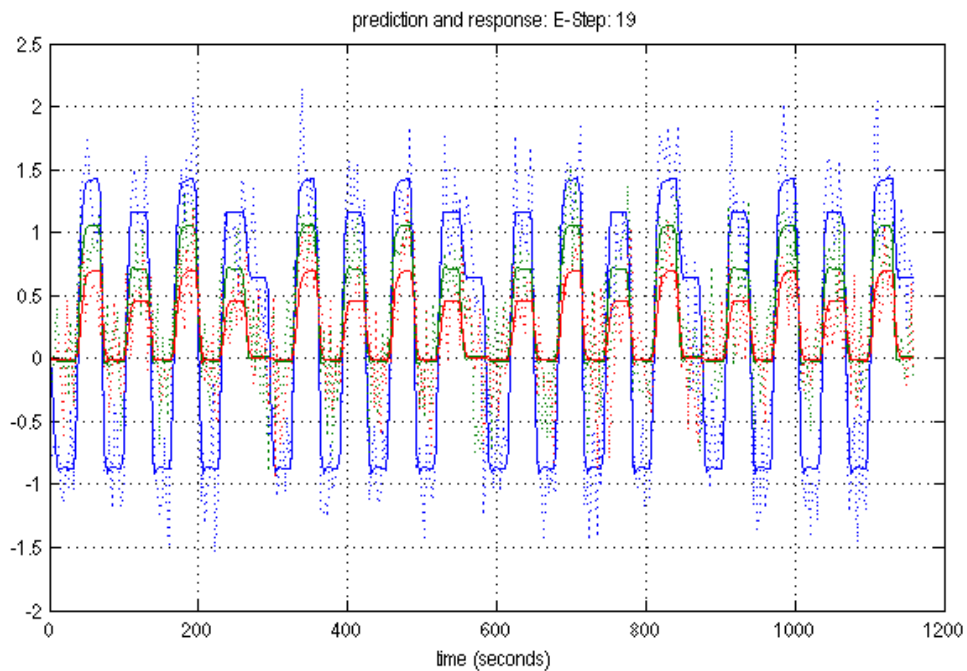


Obrázek 6.4: Schematické znázornění dynamického kauzálního modelování s pozornostní modulací aferentních vazeb [20]

Důležitým krokem, který DCM před vlastním výpočtem vyžaduje, je definice vnitřních vazeb mezi jednotlivými oblastmi (Intrinsic connections) a určení zapojení jednotlivých stimulů v modelu (tak jak je tomu na schematickém zobrazení výše). Názornou ukázkou definice vazeb pro první model v programu SPM8 uvádí Obrázek 6.5. Pomocí sloupců se určuje výchozí oblast vazby a pomocí řádků cílová oblast vazby.

Specify intrinsic connections from			Effects of Photic			on regions... and connections		
to	V1 1	V5 2	SPC 3	V1	V5	SPC		
	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
Effects of Motion			on regions... and connections			Effects of Attention		
	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒

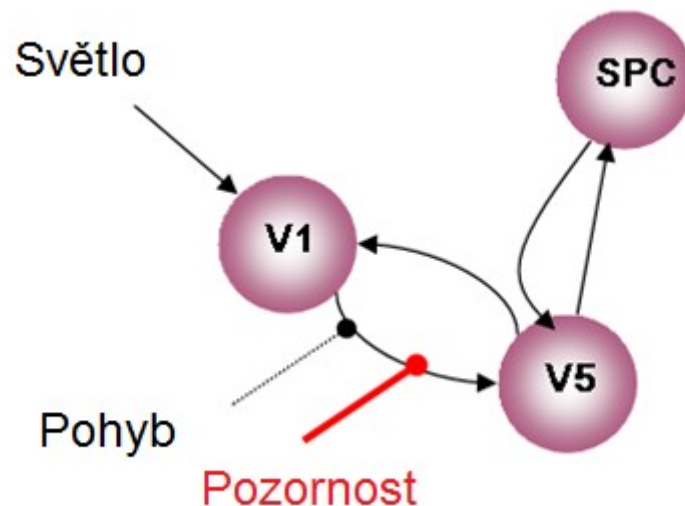
Obrázek 6.5: Ukázka specifikace modelu pro dynamické kauzální modelování zpětných spoju



Obrázek 6.6: Výstup dynamického kauzálního modelování v programu SMP8

Hemodynamická odezva (viz Obrázek 6.6) je modelována pro každý ze tří definovaných regresorů. Modře je označena hemodynamická odezva z oblasti SPC, zeleně hemodynamická odezva z oblasti V5 a červeně hemodynamická odezva z oblasti V1.

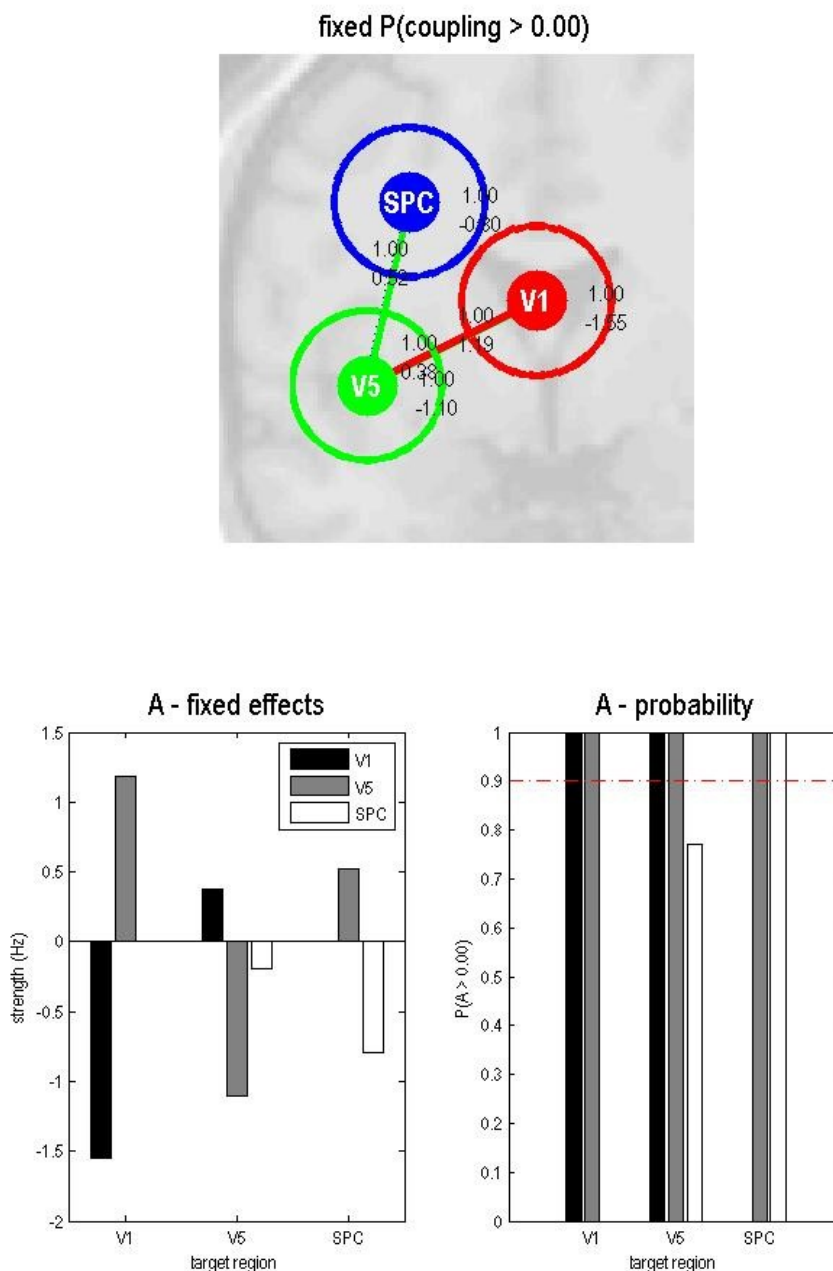
Druhý model schematicky znázorňuje Obrázek 6.7. Analýza DCM se provede stejně jako u předchozího modelu, nyní je však pozornost kladena na modulační vstup z oblasti V1 do V5.



Obrázek 6.7: Schematické znázornění dynamického kauzálního modelování s pozornostní modulací dopředných vazeb [20]

V programu SPM8 se v definici vnitřních vazeb změnil pouze čtvrtá definovaná oblast (Effects of Attention on regions and connections), ostatní zůstávají stejné, viz Obrázek 6.5. Výsledkem DCM bude opět odhad HRF pro tři regresory, stejně jako v předchozím modelu.

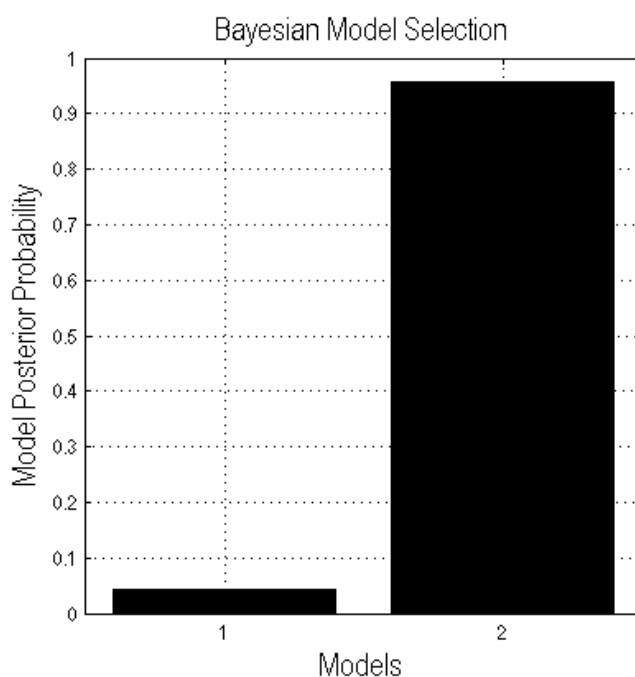
Výstup DCM v podobě odhadu modelu vazeb pro druhý model je znázorněn viz Obrázek 6.8. Kromě vizualizace všech odhadnutých vazeb mezi oblastmi zájmu se zde také nachází graf pravděpodobností, s jakými jsou jednotlivé oblasti propojeny a jaká je síla těchto vazeb.



Obrázek 6.8: Výstup dynamického kauzálního modelování s pozornostní modulací dopředných vazeb v programu SPM8

6.2.3 Bayesovské porovnání získaných modelů

Program SPM8 nabízí možnost Bayesovského porovnávání modelů. Po stisknutí tlačítka *Dynamic Causal Modelling* se zadá varianta „Compare“, vyberou se soubory s výše specifikovanými modely a spustí se analýza. Obrázek 6.9 ukazuje výsledek provedené analýzy, tedy posteriorní pravděpodobnost pro každý z modelů. Z výsledného grafického znázornění je na první pohled znát, který model je pro interpretaci daného jevu vhodnější. Model 2 (Obrázek 6.7) je významně preferován před modelem 1 (Obrázek 6.4), což znamená, že na modulaci v oblasti V5 má větší vliv modulační vstup z V1 než modulace způsobená a aferentními nervovými vlákny z oblasti horního parietálního kortexu. [20]



Obrázek 6.9: Bayesovský výběr modelu v programu SPM8

7 Simulátor dynamického kauzálního modelování

Hlavním cílem předložené diplomové práce je navrhnout metodiku v programovém prostředí MATLAB[®] pro testování, které bude hodnotit, jak se projeví výběr vstupních hemodynamických signálů (časových řad) na výsledky DCM. Tato kapitola se věnuje simulacím efektivní konektivity a hodnocení vlivu výběru vstupních signálů na výsledky DCM pro různé experimentálně stanovené modely konektivity.

Simulace jsou použity z toho důvodu, že u reálných dat nejsou všechny vstupní parametry známy a tak je vhodné navrhovanou metodiku pro reálná data vždy ověřovat nejprve simulacemi. Pro simulování dat a následné DCM je použit simulátor uvedený v práci Martina Gajdoše [23], který byl doplněn o navrhovanou metodiku modelování posunu z oblastí zájmu do oblastí bez užitečného signálu. Všechna potřebná data pro následující vyhodnocení jsou v průběhu simulací ukládány. K vyhodnocení uložených dat je sestaven samostatný skript, jehož popisu se věnuje kapitola 8.

7.1 Popis metody testování

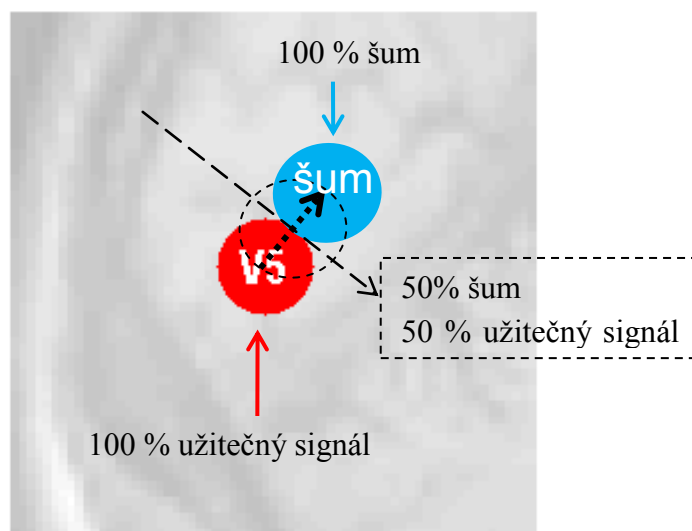
Navrhnuté rámcové řešení je koncipováno pro libovolný počet mozkových oblastí, které spolu funkčně souvisí, a v rámci blokového designu experimentu je testována jejich efektivní konektivita. V předložené práci bylo zvoleno testování pro 3 oblasti zájmu (v kapitolách 6 i 9 zabývajících se rovněž praktickými ukázkami jsou zvažovány také 3 ROI). Pro každou oblast zájmu (ROI) je třeba získat BOLD signál. Prvním krokem v simulátoru v každé iteraci je tedy generování BOLD signálu dopředným způsobem na základě stimulačního vektoru (Obrázek 7.2, funkce *CreateU*) a experimentálně definované matice konektivity (matice *A*) pomocí DCM obsaženého v toolboxu SPM (Obrázek 7.2, funkce *create_DCM*). Vygenerovaný simulovaný signál z každé ROI je velmi jemně vzorkován, pro následnou úpravu a zpětný odhad se však podvzorkovává na úroveň vzorkování skutečného BOLD signálu.

