

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

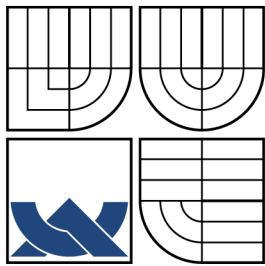
ANALÝZA OBRAZOVÝCH DAT FUNKČNÍ MAGNETICKÉ
REZONANCE (FMRI)

DIPLOMOVÁ PRÁCE
MASTER'S THESIS

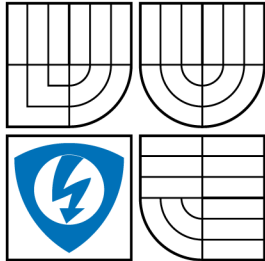
AUTOR PRÁCE
AUTHOR

BC. RADOVAN ŠTENS

BRNO 2009



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

ANALÝZA OBRAZOVÝCH DAT FUNKČNÍ MAGNETICKÉ REZONANCE (FMRI)

DATA ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING
(FMRI)

DIPLOMOVÁ PRÁCE
MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

BC. RADOVAN ŠTENS

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

ING. MARTIN HAVLÍČEK

BRNO 2009

ZDE VLOŽIT LIST ZADÁNÍ

Z důvodu správného číslování stránek

ABSTRAKT

Diplomová práce je zaměřená na zpracování fMRI dat mapujících mozkovou aktivitu sledováním změn hladiny kyslíku v krvi. Jsou představeny nutné techniky předzpracování obrazových dat, spolu s dvěma hlavními přístupy analýzy. Je vysvětlena problematika obecného lineárního modelu, spadajícího do kategorie jednorozměrných analýz a multifaktorových přístupů metod hlavní a nezávislé analýzy komponent. Praktická aplikace popisovaných metod je realizována na bloku měřených fMRI dat. S tím související výsledky, spolu s možným návrhem jejich vzájemného porovnání jsou prezentovány.

KLÍČOVÁ SLOVA

fMRI – BOLD – předzpracování – analýza – GLM – ICA – PCA

ABSTRACT

Master's thesis focuses on processing fMRI data, which are mapping blood oxygenation level dependence in a state of brain activity. Usable and necessarily preprocessing techniques of the data, together with two main analysis approaches are introduced. The area of univariate methods, especially general linear model and multivariate principal or independent component analysis is explained. Practical application of the methods involved on the real fMRI data set is implemented. Relevant results as well as their mutual possible comparison is presented.

KEYWORDS

fMRI – BOLD – preprocessing – analysis – GLM – ICA – PCA

Štens R. *Analýza obrazových dat funkční magnetické rezonance (fMRI)*. Místo: VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ v Brně. Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínského inženýrství, 2007. 61 s. Diplomová práce. Vedoucí práce byl Ing. Martin Havlíček.

Licenční smlouva strana 1

Licenční smlouva strana 2

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Analýza obrazových dat funkční magnetické rezonance (fMRI)“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne

.....

(podpis autora)

Poděkování

Děkuji vedoucímu diplomové práce Ing. Martinovi Havlíčkovi za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé diplomové práce.

V Brně dne 29. května 2009

.....

(podpis autora)

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| Úvod | 13 |
| 1 Měřicí techniky fMRI | 14 |
| 1.1 Principy MRI | 14 |
| 1.1.1 Vlastnosti RF pulsů | 15 |
| 1.2 Zobrazení pomocí MR | 16 |
| 1.3 fMRI experiment a jeho specifika | 16 |
| 1.3.1 Mapování mozkové aktivity pomocí BOLD | 17 |
| 1.3.2 Experimentální návrh | 17 |
| 2 Předzpracování dat fMRI | 19 |
| 2.1 Registrace | 19 |
| 2.2 Prostorová normalizace | 19 |
| 2.3 Prostorové vyhlazování | 20 |
| 2.4 Normalizace intenzity | 21 |
| 2.5 Filtrace časového průběhu | 21 |
| 2.6 Odstranění globálních vlivů | 21 |
| 2.7 Výběr určitých voxelů | 22 |
| 2.8 Odstranění trendů | 22 |
| 2.9 Časová registrace | 22 |
| 3 Úvod do analýzy dat fMRI | 23 |
| 3.1 Hypotetický přístup a průzkumná metoda | 23 |
| 3.2 Jednorozměrná statistika | 24 |
| 4 Analýza Obecným lineárním modelem | 25 |
| 4.1 Definice matice návrhu | 25 |
| 4.2 Tvorba regresorů | 26 |
| 4.2.1 Časování | 26 |
| 4.2.2 Bázové funkce vysokého rozlišení | 27 |
| 4.2.3 Parametrická modulace | 27 |
| 4.2.4 Bázové funkce nízkého rozlišení | 28 |
| 4.3 Sériová korelace | 28 |
| 4.3.1 Odhad parametrů matice odchylky | 29 |
| 4.4 Odhad parametrů a výsledky rozdělení | 31 |
| 4.5 Analýza reálných dat | 32 |
| 4.6 Metody multifaktorové analýzy | 32 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5 | Analýza hlavních komponent | 36 |
| 5.1 | Matematická interpretace | 36 |
| 5.1.1 | Střední hodnota | 37 |
| 5.1.2 | Matice kovariance | 37 |
| 5.1.3 | Výpočet vlastních čísel a vlastních vektorů | 38 |
| 5.1.4 | Výběr komponent | 39 |
| 5.1.5 | Transformace dat | 40 |
| 5.2 | Aplikace | 41 |
| 5.2.1 | Statistické zpracování | 41 |
| 5.3 | Výsledky | 41 |
| 5.4 | Omezující faktory PCA | 45 |
| 5.5 | Nelineární PCA | 45 |
| 6 | Nezávislá analýza komponent | 46 |
| 6.1 | Matematická interpretace | 46 |
| 6.1.1 | Obecná definice | 46 |
| 6.1.2 | Model uvažující šum | 46 |
| 6.1.3 | Bezšumový model | 47 |
| 6.1.4 | Kritéria nezávislosti a rozložení | 47 |
| 6.2 | Aplikace | 48 |
| 6.3 | Výsledky | 49 |
| 6.4 | Omezující faktory ICA | 53 |
| 7 | Návrh srovnání oblastí aktivace | 55 |
| 7.1 | Prostorové třídění | 55 |
| 7.2 | Aplikace | 55 |
| 8 | Závěr | 57 |
| | Literatura | 58 |
| | Seznam zkratk | 60 |

SEZNAM OBRÁZKŮ

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Block design (obrázek převzatý z [18]). | 18 |
| 1.2 | Event-related design (obrázek převzatý z [18]). | 18 |
| 2.1 | Prostorová normalizace dat. | 20 |
| 2.2 | Prostorové vyhlazování dat. | 21 |
| 4.1 | Grafická ilustrace dvou podmínek kovariance použitých při odhadu matice kovariance odchylky. (Vlevo:) Podmínka Q_1 zavádí do odhadu stacionární rozptyl, (Vpravo:) Podmínka Q_2 zahrnuje část modelu AR_1 s <i>autoregresivním</i> koeficientem $1/e$ (obrázek převzatý z [9]). | 31 |
| 4.2 | Matice návrhu; 1 blok měření, 256 skenů. | 33 |
| 4.3 | Matice návrhu; 4 bloky měření, 1024 skenů. | 34 |
| 4.4 | Odhady parametrů β | 35 |
| 4.5 | Výsledky T -statistiky závislé na vybraném kontrastu. | 35 |
| 5.1 | Příklad souboru dat pro PCA. | 36 |
| 5.2 | Graf normalizovaných dat (po odečtení střední hodnoty) s vypočtenými osami dvou hlavních komponent <i>PC1</i> a <i>PC2</i> | 39 |
| 5.3 | Výsledná rekonstruovaná data (zelená kolečka) po redukci PCA. | 40 |
| 5.4 | Dvojice řezů analyzovaného objemu dat: <i>A</i> - originál, <i>B</i> - originál, na který byla aplikovaná maska, <i>C</i> - 1. hlavní komponenta PC , <i>D</i> - 5. PC | 42 |
| 5.5 | 1. PC : Statistické vyhodnocení aktivace vstupního objemu fMRI dat v jednotlivých rovinách a 3D rekonstrukce. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní. | 43 |
| 5.6 | 5. PC : Statistické vyhodnocení aktivace vstupního objemu fMRI dat v jednotlivých rovinách a 3D rekonstrukce. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní. | 43 |
| 5.7 | Detail třídímní interpretace vybraných komponent: A) pro 1. PC a B) 5. PC | 44 |
| 5.8 | Detail třídímní interpretace aktivace (statisticky vyhodnocené komponenty): A) pro 1. PC a B) 5. PC . Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní. | 44 |
| 5.9 | Příklad zobrazení souboru dat, který vede k selhání PCA. Nemá Gaussovské rozložení a nevyhovuje podmínce kolmosti os (obrázek převzatý z [15]). | 45 |
| 6.1 | Princip bezšumového modelu ICA fMRI dat (obrázek je upravený z [19]). | 48 |
| 6.2 | Grafické znázornění sICA a tICA obrazových dat funkční magnetické rezonance. | 49 |

| | | |
|-----|---|----|
| 6.3 | Dvojice řezů analyzovaného objemu dat: <i>A</i> - originál, <i>B</i> - 1. nezávislá komponenta (1. IC), <i>C</i> - 5. IC , <i>D</i> - 10. IC | 50 |
| 6.4 | První IC : Statistické vyhodnocení aktivace vstupního objemu fMRI dat v jednotlivých rovinách a 3D rekonstrukce. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní. | 51 |
| 6.5 | Pátá IC : Statistické vyhodnocení aktivace vstupního objemu fMRI dat v jednotlivých rovinách a 3D rekonstrukce. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní. | 51 |
| 6.6 | Detail třídímenzionální interpretace vybraných komponent: A) pro 1. IC a B) 5. IC | 52 |
| 6.7 | Detail třídímenzionální interpretace aktivace ((statisticky vyhodnocené komponenty)): A) pro 1. IC a B) 5. IC . Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní. | 52 |
| 6.8 | Statistické vyhodnocení časového průběhu vybraných nezávislých komponent. | 53 |
| 7.1 | Zobrazení prostorově tříděných komponent použitím kritéria vícenásobné regrese. Povšimněme si souvislosti mezi první a čtrnáctou komponentou (obrázek převzatý z [14]). | 56 |

ÚVOD

Spotřeba ATP (*Adenosintrifosfát*; zotavení z neuronového podnětu) vyžaduje nepřetržitý přísun glukózy a kyslíku, což zajišťuje krev proudící mozkem (v angličtině označováno jako *cerebral blood flow*, CBF). Mozkovou aktivitu jsme tedy schopni stanovit měřením regionálního CBF. CBF totiž značně vzroste v blízkosti určité oblasti neuronové aktivity, mimo to se tento nárůst stupňuje podle míry aktivity. Takový účinek je možné měřit právě funkční magnetickou rezonancí.

FMRI (*Functional Magnetic Resonance Imaging*), jakožto funkční zobrazování (nebo také funkční mapování) magnetickou rezonancí, je celý rozsah technik, u nichž jsou fyziologické změny spojeny s mozkovou aktivitou. Ta je v případě fMRI založena na principu sledování změn hladiny kyslíku v krvi (změna poměru okysličené a neokysličené krve), což se označuje jako BOLD efekt (*blood oxygenation level dependent*). Druhý způsob mapování fMRI využívá lokálního zvýšení průtoku krve v místě neuronální aktivity (tzv. *perfuzní fMRI*). Pro vlastní funkční zobrazování se u fMRI používají MR snímky, váhované tak, aby byly schopny zachytit výše zmíněné efekty. Výsledné mapy aktivace potom znázorňují, které oblasti mozku se podílí na konkrétním duševním procesu.

Vývoj fMRI od roku 1990, obecně připisován Seiji Ogawovi a Ken Kwongovi, je posledním z hlediska dlouhodobého zlepšování, zahrnující pozitronovou emisní tomografii (PET) vedle infračervené spektroskopie (NIRS), která k posuzování mozkové aktivity využívá průtoku krve a metabolismu kyslíku. FMRI jako zobrazovací technika, vztažená k určité úloze či smyslovému procesu, poskytuje několik podstatných výhod [18]:

- ▷ **neinvazivní** – nepředstavuje radiační zátěž
- ▷ **vysoké prostorové rozlišení** – obecně $1,5 \times 1,5 \text{ mm}$, ačkoli je možné rozlišení nižší než 1 mm
- ▷ **přijatelné časové rozlišení** – celkový čas pořízení jednoho skenu může být velmi krátký (doba skenu u *echo-planární* techniky se pohybuje od 1,6 do 5 s)
- ▷ **relativně jednoduchá** z hlediska experimentu

Tato práce si klade za cíl seznámit čtenáře se základními vlastnostmi měření pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI) metodou BOLD, popsat postupy nutné k předzpracování obrazových dat a jejich následné analýze. V části analýzy se věnují převážně Obecnému lineárnímu modelu (Kapitola 4), v Kapitole 5 potom stručně Hlavní a Nezávislé analýze komponent. Vysvětlení základních principů měřicí techniky fMRI je popsáno v následující kapitole.

1 MĚŘÍCÍ TECHNIKY FMRI

Jak jsem již v úvodu zmínil, vlastní funkční zobrazování využívá tomograf magnetické rezonance, tudíž i stejné fyzikální principy jako MRI (*magnetic resonance imaging*). U MRI je signál generován protony (o určitém spinu) excitovanými radiofrekvenčním (RF) pulsem. Ten způsobuje vychýlení vektoru magnetizace od směru vnějšího magnetického pole o úhel rovný excitačnímu úhlu (označovaným také jako *sklápěcí úhel*), výsledně potom vytváří transverzální magnetizační složky. V případě idealizovaného experimentu s dokonale uniformním magnetickým polem, by výsledná transverzální složka magnetizace začala vykonávat tzv. **precesní pohyb** (lze si představit jako pohyb po plášti pomyslného kužele) o **Larmorově** frekvenci, generující signál s rostoucí fází v čase. Takto získaný signál se označuje zkratkou FID (*free induction decay*) a má tvar harmonického průběhu s exponenciálně klesající amplitudou [18, 3].

1.1 Principy MRI

Fyzikální podstatou MRI, založenou na jevu nukleární magnetické rezonance (NMR), je v těle obsažený atom vodíku (molekuly vody v tkáních). Moment spinu atomu, jehož jádro obsahuje jediný proton, můžeme přirovnat k magnetickému dipólovému momentu: každé jádro vodíku se chová jako malinký magnet, se severní/jižní osou v poloze paralelně k ose spinu. Bez použití vnějšího magnetického pole je suma momentů vzorku molekul nulová, naopak v přítomnosti magnetického pole B_0 , konají osy spinu protonů precesní pohyb ve směru B_0 . Vektory jejich magnetických momentů mohou být orientovány buď „*paralelně*“ (ve shodě s B_0 – energeticky méně náročný stav), nebo „*antiparalelně*“ (proti B_0 – energeticky náročnější stav). Výsledný vektor tkáňové magnetizace M_0 , který je orientován stejným směrem jako vnější magnetické pole, potom přispívá k jeho nepatrnému zesílení. Frekvence precese f_0 je lineárně závislá na intenzitě pole a na typu atomového jádra, vyjádřeném gyromagnetickým poměrem γ [4].

$$f_0 = \frac{1}{2\pi} \gamma B_0 \quad (1.1)$$

Mimo precesní pohyb jádra je také důležitá jeho relaxace. V přítomnosti konstantního pole B_0 se rotační osa protonu srovnává se směrem B_0 a to s časovou konstantou označovanou jako T_1 .

RF pulsní technika spočívá v dodání vhodné formy energie (elektromagnetické impulsy), které vytvoří dočasné magnetické pole B_1 . Toto o několik řádů nižší pole je kolmé na B_0 a rotuje na rezonanční frekvenci f_0 jádra. Výsledný moment tkáňové magnetizace M_0 je vůči B_0 sklopený (obvykle o 30° nebo 90° , podle velikosti a doby

trvání pulsu). Po odeznění B_1 se M_0 precesním pohybem navrácí do výchozí polohy. Tento proces registrujeme přijímací cívkou umístěnou v rovině sklopení. Doba trvání získaného FID signálu, který má tvar harmonického průběhu s exponencionálně klesající amplitudou, je úměrná časové konstantě T_2 (spin–spinová relaxace), která udává čas, za který dojde k poklesu velikosti příčné složky tkáňové magnetizace M_{xy} na 37 % svého maxima. Longitudinální, neboli podélný moment dosahuje rovnováhy s časovou konstantou T_1 , udávající kdy dojde k obnovení velikosti vektoru M v ose z na 63 % své původní velikosti (spin–mřížková relaxace). T_1 a T_2 jsou závislé na okolním prostředí, tudíž mohou být jejich lokální hodnoty kritériem, podle něhož rozlišujeme jednotlivé tkáně. Třetím kritériem je potom hustota protonů.

V praxi se ještě setkáváme s časovou konstantou označovanou jako T_2^* , jejíž pokles je strmější, udávající úbytek příčné složky tkáňové magnetizace ovlivněný drobnými změnami v nehomogenitě vnějšího magnetického pole [18].