Ve fázi úprav se k podvzorkovanému simulovanému signálu z každé ROI přidá v předem definovaném poměru signál šumový (Obrázek 7.2, funkce *signal_mix*). Přidáním šumového signálu bude v následujícím textu vždy myšleno přidání signálu, který se v dané oblasti zájmu nenachází a reprezentuje tak posun do oblasti sousední, tedy mimo oblast zájmu. (V popisu funkce *signal_mix* (Obrázek 7.2) je také uvedeno přidávání aditivního náhodného šumu k časovým řadám z jednotlivých voxelů z jednotlivých ROI, bližší význam tohoto kroku bude vysvětlen v podkapitole 7.2.1 věnující se popisu funkce *signal_mix*).

Poměr užitečného a šumového signálu se mění díky funkci *signal_mix* v každém iteračním cyklu podle systematického postupu. Tento postup je opakován v každé iteraci pro simulovaný BOLD signál z každé ROI zvlášť.

Výchozím stavem v každém iteračním cyklu pro každou ROI je vytvoření prázdné matice *mix* (o velikosti *počet voxelů* x *počet vzorků*), do které se vkládají repliky

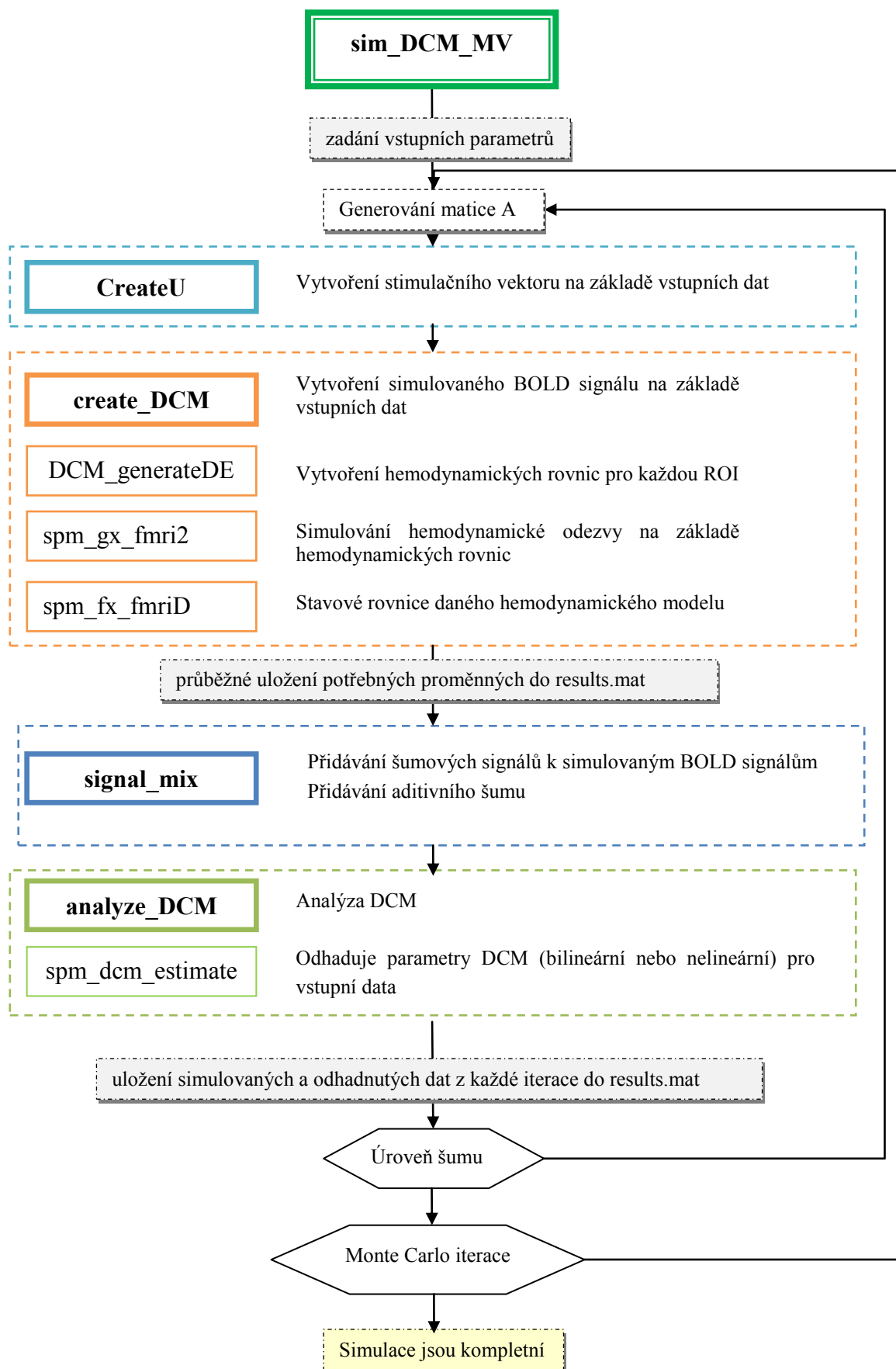
simulovaného podvzorkovaného BOLD signálu z dané ROI zatíženého aditivním náhodným šumem a repliky šumových signálů. Každý signál vložený do matice *mix* zastupuje časovou řadu jednoho voxelu v nově definované ROI, která je oproti původní ROI posunuta (míru posunu určuje počet šumových signálů). Počet úrovní, na kterých je posun z oblastí zájmu analyzován je dán počtem iterací. Při celkovém počtu 21 iterací se navyšuje poměr šumových signálů od 0 do 100% s krokem 5% v každé iteraci. (V první iteraci je posun 0% a každá další iterace značí posun z oblasti zájmu o 5% oproti iteraci předchozí). Obrázek 7.1 názorně ukazuje, jak může posun z oblasti zájmu, zde V5, vypadat. Míra posunu je vždy u všech tří oblastí v každé iteraci stejná. V prvním iteračním cyklu je posun z původní ROI 0%, tzn. v matici *mix* jsou obsaženy pouze repliky simulovaného BOLD signálu z dané ROI, kde každá replika je zatížena náhodným aditivním šumem. Ve 21. iteračním cyklu je posun z dané oblasti zájmu 100 %, tzn. v matici *mix* je 100 % voxelů reprezentujících časové řady šumových signálů. Takový postup je zvolen z důvodu, že v praxi může posun mimo oblast zájmu nastat např. při nedokonalém lícování skenů ve fázi předzpracování, všechny oblasti zájmu jsou pak posunuty vždy stejně nebo při použití souřadnic oblastí zájmu pro jeden subjekt na základě skupinové aktivační mapy.



Obrázek 7.1: Grafické znázornění posunu z oblasti zájmu V5 do oblasti reprezentující pouze šum

Z každé matice *mix* je následně pomocí PCA vypočítána první hlavní komponenta reprezentující danou oblast, v tomto případě jeden signál (časová řada) nejlépe reprezentující všechny vložené voxely. Tyto časové řady z každé ROI z funkce *signal_mix* se zpětně odhadnou pomocí DCM (Obrázek 7.2, funkce *analyze_DCM*). Sledovaným parametrem je odhadnutá matice *A*, přesněji ke kolika chybám došlo v této nově odhadnuté matici oproti matici definované experimentálně. Podrobnější popis vstupních a výstupních dat jednotlivých funkcí skriptu *sim_DCM_MV.m* uvádí následující podkapitola.

Pro analýzu chování systému se musí testování provést vícekrát s různými počátečními podmínkami, k tomu se použije statistický nástroj Monte Carlo simulací [23].



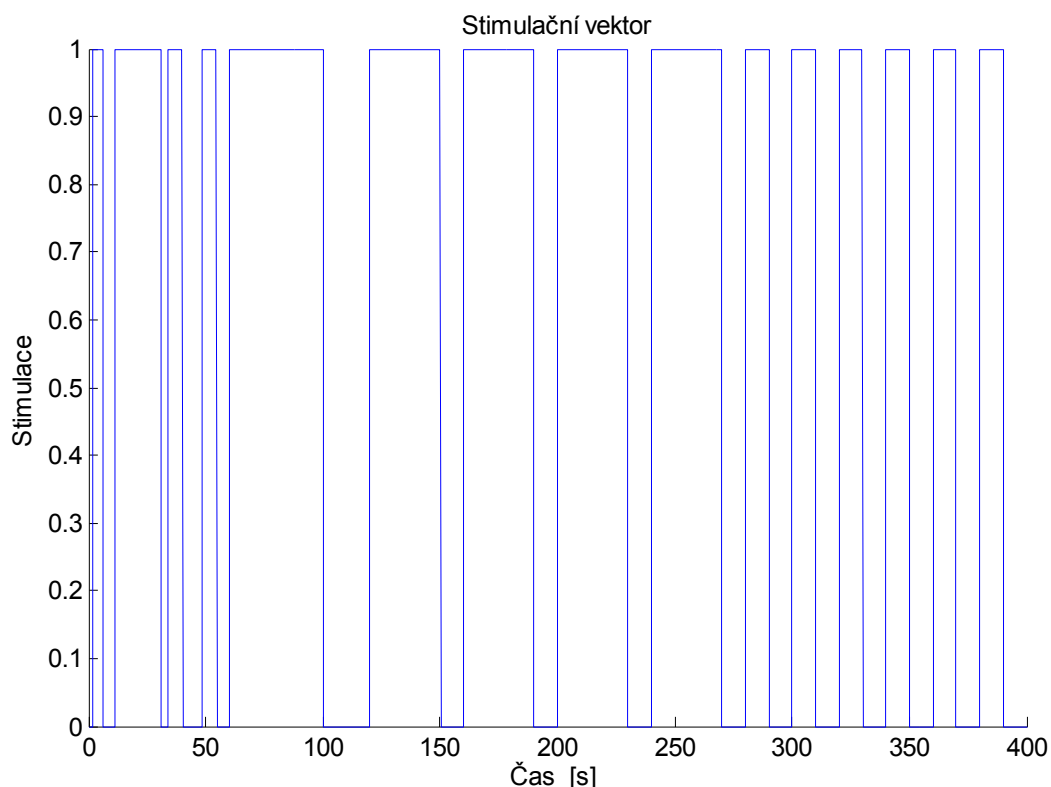
Obrázek 7.2: Schéma použitého simulátoru dynamického kauzálního modelování

7.2 Popis vstupních a výstupních dat aplikovaných při testování

Před zahájením simulací je nutné zadat několik vstupních parametrů, ze kterých funkce v simulátoru (Obrázek 7.2) vycházejí. Dle pořadí proměnných uvedených ve skriptu *sim_DCM_MV.m* se jako první definuje počet Monte Carlo simulací (*no_of_iter_model*). Za optimální počet pro výpočty v této práci bylo stanoveno 50 iteračních cyklů pro každý model. Tento počet volí uživatel libovolně, čím vyšší číslo se však zvolí, tím lépe a jednoznačěji lze následně vyhodnocovat vliv různých vstupních signálů na výsledky DCM. Dále se nastavuje počet iteračních cyklů (*no_of_iterations*), který souvisí s počtem úrovní šumu, na kterých se posun z oblasti zájmu simuluje. Pro všechny uvedené simulace byl zvolen posun s krokem 5% v každé iteraci, celkový počet iterací je tedy fixně nastaven na hodnotu 21, kde v první iteraci je úroveň šumu nulová a v poslední iteraci je analyzován pouze šum. Poměr signál/šum SNR u simulovaných dat je na vstupu nastaven na hodnotu 1, přidávání šumu k simulovaným datům zajišťuje funkce *signal_mix* popsaná v podkapitole 7.2.1. V rámci simulací jsou sledovány tři mozkové oblasti ($ROI = 3$) a jejich vzájemné propojení udává modelová matice *A*. Přehled testovaných modelů uvádí Tabulka 8.1. Repetiční čas je dvě sekundy ($TR = 2\text{ s}$), jemné vzorkování stimulačního vektoru probíhá s krokem ($dt = 5\text{ ms}$) a délka signálu v sekundách se vypočítá jako součin počtu skenů ($N = 200$) a repetičního času, zde je tedy 400 s. V případě jemného vzorkování má jeden signál celkem 8000 vzorků a po podvzorkování 200.

Jakmile jsou zadány všechny vstupní parametry, mohou se zahájit simulace. Po spuštění simulátoru musí uživatel počítat s větší časovou náročností simulací. Při 50 Monte Carlo simulacích pro 21 úrovní šumu je délka trvání výpočtu pro jeden model zhruba 10 hodin. Uvedený časový údaj vychází z výpočtů provedených na PC s OS Windows 7 Home Premium, pamětí RAM 8 GB a procesorem o taktovací frekvenci 3,2 GHz.