1.1.1 Vlastnosti RF pulsů

K získání obrazů tkání, které se liší svými relaxačními časy či protonovou hustotou se užívají tzv. **sekvence** (sled elektromagnetických impulzů a následných měření elektromagnetického signálu vydávaného relaxující tkání). Existuje řada možných typů pulsních sekvencí, přičemž mezi 3 hlavní parametry ovlivňující změnu kontrastů MR obrazů je nastavení doby, po níž opakovaně aplikujeme jednotlivé excitační pulsy TR (*time repetition*), čas mezi excitačním pulsem a detekcí rezonančního signálu TE (*echo time*) a energie použitá na RF excitační puls (sklápěcí úhel). Mezi typické sekvence řadíme [4]:

- ▷ **Gradient – Echo technique (GE)** sestává z měření opakujících se FID signálů, které lze jednoduše popsat hodnotou sklápěcího úhlu α a TR.
- ▷ **Spin – Echo technique (SE)** spočívá v aplikaci nejdříve 90° pulsu, potom po uplynutí času $TE/2$ (čas mezi excitačním pulsem a detekcí rezonančního signálu; TE) následuje tzv. *refokuzující* 180° RF impuls, který překlápí jednotlivé spiny v rovině xy o 180° , cílem tohoto pulsu je znovu sfázovat signál, jehož fáze se rozptýlila lokální nehomogenitou pole. V přijímací cívce je v čase TE detekován ECHO signál a provedeno měření. Kontrast v obrázku lze nastavit pomocí času TR a TE. Bude-li $TR \gg T_1$ pak bude obrázek T_2 –váhovaný. Bude-li TR srovnatelný s T_1 , bude obrázek při malých TE T_1 –váhovaný, při větších TE T_2 –váhovaný.
- ▷ **Inversion – Recovery technique (RI)** je tvořen sekvencí 180° RF pulsu, v čase TI (*inversion time*) potom 90° pulsem. V přijímací cívce je detekován FID signál, jehož amplituda závisí na T_1 relaxačním čase zobrazované tkáně.

- ▷ **Echo – Planar imaging (EPI)** je odvozená od GE techniky. Jedná se o velmi rychlou sekvenci (doba skenu se pohybuje od 1,6 do 5 s), jejíž výsledkem jsou T_2^* -váhované obrazy a je tedy vhodná pro zobrazování BOLD efektu.

1.2 Zobrazení pomocí MR

Pulsní sekvence vytváří dočasný obraz příčné magnetizace napříč celým mozkem. Zobrazování magnetickou rezonancí spočívá v tří-dimenzionálním rozložení této magnetizace. Pro vytvoření 2D (popř. 3D) obrazů reprezentujících prostorovou distribuci požadovaného parametru tkáně je třeba nějakým způsobem kódovat pozici. K tomu se využívá závislosti Larmorovy frekvence na magnetické indukci B , kterou lze prostorově modulovat přidáním gradientních mag. polí v osách x , y a z .

K vytvoření gradientu i příjmu signálu je použita stejná cívka měřící sumu signálu pro každou tkáň. Umístění je založeno na vztahu magnetického pole B_0 s vzniklým gradientem v příčném směru. Výběr konkrétní frekvence na straně přijímače je ekvivalentní výběru řezu – rovina s typickou tloušťkou 1 až 10 mm ve směru osy z . Tento postup se označuje jako *výběr řezu – slice selection*.

Během relaxace jsou potom v rozsahu každého řezu, popsaném ve směru osy x a y , aplikovány dva gradienty. Ve směru osy x je po RF pulsu nejdříve aplikován negativní gradient, následně pak pozitivní za akvizice, což vede ke vzniku **echa** v průběhu sběru dat (v půli druhého gradientního pulsu). Smyslem je, pomocí Fourierovi transformace, získat informace o amplitudě signálu, jehož precesní frekvence se mění podél osy x . Tato procedura je označována jako *frekvenční kódování – frequency encoding*.

Výběr řezu spolu s frekvenčním kódováním poskytuje dvou-dimenzionální informaci. Ve zbylé ose y je gradientní pole použito jen v krátkém intervalu mezi RF pulsem a akvizicí dat. Po odeznění tohoto pole má precese uniformní rychlost, ale s fázovým posunem stanoveným polohou ve směru osy y . Mnohonásobným opakováním frekvenčního kódování s různým posunem fáze, vytváří informaci o pozici v y . Tato vlastnost je popisována tzv. *fázovým kódováním – phase encoding* [3, 17].

1.3 fMRI experiment a jeho specifika

Pro každou osobu, každé vyšetření a dokonce i různou oblast mozku vyšetřované osoby existuje jiná klidová úroveň BOLD signálu. Pojem nečinnosti určité oblasti v mozku, určitého klidového stavu, je také velmi relativní. Proto je důležité zajistit rozdílnou úroveň BOLD signálu během činnosti, s níž související aktivaci sledujeme, a během určitého srovnávacího úseku. Základní omezení experimentu vychází z faktu,

že rozdíl signálu mezi odlišnými stimulačně navozenými nebo kognitivními stavy příliš malý. Pohybuje se v jednotkách procent (u 1,5 T tomografu bývá v rozmezí 0,5 až 3 %, výjimečně až 5 %) [18].

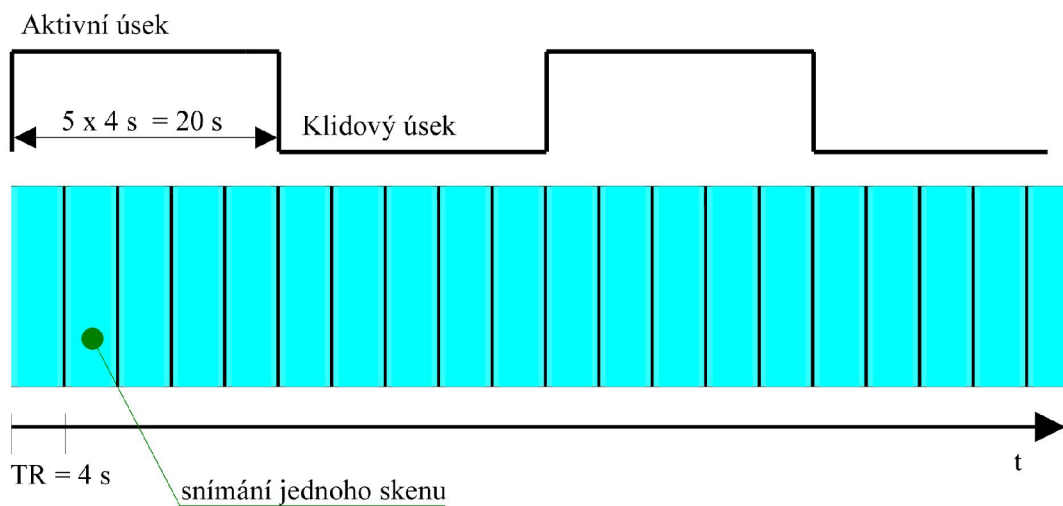
1.3.1 Mapování mozkové aktivity pomocí BOLD

Experimentální model mapování mozku lze popsat jako střídající se periody stimulačních podnětů a úloh sestávajících z určité činnosti (např. poklepávání jednotlivých prstů a klidový stav). Typickou periodou je 20–30 sekund či 10–ti násobek času opakování (TR). Po celou dobu opakujících se cyklů stimulů/činností jsou shromažďovány dynamické EPI obrazy pokrývající celý objem mozku nebo jen jeho vybranou část. Tyto data mají však vzhledem k obvyklým anatomickým obrazům nízké rozlišení. Každý pořízený obraz je součástí souboru řezů, které dohromady vyplňují vybraný objem mozku, přičemž celý tento soubor řezů je opakovaně snímán po čase TR. Výsledkem této metody je čtyř–dimenzionální soubor dat, tedy tři prostorové dimenze plus čas.

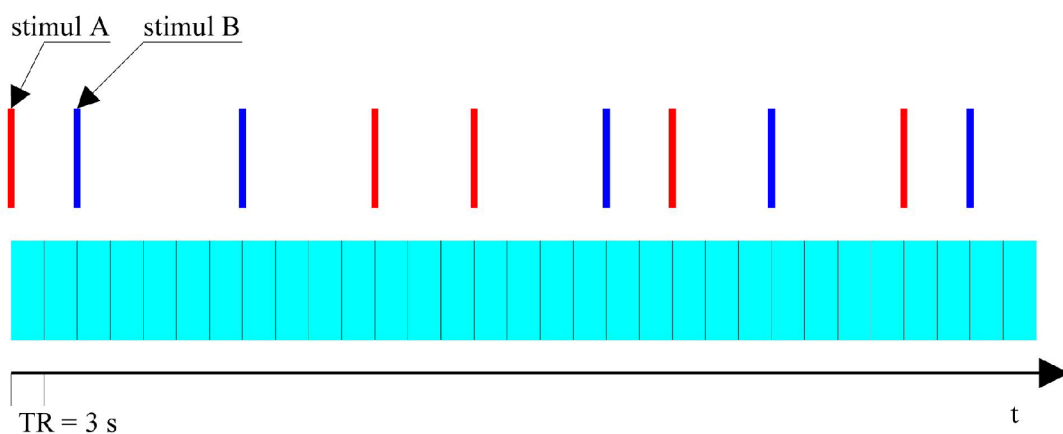
1.3.2 Experimentální návrh

Experimentálním vzorem je sekvence událostí, stimulů nebo stavů, které subjekt podstoupí v průběhu akvizice dat. Jejich návrhy dělíme na dvě základní kategorie dle uspořádání stimulačních podnětů:

- Blokový návrh (*Block design*), který lze popsat ve smyslu posloupností stavů: v průběhu několika skenů je subjekt v určitém psychickém stavu, který se mění s další periodou. Tím, že řadíme stimulační podněty společně do bloků, získáme větší hladinu BOLD signálu oproti klidovému stavu, než kdybychom získali odpovědi na jediný krátký podnět (viz obr. 1.1). Tato kategorie je obvykle využívána k vyšetření přesně stanovených záměrů, protože za jistých okolností maximalizuje poměr signál/šum (SNR).
- Návrh vztahený na událost (*Event-related design*) popisujeme jako posloupnost počátečních stimulů. Což je zvláště užitečné v jistých kognitivních situacích (např. jazykových a řečových funkcích) a metodologických záměrech, kde posuzujeme detailní charakter odezvy (tvar, zpoždění, linearita). V případě nejjednodušší koncepce je doba stimulační události krátká (menší nebo rovna délce jedné akvizice), přičemž jednotlivé události jsou od sebe vzdáleny o několik akvizic, aby bylo možné sledovat vývoj BOLD signálu v čase. Tvar hemodynamické odpovědi je potom možné získat průměrováním signálu po stimulačních podnětech daného typu události (viz. obr. 1.2).



Obr. 1.1: Block design (obrázek převzatý z [18]).



Obr. 1.2: Event-related design (obrázek převzatý z [18]).

Další typy návrhů mohou vzniknout kombinací výše uvedených, či jako specifické případy *event-related* formy [18].

2 PŘEDZPRACOVÁNÍ DAT FMRI

FMRI je značně citlivá na pohyb hlavy, což je také zdrojem výskytu jednoho z nejdůležitějších artefaktů. Další artefakty vznikají při použití rychlých (např. EPI) zobrazovacích metod. Řadíme sem zejména snížení citlivosti nebo ztrátu signálu v okolí oblastí s velkou změnou magnetické susceptibility, jakož i přítomnost „duchů“ (*Nyquistův teorém*). Potlačení těchto artefaktů se provádí operacemi souhrnně označovanými jako předzpracování, jehož smyslem je data co nejlépe připravit ke statistické analýze a vlastní detekci aktivace [13].

2.1 Registrace

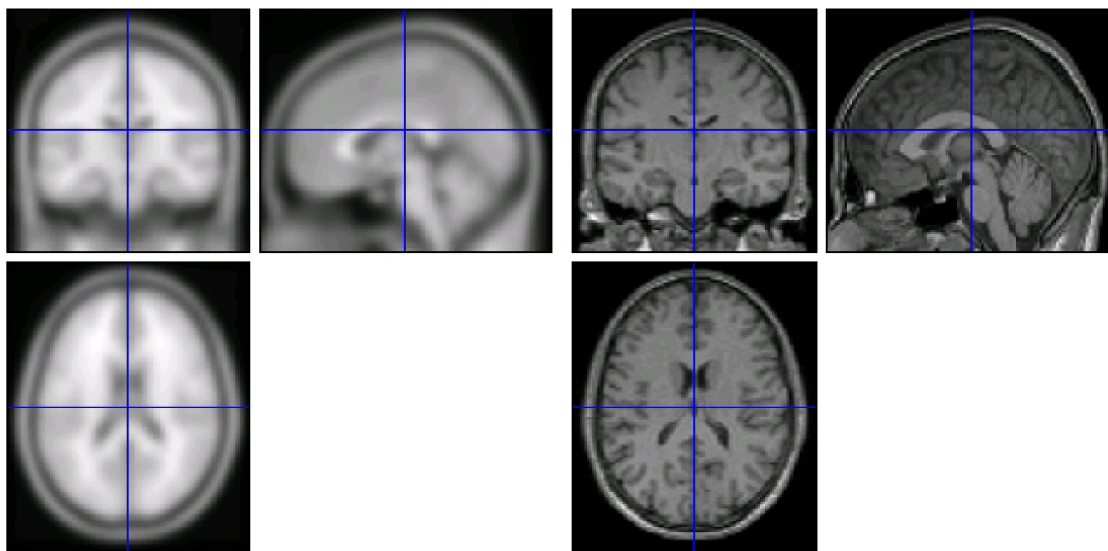
Vzhledem k délce celého experimentu nemůžeme zcela zajistit, aby se „vyšetřovaný“ subjekt vůbec nehýbal (pohybem rozumíme především samotný pohyb hlavy, dále i tělesné pohyby, které se do jisté míry přenáší na hlavu), jsou do naměřených dat zaneseny pohybové artefakty. Ty je nezbytné eliminovat tak, aby určitý voxel jednoznačně reprezentoval danou oblast mozku ve všech obrazech. Registrace zahrnuje dva kroky [17]:

- ▷ **Odhad pohybu:** často se předpokládá neměnnost pohybu; což je pouze přibližně pravda kvůli vnitřním artefaktům EPI obrazů, které způsobují zkreslení mezi obrazy i přesto, že pohyb subjektu byl neměnný. Na základě této hypotézy se korekce pohybu zestručňuje na 6 korekčních parametrů (parametrů rigidní transformace), tj. 3 translační a 3 rotační. Nejaktuálnější metoda sestává z nalezení neměnné transformace, která minimalizuje nežádoucí úroveň rozdílu šedi mezi následnými obrazy. Při použití této metody však vznikají artefakty ve smyslu falešného odhadu pohybu vztaženého k určité úloze. Z tohoto důvodu se využívají více robustní metody, které jsou založeny na principu váhování chyby použitím jiných než kvadratických, mírně rostoucích funkcí.
- ▷ **Korekce pohybu:** je možná pouze v případě, kdy je odhad tohoto pohybu s ohledem na velikost voxelu nezanedbatelný, protože interpolace dat nepříznivě ovlivňuje jejich obsah. Probíhá obvykle formou trilineární interpolace dat s vazbou na odhadovaný pohyb.

2.2 Prostorová normalizace

Po odhadu a korekci pohybu může následovat prostorová normalizace, což znamená transformovat naskenované data na anatomické (transformace do MNI prostoru),

případně referenční obrazy (šablony). V klinickém využití fMRI je tento krok diskutabilní z důvodů problematické registrace mezi obrazy, různými modalitami anebo šablonami, výrazného zvýšení počtu voxelů a výpočetně náročnosti. Ukázka prostorové normalizace je na obrázku 2.1.



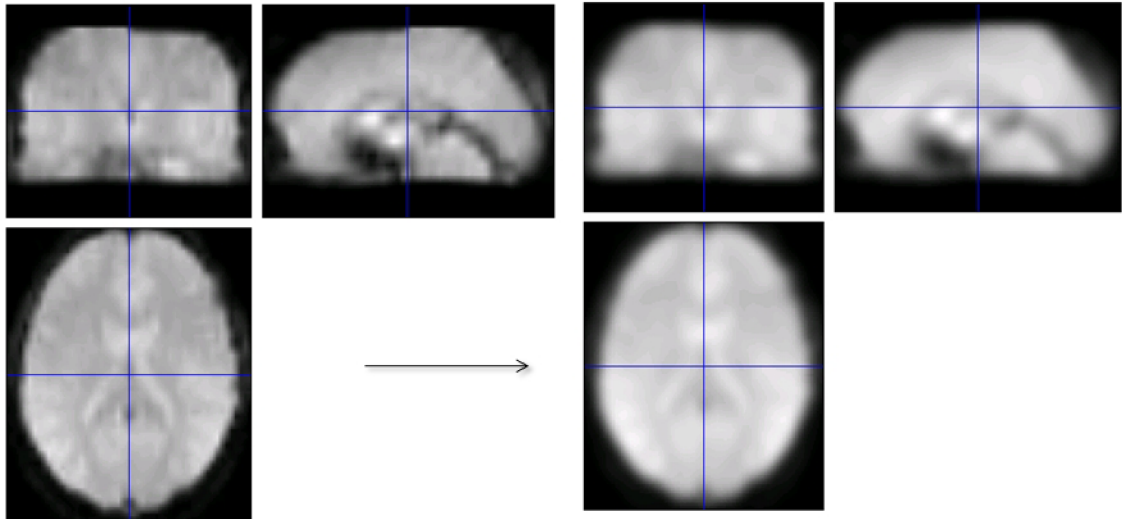
Obr. 2.1: Prostorová normalizace dat.

2.3 Prostorové vyhlazování

Prostorové vyhlazování patří mezi běžné postupy při analýze fMRI dat a to ze dvou důvodů:

- zvyšuje poměr signál–šum
- umožňuje interpretovat obrazy jako gaussovské náhodné pole (za předpokladu filtrace gaussovským filtrem a nulové hypotézy, kdy není přítomen žádný vzor aktivace)

Použití prostorového vyhlazení má však i negativa. Především se jedná o ztrátu prostorové rozlišovací schopnosti, která má za následek zhoršení přesnosti lokalizace aktivace, nebo sloučení tkání různé povahy (viz obr. 2.2). Řešením tohoto problému je použití adaptivních filtrů na anatomicky založeném vyhlazování [13, 17].



Obr. 2.2: Prostorové vyhlazování dat.