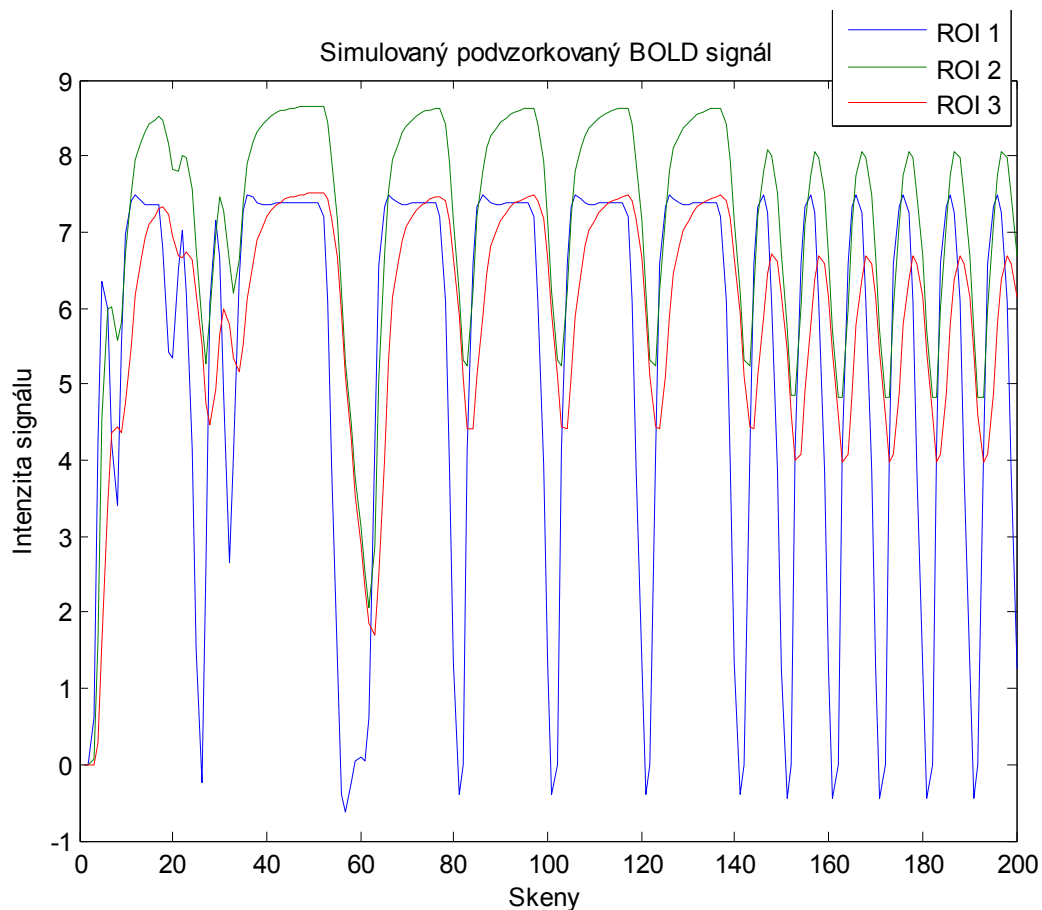
Průběh aplikovaného stimulačního vektoru v čase znázorňuje Obrázek 7.3. Generuje jej funkce *CreateU* na základě vektoru délek jednotlivých stimulačních bloků, jejich pozic, repetičního času, počtu skenů a amplitudy.



Obrázek 7.3: *Aplikovaný stimulační vektor*

Hodnoty na diagonále v matici konektivity A se odvíjí od počtu vazeb v modelové matici A . V případě dvou a tří vazeb je na diagonálu dosazena hodnota 0,5. U modelů s více než třemi vazbami se na diagonálu automaticky dosadí hodnota 1. Pomocí sloupců se v matici konektivity určuje výchozí oblast vazby a pomocí řádků cílová oblast vazby, stejně jako v grafickém rozhraní toolboxu SMP8. Hodnoty na diagonále představují autoregulační vazbu. Řídící vstup směřuje vždy do oblasti 1. Přítomnost vazby v modelové matici A se značí číslem 1. V každém iteračním cyklu je na místo přítomnosti vazby v matici konektivity náhodně generováno číslo z intervalu $<0,3;0,45>$, které udává sílu vazby mezi oblastmi. Takto generovaná matice konektivity A se v každém iteračním cyklu ukládá pro vyhodnocení v následující analýze. K matici konektivity je vždy sestavena také matice zpoždění, která má stejný tvar jako modelová matice, namísto jedniček je však dosazena empiricky stanovená hodnota zpoždění (50 ms), udávající zpoždění signálu mezi oblastmi zájmu.

Následuje generování BOLD signálu pro všechny tři oblasti zájmu pomocí funkce *create_DCM*. Ukázka simulovaného podvzorkovaného BOLD signálu v první iteraci pro model č. 1 je uvedena viz Obrázek 7.4. Po vygenerování simulovaného BOLD signálu přichází na řadu funkce *signal_mix*, kterou popisuje podkapitola 7.2.1.



Obrázek 7.4: *Simulovaný podvzorkovaný BOLD signál pro model č. 1*

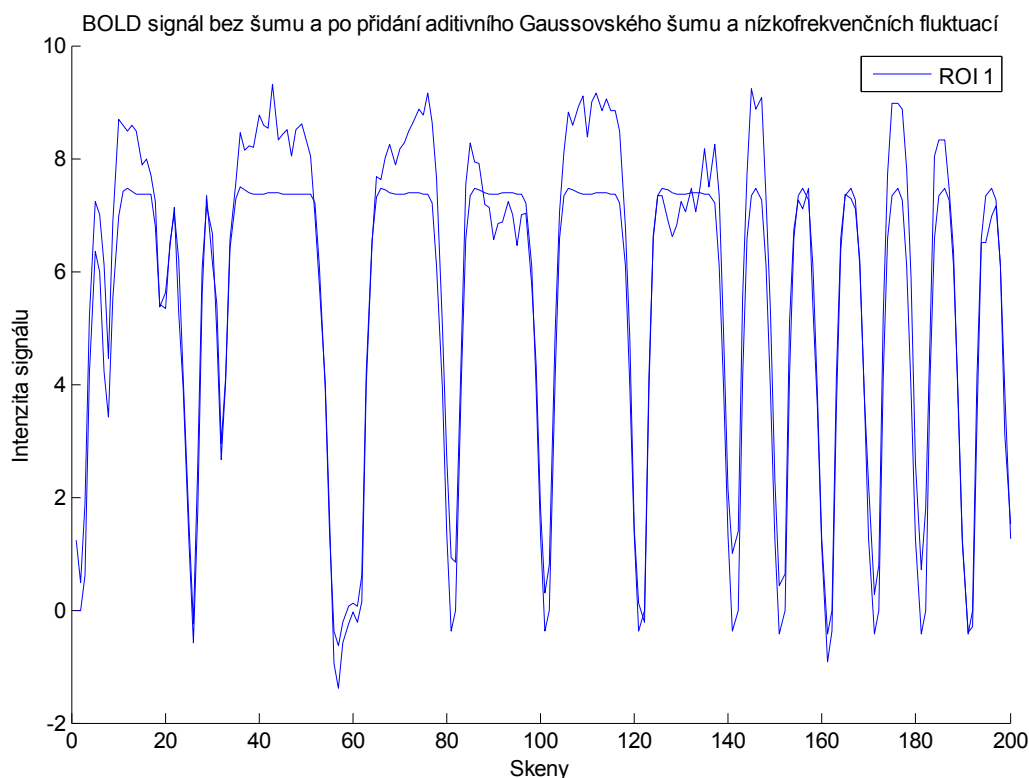
7.2.1 Popis funkce `signal_mix`

Funkce `signal_mix` zastupuje v simulátoru dvě důležité části – zatížení simulovaného BOLD signálu aditivním náhodným šumem a zvyšování úrovně šumu v každém iteračním cyklu.

Aditivní šum se k simulovaným datům přidává z proto, aby časové řady z každého voxelu v rámci jedné ROI, která se vytvoří pomocí replik simulovaného BOLD signálu a replik šumových signálů, byly trochu odlišné. Za optimální velikost zkoumané oblasti zájmu pro následující analýzu byla zvolena oblast zahrnující 20 voxelů.

Výchozím stavem v každém iteračním cyklu je přičtení nízkofrekvenčních fluktuací k vybranému simulovanému BOLD signálu. Frekvence a fáze nízkofrekvenčních fluktuací jsou v každém iteračním cyklu pro každou ROI generované náhodně (frekvence v intervalu $<0,01;0,03>$ a fáze v intervalu $<0;\pi/6>$). Podle těchto náhodně vygenerovaných parametrů je vytvořena funkce sinus, která se přičítá k simulovanému BOLD signálu. Nízkofrekvenční fluktuace zastupují v datech fyziologické procesy, případný drift magnetu, nestabilitu magnetického pole, atd.

Následně se vygeneruje dvacet replik takto upraveného BOLD signálu. K replikám je dále přičten náhodně generovaný Gaussovský šum (o amplitudě v rozmezí $<0;1>$), tzn. k matici replikovaného BOLD signálu o velikosti 20 signálů po 200 vzorcích je přičtena matice náhodně generovaného Gaussovského šumu o stejné velikosti.



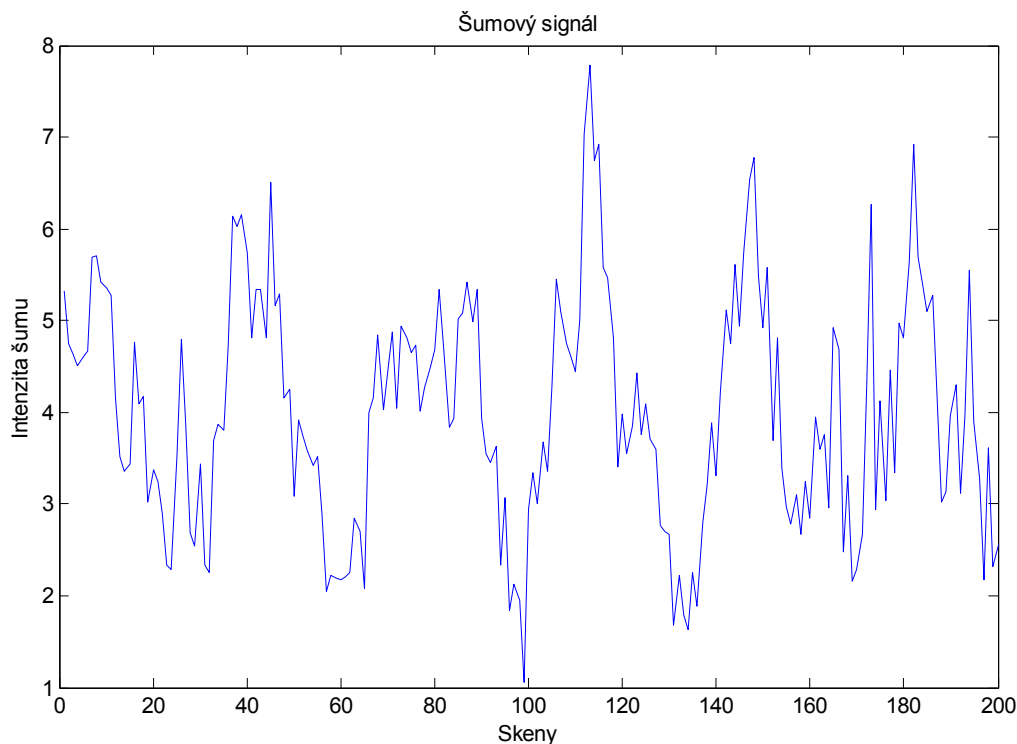
Obrázek 7.5: Simulovaný BOLD signál z ROI 1 z 1. iterace před a po přičtení aditivního šumu

Obrázek 7.5 zastupuje příklad, jak vypadá simulovaný BOLD signál z oblasti č. 1 v první iteraci před a po přičtení Gaussovského šumu a nízkofrekvenčních fluktuací.

Dále se vygeneruje stejný počet čistě šumových signálů. Šumový signál reprezentuje místa, kde se užitečný signál nenachází (splavy, bílá hmota, komory, aj.), tvoří jej fyziologický šum získaný z reálných dat, nízkofrekvenční fluktuace a Gaussovský šum.

Názornou ukázkou šumového signálu je Obrázek 7.6. Za fyziologický šum byly použity reálná data z měření resting state sítí o $TR = 1,66$. Pro výpočty ve skriptu byla data amplitudově upravena tak, aby odpovídala amplitudě simulovaného BOLD signálu. Frekvence a fáze nízkofrekvenčních fluktuací jsou pro šumový signál v každém iteračním cyklu generované náhodně. Gaussovský šum je také generován v každé iteraci nově a pro každý šumový signál zvlášť.

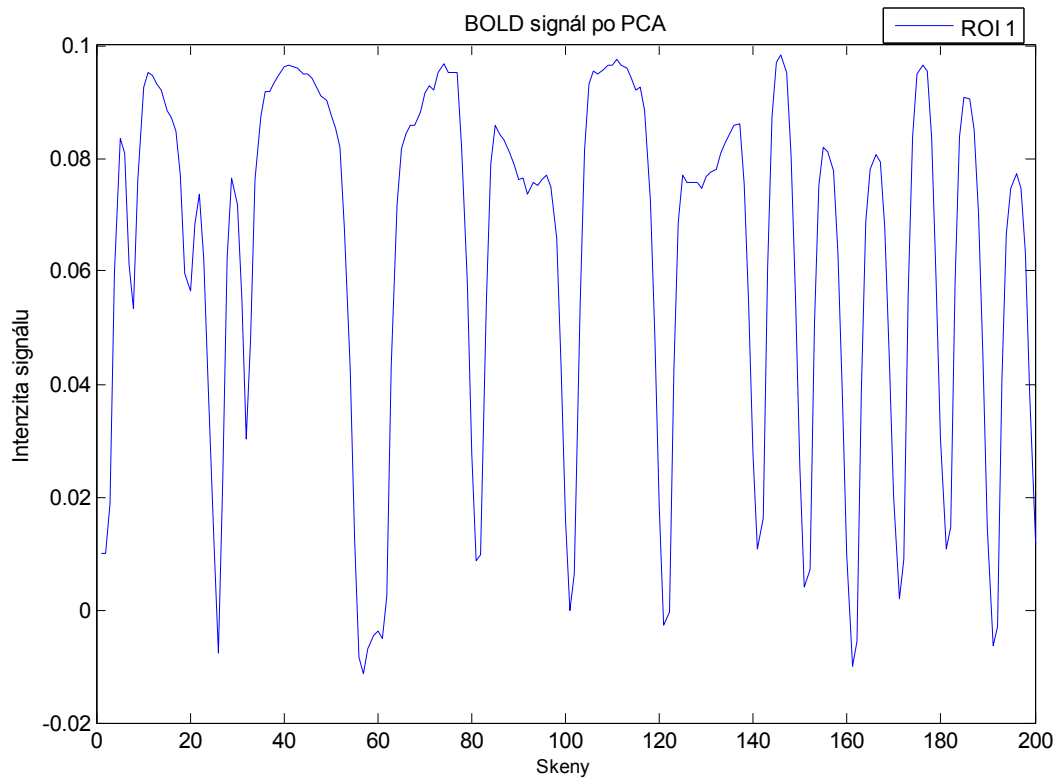
Experimentálně bylo zjištěno, že v datech z reálných měření je korelační koeficient mezi dvěma časovými řadami ze dvou sousedních voxelů v rámci jedné ROI v rozmezí 0,7 – 0,98. Aby simulovaná data co nejvíce odpovídala reálným, generují se ve funkci *signal_mix* všechny parametry, u kterých je to možné, v každé iteraci a pro každou časovou řadu voxelů užitečného i šumového signálu zvlášť, tyto parametry jsou nastaveny tak, aby korelační koeficient u simulovaných dat byl ve stejném rozmezí jako u dat naměřených, tedy 0,7 – 0,98. U šumových signálů se korelační koeficient mezi dvěma časovými řadami ze sousedních voxelů pohybuje okolo hodnoty 0,65.



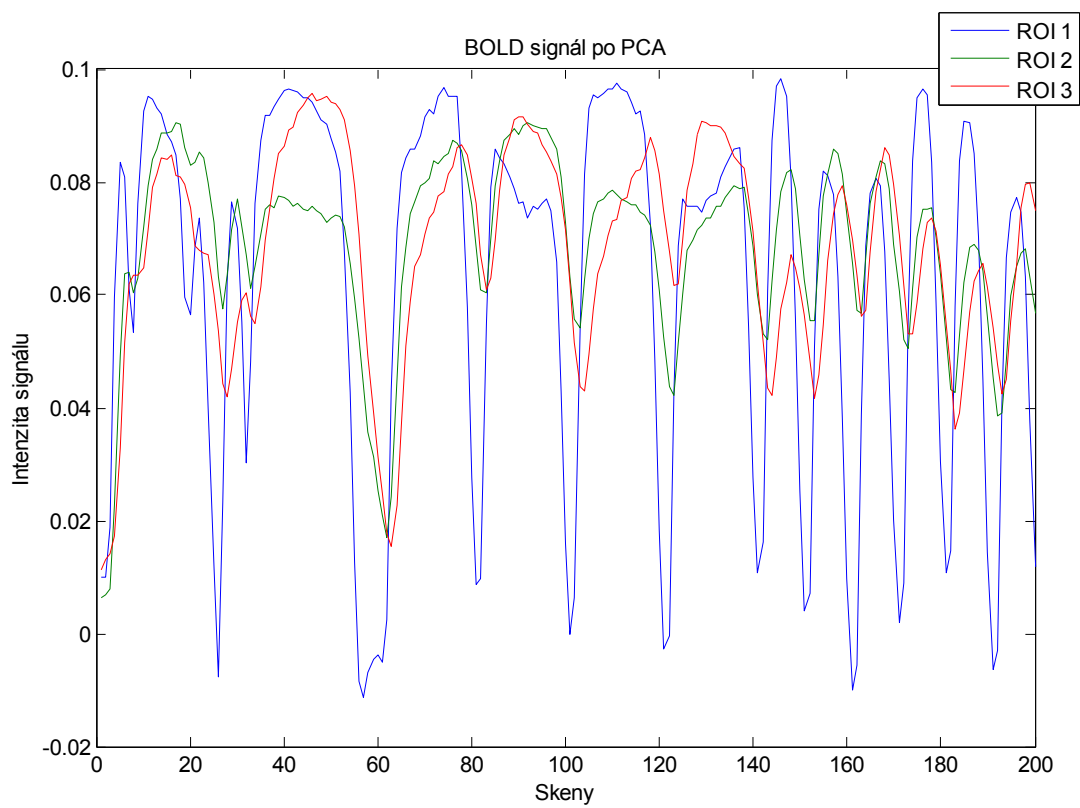
Obrázek 7.6: Šumový signál složený z fyziologického šumu, nízkofrekvenčních fluktuací a Gaussovského šumu

Posun do sousední oblasti zastupuje matice *mix* (o velikosti 20x200), do které se v každém iteračním cyklu vloží příslušný počet replikovaných BOLD signálů a zbytek do dvaceti se doplní šumovými signály. V prvním iteračním cyklu se do matice *mix* vloží pouze upravené replikované BOLD signály, v druhém iteračním cyklu se vloží 19 upravených replikovaných BOLD signálů a 1 šumový signál, ve 21. iteraci se do matice *mix* vloží 20 šumových signálů a žádný BOLD signál.

Generování replik BOLD signálu, sestavení matice čistě šumových signálů a následná PCA matice *mix* je opakována pro každou oblast zájmu. Výstupem funkce *signal_mix* v každé iteraci je matice tří signálů *Yd* vypočítaných pomocí PCA, které dále vstupují do funkce *analize_DCM*. Grafické znázornění výstupu pro model č. 1 v první iteraci lze vidět viz Obrázek 7.7 (zobrazující pouze 1. oblast zájmu) a viz Obrázek 7.8 (zobrazující všechny tři oblasti zájmu v jednom obraze). Na rozdíl od původních signálů, které v matici *mix* do PCA vstupovaly, je amplituda signálů po PCA sice několikrát menší, testováním však bylo ověřeno, že změna amplitudy, kterou PCA způsobí, nijak neovlivní výsledky následné analýzy DCM. Signál je totiž před analýzou DCM simulátorem přeskálován. Není tedy vůbec nutné amplitudu signálů po PCA nějak měnit.



Obrázek 7.7: *BOLD signál pro ROI 1 po PCA (1. iterace)*



Obrázek 7.8: *BOLD signál pro ROI 1, 2 a 3 po PCA (1. iterace)*

Funkce *analyze_DCM* odhaduje konektivitu tím způsobem, že se snaží data generovaná na počátku v každé iteraci, podle definovaných parametrů, přizpůsobovat na data simulovaná. U dat z reálných měření se přizpůsobují data generovaná modelem na data naměřená.

V každé iteraci se ukládá matice konektivity *A* generovaná na začátku podle zvoleného modelu a výsledky odhadu zpětně odhadnuté matice konektivity *A* (ve skriptu označené jako *Ep_A*). Matice *Ep_A* obsahuje stejně jako matice *A* číselné vyjádření síly všech odhadnutých vazeb. Odhadnuté vazby v matici *Ep_A* z každé iterace se při vyhodnocování porovnávají s vazbami v experimentálně definované matici konektivity na počátku každé iterace.

Dalším důležitým výstupem funkce *analyze_DCM* je matice pravděpodobností síly jednotlivých odhadnutých vazeb (ve skriptu označené jako *Pp_A*), udávající jak pravděpodobné je, že vazba byla odhadnutá správně. Matici *Ep_A* lze dle matice *Pp_A* prahovat a podle uživatelem zvoleného prahu tak určovat, jak významné vazby budou v následném vyhodnocení zvažovány.

7.2.2 Průběžně ukládaná data

Pro následnou analýzu dat se všechny potřebné parametry průběžně ukládají do jedné struktury nazvané *results.mat*. Tabulka 7.1 pro lepší přehlednost uvádí souhrn všech průběžně uložených dat a jejich významu.

Tabulka 7.1: *Souhrn všech průběžně uložených dat*

Označení ukládaných dat ve funkci <i>sim_DCM_MV.m</i>	Označení ukládaných dat ve struktuře <i>results.mat</i>	Základní popis uložených dat
<i>h_in.ROI</i>	<i>h_in.ROI</i>	Počet sledovaných oblastí
<i>h_in.N</i>	<i>h_in.N</i>	Počet skenů po podvzorkování
<i>h_in.no_of_iter_model</i>	<i>h_in.no_of_iter_model</i>	Počet Monte Carlo simulací
<i>h_in.no_of_iterations</i>	<i>h_in.no_of_iterations</i>	Počet úrovní šumu
<i>iteration</i>	<i>iteration</i>	Aktuální iterační cyklus
<i>iter_model</i>	<i>iter_model</i>	Aktuální cyklus Monte Carlo simulace
<i>h_out{iteration}.M.A</i>	<i>maticeA{iter_model, iteration}</i>	Aktuální matice konektivity modelové matice <i>A</i>
<i>h_out{iteration}.DCM.Ep.A</i>	<i>maticeEp_A{iter_model, iteration}</i>	Aktuální matice konektivity odhadnuté matice <i>A</i>
<i>h_out{iteration}.DCM.Pp.A</i>	<i>maticePp_A{iter_model, iteration}</i>	Aktuální matice pravděpodobností jednotlivých vazeb odhadnuté matice <i>A</i>
<i>model</i>	<i>model</i>	Vstupní experimentálně stanovený model konektivity

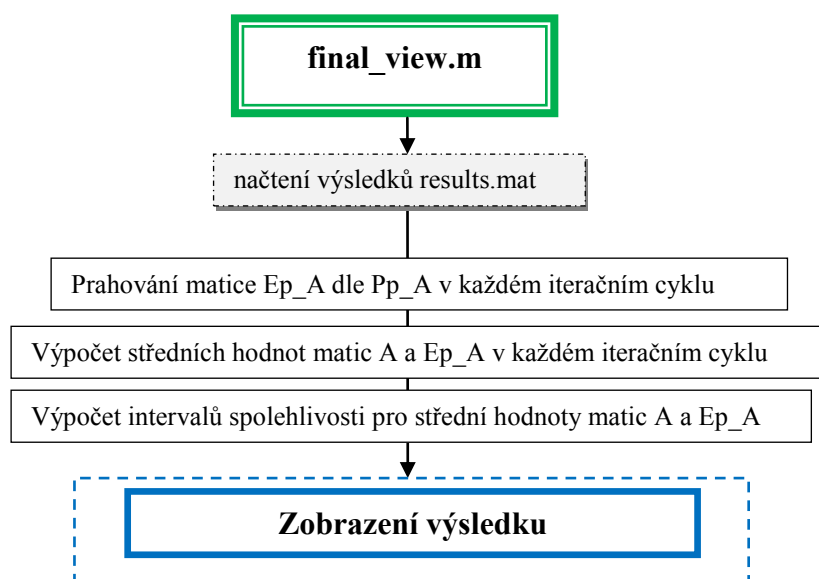
8 Analýza dat ze simulátoru

Simulátor slouží k získání potřebných simulovaných i odhadnutých dat, které pak lze samostatně vyhodnocovat. Vyhodnocování může probíhat z několika různých hledisek, jako optimální pro modely testované v této práci byl zvolen postup, jehož obdoba je také v článku *Dynamic causal modelling* [21], a to z hlediska závislosti středních hodnot matic konektivity simulovaných a odhadnutých na velikosti šumu.

8.1 Postup vyhodnocování simulovaných dat

Základní ideou zvoleného postupu je fakt, že s přibývajícím šumem klesá spolehlivost zpětného odhadu daného modelu konektivity a objevují se jak falešně pozitivní odhady, tak falešně negativní odhady. Cílem uvedeného postupu je zjistit, do jaké míry šumu dokáže DCM odhadnout model konektivity správně a při jaké míře šumu se již odhad od simulované matice konektivity A úplně odchýlí.

Pro vyhodnocení uložených dat ze simulací byl sestaven skript *final_view.m*, pomocí které se načítají výsledky uložené ve struktuře *results.mat*. Blokové schéma dále rozebíraných funkčních částí skriptu uvádí Obrázek 8.1.



Obrázek 8.1: Schéma zobrazovaných výstupů na základě dat získaných simulacemi

Vyhodnocována je matice konektivity A simulovaná (generovaná na počátku každé iterace) a matice konektivity odhadnutá (vypočtená funkcí *analyze_DCM*) z každého iteračního cyklu. Obě matice zahrnují síly vazeb.

Před samotným vyhodnocením je matice zpětně odhadnuté konektivity Ep_A vždy prahována podle vypočítané matice pravděpodobnosti síly těchto vazeb (matice Pp_A). Za prahovou je považována hodnota pravděpodobnosti přítomnosti vazby vyšší než 0,9.

Názornou ukázkou vygenerované matice konektivity dle modelu A v první iteraci je Obrázek 8.2. Jedničky obsažené v uvedeném modelu jsou v matici konektivity nahrazené náhodně generovanými čísly symbolizujícími sílu vazeb (z intervalu 0,3 až 0,45).