2.4 Normalizace intenzity

Schopnost detekce aktivace je ovlivněna možným kolísáním globální intenzity BOLD signálu (tj. jasů snímků) mezi jednotlivými akvizicemi. Toto kolísání v časovém průběhu signálu dle průběhu globální intenzity, odstraníme její normalizací v každém skenu na předem stanovenou hodnotu. Někdy je nutné tento krok cíleně vynechat (globální intenzita je s průběhem experimentální stimulace korelována). Často se pak používá alespoň normalizace intenzity zvaná „*Grand Mean Scaling*“, kdy vy počítáme průměrnou intenzitu signálu pro celý experiment a tuto pak upravíme na přednastavenou hodnotu. Tím zajistíme srovnatelnou úroveň signálu mezi jednotlivými experimenty a osobami [17].

2.5 Filtrace časového průběhu

Je úprava prováděna na časovém průběhu BOLD signálu v každém voxelu nezávisle (časová série příslušející danému voxelu). Používá se filtrace nízkých – odstranění malých kolísání signálu (vniklých např. při respiraci, srdeční činnosti) i vysokých frekvencí – potlačení vysokofrekvenčního šumu [13].

2.6 Odstranění globálních vlivů

Toto předzpracování si klade za cíl odstranit některé fyziologické jevy ovlivňující obraz globálně, avšak je zde riziko ztráty informace o aktivaci. Aplikovatelné metody jsou předmětem studií.

2.7 Výběr určitých voxelů

Pro usnadnění analýzy lze vybrat pouze anatomicky relevantní voxely. K tomu se používají T_2 váhované masky, přičemž více sofistikované metody je možné aplikovat přímo v části analýzy fMRI dat.

2.8 Odstranění trendů

Pojmem *trend* v časové oblasti rozumíme pomalé, postupné změny určitého charakteru, pozorované na zvoleném intervalu souboru dat. K odstranění nechtěných trendů používáme statistických či matematických operací. V souboru dat fMRI se jedná především o trendy signálu obsahující vysoké časové korelace. V signálu jsou účinky těchto korelací zastoupeny typicky nízkou frekvencí. Jejich vyhlazení je důležité k prosazení hypotézy stacionarity, kterou považujeme za základ analýzy dat.

Praktickou metodu takového vyhlazení v každém voxelu registrovaného signálu představuje vhodná nízkofrekvenční aproximace:

$$x_{vyhlazene}(t) = x(t) - (x * g)(t), \quad (2.1)$$

kde g je například gaussovský filtr, jehož šířka je větší jako doba trvání sledovaného jevu. Výpočet $x * g$, kde $*$ značí operaci konvoluce, můžeme s použitím rekursivních filtrů počítat rychle a účinně [17].

2.9 Časová registrace

Dalším ze zdrojů vzniku artefaktů při interpretaci dat je časový posun akvizice TR jednotlivých řezů. Tato skutečnost se stává problematickou v případě rychlé sekvence událostí. Za takovéto situace je výhodnější provést určitý druh časové registrace mezi řezy tak, aby bylo možné jejich akvizici považovat za současně probíhající. Řešením je zachovat získané spektrum výsledného signálu jednotlivých voxelů a posunout jeho fázi. Tato metoda bývá označována také jako *časová korekce řezů – slice timing correction* [13, 17].

3 ÚVOD DO ANALÝZY DAT FMRI

Tato kapitola pojednává o hlavních myšlenkách realizovaných při analýze dat. Analýza fMRI dat se obecně dělí na přístup **řízený hypotézou**, který vykonává statistické ověření platnosti apriorní hypotézy a **exploratorní metody**, která poskytují určitý „nedokonalý překlad“ významu (důležitosti) dat.

Cílem analýzy prostorově-časových dat fMRI, pořízených při konkrétním experimentu, je identifikovat relevantní informace. Relevantní informací rozumíme (za předpokladu, že ji lze jednoznačně definovat) odezvu na experimentální podnět nebo raději velikost této odezvy.

Než pokročím dále, je podstatné abych zdůraznil, že pod *analýzou* si představujeme nejen experimentální podnět, ale i samotný systém tvořený subjektem, nastavením měření a procesy reprezentující sběr dat. Z toho vyplývá celková komplexnost a nejednoznačná interpretovatelnost systému.

3.1 Hypotetický přístup a průzkumná metoda

Hypotézou řízené metody (Hypothesis-driven methods) požadují jistou formu odezvy na experimentální stimulaci. To umožňuje parametrizaci odezvy a poté odhad parametrů modelu. Tato metodologie se řídí statistickým testem, který hodnotí odhadovanou odezvu s cílem vyhodnotit přítomnost, či naopak absenci aktivace. Ve většině případů tyto metody vycházejí z parametrů voxelu. Jejich potenciální slabostí je způsob, jakým hodnotí určitou formu odezvy (statistický test). Ten může být nevhodný, zkreslující závěry. Na druhou stranu poskytují tyto metody jasnou odpověď na konkrétní otázku typu „Je časový průběh dat tohoto voxelu korelovaný s předpokládanou odezvou na experimentální vzor?“, s odpovědí „Ano/Ne“ vázanou na hodnotou (P-hodnota), která udává pravděpodobnost chybně pozitivního výroku. I přes flexibilitu modelů však nejsou schopné odpovědět na obecné otázky jako „Jaká je nejvyšší úroveň sledovaného vzoru v souboru dat v odezvě na experimentální podnět?“ nebo „Které jsou hlavní prostorově-časové vzory obsažené v tomto souboru dat?“

To mělo za následek vznik tzv. *průzkumných metod* (Exploratory methods), které si kladou za cíl vytvoření modelu sledujícího přítomnost a časově/prostorovou strukturu vzorů. Tyto metody jsou co do počtu proměnných mnoho proměnné, beroucí v potaz všechny voxely současně. Záměrem je získat informace o celkovém obsahu dat, což je užitečné například v případě posuzování přítomnosti určitého jevu. Vzhledem k formulaci otázky však tento přístup neposkytuje definitivní odpověď, spíše tedy průzkumem prověřuje, který vzor je v daném souboru dat v souvislosti s podnětem nejdůležitější. Případně se snaží odpovědět na možnosti zobecnění (v rozsahu

souborů dat, mezi různými subjekty) určitých vzorů [17].

3.2 Jednorozměrná statistika

Většina *voxel-by-voxel* metod jednorozměrné statistiky vyžaduje ke své činnosti tvorbu modelu popisujícího předpokládaný průběh hemodynamické odezvy na základě znalosti experimentální stimulace. Určitým mezikrokem je pak dekonvoluce, která vyžaduje pouze znalost začátků opakujících se událostí [18].

Většinu používaných metod je možné realizovat jako speciální případy **Obecného lineárního modelu** (GLM, *general linear model*). Jedná se o tzv. parametrické metody, kdy předpokládáme určité chování naměřených dat, např. normální rozdělení reziduí. Zejména v případě, kdy toto neplatí je řešením použití neparametrických metod [18].

4 ANALÝZA OBECNÝM LINEÁRNÍM MODELEM

Předpokládejme experiment, v jehož průběhu chceme měřit odezvu proměnné (BOLD signál konkrétního voxelu) Y_j , kde $j = 1, \dots, J$ je index jednotlivých měření. Pro každé měření dále uvažujeme soubor nezávislých proměnných L tzv. *regresorů* (známé parametry nezpůsobující chybu), vyjádřených pomocí x_{jl} , kde $l = 1, \dots, L$ je index určitého regresoru [11].

Obecný lineární model vyjadřuje odezvu proměnné Y_j ve smyslu lineární kombinace regresorů, neznámých parametrů β_l a statistické chyby ϵ_j :

$$Y_j = x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \epsilon_j. \quad (4.1)$$

4.1 Definice matice návrhu

Vícenásobný soubor dat je získáván ve formě časové série skenů, tzv. bloků měření (*sessions*). V této části práce se budu zabývat „*single-subject*“ analýzou a to modelem právě jednoho z bloků. Studie několika subjektů (*multi-subject*) je založena na násobných *single-subject* modelech.

Naším vstupem je tedy jedna časová série skenů, již transformujeme na jednotlivou statistickou hodnotu. Pomocí této statistiky potom získáme **p-hodnotu**. Tyto procesy se uskutečňují voxel po voxelu tak, aby jejich výsledkem byla statistická parametrická mapa (SPM), statisticky popisující každý voxel [9].

Předpokládejme tedy, že máme časovou sérii složenou z N pozorování Y_1, \dots, Y_N , získaných z jednoho voxelu v čase t_s , kde $s = 1, \dots, N$ označuje pořadí skenu. Snahou je modelovat vývoj voxelu dané časové série v podobě lineární kombinace funkcí, které označíme přívlastkem *průzkumné* s určitou odchylkou. Odpovídajícím matematickým popisem je potom následující rovnice:

$$Y_s = \beta_s f^1(t_s) + \dots + \beta_l f^l(t_s) + \dots + \beta_L f^L(t_s) + \epsilon_s. \quad (4.2)$$

Průzkumné funkce $f^1(\cdot), \dots, f^L(\cdot)$ představují soubor vhodných *regresorů*, navržených tak, abychom jejich lineární kombinací pokryly co možná nejširší prostor možných fMRI odezev a to v závislosti na rozdělení vektoru odchylky ϵ . Samotný regresor definujeme jako konvoluci funkce stimulu $S(t)$, $t = 1, \dots, T$ a filtru h , známého jako kanonická hemodynamická odezva (*hrf*, *hemodynamic response function*).

Rozepsáním rovnice 4.2 pro všechny časy t_s dostaneme soustavu rovnic, jejichž zápis v podobě koeficientů matice je:

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_s \\ \vdots \\ Y_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f^1(t_1) & \cdots & f^l(t_1) & \cdots & f^L t_1 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f^1(t_s) & \cdots & f^l(t_s) & \cdots & f^L t_s \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f^1(t_N) & \cdots & f^l(t_N) & \cdots & f^L t_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_l \\ \vdots \\ \beta_L \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \vdots \\ \epsilon_s \\ \vdots \\ \epsilon_N \end{bmatrix},$$

případně maticově

$$Y = X\beta + \epsilon. \quad (4.3)$$

Každý sloupec matice návrhu \mathbf{X} tedy představuje jeden z regresorů vyhodnocovaných v každém časovém okamžiku t_s časové série fMRI [11].

4.2 Tvorba regresorů

Při formulaci regresorů potřebujeme znát v základě dvě věci. V první řadě to je načasování experimentu a v druhé očekávaný tvar BOLD odezvy na použitý stimul. Na základě těchto informací je potom vypočítána matice návrhu. Tento proces se dá stručně rozepsat v následujících krocích.

4.2.1 Časování

Opět uvažujme jeden blok měření ze souboru generovaných dat. Označme počet skenů tohoto bloku jako N_{skenu} . Mimoto je důležité, aby byla data seřazena podle akvizice.

Naše měření bloku započalo v čase série **nula**, což je časový okamžik, kdy skenr zahájil akvizici prvního řezu v prvním skenu. Dobu trvání jednoho měření bloku potom chápeme jako součin počtu jeho skenů a repetičního času TR, což je doba, která uplyne od začátku akvizice jednoho skenu do začátku akvizice následujícího. Z časů TR, za předpokladu že zůstávají konstantní během celého experimentu, potom určujeme počátek (*onset*) každého skenu.

Návrh experimentu je popsán sérií procesů či událostí, přičemž každá událost je označena určitým typem. Popíšme N_{ud}^m jako pořadí události typu m a N_{typ} jako počet typů událostí. Pokud zavedeme vektor počátku události typu m O^m , pak O_j^m bude počátek události j typu m . Dobu trvání našeho experimentálního stimulu všech událostí obsahuje vektor D , konkrétní události potom D_m .

Při analýze se potom pomocí O^m a D^m generuje vnitřní reprezentace bloku měření a experimentu. Ta sestává z diskrétní funkce stimulu S^m pro každý typ události.

Vektory S^m plní, v celé časové sérii, účel určitých schránek, které pokrývají ve většině případů pouze část délky periody TR. Důsledkem je potom řádně vzorkovaná diskrétní verze funkcí stimulu S^m [9].

Výskyt stimulu je reprezentován výše zmíněnou funkcí **binárně**. Jednotlivé elementy funkce mohou také obsahovat další hodnoty. Využití těchto možností představuje koncept *parametrických modulací* (viz dále).

4.2.2 Bázové funkce vysokého rozlišení

Po vytvoření stimulačních funkcí následuje využití časových bázových funkcí, kterými popisujeme tvar očekávané odezvy. Základem modelování BOLD odezvy dané událostí typu m je konvoluce funkce stimulu s filtrem typu FIR (*finite impulse response*). Výsledkem jsou potom naměřená data Y .

$$Y = d\left(\sum_{m=1}^{N_{typ}} h^m * S^m\right) + \epsilon, \quad (4.4)$$

kde h^m je impulsní funkce odezvy události typu m , $d(\cdot)$ symbolizuje operaci podvzorkování, která je potřebná pro vzorkování konvolované funkce stimulu v každém časovém bodě a ϵ značí odchylku měření.

Impulsní funkce odezev h^m není známá, nicméně se předpokládá možnost jejího namodelování pomocí lineárních kombinací bázových funkcí b_i :

$$Y = \sum_{m=1}^{N_{typ}} \sum_{i=1}^{N_{bf}} d(b_i \beta_i^m * S^m) + \epsilon, \quad (4.5)$$

kde β_i^m je i -tý koeficient události typu m a N_{bf} je počet bázových funkcí b_i .

Rozepsáním koeficientů rovnice 4.5 potom dostaneme

$$Y = d\{[(b * S^1)\beta^1 + \dots + (b * S^{N_{typ}})\beta^{N_{typ}}]\} + \epsilon, \quad (4.6)$$

kde $b = [b_1, \dots, b_{N_{bf}}]$ a $\beta^m = [\beta_1^{mT}, \dots, \beta_{N_{bf}}^{mT}]^T$.

Jestliže označíme $X = [(b * S^1) : \dots : (b * S^{N_{typ}})]$ a $\beta = [\beta^{1T}, \dots, \beta^{N_{typ}T}]$, můžeme o rovnici 4.6 prohlásit, že je podobně jako rovnice 4.2 **lineárním modelem**. Sloupce matice návrhu \mathbf{X} jsou diskrétní vzorkovanou konvolucí každé z N_{typ} funkcí stimulu každé z N_{bf} bázových funkcí. Povšimněme si ještě, že ačkoli předpokládáme rozdílné impulsní funkce odezvy každého typu události m , zavedená parametrizace ztotožňuje bázové funkce b_i pro všechny typy události, ale odlišuje vektory parametru β^m [9].

4.2.3 Parametrická modulace

Funkce stimulu S^m , které jsem původně popsal jako vektory sestávající z hodnot $\mathbf{1}$ a $\mathbf{0}$, však mohou nabývat i jiných hodnot (lze přiřadit různé hodnoty různým individuálním událostem). Jak je poznat z rovnice 4.6, hodnoty vektoru S^m v podstatě řídí

relativní amplitudu očekávané odezvy všech událostí. Toto váhování tak umožňuje realizovat modely, ve kterých lze tuto výšku parametricky modulovat. Možnosti využití této modulace jsou široké, kupříkladu lze vektor S_m váhovat určitým externím měřením, jako je reakční doba. Takovým modulovaným regresorem bysme potom mohli testovat lineární závislost mezi reakční dobou a amplitudou odezvy, beroucí v potaz i další modelované účinky [9].

4.2.4 Bázové funkce nízkého rozlišení

V rovnici 4.6 byl pro navzorkování regresorů vysokého rozlišení, do prostoru dat Y o nízkém rozlišení, aplikován operátor podvzorkování d .

Akvizice jednoho řezu fMRI dat použitím EPI sekvence trvá přibližně 100 ms. Největší odchylka času snímání určitého řezu se projeví v pořadí $\lfloor N_{rezu}/2 \rfloor^1$ od řezu, pro který je čas snímání přesný. Tento problém vzorkování se týká pouze *event-related* návrhů, kde se používá krátká doba stimulace, vyvolávající BOLD odezvu trvající jen několik sekund. Pro tyto krátkodobé odezvy je vhodný model času snímání zásadní. Jakýkoli rozdíl v očekávaném a aktuálním počátku snímání může snížit citlivost analýzy, zvláště v případě použití prostého HRF modelu (t.j. model bez derivací HRF). Pro blokový návrh jsou časové odchylky snímání v porovnání s délkou epochy malé, tudíž je potenciální ztráta citlivosti zanedbatelná.

Jak jsem již zmínil v kapitole o předzpracování fMRI dat, *časová korekce řezů* je jedním z řešení tohoto problému. Druhým způsobem je potom modelovat odlišnou latenci s derivací HRF v čase. Souborem takových bázových HRF funkcí potom můžeme vzniklý posun o více jak jednu sekundu upravit.

Konečně jsou podvzorkované bázové funkce poupraveny průměrováním a zapsány do jednotlivých sloupců matice \mathbf{X} . Referenční hladina je v \mathbf{X} modelována přidáním konstantního regresoru [9].

4.3 Sériová korelace

Data fMRI projevují sériovou korelaci v čase. Tím máme na mysli, že odchylka ϵ_s skenu s je v čase korelována s okolím. Protože korelace hraje významnou roli při posuzování důležitosti statistických testů, je nutné tyto sériové korelace modelovat. Při utváření t či F -statistiky je náš odhad proměnlivosti kontrastu zkreslený. Navíc, při použití odhadu nejmenších čtverců (OLS, *ordinary least squares*), je nulová statistika, kterou počítáme **p-hodnotu**, závislá na matici kovariance odchylky. Zanedbání korelací by vedlo k neužitečnému odhadu zmíněné matice. Pro získání

¹ $\lfloor x \rfloor$ vyjadřuje nejbližší celé číslo menší nebo rovno x

hodnotných testů však musíme, za předpokladu jistého nesférického rozdělení, tuto odchylku vhodně odhadnout. Poté tento odhad použijeme pro výpočet statistiky a efektivních stupňů volnosti.

Pro nalezení řešení způsobu odhadu odchyly matice kovariance a jeho začlenění do struktury modelu, budeme vycházet ze statistik založených na OLS.