Obrázek 8.3 uvádí data získaná po analýze matice A v první iteraci a zobrazuje odhadnutou matici konektivity Ep_A, matici pravděpodobností Pp_A a ukázkou naprahované matice Ep_A podle matice pravděpodobností. V naprahované matici Ep_A lze vidět, že všechny vazby byly odhadnuty správně a neobjevily se žádné falešně pozitivní ani falešně negativní detekce. Uvedený model je ve skriptu označen jako model č. 1. Vzájemné propojení jednotlivých oblastí znázorňuje Tabulka 8.1.

model A				matice A			
výchozí oblast				výchozí oblast			
	1	2	3		1	2	3
cílová oblast							
1	0	0	0	1	-0,500	0	0
2	1	0	1	2	0,4359	-0,500	0,3820
3	0	1	0	3	0,000	0,3146	-0,500

Obrázek 8.2: Ukázka modelové a vypočítané matice konektivity A

matice Ep_A				matice Pp_A				naprahovaná matice Ep_A, práh = 0,9			
výchozí oblast				výchozí oblast				výchozí oblast			
	1	2	3		1	2	3		1	2	3
cílová oblast											
1	-0,525	0,149	-0,205	1	1,000	0,646	0,783	1	-0,525	0	0
2	0,2197	-0,832	0,422	2	0,999	0,999	0,995	2	0,2197	-0,832	0,422
3	-0,053	0,897	-0,713	3	0,761	0,999	0,999	3	0	0,897	-0,713

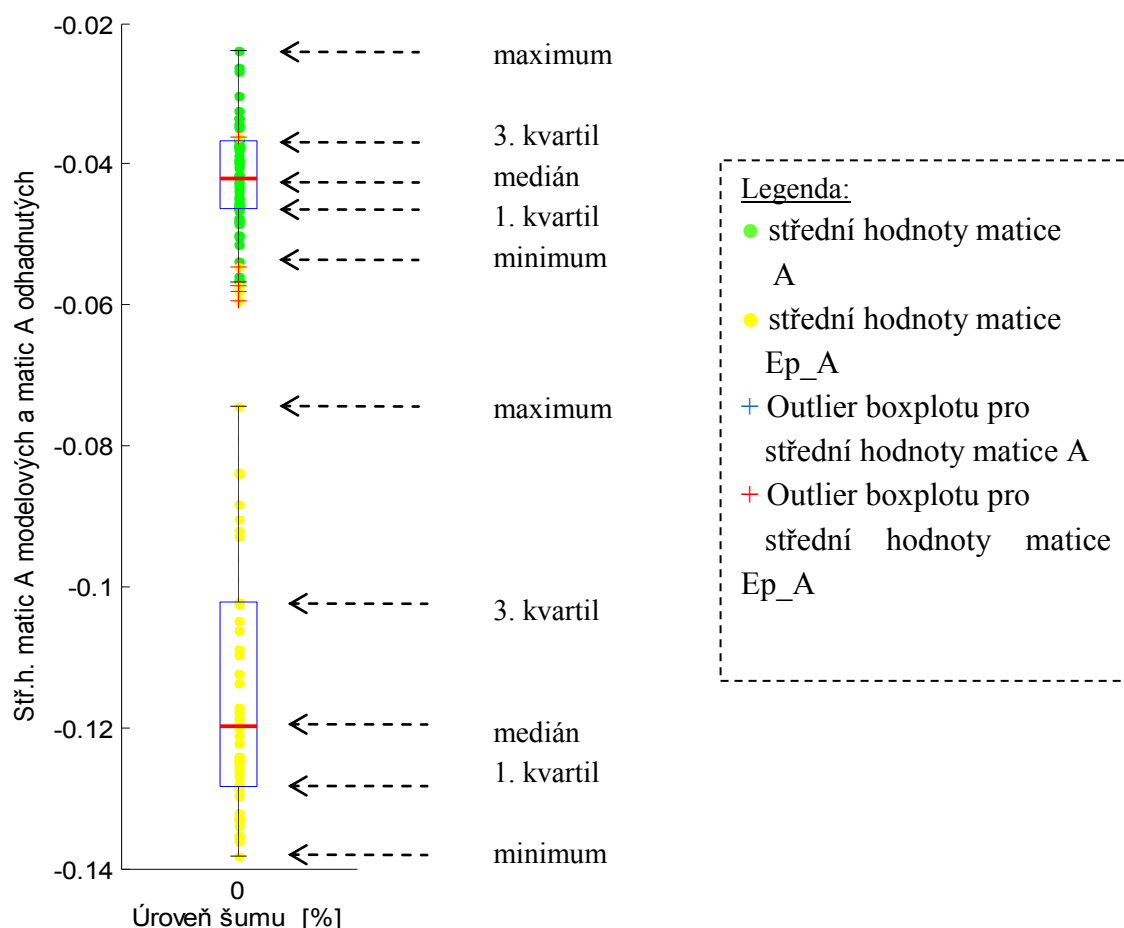
Obrázek 8.3: Ukázka zpětně odhadnuté matice konektivity A, matice pravděpodobnosti vazeb a prahované matice konektivity A

Grafická interpretace výsledků byla zvolena z hlediska závislosti síly všech vazeb na úrovni šumu. V každém iteračním cyklu se proto z matice konektivity A a matice konektivity Ep_A a vypočítá střední hodnota. Při 50 Monte Carlo simulacích jsou tedy vypočítány dvě matice o velikost 50 x 21, obsahující střední hodnoty matic A a Ep_A. Pro každou úroveň šumu je pak možné v následujícím kroku zobrazit 50 středních hodnot z dané matice. Pro tyto hodnoty se dále počítá interval spolehlivosti. Do výsledného zobrazení se tento interval spolehlivosti zobrazuje jako šedý pás, značící oblast, kde se vyskytuje 95 % všech naměřených vypočítaných hodnot.

Po vynesení středních hodnot a intervalů spolehlivosti pro matici A i Ep_A následuje poslední krok, kterým je zobrazení boxplotů neboli krabicových diagramů pro zobrazené střední hodnoty matice A a matice Ep_A.

Boxplot je nástroj deskriptivní statistiky umožňující kvantitativně hodnotit naměřená data. Boxplot rozděluje data na první a třetí kvartil, medián, maximum a minimum. Fousky, které vedou od linie pod prvním kvartilem a nad třetím kvartilem značí variabilitu dat.

Odlehlé hodnoty označované jako outliers se vykreslují jako jednotlivé body. [13] Boxplot je vhodný pro porovnávání dat ze skupinových analýz nebo jako v tomto případě, když je třeba porovnat skupiny hodnot získané na různých úrovních šumu. Popis boxplotu včetně legendy použitých symbolů uvádí Obrázek 8.4. Obrázek vychází z hodnot pro nulový šum u prvního modelu.



Obrázek 8.4: Popis prvků v grafických výstupech

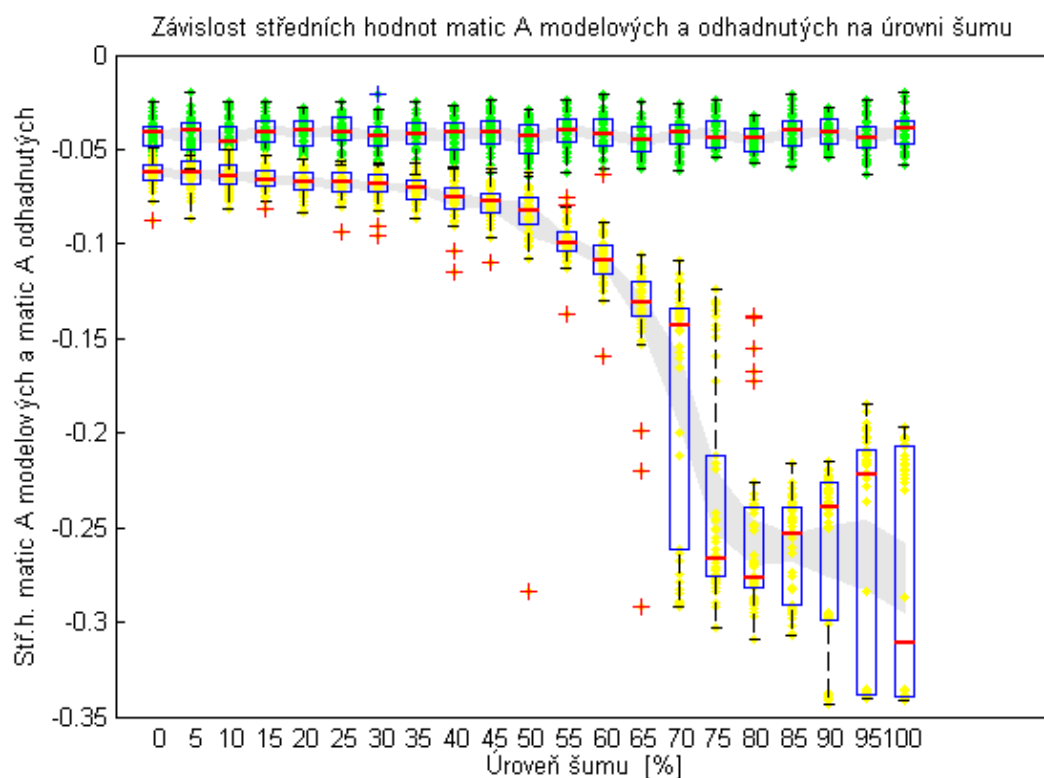
8.2 Přehled získaných výsledků a testovaných modelů

V rámci diplomové práce bylo testováno několik různých modelů, kde byly sledovány různé kombinace propojení oblastí zájmu i počty vazeb, kterými jsou oblasti spojeny.

Grafický výstup porovnávající boxploty středních hodnot matic A a prahovaných matic Ep_A na všech úrovních šumu pro první model uvádí Obrázek 8.5, zobrazeny jsou zde také zmiňované intervaly spolehlivosti. Na obrázku lze vidět, že medián hodnot matice simulované konektivity A tvoří prakticky jednu linii. Mediány u matic odhadnutých se nejdříve drží téměř konstantní (v rozmezí šumu od 0 do 50 %), v rozmezí úrovně šumu 55 – 65% hodnota mediánu postupně klesá. Od další úrovně nastává v pozici mediánu středních hodnot matice odhadnuté již velké odchýlení od hodnot předchozích. Za hranici, kdy DCM odhaduje daný model ještě správně lze v tomto případě označit úroveň šumu rovnou 65 %. U ostatních testovaných modelů je tato hranice velmi podobná. Následující

přehledová tabulka (Tabulka 8.1) znázorňuje všechny testované modely a úrovně šumu, do kterých lze odhad DCM pro daný model považovat ještě za správný.

Grafické výstupy všech testovaných modelů obsahuje Příloha 3.



Obrázek 8.5: Grafický výstup pro model č. 1 při 50 Monte Carlo iteracích

Závěrečné zhodnocení simulovaných a analyzovaných dat v této kapitole je zahrnuto do kapitoly č. 10.

Tabulka 8.1: Přehled testovaných modelů, jejich vzájemného propojení a hranice správného odhadu modelu pomocí DCM

	model A	vzájemné vazby	Hranice správného odhadu modelu pomocí DCM																
1.	výchozí oblast <table> <tr> <td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr> <td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>3</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	1	0	0	0	2	1	0	1	3	0	1	0		65 %
	1	2	3																
1	0	0	0																
2	1	0	1																
3	0	1	0																
2.	výchozí oblast <table> <tr> <td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr> <td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	1	0	0	0	2	1	0	1	3	1	0	0		65 %
	1	2	3																
1	0	0	0																
2	1	0	1																
3	1	0	0																
3.	výchozí oblast <table> <tr> <td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr> <td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr> <td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	1	0	1	0	2	1	0	1	3	0	0	0		80 %
	1	2	3																
1	0	1	0																
2	1	0	1																
3	0	0	0																
4.	výchozí oblast <table> <tr> <td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr> <td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	1	0	0	0	2	0	0	1	3	1	1	0		65 %
	1	2	3																
1	0	0	0																
2	0	0	1																
3	1	1	0																
5.	výchozí oblast <table> <tr> <td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr> <td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	1	0	0	0	2	1	0	0	3	1	1	0		65 %
	1	2	3																
1	0	0	0																
2	1	0	0																
3	1	1	0																
6.	výchozí oblast <table> <tr> <td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr> <td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>3</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	1	0	0	0	2	1	0	0	3	0	1	0		60%
	1	2	3																
1	0	0	0																
2	1	0	0																
3	0	1	0																

9 Analýza reálných dat

Hlavním cílem u analýzy reálných dat pomocí dynamického kauzálního modelování je co nejpřesněji odhadnout efektivní konektivitu mezi sledovanými oblastmi zájmu na základě naměřeného BOLD signálu. U reálných dat nejsou k dispozici vstupní parametry, a proto je důležité definovat správnou hypotézu, design experimentu a lokalizaci oblastí zájmu co nejpřesněji. Následující kapitola ukazuje důležitost zohlednění individuálních aktivačních map pro každý subjekt ze skupinové analýzy na rozdíl od užití jedné skupinové aktivační mapy pro všechny subjekty. Design uvedeného experimentu pochází z prozatím nepublikované studie popsané v článku *Dynamic Causal Modelling: bias in extraction of BOLD signal caused by coordinate selection* [26]. Z této studie také vychází grafické výstupy z reálných dat, které jsou v závěru práce hodnoceny.

9.1 Design experimentu

Měření bylo prováděno na skupině 30 zdravých subjektů (17 mužů a 13 žen) ve věku okolo 30 let. V rámci experimentu bylo použito vizuální stimulace skládající se ze 4 typů stimulů. První variantou byly bloky písmen X (např. " XXXX XX XXXXX XXXX , XXXXX XXXX XXXXXX XX XXX XXXX "), druhá varianta vycházela z první, použitým písmenem však bylo O, třetí typ stimulu byla sémanticky správná věta „Musíte přidat sůl do polévky“ a čtvrtý typ se skládal ze sémanticky nesprávné věty „Musíte přidat důl do polévky“. V experimentu se pravidelně střídaly bloky o délce 4 sekundy s náhodně zvoleným stimulem, mezi bloky byla vždy mezera s prázdnou obrazovkou o délce 0,5 s.