Jedním z modelů schopných zachytit pozorovanou formu sériové korelace je model tvořený *autoregresivním* koeficientem a *bílím šumem* (AR(1)+wn)². Naší potřebou je modelovat pouze korelace omezeného rozsahu (lokální), protože data filtrujeme horní propustí [9].

Matematicky, ve smyslu rozdělení v prostoru, formulujeme model AR(1)+wn ve voxelu k následovně:

$$\begin{aligned}\epsilon(s) &= z(s) + \delta_\epsilon(s) \\ z(s) &= az(s-1) + \delta_z(s),\end{aligned}\tag{4.7}$$

kde $\delta_\epsilon(s) \sim N(0, \sigma_\epsilon^2)$, $\delta_z(s) \sim N(0, \sigma_z^2)$ a a je AR(1) koeficient. Tento model popisuje odchylku $\epsilon(s)$ v časovém bodě s voxelu k , jakožto sumu *autoregresivní* komponenty $z(s)$ plus bílý šum $\delta_\epsilon(s)$. V každém voxelu k máme tedy tři *hyperparametry*³, rozptýl dvou chybových složek δ_ϵ a δ_z a autoregresivní koeficient a . Výsledná matice kovariance odchyly je potom dána

$$E(\epsilon\epsilon^T) = \sigma_z^2(I_N - A)^{-1}(I_N - A)^{-T} + \sigma_\epsilon^2,\tag{4.8}$$

kde \mathbf{A} je matice, jejíž elementy pod hlavní diagonálou jsou rovny a a zbylé jsou nulové. I_N je identita matice v dimenzi N [9].

4.3.1 Odhad parametrů matice odchyly

Pro odhad matice autokovariance v každém voxelu tedy použijeme *hyperparametrický* model (rov. 4.8). Matematicky můžeme matici kovariance odchyly rozdělit do dvou složek. První je matice korelace, předpokládáme, že je stejná ve všech voxelích našeho zájmu a druhou je rozptýl, který se mezi voxely liší (jinak řečeno vzor sériové korelace zůstává stejný, zatímco její amplituda se mění).

Příklad odhadu matice kovariance odchyly pro voxel k uvedu na následujícím lineárním modelu:

$$Y^k = X\beta^k + \epsilon^k,\tag{4.9}$$

kde Y^k je $N \times 1$ vektor měřené časové série ve voxelu k , \mathbf{X} je $N \times L$ matice návrhu, β^k je vektor parametrů a ϵ^k je odchylka měření ve voxelu k . Odchylka ϵ^k má normální

²AR(1) znamená, že formu a počet korelací lze modelovat jedním AR koeficientem

³Tento název se zavádí z důvodů odlišení těchto parametrů od parametrů vektoru β .

rozdělení s $\epsilon \sim N(0, \sigma^{k^2} V)$. Matice korelace \mathbf{V} je shodná pro všechny voxely, avšak rozptyl σ^{k^2} je různý [9].

Jak lze odhadnout \mathbf{V} skrz všechny voxely? Výpočetně efektivní metodou se jeví odhadovat \mathbf{V} z dat složených z jednotlivých voxelů. Tyto data jsou dána součtem vzorkované matice kovariance všech voxelů našeho zájmu, tj. $V_Y = 1/K \sum_k Y^k Y^{kT}$. Složená V_Y je potom sloučeninou dvou složek rozptylu, *experimentální* a *odchylkové*.

$$V_Y = \sum_k X \beta^k \beta^{kT} X^T + \epsilon^k \epsilon^{kT}. \quad (4.10)$$

Jedním ze způsobů odhadnutí matice kovariance odchylky $Cov(\epsilon^k) = \sigma^{k^2} V$ je použití metody **omezené maximální věrohodnosti** (Restricted Maximum Likelihood, ReML). ReML pracuje s podmínkou lineární kovariance, tzn. odhadovaná matice kovariance je modelovaná jako lineární kombinace některých podmínek kovariance. Model popsaný rovnicí 4.8 je ve smyslu hyperparametrů nelineární, což znemožňuje použití ReML přímo. Pokud však linearizujeme podmínky kovariance

$$V = \sum l \lambda_l Q_l, \quad (4.11)$$

kde Q_l jsou $N \times N$ matice podmínek a λ_l jsou *hyperparametry*, ReML může být aplikována. Nyní potřebujeme určit Q_l , které tvoří vhodný model sériových korelací fMRI dat. Při uvažování EPI sekvence používáme dvě podmínky Q_1 a Q_2 , přičemž $Q_1 = I_N$ a

$$Q_{2_{ij}} = \begin{cases} e^{-|i-j|} & : \quad i \neq j \\ 0 & : \quad i = j \end{cases}.$$

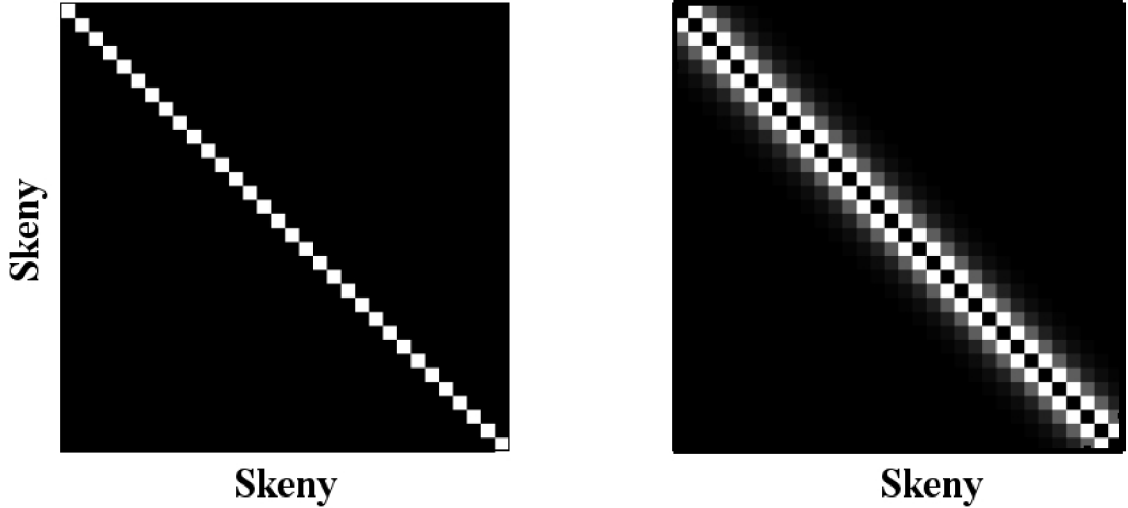
Obrázek 4.1 znázorňuje podobu Q_1 a Q_2 pro EPI sekvenci.

Globální odhad \mathbf{V} je potom získán přeškálováním \mathbf{V} tak, aby měla rozměr korelační matice.

Tato metoda odhadu matice kovariance využívá dvou **globálních** hyperparametrů λ_1 a λ_2 . Třetí, **lokální** hyperparametr *rozptyl* σ^2 je odhadován v každém voxelu použitím obvyklého odhadu

$$\sigma^{2k} = \frac{Y^{kT} R Y^k}{\text{trace}(R V)}, \quad (4.12)$$

kde \mathbf{R} je matice odchylek. Tímto je odhad sériové korelace každého voxelu k kompletní [9].



Obr. 4.1: Grafická ilustrace dvou podmínek kovariance použitých při odhadu matice kovariance odchyly. (Vlevo:) Podmínka Q_1 zavádí do odhadu stacionární rozptyl, (Vpravo:) Podmínka Q_2 zahrnuje část modelu AR_1 s *autoregressivním* koeficientem $1/e$ (obrázek převzatý z [9]).

4.4 Odhad parametrů a výsledky rozdělení

V této části se budu věnovat popisu rovnic, které vedou na \mathbf{t} , případně \mathbf{F} -statistiku. Tyto statistiky mohou být potom použity k výpočtu **p-hodnoty** každého voxelu a tudíž k závěrům popisujícím data. Pro přehlednost vynechávám horní index voxelu k . Odhad parametru $\tilde{\beta}$ metodou OLS je dán

$$\tilde{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y = X^{-1} Y. \quad (4.13)$$

Jak jsem popsal výše, pro odhad matice korelace \mathbf{V} jsme použili metody ReML. Matice kovariance odchyly je potom dána vztahem $\sigma^2 V$ (rov. 4.12). Matice kovariance odhadovaného parametru je

$$\text{Var}(\tilde{\beta}) = \sigma^2 X^{-1} V X^{-T}. \quad (4.14)$$

\mathbf{T} -statistiku můžeme formulovat rozdělením kontrastu odhadnutých parametrů $c^T \tilde{\beta}$, podle standardní odhadnuté odchyly (jinými slovy je \mathbf{T} -statistika váhována zvoleným kontrastem, kterým definujeme, které parametry $\tilde{\beta}$ vstupují do \mathbf{T} -statistiky):

$$T = \frac{c^T \tilde{\beta}}{\sqrt{\tilde{\sigma}^2 c^T X^{-1} V X^{-T} c}}, \quad (4.15)$$

kde $\tilde{\sigma}^2$ je odhadnuta pomocí rovnice 4.12.

Klíčovým rozdílem je oproti kulovitému rozdělení rozptylu odchylky ($\epsilon \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma^2)$) přítomnost matice korelace \mathbf{V} (jmenovatel rov. 4.15). Výsledky \mathbf{t} -statistiky jsou tak přesnější. Nicméně kvůli \mathbf{V} není jmenovatel čtvercového základu χ^2 -rozdělení (jmenovatel by byl přesně χ^2 -rozdělen, kdyby \mathbf{V} popisovala kulovité rozdělení). To znamená, že rovnice 4.15 není \mathbf{t} -rozdělením a tudíž nemůžeme vyvodit závěry porovnáním s \mathbf{t} nulovým rozdělením o $\text{trace}(RV)$ stupni volnosti.

Pro řešení této situace se aproximuje výše zmíněný jmenovatel χ^2 -rozdělením. Následně je T aproximována \mathbf{t} -rozdělením. Tato aproximace je založena na slícování prvních dvou momentů rozdělení jmenovatele s χ^2 -rozdělením.

Podobně může být v přítomnosti sériových korelací aproximováno nulové rozdělení \mathbf{F} -statistiky. V takovém případě je jak čitatel, tak jmenovatel \mathbf{F} -hodnoty aproximován χ^2 -rozdělením [9, 17].

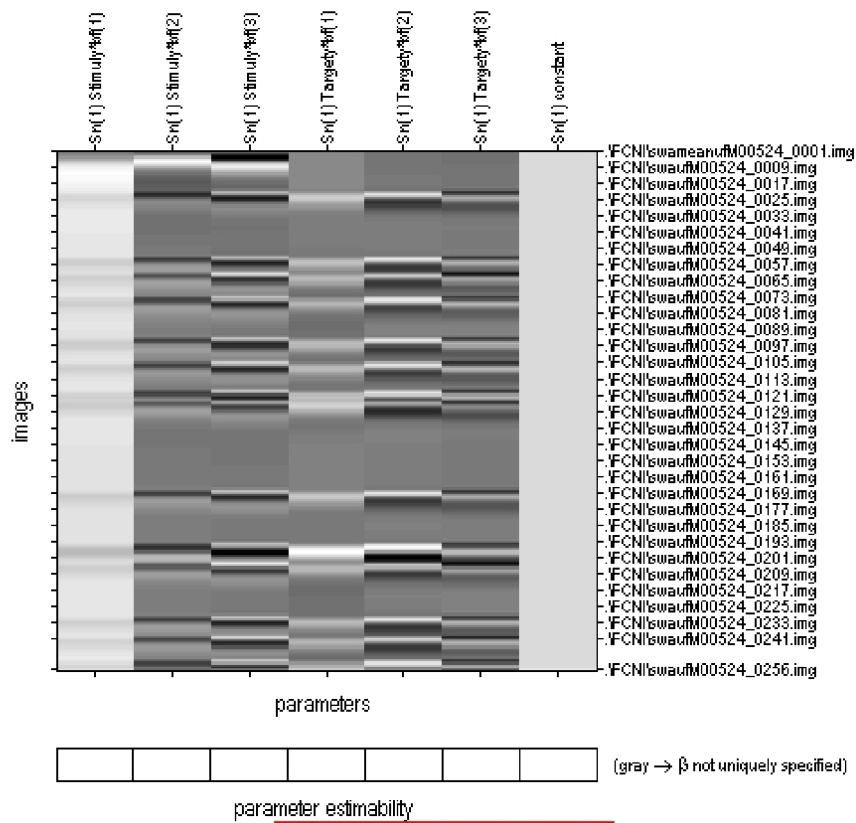
4.5 Analýza reálných dat

Analýzu naměřených dat jsme provedli pomocí programového balíku SPM (*Statistical Parametric Mapping*), napsaného pro aplikaci MATLAB. Vstupní data tvořilo měření o čtyřech blocích, každý blok obsahoval 254 skenů. K vytvoření matice návrhu jsme použili dva vektory začátků stimulů (sestavující z hodnot 1 a 0), označených jako *stimuly* a *targety* a filtru v podobě hemodynamické odezvy, derivace HRF a disperze HRF. Výsledná matice návrhu pro 1 blok měření je na obrázku 4.2, pro všechny 4 bloky potom na obr. 4.3. Poté následoval odhad sedmi parametrů β (2 vektory stimulů \times 3 filtrační funkce + referenční kontrast). Odhadnuté parametry jako parametrické mapy můžeme vidět na obr. 4.4. Posledním krokem byl výpočet \mathbf{T} – statistiky spolu s testem nulové hypotézy. Výsledky závislé na vybraném kontrastu znázorňuje obrázek 4.5.

4.6 Metody multifaktorové analýzy

V následujících kapitolách se zaměříme na hlavní multifaktorové (ve smyslu souběžného pozorování všech voxelů) metody, využívané z pohledu *průzkumné* analýzy dat fMRI. Ta je založena na předpokladu lineární kombinace hlavních (PCA, *Principal Component Analysis*), či nezávislých (ICA, *Independent Component Analysis*) komponent. Budeme požadovat, aby se určitá sada voxelů dala rozdělit na jisté dílčí složky, pro které je určitý účinek (jev, chování) převládající.

Statistical analysis: Design

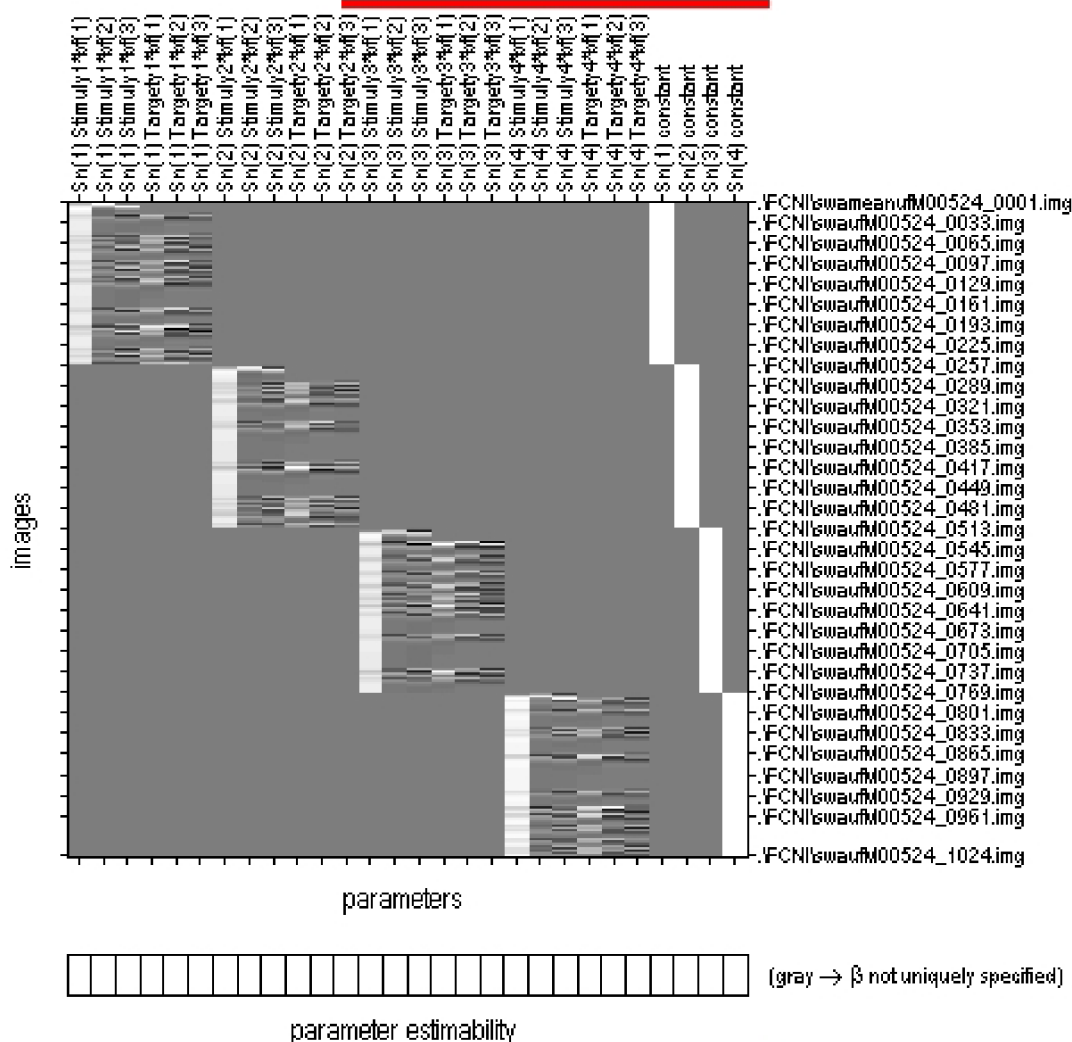


Design description...

Basis functions : hrf (with time and dispersion derivatives)
Number of sessions : 1
Trials per session : 2
Interscan interval : 1.00 {s}
High pass Filter : Cutoff: 128 {s}
Global calculation : mean voxel value
Grand mean scaling : session specific
Global normalisation : None

Obr. 4.2: Matice návrhu; 1 blok měření, 256 skenů.

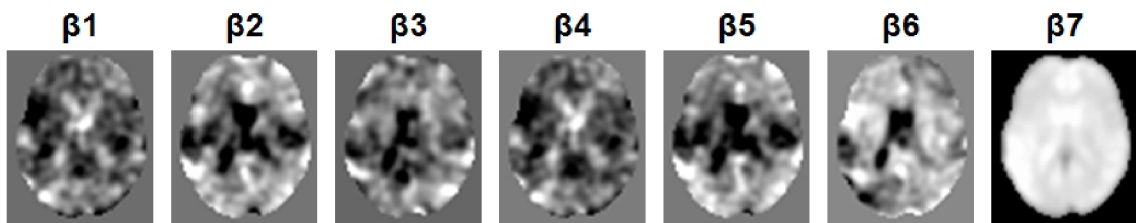
Statistical analysis: Design



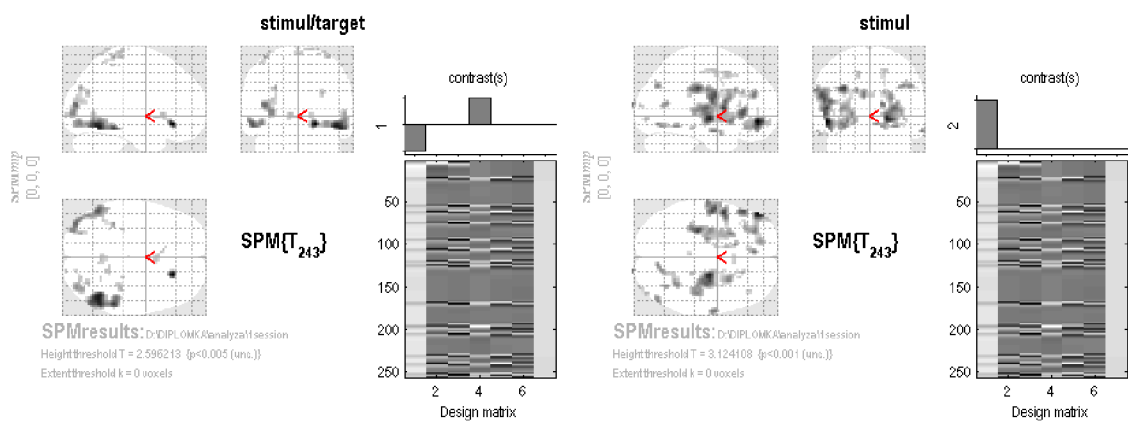
Design description...

- Basis functions** : hrf (with time and dispersion derivatives)
- Number of sessions** : 4
- Trials per session** : 2 2 2 2
- Interscan interval** : 1.00 {s}
- High pass Filter** : Cutoff: 128 {s}
- Global calculation** : mean voxel value
- Grand mean scaling** : session specific
- Global normalisation** : None

Obr. 4.3: Matice návrhu; 4 bloky měření, 1024 skenů.



Obr. 4.4: Odhady parametrů β .



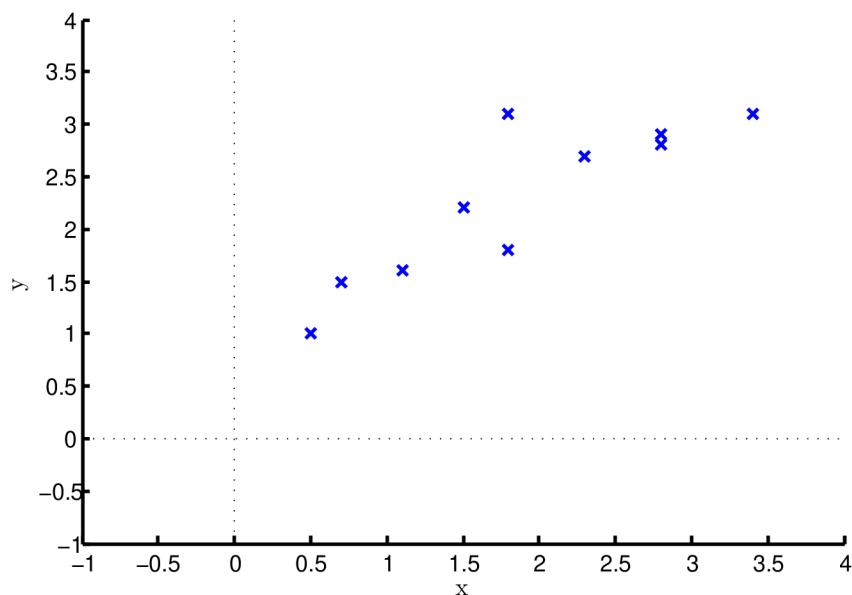
Obr. 4.5: Výsledky T-statistiky závislé na vybraném kontrastu.

5 ANALÝZA HLAVNÍCH KOMPONENT

Principal Component Analysis PCA je nástrojem lineární transformace, sloužící k redukci, kompresi či zjednodušení zdrojového komplexního souboru dat (původního počtu popisovaných proměnných) na nižší dimenzi. To je uskutečněno přeměnou původního souřadnicového systému do systému nového, jehož osy jsou tvořeny tzv. *hlavními komponentami*. Tyto komponenty shrnují informaci o původních proměnných, jsou vzájemně nezávislé a seřazeny podle rozptylu projektovaných dat. Touto cestou si můžeme zvolit, které komponenty použijeme, přičemž stále zachytíme nejvíce důležitý obsah vstupních dat. Často totiž nevíme, které z měření vystihne dynamiku systému nejlépe, kromě toho někdy sledujeme více aspektů než je ve skutečnosti potřeba [15].

5.1 Matematická interpretace

Pro zjednodušení budeme vycházet ze zvoleného souboru dat o dvou dimenzích. Zřejmým důvodem je nízká výpočetní náročnost a snadná grafická interpretace. Použitá data jsou zobrazena na obrázku 5.1, prvním krokem ve zpracování bude odečtení střední hodnoty.



Obr. 5.1: Příklad souboru dat pro PCA.

5.1.1 Střední hodnota

Pro správnou funkčnost PCA je nutné od každé dimenze odečíst její střední hodnotu. Výsledkem je soubor dat, jehož střední hodnota je rovna nule (viz tabulka 5.1).

| x | y | $x_i - \bar{x}$ | $y_i - \bar{y}$ |
|-----|-----|-----------------|-----------------|
| 2,8 | 2,8 | 0,930 | 0,530 |
| 0,7 | 1,5 | -1,170 | -0,770 |
| 2,3 | 2,7 | 0,430 | 0,430 |
| 1,8 | 1,8 | -0,070 | -0,470 |
| 3,4 | 3,1 | 1,530 | 0,830 |
| 0,5 | 1,0 | -1,370 | -1,270 |
| 2,8 | 1,9 | 0,930 | 0,630 |
| 1,5 | 2,2 | -0,370 | -0,070 |
| 1,8 | 3,1 | 0,070 | 0,830 |
| 1,1 | 1,6 | -0,770 | -0,670 |

Tab. 5.1: Hodnoty zvolených dimenzí a odečet střední hodnoty.

5.1.2 Matice kovariance

Dalším krokem je výpočet matice kovariance. Připomeňme, že se vždy počítá právě ze dvou dimenzí a udává stupeň jejich vzájemné lineariry. Kladnou hodnotou rozumíme pozitivní korelaci a opačně zápornou – negativní. Absolutní velikost kovariance potom udává stupeň redundance dat [15]. V případě vícerozměrného souboru dat, např. dimenze x , y a z můžeme počítat $cov(x,y)$, $cov(x,z)$ a $cov(y,z)$. Pro n -dimenzionální soubor je počet kovariancí roven vztahu:

$$cov_{n-dim} = \frac{n!}{(n-2)! \cdot 2} \quad (5.1)$$

Tyto hodnoty kovariancí je vhodné si při výpočtu ukládat do matice. Definice takovéto kovarianční matice pro objem dat s n dimenzí je

$$C^{n \times n} = (c_{i,j}, c_{i,j} = cov(Dim_i, Dim_j)), \quad (5.2)$$

kde $C^{n \times n}$ je matice s n řádky a n sloupci a Dim_x je x - tá dimenze [16]. V našem případě mají vstupní data dva rozměry a proto bude mít kovarianční matice rozměr 2×2 . Při výpočtu vycházíme z následujícího vztahu:

$$cov(X, Y) \equiv \sigma_{XY}^2 = \frac{1}{n} \sum_i x_i b_i \quad (5.3)$$

Výsledná matice potom vychází následovně:

$$cov = \begin{bmatrix} 0,9157 & 0,6323 \\ 0,6323 & 0,5690 \end{bmatrix}.$$

Prvky matice mimo hlavní diagonálu jsou kladné, proto předpokládáme vzájemnou korelaci mezi veličinou x a y .

5.1.3 Výpočet vlastních čísel a vlastních vektorů

Jedna z možností algebraického řešení PCA je postavena na vlastnostech dekompozice matice kovariance do podoby vlastních vektorů. Tyto vektory úzce souvisí s pojmem vlastních čísel, se kterými se můžeme setkat například u iteračních metod pro řešení soustavy lineárních algebraických rovnic [6]. Výpočet je opět demonstrován na zvoleném souboru dat.

Naší úlohou je tedy stanovit taková čísla λ , pro která má homogenní soustava $Av = \lambda v$ nenulové řešení, a určit toto řešení, kde matice \mathbf{A} je rovna kovarianční matici spočítané podle vztahu 5.3.

$$A = cov = \begin{bmatrix} 0,9157 & 0,6323 \\ 0,6323 & 0,5690 \end{bmatrix}.$$

Řešíme tedy soustavu

$$(A - \lambda I)v = \begin{bmatrix} 0,9157 - \lambda & 0,6323 \\ 0,6323 & 0,5690 - \lambda \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Aby měla tato homogenní soustava nenulové řešení, musí být determinant soustavy nulový. Hledáme proto taková λ , aby:

$$\det(A - \lambda I) = \lambda^2 - 1,4847\lambda + 0,5210 = 0.$$

Řešením je algebraická rovnice 2. stupně a pouze pro její kořeny

$$\lambda_1 = 0,0867, \lambda_2 = 1,3980$$

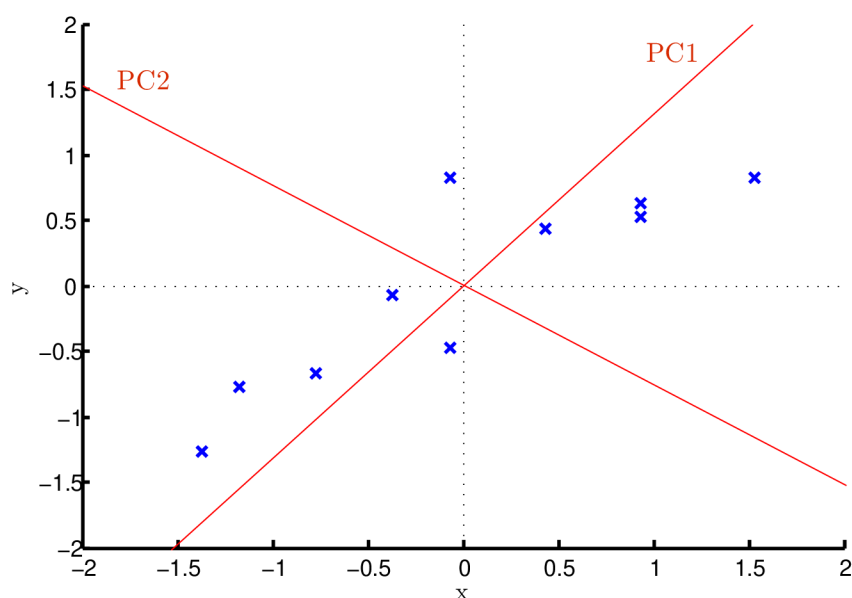
nazývané *vlastní čísla* matice \mathbf{A} , bude mít uvažovaná soustava nenulové řešení. Ke každému vlastnímu číslu λ_i můžeme najít nenulové řešení homogenní soustavy:

$$(A - \lambda_i I)v = 0.$$

Hodnoty vlastních vektorů jsou potom:

$$V = \begin{bmatrix} 0,60647 & -0,79509 \\ -0,79509 & -0,60647 \end{bmatrix}.$$

Důležitou vlastností těchto vektorů z hlediska využití v PCA je jejich jednotková délka [16]. Upravená data a osy hlavních komponent, určené vlastními vektory, jsou znázorněny na obr. 5.2. Z obrázku je zřejmé, že první nová osa (první hlavní komponenta, PC1, první nový znak) je vedena ve směru největší variability mezi jednotlivými dimenzemi, druhá osa (druhá hlavní komponenta, PC2, druhý nový znak) potom ve směru největší variability, který je kolmý na směr první komponenty (poznamenejme, že data je možné vyjádřit i bez vzájemné kolmosti os, avšak uvedená interpretace je nejvíce účinná [12]). Jinými slovy nám tyto osy zobrazují jakýsi charakter vstupních dat.



Obr. 5.2: Graf normalizovaných dat (po odečtení střední hodnoty) s vypočtenými osami dvou hlavních komponent $PC1$ a $PC2$.

5.1.4 Výběr komponent

Důležitost jednotlivých komponent (jejich informační hodnota v souvislosti se vstupními daty) je dána velikostí vlastního čísla příslušného vlastního vektoru. Jejich seřazením, od nejvyššího po nejnižší, získáme posloupnost komponent s ohledem na jejich důležitost. Nyní je na našem úsudku, zda a které komponenty s menším významem vynecháme. Absencí n -tého počtu hlavních komponent se ekvivalentně snižuje počet dimenzí, což má za následek ztrátu určité části původní informace [16]. Zvolené vlastní vektory potom naplní jednotlivé sloupce transformační matice (TM). V našem případě bude po vynechání méně důležité komponenty obsahovat

pouze jeden sloupec:

$$TM = \begin{bmatrix} -0.79509 \\ -0.60647 \end{bmatrix}.$$

5.1.5 Transformace dat

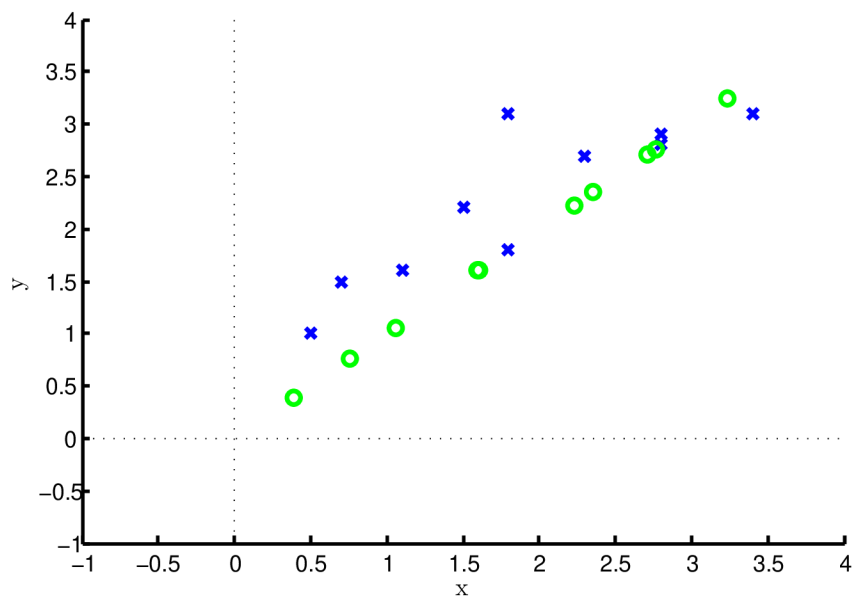
Posledním krokem naší analýzy je transformace původních upravených dat (data po odečtení střední hodnoty v každé dimenzi), na data výsledná¹:

$$VyslednaData = TM^T \times UpravenaData^T. \quad (5.4)$$

Pro lepší názornost jsme výsledná data podle následujícího vztahu zpětně rekonstruovali.

$$r_{data} = (TM \times VyslednaData) + \bar{e}, \quad (5.5)$$

kde r_{data} jsou rekonstruovaná data a \bar{e} je příslušný vektor odečtené střední hodnoty (v našem příkladě mají tyto proměnné rozměr vektoru, avšak v případě většího počtu zachovalých dimenzí by reprezentovaly matice). Na obrázku 5.3 tedy vidíme data redukovaná volbou příslušných vektorů transformační matice.



Obr. 5.3: Výsledná rekonstruovaná data (zelená kolečka) po redukci PCA.

¹Význam transpozice ve vztahu 5.4 je popsáný v [16]

5.2 Aplikace

V této části popíšeme PCA reprezentaci obrazových dat fMRI. Vycházejme z „jedné session“ obrazových dat obsahující 254 skenů, jednotlivý sken představuje objem 46-ti předzpracovaných obrazů o rozměru $M \times N$ pixelů. Každý z těchto obrazů vyjádříme formou řádkového vektoru:

$$X = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_{M \times N}),$$

přičemž každá jeho hodnota je intenzitou jasu konkrétního pixelu vstupního šedotónového obrazu. Všechny skeny potom vytvoří obrazovou matici celého bloku měření:

$$\text{MaticeBloku} = \begin{bmatrix} \text{VektorSkenu}_1 \\ \text{VektorSkenu}_2 \\ \vdots \\ \text{VektorSkenu}_{254} \end{bmatrix},$$

kteřá je vstupem do analýzy hlavních komponent. Její průběh jsme na demonstračním 2 dimenzionálním příkladě popsali výše.