Pro měření byl použit 1,5 T MR skener. Následné předzpracování a analýza dat probíhaly v toolboxu SPM8.

9.2 Zpracování naměřených dat

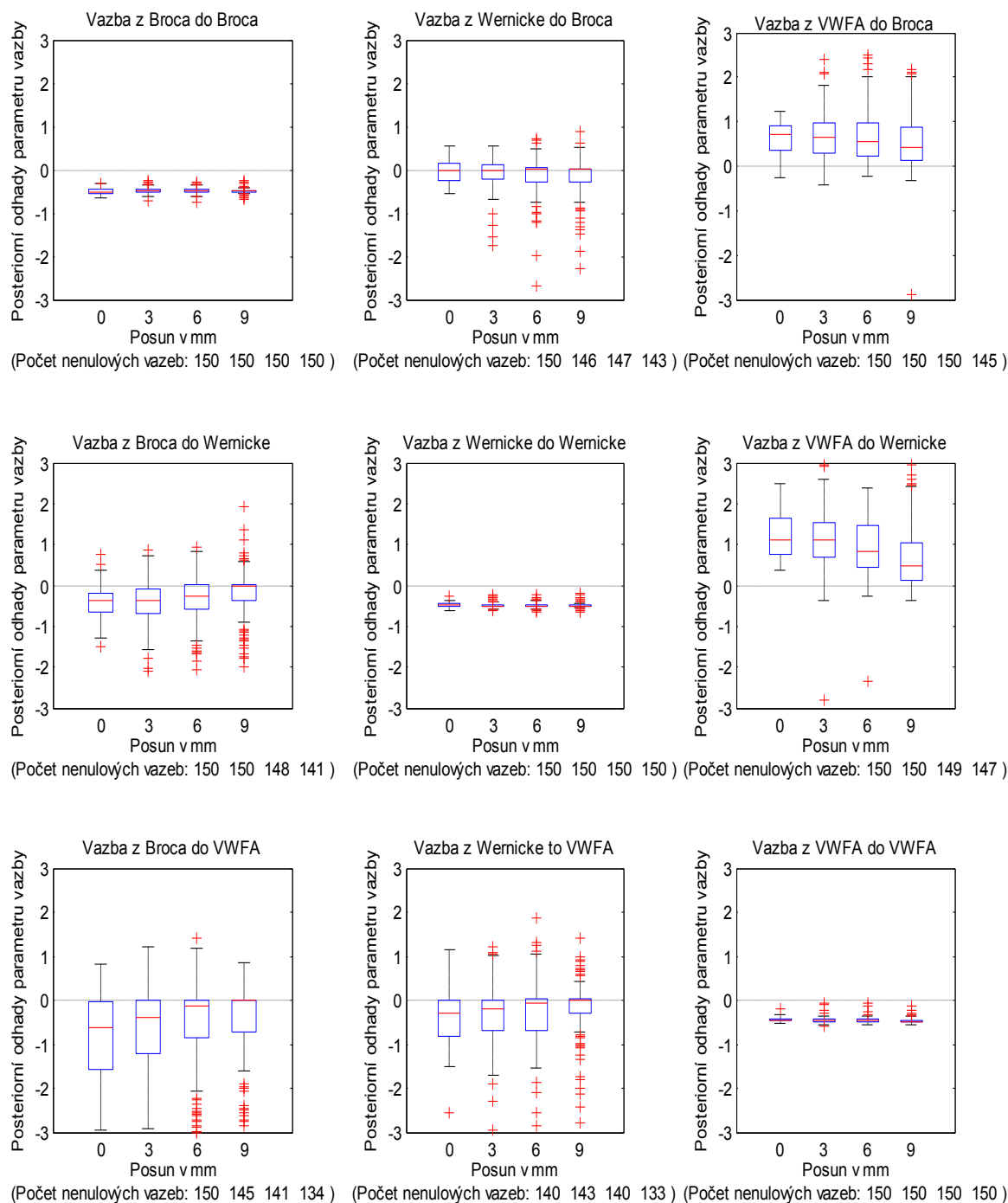
V rámci měření byly sledovány tři mozkové oblasti, ve kterých byla ve statistické analýze pozorována souvislost mezi experimentálně aplikovanými stimuly a jimi způsobenou hemodynamickou odezvou. Na základě aktivačních map jednotlivců se průměrováním vytvořila skupinová aktivační mapa, která byla dále ještě upravena metodou FDR korigující mnohonásobné testování (viz kapitola 4.5).

Za pomoci neurologa byly stanoveny tři oblasti zájmu – Brocova oblast, Wernickeho oblast a vizuální část kortexu zodpovědná za tvorbu slov (VWFA – Visual Word Forming Area). Souřadnice se vybíraly jako lokální maxima z vybraných ROI ze skupinové aktivační mapy. Souřadnice získané ze skupinové aktivační mapy se dále individuálně upravily podle lokálních maxim ze statistických parametrických map jednotlivých subjektů, přičemž maximální posun, který mohl od skupinové souřadnice nastat, byl zvolen 10 mm.

Testován byl vliv prostorového posunutí o 3, 6 a 9 mm v náhodném směru u všech oblastí na základě skupinových souřadnic, které byly dále upraveny podle statistické parametrické mapy individuálních subjektů.

V dalším kroku byl pro každou oblast určen reprezentativní signál, který dále vstupoval do DCM za účelem odhadu matice konektivity. Získané výstupy pro vazby mezi jednotlivými oblastmi uvádí Obrázek 9.1.

Z obrázku je patrné, že s rostoucí vzdáleností z oblasti zájmu klesá síla vazby z jedné oblasti zájmu do druhé k nule. Nejvíce je tento jev patrný na vazbě mezi oblastmi Broca a vizuální WFA. S rostoucí vzdáleností klesá síla vazby k nule, zužuje se oblast 1. i 3. kvartilu a narůstá počet outlierů.

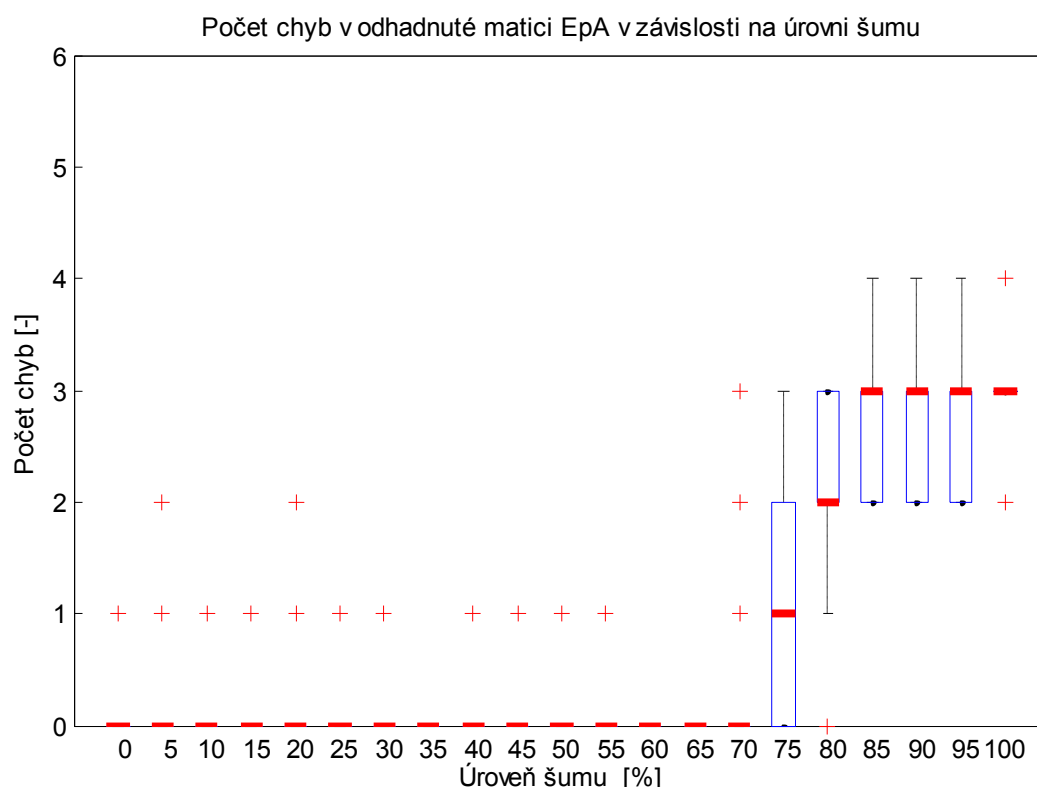


Obrázek 9.1: Ukázka grafického výstupu vyhodnocených reálných dat

10 Diskuze získaných výsledků

V kapitole 7 byla testována efektivní konektivita mezi třemi oblastmi zájmu, u pěti modelů byly oblasti zájmu spojeny třemi vazbami a šestý model zahrnoval pouze dvě vazby. Po grafickém zobrazení výsledků získaných ze simulací (viz Příloha 3), které popisuje kapitola osmá, lze simulovaná data vizuálně hodnotit. Na první pohled je u každého modelu patrné, do jaké úrovně šumu odhaduje DCM daný model správně a od které úrovně již ne. U všech modelů vyšla hraniční hodnota správného odhadu v rozmezí 60 – 80 % šumu. K takto poměrně úspěšným výsledkům vyhodnocení pravděpodobně přispělo použití analýzy hlavních komponent při výběru signálů z každé ROI, které vstupovaly do zpětného odhadu pomocí DCM. Při tomto typu zobrazení je u všech modelů pozorováno až odchýlení způsobené nízkou úrovní užitečného BOLD, tzn. posun z oblasti zájmu je příliš velký a míra šumových signálů v PCA převáží ten užitečný.

Dalším možným přístupem, jak vyhodnocovat simulovaná data pomocí DCM, je zobrazování závislosti počtu chyb na úrovni šumu. Při volbě tohoto zobrazení se matice Ep_A opět naprahuje dle Pp_A a následně se pro každou úroveň šumu hledají falešně pozitivní a falešně negativní detekce vazeb v matici Ep_A podle simulované matice A . Každá falešně pozitivní i negativní detekce je ohodnocena hodnotou 1, správně detekované vazby hodnotou nula, poté se sečte celkový počet chyb na každé šumové úrovni a výsledek se vynese do grafu. Tento způsob byl na simulovaných datech také testován, příklad výstupu pro model číslo 1 při 50 Monte Carlo simulacích uvádí Obrázek 10.1.



Obrázek 10.1: Počet chyb v matici Ep_A v závislosti na úrovni šumu pro model č. 1 při 50 Monte Carlo simulacích

Z obrázku je patrné, že DCM pracuje s jistou úrovní náhodnosti, kde i při nulovém šumu občas dojde k falešně pozitivní i negativní detekci vazby.

Pokud vstoupil do simulátoru model s počtem vazeb s hodnotou vyšší než tři, tak na výstupu DCM se v matici odhadnuté vždy objevil neúměrně vysoký počet falešně negativních a falešně pozitivních detekcí, již při nulových úrovních šumu. V těchto případech se grafické zobrazení průběhu závislosti síly vazeb na úrovni šumu již neodvíjelo dle uvedených předpokladů. Tento jev neodstranilo ani zobrazování vazeb mezi jednotlivými oblastmi zvlášť. Pravděpodobné vysvětlení tohoto jevu může být takové, že apriorní parametry, které generuje simulátor pro matici A na počátku každé iterace jsou určeny právě pro modely se třemi oblastmi zájmu spojené právě třemi vazbami. Pro modely s jiným počtem vazeb by tedy bylo zřejmě nutné nalézt nové vhodné apriorní parametry. Návrh konkrétního řešení pro uvedenou úvahu by mohl být předmětem dalších navazujících testů na tuto práci.

Při vyhodnocování naměřených dat z reálných studií a především při vyhodnocování dat ze skupinových analýz je dobré brát na vědomí, že DCM byla původně určena pro hodnocení dat jednotlivých subjektů zvlášť, kde se až následně skupinově vyhodnocovaly odhadnuté modely. S rozvojem různých studií prováděných pomocí fMRI se však DCM stalo čím dál více používané pro přímé hodnocení dat skupinových analýz, u kterých je lokace jednotlivých ROI prováděna na základě skupinových aktivačních map. Výběr stejných souřadnic u všech subjektů na základě skupinových aktivačních map se u skupinových analýz používá z důvodu, aby byl dataset konzistentní a parametry vstupující do statistické analýzy stejné. Příklad uvedený v kapitole 9 však názorně ukazuje, že mírná individualizace má na výsledky pozitivní vliv. Do DCM pak vstupuje ve větší míře BOLD signál vyvolávaný na základě experimentálního designu a pravděpodobnost získání věrohodnějších výsledků je tak vyšší.

Ve studii uvedené v kapitole 9 byly sledovány tři oblasti zájmu ve tvaru koule o průměru 6 mm. Grafický výstup zobrazuje pomocí boxplotů výsledky celé skupiny subjektů ve 4 situacích – při nulovém posunu, a dále při posunu o 3, 6 a 9 mm z této oblasti zájmu. Souřadnice testovaných oblastí byly pro individuální subjekty přizpůsobeny dle individuálních aktivačních map. Následně se vynesla hodnota efektivní konektivity mezi jednotlivými sledovanými oblastmi pro každý subjekt do uvedeného výstupu. Posun zde ovlivňoval efektivní konektivitu mezi jednotlivými oblastmi různě, proto bylo zvoleno zobrazení závislosti síly vazeb na vzdálenosti vždy pouze pro 2 oblasti (včetně autoregulačních vazeb), celkem je tedy zobrazeno 6 výstupů a pro každou vazbu je tak na první pohled patrné, která úroveň posunu je pro její správný odhad hraniční.