5.2.1 Statistické zpracování

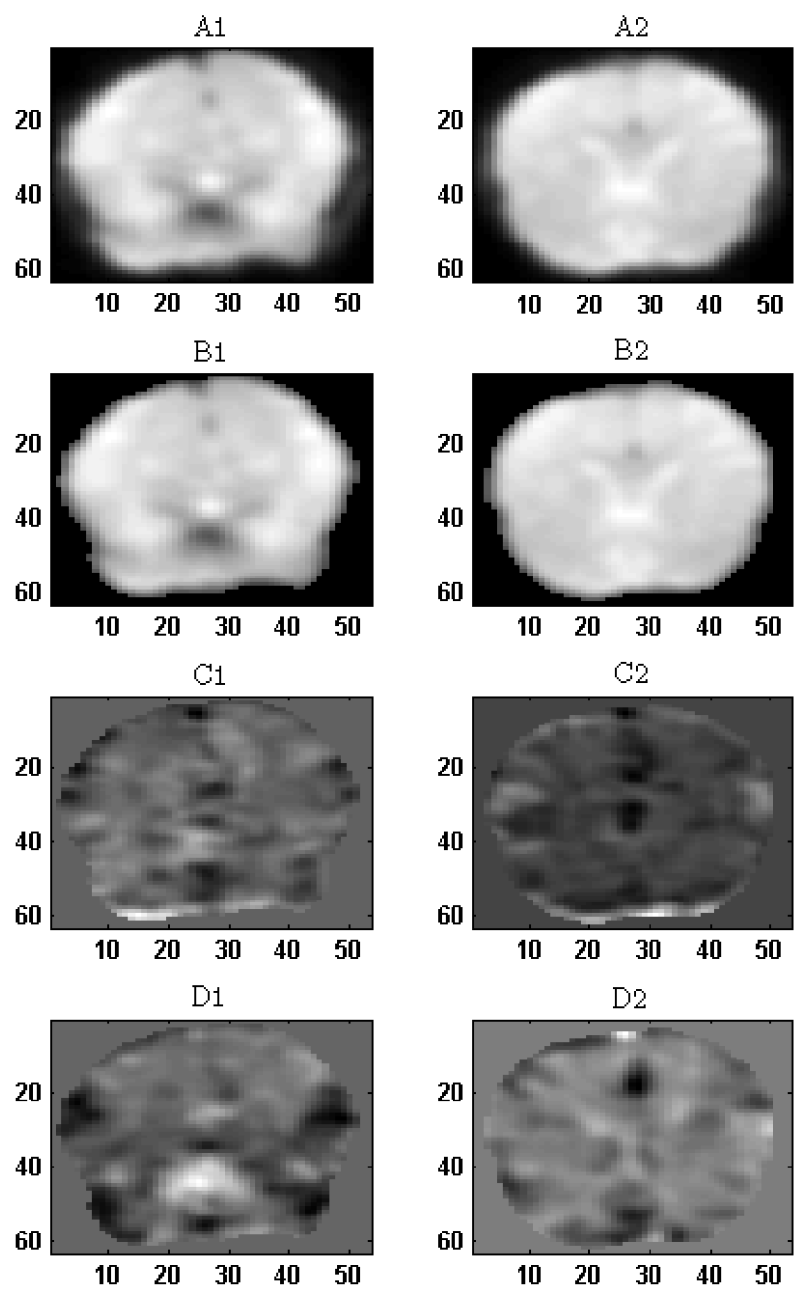
Pro statistické vyhodnocení aktivace jsme použili z -score (standard score), který je definován jako:

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}, \quad (5.6)$$

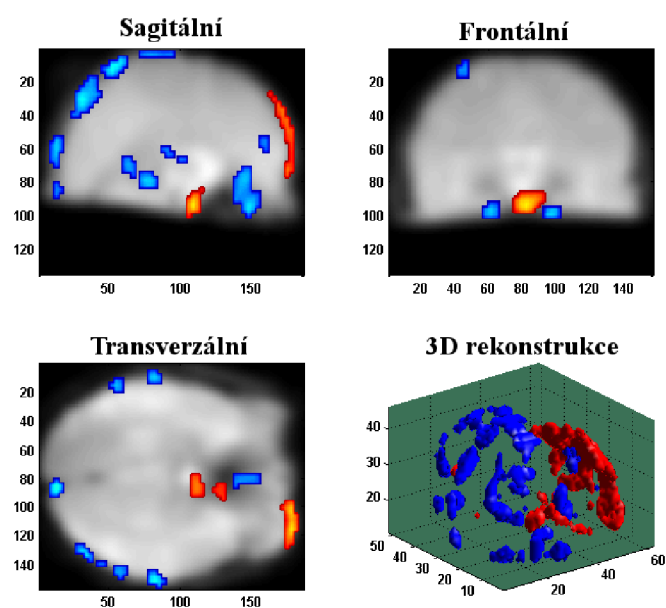
kde x je hodnota voxelu, který chceme standardizovat, μ je střední hodnota a σ je směrodatná odchylka „populace“ voxelů. Význam veličiny z tedy představuje rozdíl mezi hodnotou zpracovávaného voxelu a střední hodnotou celé „populace“. Z je **pozitivní**, když je hodnota voxelu větší jako střední hodnota „populace“ a **negativní** když menší.

5.3 Výsledky

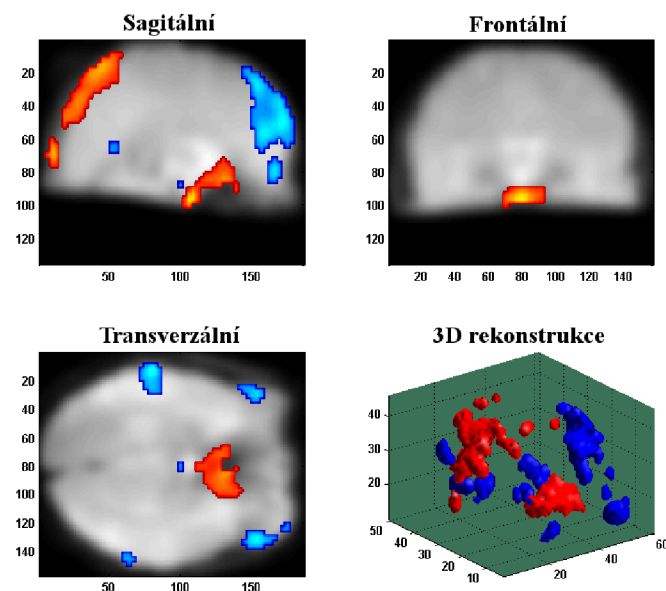
Analýza byla provedena pomocí BCA – *Brain Connectivity Analysis Toolboxu* pracujícího v programovém prostředí aplikace MATLAB. Vstupní data tvořil jeden blok měření, to znamená 254 předzpracovaných skenů fMRI, každý sken obsahoval 46 řezů. Pro statistické vyhodnocení byla použita metoda z -score. Výběr výsledných komponent, jejich statistické zpracování, zobrazení v jednotlivých řezech roviny a 3D rekonstrukci si můžeme prohlédnout na následujících stranách.



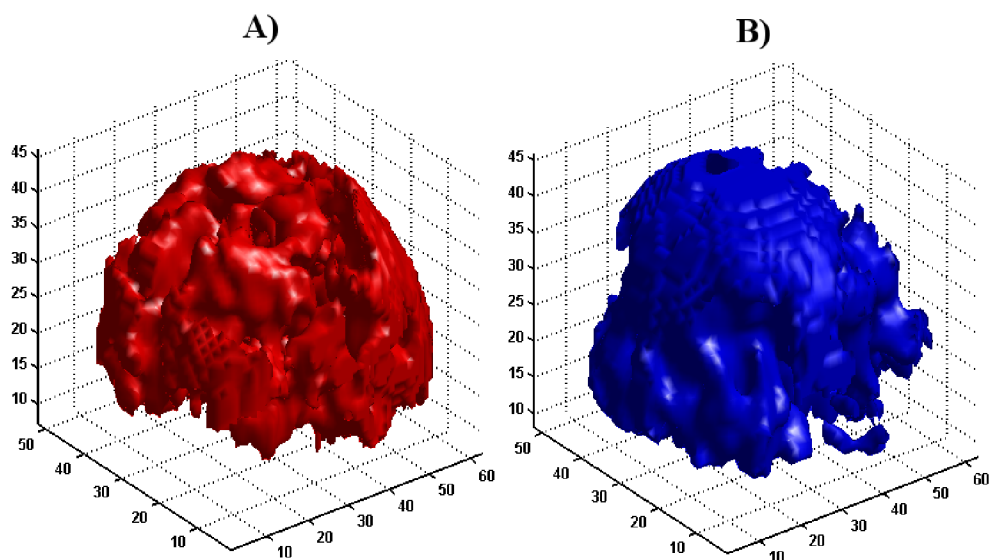
Obr. 5.4: Dvojice řezů analyzovaného objemu dat: *A* - originál, *B* - originál, na který byla aplikovaná maska, *C* - 1. hlavní komponenta **PC**, *D* - 5. **PC**.



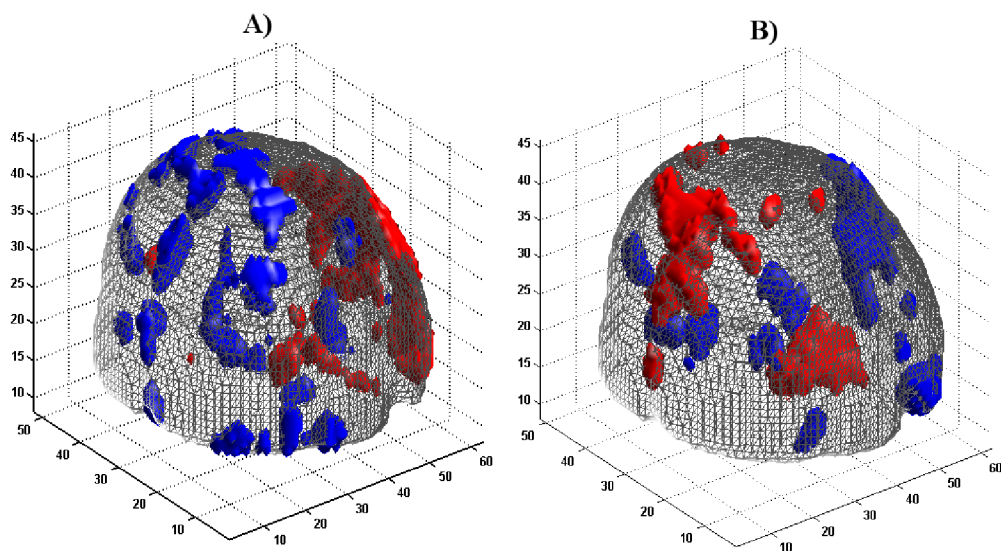
Obr. 5.5: 1. PC: Statistické vyhodnocení aktivace vstupního objemu fMRI dat v jednotlivých rovinách a 3D rekonstrukce. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní.



Obr. 5.6: 5. PC: Statistické vyhodnocení aktivace vstupního objemu fMRI dat v jednotlivých rovinách a 3D rekonstrukce. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní.



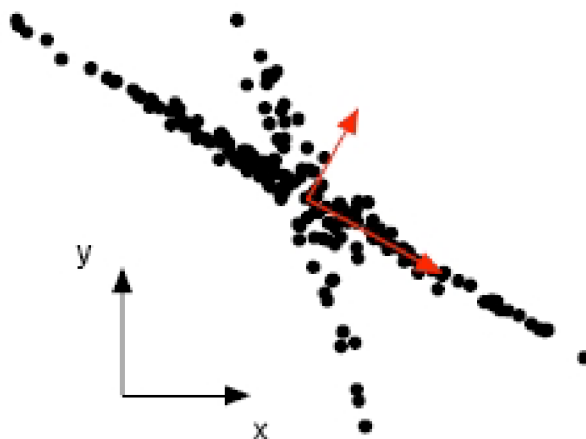
Obr. 5.7: Detail třídimenzionální interpretace vybraných komponent: **A)** pro 1. PC a **B)** 5. PC.



Obr. 5.8: Detail třídimenzionální interpretace aktivace (statisticky vyhodnocené komponenty): **A)** pro 1. PC a **B)** 5. PC. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní.

5.4 Omezující faktory PCA

Definice hranic PCA vyžaduje hlubší úvahu nad jejími základními předpoklady, stejně jako přesnější informace o zdrojových datech. Obecně se pomocí analýzy hlavních komponent snažíme odstranit jisté „druhotní“ závislosti, které pro nás nejsou významné. PCA však vyžaduje vzájemnou kolmost jednotlivých os komponent, což představuje poměrně velké omezení. Příkladem, kdy tato metoda analýzy selže, je soubor dat znázorněný na obrázku 5.9. Důvodem je již výše popsany princip metody PCA (způsob dekorelace dat), který však nerozpozná závislosti vyšších řádů. Analýza těchto dat je potom pomocí PCA nedostatečná [15].



Obr. 5.9: Příklad zobrazení souboru dat, který vede k selhání PCA. Nemá Gaussovské rozložení a nevyhovuje podmínce kolmosti os (obrázek převzatý z [15]).

Tato omezení vedla k zavedení odlišného přístupu ke statistické definici závislosti analyzovaných dat. Třídou algoritmů, vyžadujících statistickou nezávislost dat podél redukovaných dimenzí, označujeme termínem *nezávislá analýza komponent*, ICA.

5.5 Nelineární PCA

Za zmínku stojí představení *nelineární PCA*, kterou v [17] představil Friston a kol. Jedná se o interakci prostorových módů, s využitím architektury neuronových sítí, odhadujících odchylku od lineární PCA.

6 NEZÁVISLÁ ANALÝZA KOMPONENT

Independent Component Analysis (ICA) je statistická výpočetní technika popisující skryté prvky, které jsou základem souboru náhodných proměnných, měření či signálů. ICA definuje generativní model zkoumaných multifaktorových dat, které jsou typické velkým počtem vzorků. V případě naší analýzy obrazových dat fMRI vzorek chápeme jako hodnotu změřeného signálu konkrétního voxelu v čase t . Vytvořený model potom tyto vzorky popisuje jako lineární směs určitého počtu skrytých proměnných, přičemž způsob směšování je také neznámí. Dále předpokládáme, že tyto neznámé nejsou gaussovského rozložení a jsou vzájemně nezávislé. Nazveme je nezávislými komponentami zkoumaných dat. Tyto komponenty, rovněž označovány jako zdroje *sources* či prvky *factors*, mohou být určeny právě pomocí ICA [8].

6.1 Matematická interpretace

Klasickým příkladem nezávislé analýzy komponent (ICA) je takzvaný „Cocktail-party“ problém. V místnosti je určitý počet mluvících osob a my se ze směsi hlasů snažíme identifikovat právě jeden. Nejčastěji používané definice ICA jsou následující [10]:

6.1.1 Obecná definice

ICA náhodného vektoru \mathbf{x} hledá takovou lineární transformaci

$$\mathbf{s} = \mathbf{W}\mathbf{x}, \tag{6.1}$$

ve které jsou jednotlivé komponenty \mathbf{s} maximálně nezávislé. Matice \mathbf{W} je inverzí směšovací matice \mathbf{A} viz dále.

6.1.2 Model uvažující šum

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}\mathbf{s} + \mathbf{n}, \tag{6.2}$$

kde \mathbf{s} je vektor skrytých nezávislých komponent, \mathbf{A} je $m \times k$ směšovací matice a \mathbf{n} je m -rozměrný náhodný vektor šumu. Tato definice redukuje běžný odhad skrytých proměnných, nicméně tento přístup je poměrně komplikovaný a proto se většina aplikací zaměřuje na bezšumovou definici.

6.1.3 Bezšumový model

Význam symbolů je shodný s definicí 6.2.

$$x = As. \quad (6.3)$$

V této práci uvažujeme bezšumový model ICA.

Obecně se nám jedná o separaci nezávislých zdrojů z určitého objemu změřených dat. Pro n zdrojů platí podle 6.3 následující vztah:

$$\begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_m(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11}s_1(t) + \cdots + a_{1n}s_n(t) \\ \vdots \\ a_{m1}s_1(t) + \cdots + a_{mn}s_n(t) \end{bmatrix},$$

kde každý vzorek $x_j(t)$ je lineární kombinací zdrojů $s_j(t)$ váhovaných směsí a_{jj} . V podobě vektorového zápisu potom [7]:

$$x = A + s. \quad (6.4)$$

Naším cílem je tedy odhadnout neznámou směšovací matici \mathbf{A} a originální signály \mathbf{s} , s pomocí vektoru naměřených dat proměnné \mathbf{x} .

Pro účely odhadu předpokládáme **statistickou nezávislost** a **ne – Gaussovské** rozložení zdrojového signálu \mathbf{s} . Většina ICA metod také vyžaduje nejméně stejný počet simultánně měřených směsí signálu, jako originálních signálů, t.j. $m \geq k$ [1].

Za určitých předpokladů je podle *Centrálního limitního teorému* součet rozložení náhodných nezávislých proměnných blízky *Gaussovskému rozložení*. To znamená, že suma rozložení několika náhodných nezávislých proměnných je více „Gaussovská“, než jakákoliv ze zdrojových proměnných. Na základě tohoto tvrzení ICA získá „separační“ (*unmixing*) matici, pomocí které (maximalizací podmínky ne – Gaussovského rozložení $\mathbf{W}\mathbf{x}$) izoluje jednotlivé nezávislé komponenty. Potom jsme schopni inverzí matice \mathbf{W} odhadnout směšovací matici \mathbf{A} , což lze zapsat jako $s = Wx$ [1].

6.1.4 Kritéria nezávislosti a rozložení

Existuje několik metod pro hodnocení nezávislosti, resp. rozložení (*non – Gaussianity*), které zahrnují výpočty *koeficientu špičatosti*, *negativní entropie*, *divergence* a jiné.

Řešení této problematiky tedy zahrnuje

- ▷ Definici kritéria nezávislosti, které určí použitelný algoritmus řešení.
- ▷ Odstup mezi signálem a šumem, podle něhož se odhadne hodnota h řešeného modelu.
- ▷ Interpretaci prostorových map získaných použitím určitého algoritmu.

Pro detailnější informace o teorii ICA odkážeme čtenáře na seznam literatury [7].

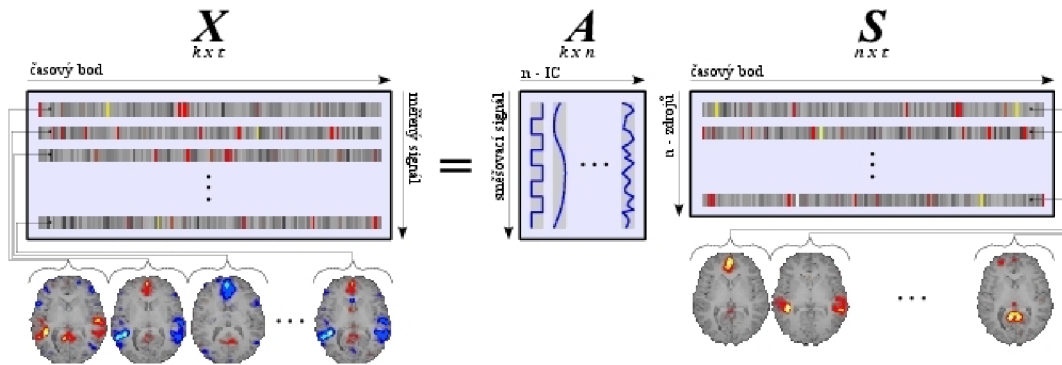
6.2 Aplikace

Data fMRI mají z hlediska časově–prostorového komplikovanou povahu. Obvykle jsou reprezentovány jako prostorově–časová matice o rozměrech $t \times v$. Každý sloupec této matice představuje fMRI obraz o t voxelech získaných v určitém časovém okamžiku, řádek potom popisuje časový průběh jednoho voxelu. Metodou ICA jsme schopni rozložit matici \mathbf{X} do podoby prostorových sledů odpovídajících časové sekvenci. Pomocí této dekompozice můžeme identifikovat zdrojové signály složené z jednotlivých vzorků smíšených signálů. Získané zdrojové signály mohou být z důvodů obecnosti ICA nezávislé jak z pohledu prostorového, tak časového.

Využitím vztahu 6.3 můžeme dekompozici fMRI obecně popsat jako:

$$\mathbf{X} = \mathbf{AS}, \quad (6.5)$$

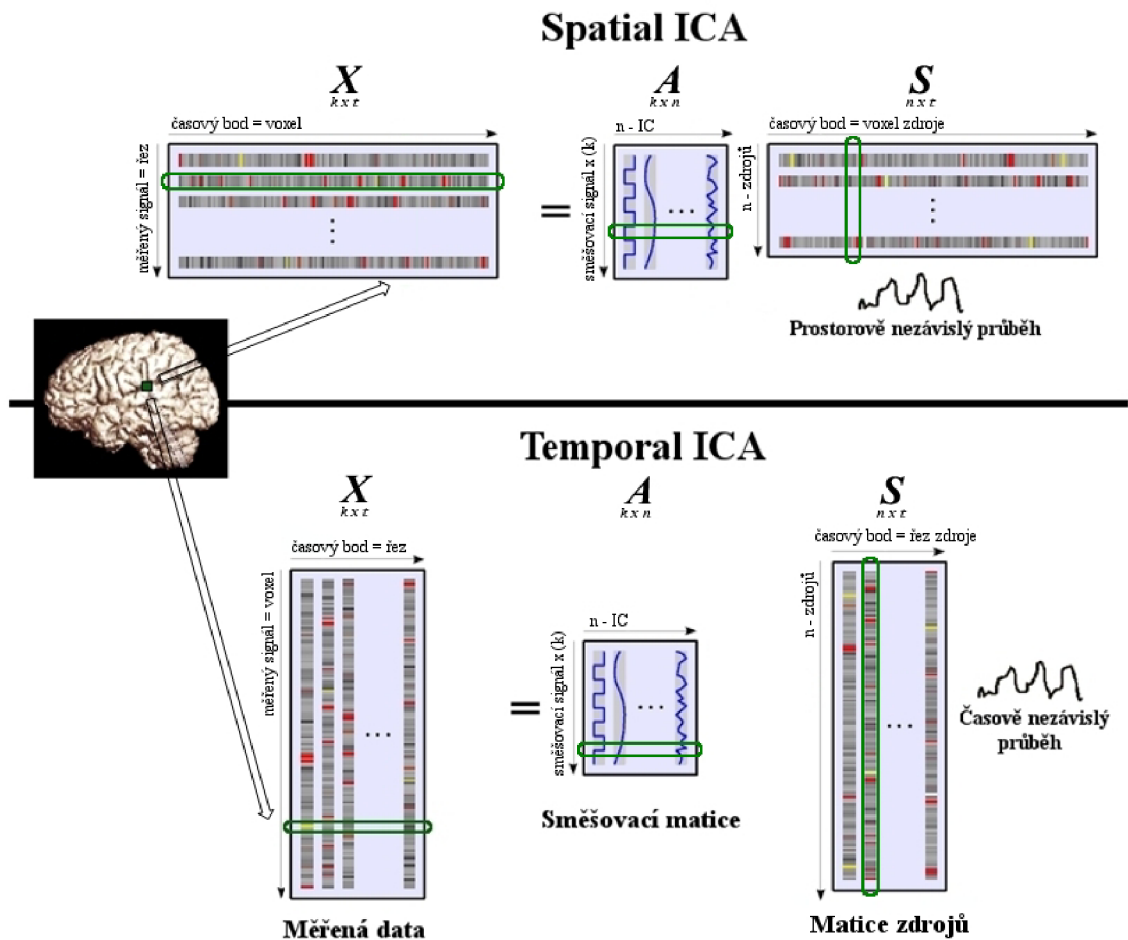
kde se každý sloupec $k \times t$ matice \mathbf{X} skládá z k směsí signálů získaných v určitém časovém bodě měření, t je potom celkový počet časových bodů a n počet hledaných nezávislých komponent. Každý sloupec $k \times n$ matice \mathbf{A} obsahuje projekci (mapu) komponenty a řádky $n \times t$ matice \mathbf{S} jsou jednotlivé časové průběhy vzorů $s_n(t)$ korespondující s množstvím n projekcí individuálních nezávislých komponent [1]. Grafické znázornění principu bezšumového modelu ICA fMRI dat si můžeme prohlédnout na obrázku 6.1.



Obr. 6.1: Princip bezšumového modelu ICA fMRI dat (obrázek je upravený z [19]).

Časově–prostorový charakter fMRI signálů definuje možnosti použití ICA z hlediska prostorové (*spatial ICA*, *sICA*) a časové analýzy (*temporal ICA*, *tICA*). Množství analyzovaných signálů pro prostorovou ICA je rovno objemu řezů jednoho skenu (časový bod představuje jeden řez, v případě našich fMRI je celkový počet bodů 46–jeden sken). Vzorkování každého z těchto signálů je potom dáno počtem voxelů řezu. U *tICA* naopak voxely reprezentují signály a kvantum řezů vzorky, viz obr. 6.2. Jak v případě *sICA*, tak *tICA* může být individuální ICA komponenta popsána jako jeden soubor prostorově rozložených voxelů (jeden sloupec matice \mathbf{A}),

aktivovaných zdrojovým souborem voxelů nacházejících se v určitém čase akvizice (odpovídá řádku matice \mathbf{S}) [1]. Častěji je však ICA využívána s prostorovým nežli časovým kritériem. Zjevným důvodem je mnohem větší počet voxelů oproti časovým bodům, hodnotících statistickou nezávislost.



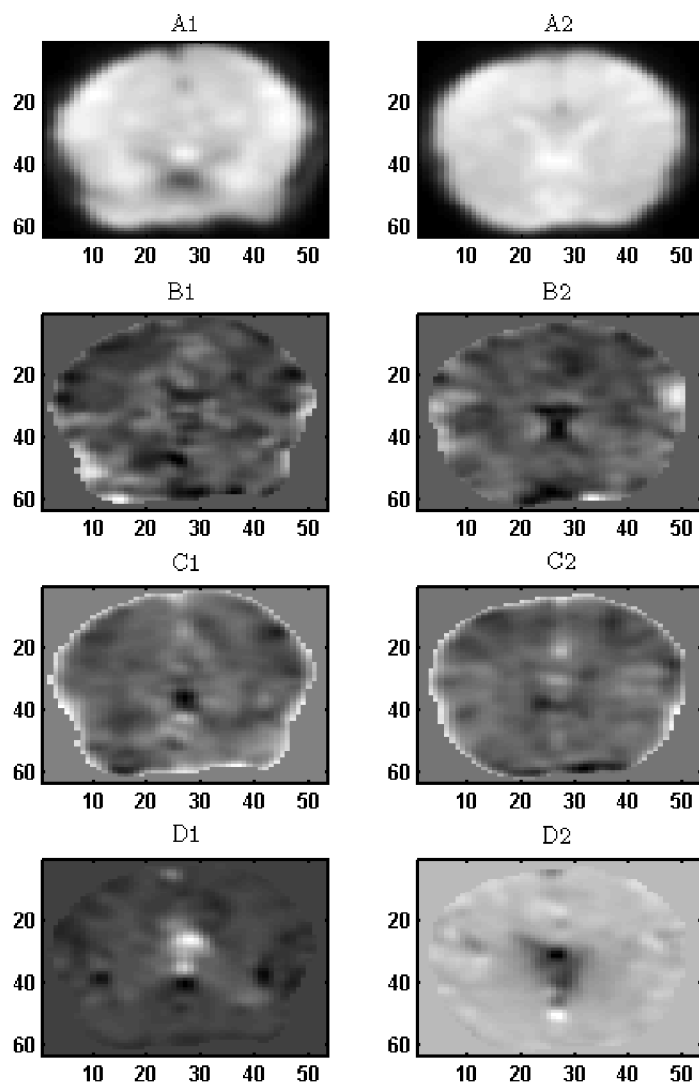
Obr. 6.2: Grafické znázornění sICA a tICA obrazových dat funkční magnetické rezonance.

6.3 Výsledky

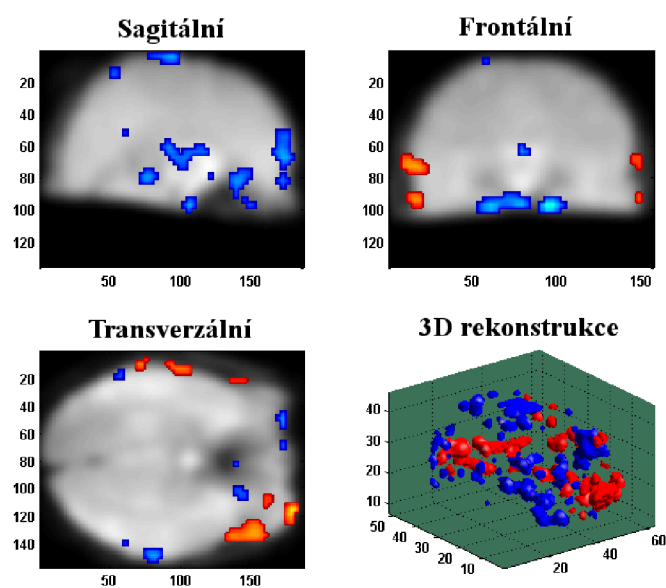
Před aplikací sICA jsme provedli redukcí dimenzí fMRI dat pomocí analýzy hlavních komponent, viz strana 36. Vlivem předzpracování se zvyšuje výpočetní účinnost celé analýzy.

Obdobně jako u PCA tvořilo vstupní data měření o jednom bloku a pro statistické vyhodnocení byla použita metoda *z-score* viz strana 5.2.1. Výběr výsledných

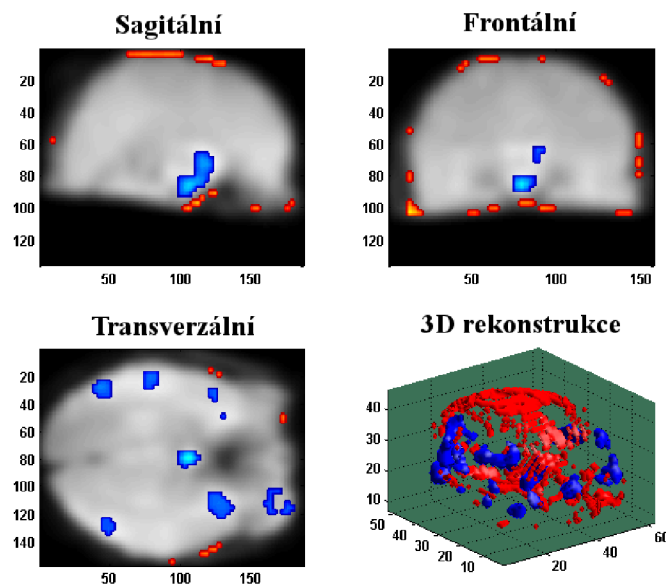
komponent, jejich statistické zpracování, zobrazení v jednotlivých řezech roviny a 3D rekonstrukci si můžeme prohlédnout na následujících stranách.



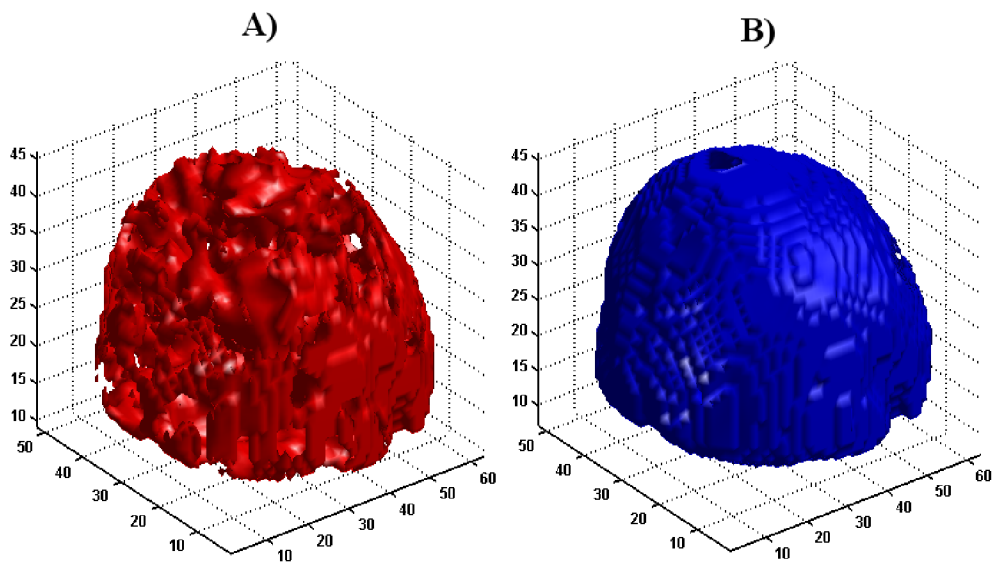
Obr. 6.3: Dvojice řezů analyzovaného objemu dat: A - originál, B - 1. nezávislá komponenta (1. IC), C - 5. IC, D - 10. IC.



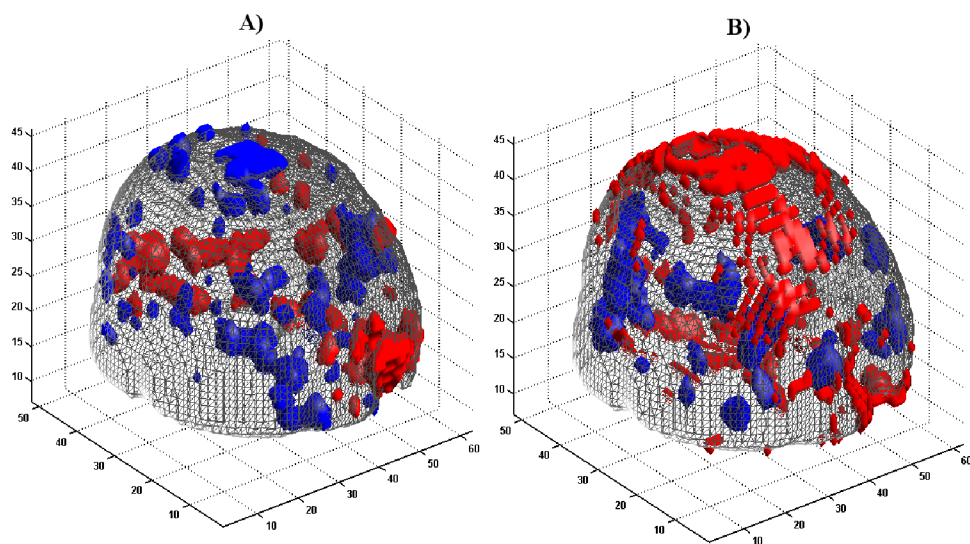
Obr. 6.4: První IC: Statistické vyhodnocení aktivace vstupního objemu fMRI dat v jednotlivých rovinách a 3D rekonstrukce. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní.



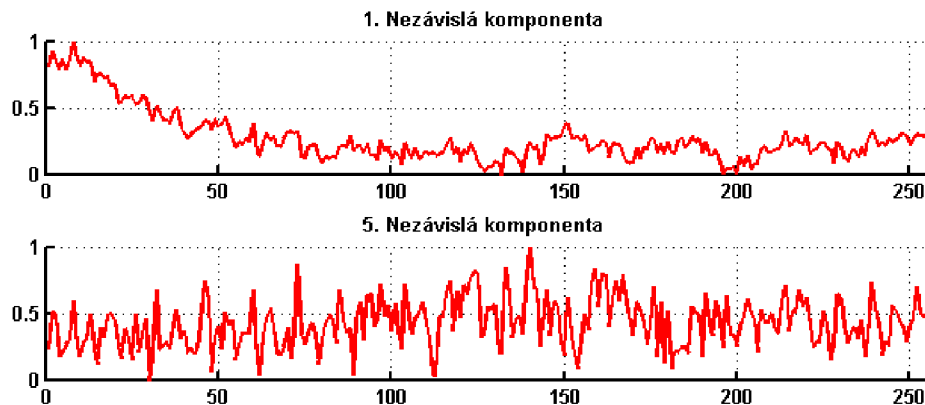
Obr. 6.5: Pátá IC: Statistické vyhodnocení aktivace vstupního objemu fMRI dat v jednotlivých rovinách a 3D rekonstrukce. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní.