Závěr

Cílem předložené diplomové práce bylo seznámit se s principy funkční magnetické rezonance, dále s možnostmi akvizice, předzpracování a analýzy naměřených dat. Úvodních pět kapitol je věnováno teorii se zaměřením na metody použité v navazujícím bloku praktických ukázek analýz simulovaných i reálných dat. Kapitoly šestá až devátá se věnují praktickým úkolům.

Nejdříve byla na vzorovém datasetu testována využitelnost neurovědního toolboxu SPM8. Toolbox SPM8 nabízí uživateli širokou škálu funkcí od předzpracování, přes statistickou analýzu až po vlastní analýzu DCM.

Některé z funkcí obsažených v tomto toolboxu se staly výchozími pro použitý simulátor DCM, který byl dále doplněn o funkční část *signal_mix*. V rámci této diplomové práce bylo navrhnutou metodikou testováno celkem 6 různých modelů. U každého modelu byl pomocí simulátoru DCM testován vliv posunu z oblastí zájmu do sousedních oblastí, kde se užitečný signál nenachází. Ke generovaným BOLD signálům z každé ROI se pomocí uvedeného systematického postupu přidával šum od 0 do 100 % s krokem 5% a pomocí metody PCA se v každé iteraci získal pro každou ROI BOLD signál, který se zpětně odhadnul pomocí DCM obsaženého v simulátoru. Za účelem zjištění chování simulátoru byly na každý model použity Monte Carlo simulace, díky kterým se každý model testoval 50x s nepatrně různými počátečními podmínkami. Tyto nepatrné změny v počátečních podmínkách zajišťovalo náhodné generování síly vazeb v matici konektivity A v každé iteraci a náhodné generování aditivních šumových složek jak pro BOLD signál, tak pro šumové signály v každé iteraci. Při uvedeném nastavení počtu Monte Carlo iterací a úrovní šumu musí uživatel počítat s větší časovou náročností simulací, potřebné hodnoty pro následné vyhodnocení se ukládají průběžně a k vyhodnocení slouží speciálně sestavený skript *final_view.m*.

Z výsledků diskutovaných v kapitole desáté je patrné, že využitelnost uvedeného simulátoru je významná především pro tři oblasti zájmu spojené právě třemi vazbami.

Závěrem lze konstatovat, že pomocí aplikované metodiky posunu z oblastí zájmu je možné u modelů, kde jsou tři oblasti zájmu spojeny právě třemi vazbami zajistit správnost detekce daného modelu do úrovně šumu nejméně 60 % při objemu oblastí zájmu 20 voxelů. U reálných dat hranici správného odhadu jednoznačně určit nelze. V případě reálných dat může výsledky významně ovlivnit samotné předzpracování dat a na něj navazující statistická analýza. Zvláště u skupinových analýz je klíčová také počáteční volba mozkových souřadnic, ze kterých je BOLD signál pro následnou analýzu získáván. Výstupy uvedené reálné studie však potvrzují, že posun z oblastí zájmu oslabuje síly vazeb v analyzované matici konektivity a co nejpřesnější výběr souřadnic oblastí zájmu má na výsledky DCM klíčový vliv.

Zkratky

BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
dHb	deoxyhemoglobin
Hb	oxyhemoglobin
DMN	Default Mode Network
DTI	Diffusion tensor imaging; zobrazení difuzních tenzorů
EPI	Echo Planar Imaging
fMRI	funkční neurozobrazování
GLM	General Linear Model
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	magnetická rezonance
MRI	magnetic resonance imaging
HRF	hemodynamic response function
TR	repetiční čas
SNR	poměr signálu k šumu
CNR	poměr kontrastu a šumu v obraze
FWE	Family Wise Error
FDR	False Discovery Rate
PCA	principal component analysis; analýza hlavních komponent
ICA	independent component analysis; analýza nezávislých komponent
SEM	structural equation modeling; modelování strukturních rovnic
SPM	statistical parametric mapping
V1	primární vizuální kortex
V5	vizuální kortex specializovaný ve vnímání pohybu
SPC	horní parietální kortex
ROI	region of interest; oblast zájmu
VWFA	Visual Word Forming Area; vizuální část kortexu zodpovědná za tvorbu slov

Seznam literatury

- [1] HUETTEL, Scott A, Allen W SONG a Gregory MCCARTHY. *Functional magnetic resonance imaging*. 2nd ed. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, c2008, xvi, 542 p. ISBN 978-087-8932-863.
- [2] PENNY, W. D., et al. Statistical Parametric Mapping: *The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2006, p. 656.
- [3] BUXTON, Richard B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. 2nd edition. University of California, San Diego, USA: Cambridge University Press, 2009. ISBN 987-0-521-89995-6.
- [4] LAZAR, Nicole A. *The statistical analysis of functional MRI data*. New York: Springer, c2008, xiv, 299 p. Statistics for biology and health. ISBN 03-877-8191-9.
- [5] FMRI Brno: *Výzkumná skupina při LF MU v Brně* [online]. 2004 [cit. 2013-11-05]. Dostupné z: http://fmri.mchmi.com/main_index.php?strana=1
- [6] CHLEBUS, Pavel, Michal MIKL, Milan BRÁZDIL a Petr KRUPA. *Funkční magnetická rezonance - úvod do problematiky* [online]. 2005 [cit. 2013-11-10]. Dostupné z: http://www.solen.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=1802&magazine_id=3
- [7] HOFMANN, Jaroslav a Marie URBANOVÁ. *Fyzika I*. 3. vyd. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2011, 259 s. ISBN 978-80-7080-777-4.
- [8] KRAJČOVIČOVÁ, L., M. MIKL, R. MAREČEK a I. REKTOROVÁ. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie: Analýza „default mode“ sítě u zdravých dobrovolníků*. Brno, 2010, č. 5. Dostupné z: http://fmri.mchmi.com/articles/krajcovicova_dmn_csnn.pdf
- [9] IBRAHIM, Ibrahim a Jaroslav TINTĚRA. *Česká radiologie: Teoretické základy pokročilých metod magnetické rezonance na poli neurověd*. Praha: Galén, spol. s r. o., 2013, roč. 67, č. 1. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1301_9_18.pdf
- [10] The MNI brain and the Talairach atlas. BRETT, Matthew. NeuroImaging Lab [online]. 2002 [cit. 2013-12-01]. Dostupné z: <http://www.nil.wustl.edu/labs/kevin/man/answers/mnispace.html>
- [11] MIKL, M. *Zkoumání vlivu nepřesností v experimentální stimulaci u fMRI*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2009. 137 s. Vedoucí dizertační práce doc. Ing. Aleš Drastich, CSc.

- [12] JEZZARD, Peter. Sources of Distortion in Functional MRI Data. *Human Brain Mapping*[online]. 1999, č. 8, s. 80-85 [cit. 2013-12-20]. Dostupné z: http://spin.ecn.purdue.edu/fmri/PDFLibrary/JezzardP_HBM_1999_8_80_85.pdf
- [13] ZVÁROVÁ, Jana. *Základy statistiky pro biomedicínské obory*. 2., dopl. vyd. Praha: Karolinum, 2011, 219 s. Biomedicínská statistika. ISBN 978-802-4619-316.
- [14] SLAVÍČEK, T. *Software pro výběr pacientů a oblastí mozku vhodných k analýze konektivity z fMRI dat*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2012. 54 s. Vedoucí diplomové práce prof. Ing. Jiří Jan, CSc.
- [15] JAN, Jiří. *Medical image processing, reconstruction and restoration: concepts and methods*. Boca Raton: Taylor, 2006, 730 s. ISBN 08-247-5849-8.
- [16] WALEK, Petr, Martin LAMOŠ a Jiří JAN. *Analýza biomedicínských obrazů: Počítačová cvičení*. Brno, 2013. ISBN 978-80-214-4792-9. Dostupné z: <http://www.dbme.feec.vutbr.cz/sites/default/files/news/fabo.pdf>
- [17] FRISTON, K. J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*. 1994, roč. 2, č. 1-2, s. 56-78.
- [18] MCINTOSH, Anthony R. *Moving Between Functional and Effective Connectivity* [online]. Canada: Rotman Research Institute Baycrest Centre for Geriatric Care University of Toronto, 2010 [cit. 2013-12-14]. Dostupné z: http://www.sfn.org/~media/SfN/Documents/Short%20Courses/2010%20Short%20Course%20III/SC3_2010_2McIntosh.ashx
- [19] STEPHAN, K. Effective Connectivity & Dynamic Causal Modelling (DCM): SPM course at CRC. In: [online]. 2009 [cit. 2013-12-15]. Dostupné z: http://www.coma.ulg.ac.be/research/SPM/DISCOS_spm_connectDCM.pdf
- [20] ASHBURNER, John et al. *SPM8 Manual* [online]. s. 80 [cit. 2013-12-23]. Dostupné z: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>
- [21] FRISTON, K.J., L. HARRISON a W. PENNY. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*[online]. 2003, vol. 19, issue 4, s. 1273-1302 [cit. 2013-12-27]. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00202-7. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903002027>
- [22] *Wellcome Trust Centre for Neuroimaging* [online]. Dostupné z: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> [cit. 2014-1-3].
- [23] GAJDOŠ, M. Porovnání metod efektivní a funkční konektivity ve funkční magnetické rezonanci. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a

komunikačních technologií, 2012. 70 s. Vedoucí diplomové práce prof. Ing. Jiří Jan, CSc.

- [24] MELOUN, Milan. *Počítačová analýza vícerozměrných dat v oborech přírodních, technických a společenských věd* [online]. Brno, 2011 [cit. 2013-12-16]. Dostupné z: http://www.crr.vutbr.cz/system/files/brozura_05_1106.pdf
- [25] BUCHEL C., K.J. FRISTON. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: Cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cerebral Cortex*, 7:768-778, 1997.
- [26] LAMOŠ, Martin, Tomáš SLAVÍČEK, Michal MIKL, Martin GAJDOŠ, Marek BARTOŇ a Jan JIŘÍ. *Dynamic Causal Modelling: bias in extraction of BOLD signal caused by coordinate selection*, submitted.

Seznam příloh

Příloha 1: Obsah přiloženého CD

Příloha 2: Manuál k programům DCM_sim_MV.m a final_view.m

Příloha 3: Výsledky analýzy simulovaných dat

Příloha 1: Obsah přiloženého CD

Martina_Vesela_DP.pdf

DCM_sim_MV.m

TR166.mat

Výsledky

- elektronická verze diplomové práce
- simulátor DCM s úpravou pro Monte Carlo simulace
- struktura obsahující fyziologický šum z reálných dat
- složka s výsledky zahrnující dalších 6 složek:

model1_3vazby

model2_3vazby

model3_3vazby

model4_3vazby

model5_3vazby

model6_2vazby

Každá uvedená složka obsahuje strukturu *results.mat* s uloženými výsledky ze simulací a skript *final_view.m* pro zobrazení grafického výstupu

Grafické výstupy_model1__6

- složka obsahující grafické výstupy modelů 1 až 6

Příloha 2: Manuál k programům DCM_sim_MV.m a final_view.m

DCM_sim_MV.m

Program *DCM_sim_MV.m* je určený k simulacím DCM na základě zvoleného modelu konektivity A. Program se spouští tlačítkem Run nebo klávesou F5.

Doporučení hodnoty pro simulace uvádí následující přehledová tabulka:

Označení ukládaných dat ve funkci <i>sim_DCM_MV.m</i>	Základní popis uložených dat	Doporučené nastavení
<i>h_in.no_of_iter_model</i>	Počet cyklů Monte Carlo simulací	50 (konkrétní hodnota je však na uživatli)
<i>h_in.no_of_iterations</i>	Počet iteračních cyklů v rámci jedné Monte Carlo simulace	21
<i>h_in.SNR</i>	Úroveň SRN pro simulace	1
<i>h_in.ROI</i>	Počet sledovaných oblastí	3
<i>h_in.TR</i>	Simulovaný repetiční čas akvizice signálu pomocí magnetické rezonance	2
<i>h_in.dt</i>	Jemný krok vzorkování pro simulace	5
<i>h_in.N</i>	Počet skenů po podvzorkování	200
<i>model</i>	vstupní experimentálně stanovený model konektivity	vstupní experimentálně stanovený model konektivity - na výběr je z modelu 1 - 6

Během simulací se průběžně ukládají výsledky do struktury *results.mat*. Souhrn průběžně ukládaných hodnot uvádí Tabulka 7.1.

final_view.m

Program *final_view.m* je určený k zobrazení grafického výstupu naměřených dat uložených ve struktuře *results.mat*. Program se spouští tlačítkem Run nebo klávesou F5.

Po spuštění automaticky načte strukturu, která je uložena v daném adresáři. Pro vyhodnocování několika výstupů je tedy vhodné vytvořit si i náležitý počet složek, ve kterých bude vždy jedna struktura *results.mat*, kterou si přeje uživatel vyhodnotit a soubor *final_view.m*, který ji vyhodnotí. Každý uživatel si však může skript upravit dle vlastních potřeb, například tím, že by skript po spuštění vyzval uživatele k zadání cesty ke struktuře, kterou si přeje vyhodnotit.