Obr. 6.6: Detail třídimenzionální interpretace vybraných komponent: A) pro 1. IC a B) 5. IC.



Obr. 6.7: Detail třídimenzionální interpretace aktivity ((statisticky vyhodnocené komponenty)): A) pro 1. IC a B) 5. IC. Modrou barvou je znázorněna pozitivní aktivace, červenou potom negativní.



Obr. 6.8: Statistické vyhodnocení časového průběhu vybraných nezávislých komponent.

6.4 Omezující faktory ICA

Analýza nezávislých komponent neposkytuje jednoznačný výsledek. V zásadě se můžeme setkat se dvěma omezeními [7]:

1. Nejsme schopni určit varianci (energii) nezávislých komponent. Protože jsou obě matice \mathbf{S} a \mathbf{A} neznámé, jakékoliv násobení zdroje s_i skalární hodnotou, může být vždy anulováno dělením stejné skalární hodnoty v odpovídajícím sloupci a_i matice \mathbf{A} . Následkem toho můžeme celkem dobře ovlivnit důležitost nezávislých komponent. Jelikož se jedná o náhodné proměnné, bude užitečné předpokládat, že každá náhodná proměnná má rozptyl roven jedné: $E\{s_i^2\} = 1$. Potom můžeme matici \mathbf{A} upravit tak, aby mohla být použita v některé z metod výpočtu ICA, např. *FastICA*. Omezení na jednotkový rozptyl určuje velikost absolutní hodnoty amplitudy zdrojů, nicméně nevylučuje znaménkovou nejednoznačnost. V případě vynásobení jednoho ze zdrojů -1 však výsledný model nijak neovlivníme. Ve většině aplikací není tato nejasnost důležitá.
2. Pořadí nezávislých komponent. Můžeme volně měnit pořadí zdrojů v matici \mathbf{S} a pořadí odpovídajících sloupců v matici \mathbf{A} [10].

$$\begin{aligned}
 B &= AS = AP^{-1} * PS = A'S' \\
 A' &= AP^{-1} \\
 S' &= PS
 \end{aligned}
 \tag{6.6}$$

V rovnici 6.6 je matice \mathbf{S}' rovna původním nezávislým proměnným, ale v jiném pořadí. \mathbf{A}' je potom novou neznámou směšovací maticí a \mathbf{P} je permutační matice.

Na závěr této kapitoly ještě poznamenejme, že se již objevují náznaky propojení mezi ICA a GLM ve formě *hybridního přístupu*. Tento přístup pravděpodobně zjednodušuje interpretaci ICA metod.

ICA, jakož i PCA, ačkoli většího významu, může být cestou potlačení šumu v datech, oddělením různých účinků signálu, nechtěných složek a šumu do separovatelných komponentů.

7 NÁVRH SROVNÁNÍ OBLASTÍ AKTIVACE

Jednotlivé oblasti aktivace mohou být porovnávány buď z pohledu časového nebo prostorového. Vstupem bude v případě obecného lineárního modelu (GLM) zvolené váhování \mathbf{T} -statistiky (viz rov.4.15), jinými slovy rozdělení kontrastu odhadnutých parametrů $\tilde{\beta}$. U analýzy hlavních a nezávislých komponent (PCA, ICA) to budou komponenty, které jsme vyhodnocovali statistickou metodou *z-score* (viz rov.5.6). Časové třídění (*temporal sorting*) je způsob, kdy porovnáváme modelovaný časový průběh s analyzovaným časovým průběhem odhadnutého parametru či příslušné komponenty. V případě prostorového třídění (*spatial sorting*) klasifikujeme vstupy porovnáním jejich obrazové reprezentace se vzorem [14]. Z důvodů prostorově zaměřených analýz se budeme věnovat prostorovému třídění.

7.1 Prostorové třídění

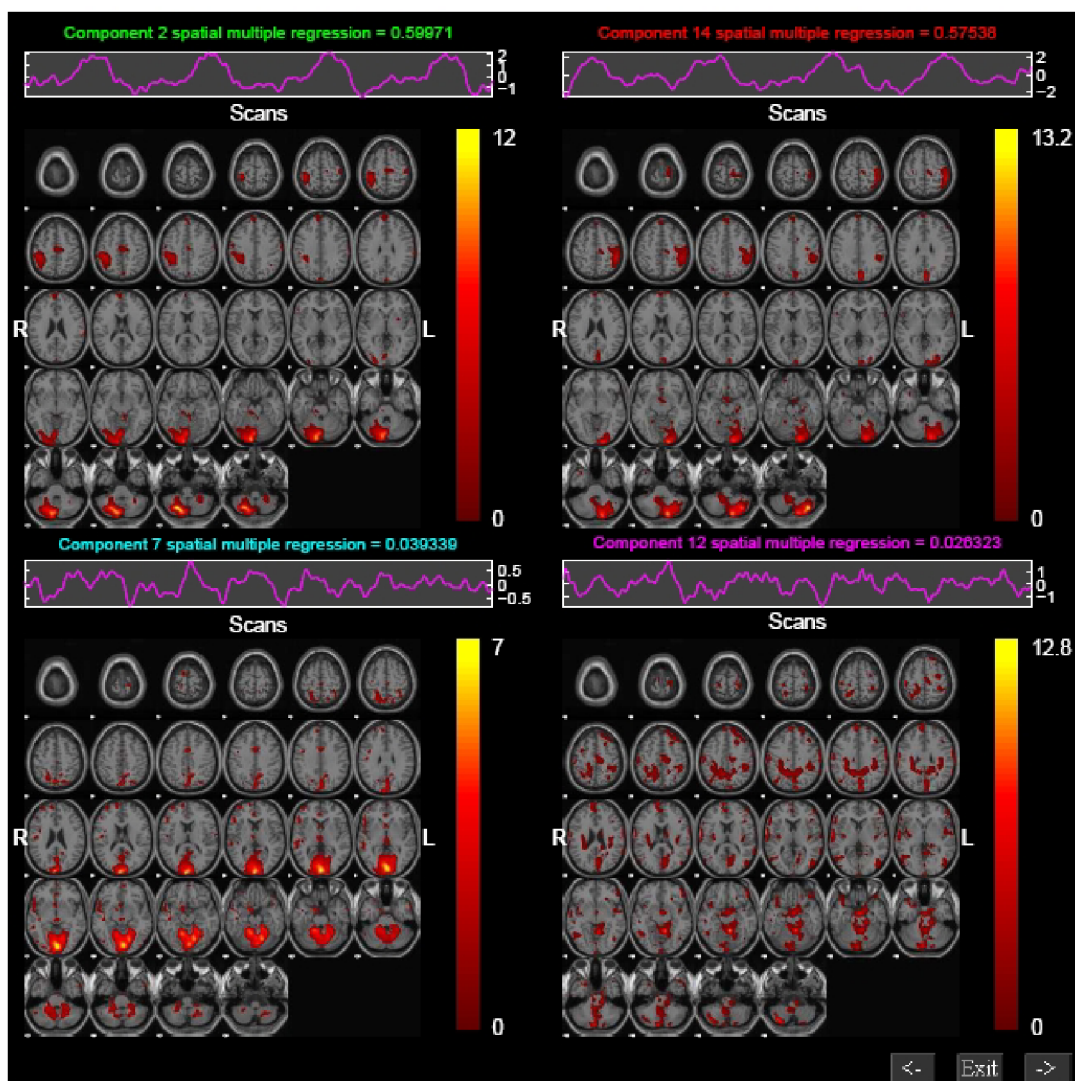
Aktivace mohou být tříděny definováním oblasti zájmu, případně prostorovým vzorem (šablonou). Současně máme k dispozici čtyři způsoby prostorové klasifikace: *Vícenásobnou Regresi*, *Korelaci*, *Koeficient špičatosti* a *Maximální Voxel*. Postup prostorového třídění můžeme shrnout do následujících bodů:

- ▷ **Výběr třídícího kritéria** – možnosti jsme zmínily výše, v případě použití *koeficientu špičatosti* nepotřebujeme šablonu, u *vícenásobné regrese* můžeme použít jednu i více.
- ▷ **Výběr šablony** – ta je použita k definování oblasti zájmu. Pro kritérium *maximálního voxelu* a *korelace* určujeme pouze jeden vzor.
- ▷ **Výběr souboru komponent pro třídění** – ten sestává z individuálních bloků měření, střední hodnoty jednotlivých bloků měření a střední hodnoty všech bloků.

Příklad prostorového třídění objektu 1 bloku měření 1 pro skupinu čtyř komponent založeného na kritériu vícenásobné regrese (MLR) je zobrazený na obrázku 7.1.

7.2 Aplikace

Návrh výše popsaného třídění můžeme realizovat pomocí *Group ICA of fMRI Toolbox* (GIFT). Tento toolbox zahrnuje několik algoritmů pro fMRI analýzu nezávislých komponent a separaci zdrojů naslepo. Pracuje pod aplikací MATLAB [2].



Obr. 7.1: Zobrazení prostorově tříděných komponent použitím kritéria vícenásobné regrese. Povšimněme si souvislosti mezi první a čtrnáctou komponentou (obrázek převzatý z [14]).

8 ZÁVĚR

Tato diplomová práce seznamuje čtenáře se základními principy experimentu, předzpracování a analýzy obrazových dat fMRI metodou BOLD. První kapitola se zaměřuje na fyzikální principy jevu magnetické rezonance, rozbor vlastností hlavních RF pulsů, zobrazení pomocí MR a funkční experiment. Následující kapitola pojednává o nutném předzpracování naměřených obrazových dat. Třetí kapitola uvádí čtenáře do problematiky analýzy a popisu možného přístupu. Následující kapitoly se věnují regresní analýze využívající obecný lineární model a multifaktorovým metodám hlavních a nezávislých komponent.

Prvnímu z cílů práce se věnuje čtvrtá kapitola, ve které jsou shrnuty a prezentovány požadavky na **analýzu obecným lineárním modelem**. Ve všech zpracovávaných příkladech se pracuje s reálně naměřenými vstupními daty. Autor měl k dispozici jeden objekt o objemu 4 bloků měření, každý blok sestával z 254 obrazových skenů. V této části práce se odhadnuté parametry modelu vyhodnocovaly pomocí **T**-statistického testu. Pátá kapitola obsahuje podrobný popis první z tzv. multifaktorových metod – **analýzu hlavních komponent**. V části matematické interpretace se pro jednodušší pochopení principu této metody vychází ze zvoleného souboru dat. Vlastní aplikace této metody je potom realizována na jednom z bloků měření, statistické vyhodnocení bylo, stejně jako v následující kapitole, provedeno využitím *z-score* statistiky. Předposlední kapitola doplňuje dvojici multifaktorových metod o **analýzu nezávislých komponent**. Její náplní je jak teoretický základ, tak aplikace a vyhodnocení výsledků. Závěrečná kapitola navrhuje možnosti softwarového srovnání nalezených aktivací jednotlivých metod.

Objektivní srovnání dosažených výsledků vyžaduje správnou interpretaci vzájemného vztahu jednotlivých statistických výpočetních technik. Na základě získaných znalostí této problematiky by bylo možné definovat oblast zájmu, případně navrhnout vzor použitelný pro následné prostorové třídění. V této věci považuje autor za jednu z možností prohloubení znalostí toolboxu GIFT. To by bylo z hlediska případné budoucí práce jedním z jejich cílů.

LITERATURA

- [1] Bai, P., Shen H., Truong Y. *Robust Independent Component Analysis for fMRI*. Department of Statistics and Operations Research, University of North Carolina at Chapel Hill, U.S.A. Dostupné z URL:
<http://sisla06.samsi.info/ranmat/rc/ranmat-rc/Truong_main.pdf>, [cit. 26. 5. 2009].
- [2] Calhoun, V. *Group ICA of fMRI Toolbox*. Dostupné z URL:
<http://icatb.sourceforge.net/gift/gift_startup.php>, [cit. 26. 5. 2009].
- [3] Drastich, A. *Zobrazovací systémy v lékařství*. Skriptum FE VUT Brno, 1990, ISBN. 80-214-0220-2
- [4] Drastich, A. *Tomografické zobrazovací systémy*. Skriptum FE VUT Brno, Brno, 2004. 1. vyd. 208 s. ISBN 80-214-2788-4
- [5] Duyn, J., H., Yang, Y., Frank, J., A., Mattay, V., S., Hou, L.
Functional Magnetic Resonance Neuroimaging, Data Acquisition Techniques. Neuroimage 4, S76–S83 (1996)
- [6] Fiala, J. *Výpočet vlastních čísel a vlastních vektorů*. Katedra Aplikované Matematiky. Dostupné z URL:
<<http://kam.mff.cuni.cz/~fiala/LA.LS/p09.pdf>>, [cit. 26. 5. 2009].
- [7] Hyvärinen, A., Oja, E. *Independent Component Analysis: Algorithms and Applications*. Neural Networks Research Centre. Helsinki University of Technology, Finland. Dostupné z URL:
<<http://www.cs.helsinki.fi/u/ahyvarin/papers/NN00new.pdf>>, [cit. 26. 5. 2009].
- [8] Hyvärinen, A. *What is Independent Component Analysis?*. Dostupné z URL:
<<http://www.cs.helsinki.fi/u/ahyvarin/whatisica.shtml>>, [cit. 26. 5. 2009].
- [9] Kiebel, S., J., Holmes A., P. *The general linear model*.
- [10] Konopka, O. *Analýza nezávislých komponent*. Dostupné z URL:
<<http://amber.feld.cvut.cz/bio/konopka/file/LBR-semestralka.pdf>>, [cit. 26. 5. 2009].
- [11] Friston, K., J. *Models of brain function in neuroimaging*. Department of Cognitive Neurology, University College London, London. Publikováno on-line 24. 8. 2004.

- [12] Internet. *Analýza hlavních komponent v programu SAS*. Dostupné z URL: <http://info.lu2.name/soubory/Principal_components_analysis_481.pdf>, [cit. 26. 5. 2009].
- [13] Jenkinson, M., Smith, S., M. *Pre-Processing of BOLD fMRI Data*. FMRIB; Oxford University Centre for Functional MRI of the Brain.
- [14] Rachakonda, S., Egolf, E., Correa, N., Calhoun, V. *Group ICA of fMRI Toolbox (GIFT) Manual*. Dostupné z URL: <http://icatb.sourceforge.net/gift/v1.3f_GIFTManual.pdf>, [cit. 26. 5. 2009].
- [15] Shlens, J. *A Tutorial on Principal Component Analysis*. Center for Neural Science; New York University. Dostupné z URL: <<http://www.snl.salk.edu/~shlens/pub/notes/pca.pdf>>, [cit. 26. 5. 2009].
- [16] Smith, L., J. *A Tutorial on Principal Component Analysis*.
- [17] Thrifton, B. *fMRI data analysis: statistics, information and dynamics*.
- [18] Výzkumná skupina při LF MU v Brně. *Internetové stránky*. Dostupné z URL: <http://fmri.mchmi.com/main_index.php?strana=1>, [cit. 9. 5. 2008].
- [19] Ylipaavalniemi, J. *Variability of Independent Components in functional Magnetic Resonance Imaging*. Master's Thesis, Helsinki University of Technology. Dostupné z URL: <<http://www.cis.hut.fi/whyj/publications/thesis/index.html#TOC>>, [cit. 26. 5. 2009].

SEZNAM ZKRATEK

| | |
|------|--|
| ATP | Adenosintrifosfát |
| AR | autoregresivní |
| BOLD | změna poměru okysličené a neokysličené krve - Blood Oxygenation Level Dependent |
| BCA | Brain Connectivity Analysis Toolbox |
| CBF | průtok krve mozem - Cerebral Blood Flow |
| EPI | Echo - Planar |
| FID | signál s rostoucí fází v čase - Free Induction decay |
| FIR | filtr s konečnou impulzní charakteristikou - Finite Impulse Response |
| fMRI | funkční magnetická rezonance - Functional Magnetic Resonance Imaging |
| GE | Gradient - Echo |
| GIFT | Group ICA of fMRI Toolbox |
| GLM | obecný lineární model - General Linear Model |
| HRF | hemodynamická odezva - hemodynamic response function |
| IC | nezávislá komponenta - Independent Component |
| ICA | nezávislá analýza komponent - Independent Component Analysis |
| MLR | vícenásobná regrese - Multiple Regression |
| MNI | datový standard pro obrazové data MR |
| MR | magnetická rezonance - Magnetic Resonance |
| NIRS | infračervená spektroskopie - Near Infrared Spectroscopy |
| NMR | nukleární magnetická rezonance - Nuclear Magnetic Resonance |
| OLS | odhad nejmenších čtverců - Ordinary Last Squares |
| PC | hlavní komponenta - Principal Component |
| PCA | analýza hlavních komponent - Principal Component Analysis |
| PET | pozitronová emisní tomografie |
| ReML | metoda omezení maximální věrohodnosti - Restricted Maximum Likelihood |
| RF | radiofrekvenční puls |
| RI | Inversion - Recovery |
| SE | Spin - Echo |
| sICA | prostorová nezávislá analýza komponent - spatial Independent Component Analysis |

| | |
|------|---|
| SNR | poměr signál šum - Signal to Noise Ratio |
| SPM | statistická parametrická mapa - Statistical Parametric Mapping |
| TE | čas echa - Echo Time |
| tICA | časová nezávislá analýza komponent - temporal Independent Component Analysis |
| TM | transformační matice |
| TR | čas opakování - Time Repetition |