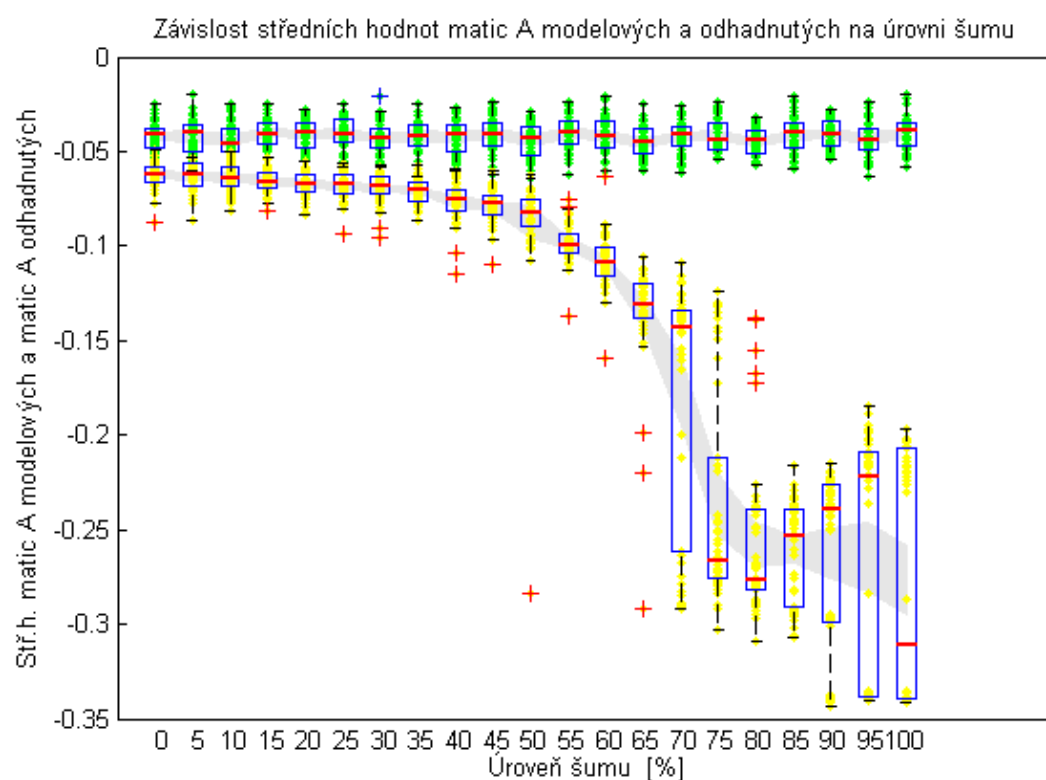
Jednotlivé funkční části a výstup podrobně popisuje kapitola 8.

Grafické výstupy všech 6 modelů jsou uvedeny v následující příloze č. 3.

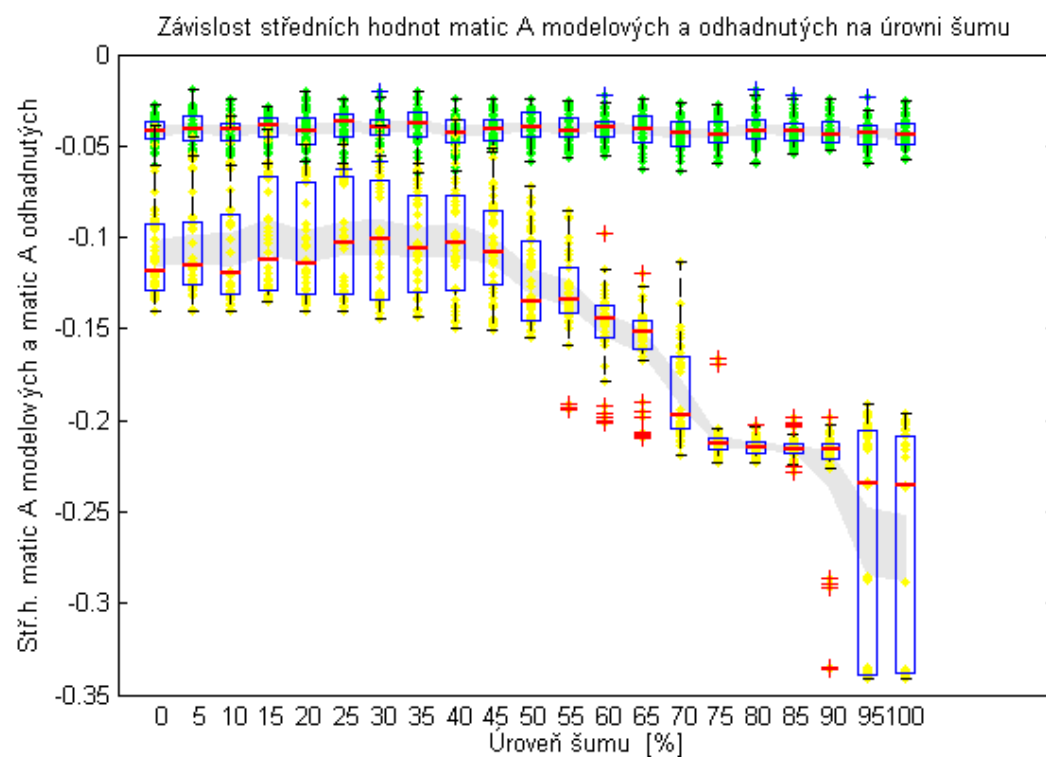
Ve spodní části skriptu je také uveden kód, pomocí kterého lze počítat závislost počtu chyb na úrovni šumu.

Příloha 3: Výsledky analýzy simulovaných dat

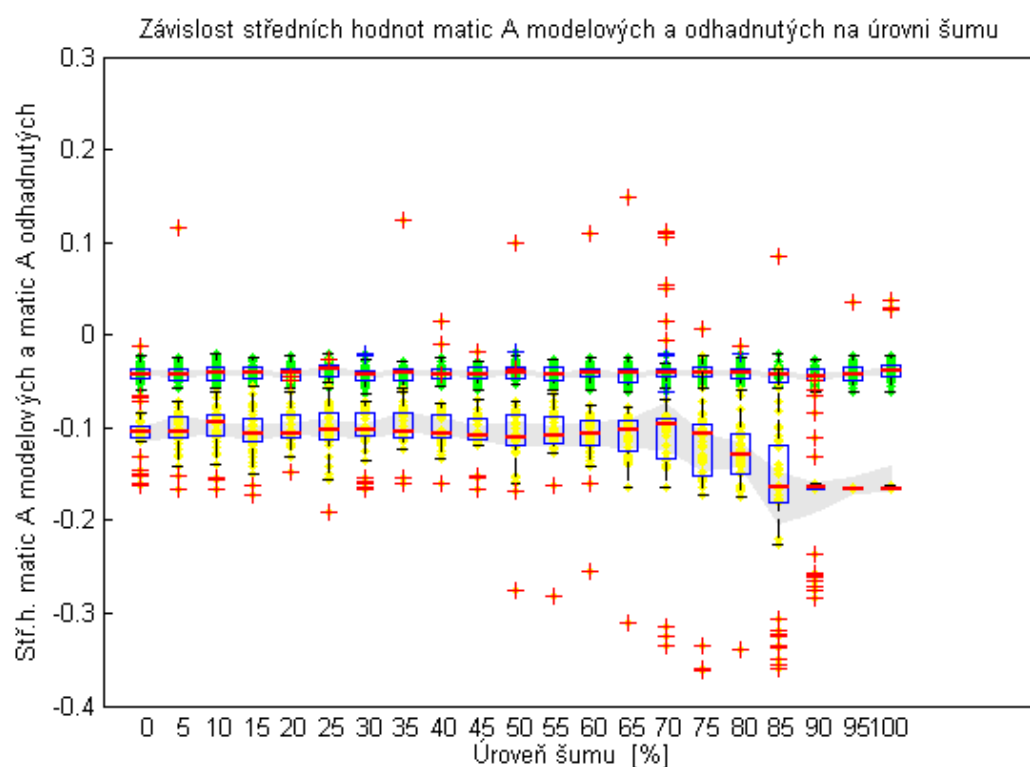
MODEL Č. 1 – 3 VAZBY, 50 Monte Carlo iterací:



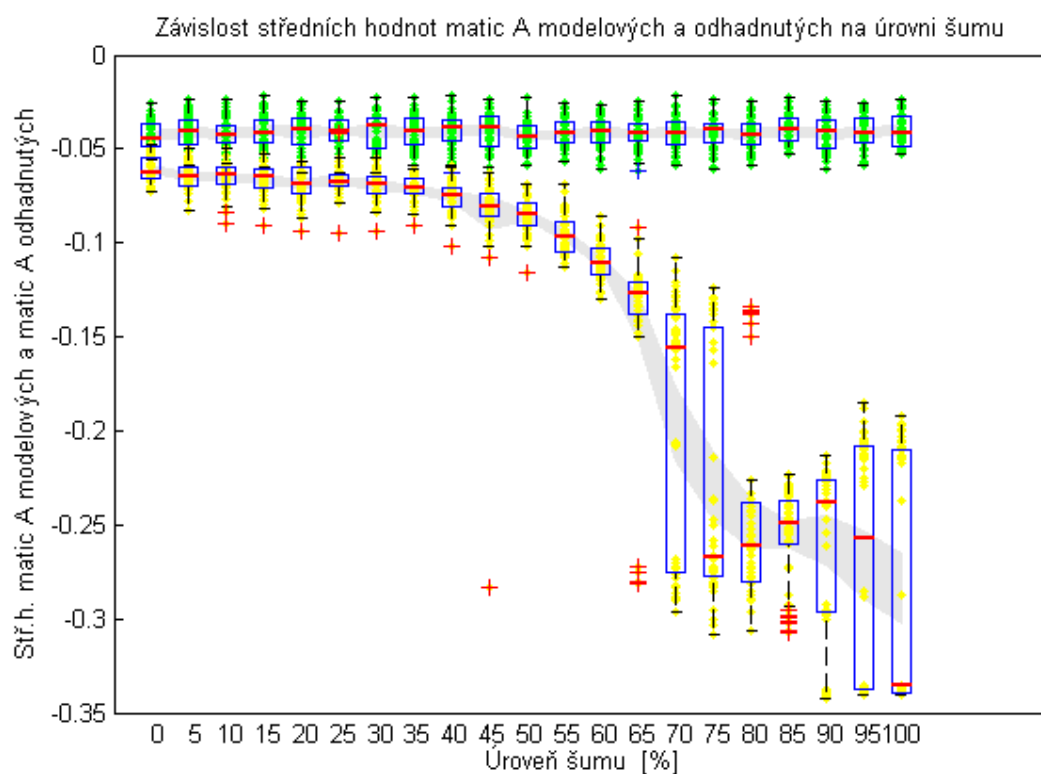
MODEL Č. 2. – 3 VAZBY, 50 Monte Carlo iterací:



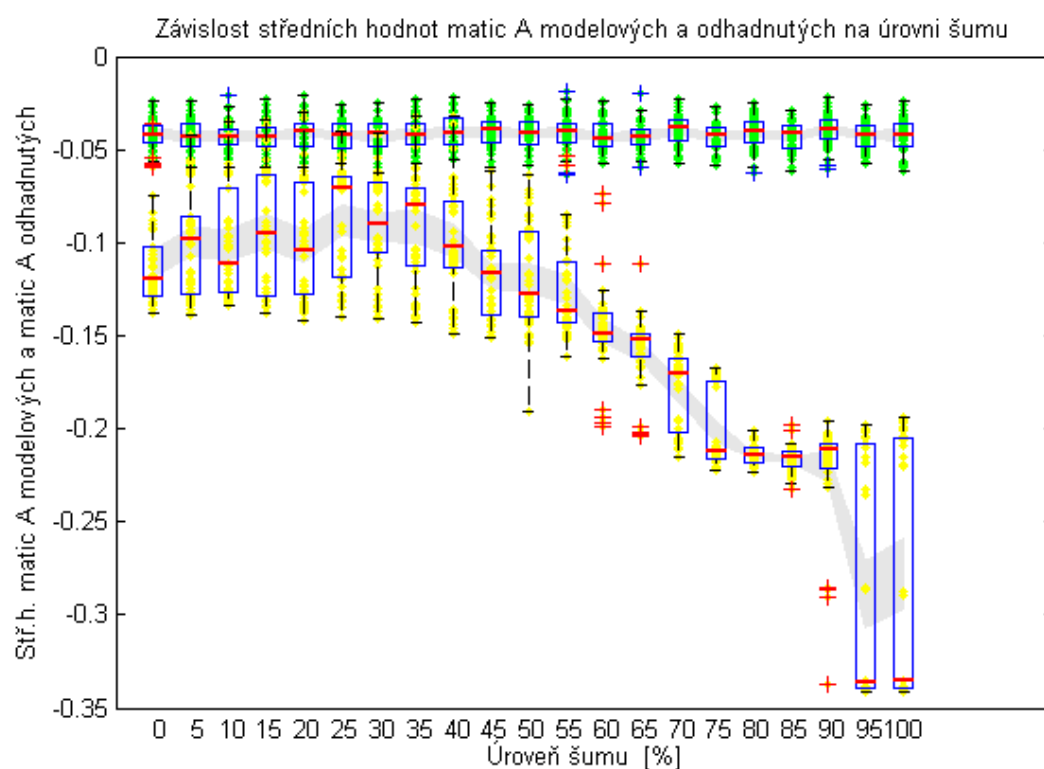
MODEL Č. 3 – 3 VAZBY, 50 Monte Carlo iterací:



MODEL Č. 4 – 3 VAZBY, 50 Monte Carlo iterací:



MODEL Č. 5 – 3 VAZBY, 50 Monte Carlo iterací:



MODEL Č. 6 – 2 VAZBY, 50 Monte Carlo iterací:

