



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

POROVNÁNÍ METOD EFEKTIVNÍ A FUNKČNÍ KONEKTIVITY VE FUNKČNÍ MAGNETICKÉ REZONANCI

A COMPARISON OF EFFECTIVE AND FUNCTIONAL CONNECTIVITY METHODS IN FMRI

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

Bc. MARTIN GAJDOŠ

AUTHOR

VEDOUCÍ PRÁCE

prof. Ing. JIŘÍ JAN, CSc.

SUPERVISOR

BRNO, 2012



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské inženýrství a bioinformatika

Student: Bc. Martin Gajdoš

ID: 106155

Ročník: 2

Akademický rok: 2011/2012

NÁZEV TÉMATU:

Porovnání metod efektivní a funkční konektivity ve funkční magnetické rezonanci

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši metod používaných pro hodnocení funkční a efektivní konektivity ve funkční magnetické rezonanci (fMRI). Zaměřte se hlavně na analýzu nezávislých komponent (ICA), Grangerovo kauzální modelování (GCM) a dynamické kauzální modelování (DCM). 2) Seznamte se s praktickou implementací jednotlivých metod v existujících programech, zejména v prostředí MATLAB (toolbox SPM, GIFT) a způsobem analýzy fMRI dat. 3) Navrhněte koncepci programu, který umožní porovnat a přehledně zobrazit výsledky jednotlivých metod získaných na skupině subjektů; porovnávejte dvojice souměřitelných metod, tedy např. analýza konektivity mezi přímo vybranými oblastmi pomocí DCM a GCM nebo analýza provázanosti mezi komponentami ICA pomocí DCM či GCM. 4) Program realizujte v programovém prostředí MATLAB a ověřte jeho správnost. 5) Proveďte diskusi získaných výsledků u simulovaných a reálných dat, interpretejte jejich význam a rozdílnost.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

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

[2] FRISTON, K. J. Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis, Human Brain Mapping, Volume 2, 1994, 56-78, ISSN 1097-0193.

Termín zadání: 6.2.2012

Termín odevzdání: 18.5.2012

Vedoucí práce: prof. Ing. Jiří Jan, CSc.

Konzultanti diplomové práce: Ing. Michal Míkl

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

Abstrakt

Funkční magnetická rezonance (fMRI) je důležitá neurozobrazovací metoda, používaná ke studiu mozku. Cílem této práce je vytvořit softwarový nástroj pro porovnání dvou souměřitelných metod pro zjišťování funkční a efektivní konektivity ve fMRI datech. V této práci jsou shrnuty základní poznatky o zobrazování magnetickou rezonancí a o zobrazování pomocí fMRI. Dále se práce zabývá metodami funkční a efektivní konektivity, detailně metodami dynamického kauzálního modelování (DCM), analýzy nezávislých komponent (ICA) a Grangerova kauzálního modelování (GCM). V práci je představena praktická implementace metody DCM v toolboxu SPM a metody ICA v toolboxu GIFT. Následně se práce zabývá simulacemi pro porovnání souměřitelných metod DCM a GCM. Simulace jsou prováděny především za účelem zjištění chování modelů v závislosti na několika parametrech, čehož bylo dosaženo použitím Monte Carlo simulací. Ke konci práce je podrobně popsán návrh a realizace softwarového nástroje *Connectivity_simulator*, který umožňuje provést porovnání metod GCM a DCM na základě uživatelem specifikovaných vstupních parametrů simulace, a výsledky této simulace přehledně zobrazit.

Klíčová slova

fMRI, neurozobrazování, funkční konektivita, efektivní konektivita, dynamické kauzální modelování, analýza nezávislých komponent, Grangerovo kauzální modelování, SPM, GIFT, BOLD, HRF, Monte Carlo simulace, simulátor konektivity

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is recent important method, used in neuroimaging. The aim of this thesis is to develop software tool for comparison of two methods for functional and effective connectivity estimation. In this thesis are described the basics of magnetic resonance imaging, fMRI, basic terms of fMRI experiments and generally are described methods of functional and effective connectivity. Then are more detailed mentioned methods of dynamic causal modeling (DCM), Granger causal modeling (GCM) and independent component analysis (ICA). Practical implementation of DCM in toolbox SPM and ICA in toolbox GIFT is also mentioned. In purpose to describe behavior of DCM and GCM in dependence on several parameters are performed Monte Carlo simulations. Then the concept and realization of software tool for simulating connectivity and comparison of DCM and GCM are described. Finally results of DCM and GCM comparison and results of Monte Carlo simulations are discussed.

Keywords

fMRI, neuroimaging, functional connectivity, effective connectivity, dynamic causal modeling, independent component analysis, Granger causal modeling, SPM, GIFT, BOLD, HRF, Monte Carlo simulations, connectivity simulator

Bibliografická citace práce:

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.

Prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma Porovnání metod efektivní a funkční konektivity ve funkční magnetické rezonanci 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 uvedeného diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této 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 části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku c.40/2009 Sb.

V Brně dne 17.5.2012

.....
podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucímu diplomové práce prof. Ing. Jiřímu Janovi, CSc. A konzultantovi Ing. Michalovi Miklovi, Ph.D. a Ing. Martinovi Havlíčkovi, Ph.D. za velmi kvalitní metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé diplomové práce. Děkuji také své rodině za potřebnou podporu během mého vysokoškolského studia. Další poděkování patří grantu GA ČR P103/12/0552 za podporu.

V Brně dne 17. května 2012

.....
podpis autora

Obsah

Obsah	1
Seznam obrázků	4
Úvod.....	7
1 Základy funkčního neurozobrazování.....	8
1.1 Magnetická rezonance.....	8
1.1.1 Akvizice signálu	8
1.1.2 Relaxační časy	9
1.1.3 Pulzní sekvence	10
1.2 Funkční magnetická rezonance.....	10
1.2.1 BOLD signál.....	11
1.2.2 Hemodynamická odezva.....	11
1.2.3 Předzpracování fMRI dat.....	12
1.3 Využití fMRI v neurovědách	12
1.3.1 Běžné typy fMRI experimentů	12
1.3.2 Statistická analýza fMRI dat na úrovni jednotlivých subjektů.....	14
1.3.3 Statistická analýza fMRI dat na úrovni skupin subjektů	14
2 Použité matematické metody	15
2.1 Analýza hlavních komponent.....	15
2.2 Analýza nezávislých komponent	16
2.2.1 Předpoklady pro analýzu nezávislých komponent	16
2.2.2 Minimalizace vzájemné informace.....	17
2.2.3 Maximalizace odlišnosti od Gaussova rozložení.....	18
2.2.4 Předzpracování dat pro ICA	20
2.2.5 Implementace metody ICA v toolboxu GIFT.....	21
2.3 Grangerovo kauzální modelování	22
2.3.1 Úvod do Grangerova kauzálního modelování.....	22
2.3.2 Algoritmus Grangerova kauzálního modelování v časové oblasti	23

2.4	Monte Carlo simulace	24
3	Funkční a efektivní konektivita.....	26
3.1	Funkční integrace a funkční specializace.....	26
3.2	Funkční konektivita.....	26
3.3	Efektivní konektivita.....	27
3.4	Dynamické kauzální modelování.....	27
3.4.1	Účel metody DCM	27
3.4.2	Bilineární model DCM	28
3.4.3	Hemodynamický model DCM	30
3.4.4	Bayesovský odhad parametrů.....	31
3.4.5	Bayesovský výběr modelu.....	32
3.4.6	Implementace metody DCM v toolboxu SPM	34
4	Simulace a analýza dat.....	36
4.1	Simulovaná data.....	37
4.1.1	Simulace dat pomocí modelu DCM	37
4.1.2	Simulace dat pomocí modelu GCM	40
4.1.3	Porovnání simulovaných dat modely GCM a DCM	43
4.2	Analýza chování modelů pomocí Monte Carlo simulací.....	44
4.2.1	Závislost na SNR.....	46
4.2.2	Závislost na TR	48
4.2.3	Závislost na zpoždění mezi simulovanými mozgovými oblastmi.....	51
4.2.4	Shrnutí výsledků Monte Carlo simulací	53
5	Programový nástroj pro simulaci konektivity.....	54
5.1	Návrh programu pro porovnání metod DCM a GCM.....	54
5.2	Struktura programu	55
5.2.1	Funkce <i>Connectivity_simulator</i>	56
5.2.2	Funkce pro nastavení simulace.....	56
5.2.3	Funkce pro výpočty simulovaných dat a pro analýzu dat	57
5.2.4	Funkce pro prohlížení výsledků	57

5.2.5	Podpůrné funkce	58
5.3	Grafické rozhraní programu	58
	Závěr	63
	Seznam literatury	65
	Seznam použitých zkratk	69
	Seznam příloh	70

Seznam obrázků

Obrázek 1. Ukázka zobrazení fMRI dat na podkladu strukturálního snímku [3].....	10
Obrázek 2. Modelový průběh hemodynamické odezvy.....	11
Obrázek 3: Příklad stimulačního vektoru pro blokový typ experimentu.....	13
Obrázek 4: Ukázka stimulačního vektoru "event-related" experimentu.....	13
Obrázek 5: Scree plot - ukázka jednoho z výstupů PCA. Hodnoty udávají, kolik variability je obsaženo v prvních třech hlavních komponentách [10].....	15
Obrázek 6. Princip ICA [7].....	16
Obrázek 7. Gaussova, Super - Gaussova a Sub - Gaussova distribuce.....	18
Obrázek 8. Základní dialogové okno toolboxu GIFT.....	21
Obrázek 9. Prohlížeč komponent v toolboxu GIFT.....	22
Obrázek 10. Schéma bilineárního modelu [26].....	28
Obrázek 11. Schematický souhrn DCM [3].....	30
Obrázek 12. Schéma hemodynamického modelu [26].....	31
Obrázek 13. Dialogové okno toolboxu SPM8.....	34
Obrázek 14. Vizualizace DCM modelu pomocí SPM8.....	34
Obrázek 15. Porovnání DCM modelů.....	35
Obrázek 16: Schéma simulace konektivity.....	36
Obrázek 17: Stimulační vektor pro následující simulace.....	37
Obrázek 18: Hemodynamické stavy v oblasti 1 při simulaci dat modelem DCM.....	38
Obrázek 19: Jemně vzorkovaná data bez šumu v oblasti 1 simulovaná modelem DCM.....	38
Obrázek 20: Podvzorkovaná data bez šumu v oblasti 1 simulovaná modelem DCM, TR je 2s.....	38
Obrázek 21: Podvzorkovaná data se šumem v oblasti 1 simulovaná modelem DCM. Úroveň SNR je 5, TR je 2s.....	39
Obrázek 22: Data simulovaná modelem DCM. Porovnání nepodvzorkovaných dat bez šumu a dat podvzorkovaných na TR = 2s se šumem s úrovní SNR = 5 v oblasti 1.....	39
Obrázek 23: Matice konektivity, matice zpoždění a model interakcí pro generování dat modelem DCM.....	39
Obrázek 24: Data simulovaná modelem DCM, podvzorkovaná s TR = 2s, se šumem s úrovní SNR = 5, vygenerovaná pro tři simulované oblasti, propojené maticí konektivity.....	40
Obrázek 25: Analýza simulovaných dat.....	40

Obrázek 26: Neuronální signál v oblasti 1 při simulaci modelem GCM.....	41
Obrázek 27: BOLD signál v oblasti 1 simulovaný modelem GCM, bez šumu a jemně vzorkovaný	41
Obrázek 28: BOLD signál v oblasti 1 simulovaný modelem GCM, podvzorkovaný na $TR = 2s$ a s úrovní šumu $SNR=5$	42
Obrázek 29: Matice konektivity, matice zpoždění a model interakcí pro generování dat modelem GCM.....	42
Obrázek 30: BOLD signál generovaný modelem GCM pro tři oblasti, nepodvzorkovaný a bez šumu	42
Obrázek 31: BOLD signál generovaný modelem GCM pro tři oblasti, podvzorkovaný s $TR = 2s$, $SNR = 5$	43
Obrázek 32: Analýza simulovaných dat	43
Obrázek 33: Porovnání BOLD signálu v oblasti 1 generovaného modely DCM i GCM, bez šumu a bez podvzorkování	44
Obrázek 34: Porovnání BOLD signálu v oblasti 1 generovaného modely DCM i GCM, $SNR=5$ a podvzorkování s $TR=2s$	44
Obrázek 35: Blokové schéma Monte Carlo simulací.....	45
Obrázek 36: Modely interakcí, použité při Monte Carlo simulacích.....	46
Obrázek 37: Přehled výsledků Monte Carlo simulací při testování vlivu šumu.....	46
Obrázek 38: Vliv úrovní šumu na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem DCM	47
Obrázek 39: Vliv úrovní šumu na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem DCM	47
Obrázek 40: Vliv úrovní šumu na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem GCM	48
Obrázek 41: Vliv úrovní šumu na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem GCM	48
Obrázek 42: Přehled výsledků Monte Carlo simulací při testování vlivu času TR	49
Obrázek 43: Vliv různých časů TR na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem DCM.....	49
Obrázek 44: Vliv různých časů TR na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem DCM.....	50
Obrázek 45: Vliv různých časů TR na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem GCM.....	50

Obrázek 46: Vliv různých časů TR na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem GCM.....	50
Obrázek 47: Přehled výsledků Monte Carlo simulací při testování vlivu zpoždění signálu	51
Obrázek 48: Vliv různých zpoždění na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem DCM.....	52
Obrázek 49: Vliv různých zpoždění na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem DCM.....	52
Obrázek 50: Vliv různých zpoždění na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem GCM.....	52
Obrázek 51: Vliv různých zpoždění na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem GCM.....	53
Obrázek 52. Návrh algoritmu pro porovnání metod GCM a DCM	54
Obrázek 53: Blokové schéma programu <i>Connectivity_simulator</i>	55
Obrázek 54: Vztahy mezi funkcemi zajišťujícími chod nástroje <i>Connectivity_simulator</i>	56
Obrázek 55: Základní grafický panel nástroje <i>Connectivity_simulator</i>	59
Obrázek 56: Tvorba stimulačního vektoru v nástroji <i>Connectivity_simulator</i>	59
Obrázek 57: Rozšíření nástroje <i>Connectivity_stimulator</i> o prohlížení výsledků simulace	60
Obrázek 58: Doplnující výsledky analýzy metodou DCM.....	61
Obrázek 59: Doplnující výsledky analýzy metodou GCM.....	62

Úvod

Věda a poznání díky technologickému rozvoji v poslední době postupují kupředu velmi rychle. Tento postup je evidentní také v oblasti neurovědního výzkumu, jehož cílem je objasnění struktury, funkce a zákonitostí nervového systému a lidského mozku. Na základě tohoto výzkumu může lidstvo nejen zlepšit metody prevence, diagnostiky a léčby onemocnění nervové soustavy, ale také lépe poznává dosud nejsložitější a nejspřádanější objevený systém ve vesmíru, náš mozek, a tím nachází i lepší porozumění samo sobě.

Neurovědní výzkum tímto způsobem zlepšuje kvalitu života. Pokroku v této oblasti přispívá nejen rychlý rozvoj diagnostických metod, ke kterým patří například funkční magnetická rezonance, ale také rozvoj algoritmů a zlepšování výpočetního výkonu počítačů, díky němuž je v současné době možné provádět velmi složité analýzy velkých množství dat, produkovaných neurovizuálními modalitami. Důležité je také to, že tyto analýzy jsou uskutečnitelné v relativně krátkém čase.

Tato práce je rozdělena do pěti kapitol. V první kapitole jsou popsány základní technické a neurovědecké poznatky o fMRI. Zde jsou zahrnuty nejen základní pojmy, ale je zde také popsán obvyklý postup při předzpracování a statistickém zpracování dat, naměřených pomocí funkční magnetické rezonance. V druhé kapitole jsou popsány matematické metody, které mají využití v neurovědním výzkumu i v jiných oblastech a jsou důležité pro tuto práci. Třetí kapitola se zabývá funkční a efektivní konektivitou, podrobněji také metodou DCM, která se využívá výhradně v neurovědním výzkumu pro stanovování efektivní konektivity. Čtvrtá kapitola popisuje detailně Monte Carlo simulace, které jsou prováděny za účelem popisu chování modelů DCM a GCM. Závěr této kapitoly shrnuje poznatky, získané ze simulací. Pátá kapitola detailně popisuje návrh a realizaci software *Connectivity_simulator* pro porovnání modelů DCM a GCM. V závěru jsou pak shrnuty poznatky práce.

1 Základy funkčního neurozobrazování

Mezi současné nejdůležitější neurozobrazovací modalitty patří funkční magnetická rezonance (fMRI) a elektroencefalografie (EEG). Zatímco fMRI poskytuje dobré prostorové rozlišení v řádech milimetrů, její časové rozlišení je v řádech sekund. Naproti tomu časové rozlišení EEG se pohybuje v řádech milisekund, ale prostorové rozlišení v řádech centimetrů. Současné výhodné časové rozlišení EEG a prostorové rozlišení fMRI lze dosáhnout v případě současného snímání EEG a fMRI. Tento multimodální přístup je v současnosti předmětem výzkumu a jeho přínosem je například zlepšení lokalizace epileptického ložiska v mozku. Další metody, používané v neurozobrazování jsou například pozitronová emisní tomografie (PET), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) a magnetoencefalografie (MEG). [1]

1.1 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI) je moderní zobrazovací metoda, založená na využití gradientních magnetických polí k získání tomografického obrazu. [2]

1.1.1 Akvizice signálu

MRI je aktivní zobrazovací systém, který radiofrekvenčním vysílačem vybudí rezonanci u atomových jader, vykazujících spin. Pojem spin označuje rotační pohyb částice. Vybuzená jádra se vlivem relaxačních mechanismů vrátí do základního stavu termodynamické rovnováhy a přijatou energii emitují ve formě elektromagnetického vlnění na frekvenci, která je charakteristická pro daná jádra atomů. Charakteristická frekvence, na které dochází k vybuzení atomů, se nazývá Larmorova frekvence. Toto vyzářené vlnění se označuje jako „FID/echo“ signál. FID z anglického free induction decay znamená volně indukovaný signál. Velikost FID/echo signálu roste s počtem rezonujících jader vybuzených atomů a úzce souvisí s velikostí relaxačních časů T_1 , T_2 a průtokem vybuzených atomů. Pro vytvoření 3D obrazu pomocí MR tomografu je nutné jev magnetické rezonance kódovat v prostoru. V následujících dvou odstavcích jsou popsány principy nejjednoduššího typu kódování v MR, které jsou ale pro představu dostatečně názorné. Uvažujme tedy ortogonální souřadnicový systém s osami x , y , z . Výběr tomoroviny, tedy kódování souřadnice ve směru osy z , probíhá následovně. [2]

Ve směru osy z je orientováno základní magnetické pole B_0 v řádech desetin či jednotek tesla. Pro selektivní výběr tomoroviny v ose z se ve směru této osy přičítá gradientní magnetické pole G_z v řádech jednotek až desítek militesla na metr. Součtem magnetických polí B_0 a G_z dochází k poziční závislosti Larmorovy frekvence ve směru osy z . Vybuzena jsou tedy jen jádra v té tomorovině, kde součet magnetických polí B_0 a G_z odpovídá Larmorově frekvenci jader. Velikostí gradientu pole G_z a frekvenční šířkou budícího radiofrekvenčního pulzu lze ovlivnit šířku excitované tomoroviny v ose z . Pokud máme vybuzenou tomorovinu, je potřeba ještě vybudit správnou prostorovou souřadnici v ose x a y . Toho lze dosáhnout následovně. [2]

Gradients magnetických polí G_x a G_y ve směru os x a y jsou superponovány k základnímu magnetickému poli, tedy ortogonálně k ose z . Pokud jsou cívky pro generování odpovídajících gradientních polí buzeny nezávisle, může být vytvořena lineární změna magnetického pole v libovolném směru. V případě, že je objekt uvnitř MR tomografu vybuzen radiofrekvenčním impulzem z vysílacích cívek MR tomografu a impulz má dostatečně široké signálové spektrum, dojde k magnetické rezonanci jader na těch Larmorových frekvencích, které odpovídají pozičnímu gradientu. Tedy s vyšším pozičním gradientem G_{xy} budou vybuzena jádra s vyššími Larmorovými frekvencemi. Následně se indukuje FID/echo signál, který je změřen přijímacími cívkami MR tomografu. Tento signál představuje spektrum kmitočtů, kde spektrální hustota tohoto spektra na dané frekvenci přímo souvisí s počtem jader, jež na této frekvenci rezonují. Tím, že lineární růst magnetického pole ve zvoleném směru působí lineární růst rezonanční frekvence, dochází k frekvenčnímu kódování poziční souřadnice. Toto spektrum představuje jednu projekci předmětu, jejíž směr je určený směrem gradientního pole G_{xy} . Tato projekce informuje jak o pozici rezonujících jader, která je úměrná velikosti jejich Larmorovy frekvence, tak o množství vybuzených jader v daném sloupci, které odpovídá velikosti spektrální čáry. Projekce se tvoří z paprskových integrálů. Projekcí je sejmuto více v různých směrech tomoroviny xy a nakonec pokryjí celou tuto tomorovinu. [2]

Výsledkem této zobrazovací metody může tedy být tomografický obraz a jeho zobrazovaným parametrem obvykle bývá hustota protonových jader, relaxační doba T_1 , relaxační doba T_2 nebo průtok protonů. Jako hustota protonových jader bývá často zobrazována hustota vodíkových jader. Ty jsou totiž součástí vody a voda je v lidském těle obsažena ve velkém množství. [2]

1.1.2 Relaxační časy

Průměrné magnetické momenty spinů atomových jader jsou v základním magnetickém poli B_0 tomografu zarovnána ve směru osy z . Jádra obsazují různé energetické hladiny a to se navenek projeví vektorem magnetizace M . Ve stavu termodynamické rovnováhy je vektor magnetizace M shodný s vektorem magnetizace M_z v podélné ose z a vektor magnetizace M_{xy} v transverzální rovině xy je roven nule. V momentě příjmu budícího pulzu se situace změní, vektor magnetizace je vychýlen a postupně se vrací do termodynamické rovnováhy. Jako čas T_1 relaxace je označována doba návratu vektoru magnetizace M_z do 63% své původní velikosti v ose z po vybuzení radiofrekvenčním pulzem. Čas T_1 relaxace závisí na velikosti vybuzené molekuly, na typu vazby mezi atomy, na teplotě, koncentraci jader a viskozitě látky. Jako čas T_2 relaxace je označována doba, než vektor magnetizace M_{xy} poklesne na 37% původní velikosti příčné magnetizace při vybuzení radiofrekvenčním pulzem. T_2 relaxace je spojena se ztrátou fázové koherence vektorů magnetizace jednotlivých atomů. T_2 relaxace předpokládá dokonalou homogenitu magnetického pole B_0 . Jelikož je ale téměř nemožné dokonalé homogenity tohoto pole dosáhnout, pole B_0 obsahuje malé nehomogenity, zavádí se označení T_2^* relaxace. Jde o efektivní relaxační dobu. T_2^* je kratší, než T_2 , ale uvažuje i nehomogenity magnetického pole B_0 . [2]

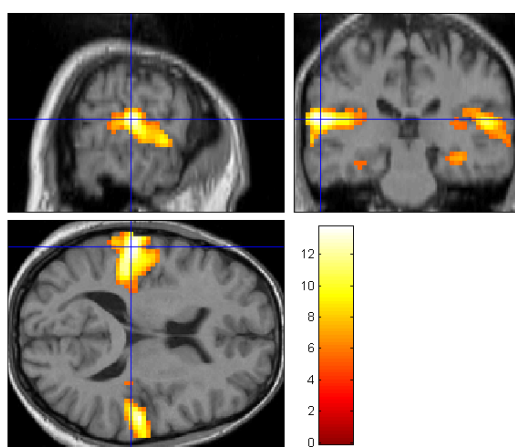
1.1.3 Pulzní sekvence

Pro získání tomografického obrazu potřebujeme získat informaci z každého bodu scény, kterou chceme zobrazit. Toho dosáhneme pomocí pulzních sekvencí. Pulzní sekvence jsou periodicky se opakující pulzy, tvořené radiofrekvenčními impulzy a změnami gradientních polí. Podle skladby pulzu pak lze získat signály, váhované takovým parametrem, který chceme zobrazit. Existuje velké množství pulzních sekvencí, které jsou voleny podle toho, co má být pomocí MR tomografu zobrazeno. Jedněmi z parametrů pulzních sekvencí jsou repetiční doba TR a časový interval zpoždění echa TE. Repetiční doba TR určuje čas, za který se pulzní sekvence opakuje. Časový interval zpoždění echa označuje dobu, za kterou je od budícího radiofrekvenčního impulzu snímán FID/echo signál. [2]

Pulzní sekvence GE EPI (gradient echo echoplanar imaging) využívá radiofrekvenčního pulzu, který vychýlí vektor magnetizace M o 90° . Pro velmi rychlou akvizici je možné použít i radiofrekvenční pulz, který způsobí vychýlení vektoru magnetizace M o méně než 90° . Výsledkem je $T2^*$ váhovaný obraz [2]. Tyto sekvence jsou velmi často využívány v neurozobrazování [3].

1.2 Funkční magnetická rezonance

Metoda funkční magnetické rezonance (fMRI) patří mezi metody MRI zobrazování. Pro potřeby neurozobrazování je užitečné definovat následující pojmy sken a session. Sken je jeden nasnímaný objem. Pod pojmem session se rozumí soubor všech skenů, sejmutých během jednoho experimentu. Na rozdíl od přesných strukturálních skenů, u kterých jde o získání anatomického obrazu s vyšším prostorovým rozlišením, mají funkční skeny pořízené pomocí fMRI obvykle mnohem nižší rozlišení, naproti tomu jsou pořizovány relativně rychle. Doba pořízení jednoho funkčního skenu je obvykle 1,5 až 3 sekundy. Metoda fMRI je schopna díky rychlosti pořizování skenů zachytit nejen funkci biologického systému, ale umožňuje i zachycovat vývoj tohoto signálu v čase a to tak, že jsme schopni pomocí metod, ukázaných v následujících kapitolách, vyvozovat závěry o šíření informací mezi neuronálními populacemi v mozku. [1]



Obrázek 1. Ukázka zobrazení fMRI dat na podkladu strukturálního snímku [3]

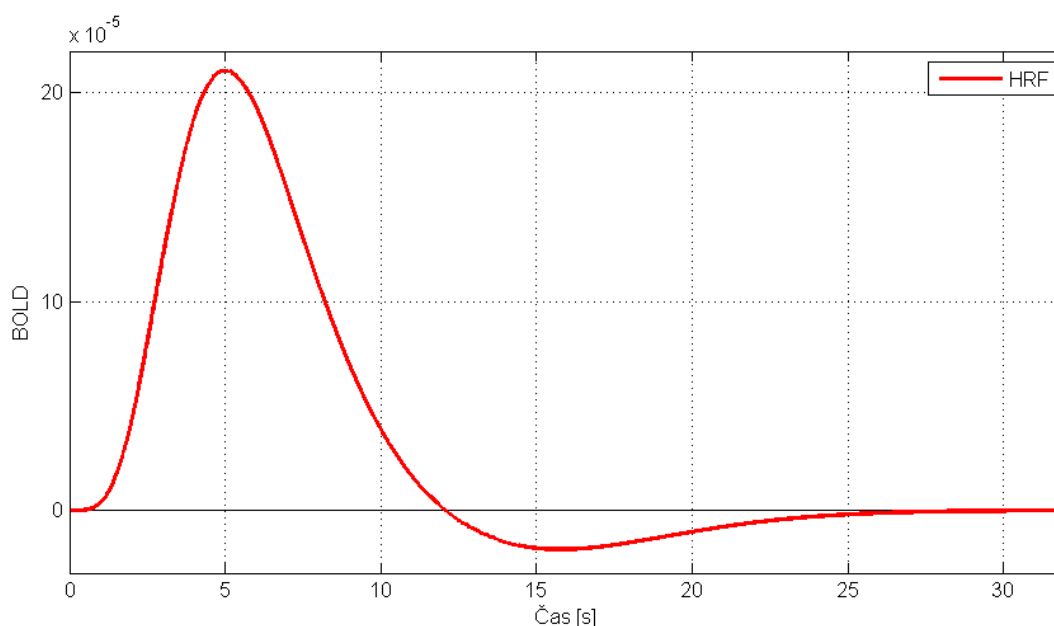
1.2.1 BOLD signál

Zkratka pochází z anglického „blood oxygenation level dependence“ a představuje míru okysličení krve. Míra okysličení krve je stanovena ze změny poměru deoxyhemoglobinu a oxyhemoglobinu [4]. Význam BOLD signálu vychází z následujících fyziologických souvislostí. Metoda funkční magnetické rezonance je neurovizuální metodou, která se snaží o zobrazení nervové aktivity jednotlivých částí mozku. V případě aktivace neuronů, například v souvislosti s prováděným experimentem, se projeví jejich aktivita v dané oblasti zvýšeným metabolismem. V důsledku zvýšeného metabolismu se sníží množství oxygenované, tedy okysličené, krve a zvýší množství deoxygenované, tedy odkysličené, krve. Tuto nerovnováhu zachytí receptory v cévách a pomocí regulačních mechanismů zvýší přívod oxygenované krve do oblasti. Míra okysličení krve tak přímo souvisí s nervovou aktivitou mozku. Zatímco počáteční úbytek oxyhemoglobinu je velmi malý a na běžných tomografech (1,5T) prakticky neregistrovatelný, při následné reakci hemodynamického systému vznikne v aktivované oblasti výrazný přebytek okysličené krve a tuto změnu již je možné registrovat na běžných MR tomografech. Kyslík v těle je přenášen pomocí vazby na bílkovinu hemoglobin, tím vzniká oxyhemoglobin. Hemoglobin, který odevzdal kyslík je označován jako deoxyhemoglobin a vyskytuje se obvykle v odkysličené krvi. [1]

Fyzikální magnetickou vlastností oxyhemoglobinu je to, že je diamagnetický, naproti tomu deoxyhemoglobin je paramagnetický. Tyto vlastnosti mají vliv na $T2^*$ vážené obrazy. Paramagnetický deoxyhemoglobin totiž zvyšuje lokální nehomogenity pole a zkracuje tak $T2^*$ čas. Míra okysličení krve je zjišťována pomocí poměru deoxyhemoglobinu a oxyhemoglobinu ve snímání scéně, která je snímána pomocí $T2^*$ vážených snímků, například GE EPI. [1]

1.2.2 Hemodynamická odezva

Odezvou na aktivaci neuronů v daném místě je tzv. hemodynamická odezva (HRF).



Obrázek 2. Modelový průběh hemodynamické odezvy

Zkratka HRF vychází z anglického „hemodynamic response function“ a představuje hemodynamickou odezvu nervové populace na jednotkový impulz, například na akustický podnět. Tato odezva je v podstatě časovým průběhem BOLD signálu, který představuje poměr deoxyhemoglobinu a oxyhemoglobinu v daném místě mozku. Nejčastěji používaný modelový průběh HRF se nazývá kanonická HRF, která je tvořena pomocí dvou gama funkcí. Kanonická HRF aproximuje empiricky zjištěný průběh HRF. Reálné HRF se však liší podle místa v mozku, subjektu a svou roli hraje i věk subjektu. [1], [5]

1.2.3 Předzpracování fMRI dat

Předtím, než jsou fMRI data použita pro statistickou analýzu, je potřeba je předzpracovat. Nejdříve se provádí korekce pohybu, jednotlivé skeny se tedy zarovnají pomocí translace a rotace k prvnímu skenu v sérii. Pak se volitelně provede korekce časů snímání jednotlivých řezů časovou interpolací signálu na referenční okamžiky. Tato korekce se provádí kvůli tomu, že statistické metody v dalších krocích analýzy předpokládají stejné akviziční časy signálu ve všech voxelech [6]. Následuje další volitelná operace, registrace dat k referenčnímu anatomickému snímku. Pomocí ní se nalezne převodní transformační matice, kterou lze použít pro zarovnání funkčních snímků k referenčnímu anatomickému snímku. Po té se data prostorově normalizují, například do MNI prostoru (podle instituce, která ho zavedla - Montreal Neurological Institute). MNI prostor byl vytvořen z dat několika stovek různých lidí a představuje reprezentativní šablonu mozku. Úprava se provádí pomocí transformační matice, která je vytvořena přímo MR tomografem. Smyslem této úpravy je umožnit objektivní porovnání dat ve společném prostoru, protože každý mozek jednotlivce se tvarem a velikostí odlišuje. Tato úprava je u klinických účelů analýzy, je ale nutná v případech, kdy bude předzpracování dat následováno skupinovou analýzou dat. Dalším obvyklým krokem je prostorové vyhlazení dat Gaussovým jádrem, které se provádí za účelem zvýšení poměru signálu k šumu a za účelem normalizace rozložení dat [7]. Tyto kroky předzpracování lze provést v softwaru SMP8, který je toolboxem k programu MATLAB. [3]

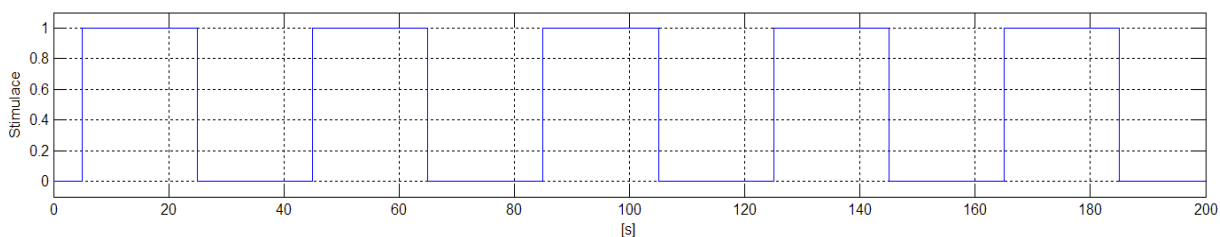
1.3 Využití fMRI v neurovědách

1.3.1 Běžné typy fMRI experimentů

1.3.1.1 Blokový experiment

Blokové experimenty obsahují sérii stimulů, kdy každý stimul je prezentován během časového úseku neboli bloku. U jednoho bloku trvá stimulace obvykle 10 sekund až jednu minutu. Tento typ experimentu vykazuje poměrně velkou statistickou výkonnost. Jako jednu stimulační podmínku si můžeme představit například promítnutí známé tváře a jako druhou podmínku promítnutí obrázku bílého šumu. Stimulační podmínka představuje tedy druh podnětu. Tento typ experimentu představuje jednoduchý způsob, jak ověřit přítomnost efektu zkoumané stimulační podmínky v datech. Využívá rozdílu mezi úseky BOLD signálu, kde je stimulační podmínka

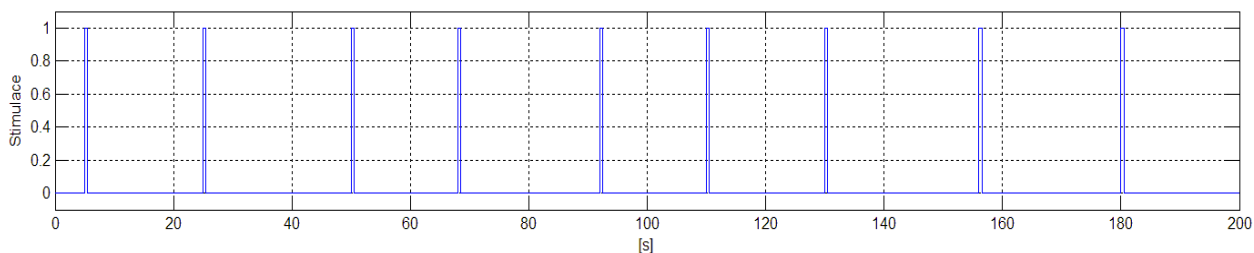
přítomna, a mezi úseky, kde podmínka přítomna není. Blokový experiment je sice robustní, ale nelze jej využít ke všem typům experimentů, například při zjišťování reakcí na vzácné podněty je nutno použít jiný typ experimentu. [1]



Obrázek 3: Příklad stimulačního vektoru pro blokový typ experimentu

1.3.1.2 „Event-related“ experiment

Při „event-related“ experimentu jsou subjektu stimulační podmínky prezentovány obvykle náhodně a nejsou organizovány do bloků. U tohoto typu experimentu je pozornost zaměřena na jednotlivé a časově oddělené události. Jedna stimulační podmínka je prezentována pouze několik vteřin, je tedy kratší, než u blokových experimentů. Tento typ experimentu nemá tak velkou statistickou výkonnost, vyžaduje složitější zpracování a déle trvající měření, můžeme ale u něj změřit tvar hemodynamické odezvy HRF [1]. Tvar HRF se získá průměrováním BOLD signálu po prezentování stimulu, protože odezva BOLD signálu na jednotlivý stimul je mnohem slabší, než na blokový stimul. Aby se HRF nekryla s odezvami na jiné stimuly, měly by jednotlivé stimuly být od sebe vzdáleny alespoň 20 sekund. Tato podmínka a fakt, že je potřeba kvůli průměrování stimulus opakovat, vede k tomu, že „event-related“ experiment je časově náročný. Často se u něj tedy provádí optimalizace a to nejen ve smyslu statistického užitku dat, ale také kvůli udržení pozornosti subjektu. [1]



Obrázek 4: Ukázka stimulačního vektoru "event-related" experimentu

1.3.1.3 Smíšený typ experimentu

Smíšený typ experimentu („mixed design“) je kombinací předchozích dvou přístupů. Stimuly jsou v experimentu seřazeny do bloků, ale v jednotlivých blocích se diskretně promítají různé druhy stimulů. Tento typ experimentu je velmi užitečný v případech, kdy je potřeba vyhodnocovat typy stimulů, které se v čase značně odlišují. Například vyhodnocování pozornosti jako dlouhodobější stimulační podmínky a reakce na vzácný podnět jako krátkodobější stimulační podmínky. [1]

1.3.2 Statistická analýza fMRI dat na úrovni jednotlivých subjektů

Na předzpracovaných datech můžeme provádět statistickou analýzu na úrovni jednotlivých subjektů. Při této analýze se vychází z obecného lineárního modelu (GLM). Tento model je dán následující rovnicí. [1]

$$Y = X * \beta + \varepsilon \quad (1.1)$$

kde Y představuje matici naměřeného BOLD signálu, X je navržená modelová matice, β jsou parametry modelu, které je potřeba odhadnout a ε obsahuje rezidua nevysvětlené modelem [1]. Modelová matice X je matice, která obsahuje regresory, jejichž přítomnost v BOLD signálu má být statisticky vyčíslena. Při statistické analýze prvního stupně, tedy na úrovni jednotlivců, pro zvolená fMRI data specifikujeme GLM modelovou matici. Následně odhadneme GLM parametry a volbou vektoru kontrastních vah vybereme, jakou informaci budeme chtít ve statistické parametrické mapě zobrazit. Vektor kontrastních vah slouží k volbě lineární kombinace regresorů, kterou chceme zobrazit. Standardním výstupem statistiky prvního řádu v programu SPM8 jsou beta soubory, obsahující mapu parametrů β , spmT soubory, obsahující mapu statistických t-hodnot, con soubory a ResMS soubory. t – hodnoty spmT souborů jsou přepočítány z parametrů β obsažených v con souborech a z ResMS souborů. To je provedeno podle následujícího vztahu. [8]

$$T \approx \frac{c^T \beta}{\sigma} \quad (1.2)$$

V tomto vztahu T představuje t – hodnoty, c^T je transponovaný vektor kontrastních vah a σ je rozptyl residuí ε . Tento vztah tak mimo jiné odráží poměr signálu a šumu. Con soubory obsahují mapu kontrastu sledovaných parametrů, jde tedy o lineární kombinaci beta souborů. ResMS soubory obsahují mapu průměrného součtu čtverců reziduí, což je v podstatě rozptyl nevysvětlených reziduí ε . [3]

1.3.3 Statistická analýza fMRI dat na úrovni skupin subjektů

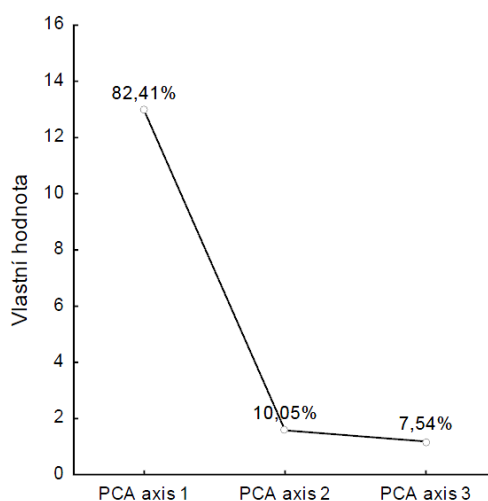
Statistická analýza na úrovni skupin subjektů, označovaná také jako skupinová analýza nebo také analýza druhého stupně, se provádí na datech, vycházejících ze statistické analýzy na úrovni jednotlivců. Lze provádět skupinovou analýzu typu „fixed effect“, kdy se výsledky vztahují pouze na skupinu lidí, která byla do této analýzy zahrnuta, nebo analýzu typu „random effect“, jejíž výsledky lze zobecňovat na celou populaci [1]. Pro oba typy skupinové analýzy je důležité, aby v každém voxelu, který nás v rámci analýzy zajímá, byla obsažena informace od každého subjektu [9].

2 Použité matematické metody

2.1 Analýza hlavních komponent

Analýza hlavních komponent (PCA) je statistická vícerozměrná metoda, která byla vytvořena za účelem redukce dimenzionality dat, tedy pro zjednodušení původního systému proměnných a pro zjištění struktury závislostí mezi proměnnými. Přesně k tomuto účelu je tato metoda využita i při zpracování fMRI dat před analýzou pomocí ICA. PCA při analýze hledá skryté proměnné, které se označují jako hlavní komponenty, a které vysvětlují maximum celkového rozptylu analyzovaných proměnných, nebo maximálně reprodukují celkovou kovarianční či korelační matici analyzovaných proměnných. Hlavní komponenty jsou lineární kombinací analyzovaných proměnných a jsou vzájemně nekorelované neboli statisticky ortogonální. Výstup PCA analýzy pro účely ICA na fMRI datech je tedy takový, že je nalezeno několik hlavních komponent, vysvětlujících většinu variability v datech. Vystupující hlavní komponenty jsou totiž seřazeny dle vlastních hodnot komponent, které vyjadřují míru variability, vysvětlené danou komponentou. Významných hlavních komponent je výrazně méně, než je počet analyzovaných proměnných a tyto hlavní komponenty pak vstoupí do ICA analýzy. [10]

PCA při analýze stanovuje vlastní hodnoty (eigenvalues) a vlastní vektory (eigenvectors) kovarianční, či korelační matice analyzovaných proměnných. Tato kovarianční, či korelační matice, vstupující do PCA analýzy, je symetrická. Vlastní hodnoty představují míru variability, vysvětlené příslušnou komponentou. Vlastní vektory jsou hlavními komponentami. Prvky vlastních vektorů představují váhy analyzovaných proměnných a určují pozici objektů v novém souřadnicovém systému, tvořeném hlavními komponentami. [10]



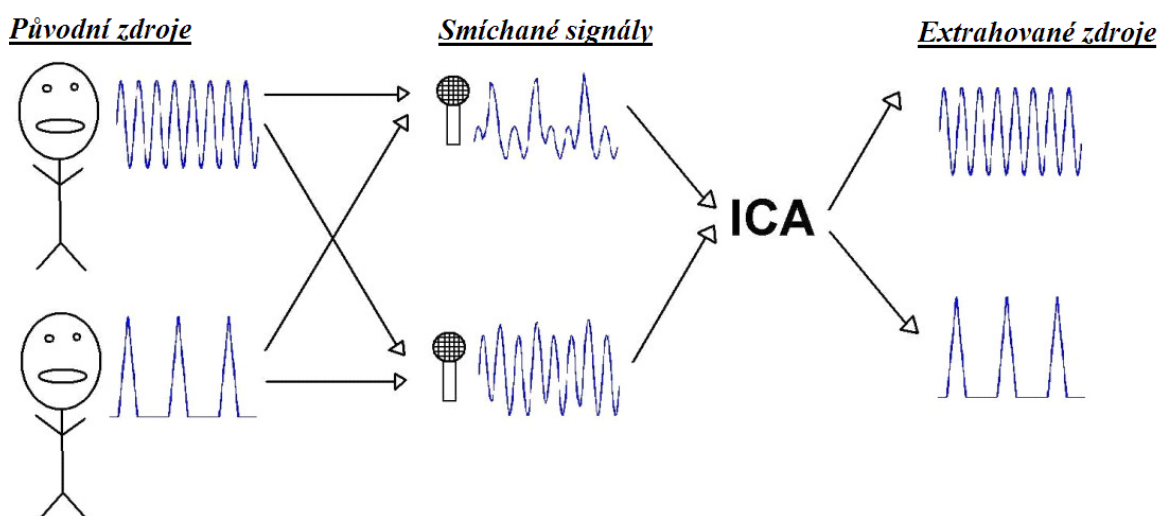
Obrázek 5: Scree plot - ukázka jednoho z výstupů PCA. Hodnoty udávají, kolik variability je obsaženo v prvních třech hlavních komponentách [10]

Význam komponent je následující. První vytvořená hlavní komponenta vysvětluje největší část rozptylu analyzovaných dat a má směr největší variability mezi objekty. Následně se vytvoří druhá hlavní komponenta, která vysvětluje největší část zbylého rozptylu analyzovaných dat a je

statisticky ortogonální k první komponentě. Poté se počítají další hlavní komponenty. Vlastností hlavních komponent je to, že jsou ortogonální a tedy nekorelované. Ve skriptech [10] je metoda PCA podrobněji popsána, jsou zde uvedeny i vzorce. [10]

2.2 Analýza nezávislých komponent

Analýza nezávislých komponent (ICA) je metoda, která slouží k oddělení komponent, jež jsou zdrojem signálu. Zatímco analýza hlavních komponent (PCA) využívá principu nekorelovanosti a normality rozložení dat, ICA odděluje komponenty na základě statistické nezávislosti. Princip ICA je naznačen na následujícím obrázku, kde je znázorněno smíchání signálů ze dvou zdrojů a následná extrakce signálu každého zdroje pomocí metody ICA. [11]



Obrázek 6. Princip ICA [7]

2.2.1 Předpoklady pro analýzu nezávislých komponent

Předpokládejme náhodně pozorovaný vektor $X = [X_1, X_2, \dots, X_m]^T$, jehož m prvků představuje směsice m nezávislých prvků náhodného vektoru $S = [S_1, S_2, \dots, S_m]^T$. Mezi nimi existuje vztah [11]

$$X = AS \quad (2.1)$$

kde A představuje směšovací matici o rozměrech $m \times m$. Hodnota X_j je zastoupena proměnnou x_j , kde $j = 1, 2, \dots, m$. Cílem ICA je nalézt rozdělovací matici W , která je inverzní k matici A a která bude dle vztahu [11]

$$Y = WX \cong S \quad (2.2)$$

sloužit k výpočtu vektoru Y jako nejlepší možné aproximace vektoru S . Ke správnému použití ICA je třeba dodržet následující předpoklady. Zprvce se předpokládá statistická nezávislost mezi zdroji výsledného signálu. Zadruhé, směšovací matice A v základní variantě algoritmu ICA musí být čtvercová a regulární, má tedy lineárně nezávislé řádky a nenulový determinant. To znamená, že počet směsic signálu musí být stejný, jako počet zdrojů a že směsice jsou vzájemně lineárně

nezávislé. Existují však i varianty algoritmu ICA, kdy matice A nemusí být čtvercová. Ztřetí se předpokládá, že jediným zdrojem stochasticity v modelu sledovaného procesu je zdrojový vektor S . To znamená, že není žádný vnější zdroj šumu, model tedy musí být bez šumu. Dále je předpokládáno, že data jsou centrována, tedy že jejich průměr je nula. Posledním předpokladem je to, že kromě nejvýše jednoho zdroje, žádný další zdroj signálu nemá Gaussovo rozložení pravděpodobnostní funkce hustoty. [11]

Statistická nezávislost může být definována následovně. Uvažujme x_1, x_2, \dots, x_m jako náhodné proměnné s funkcí hustoty pravděpodobnosti $f(x_1, x_2, \dots, x_m)$. Proměnné x_i jsou vzájemně nezávislé, pokud je celková funkce hustoty pravděpodobnosti rovna součinu funkcí hustoty pravděpodobnosti jednotlivých proměnných. [11]

$$f(x_1, x_2, \dots, x_m) = f_1(x_1) \cdot f_2(x_2) \dots f_m(x_m) \quad (2.3)$$

Existují dva základní přístupy ke stanovení míry nezávislosti, na kterých jsou založeny ICA algoritmy. Jedním je minimalizace vzájemné informace, druhý maximalizuje odlišnost od Gaussova rozložení. [11]

2.2.2 Minimalizace vzájemné informace

Vzájemná informace $I(X; Y)$ dvou náhodných proměnných X a Y je definována vztahem [11]

$$I(X, Y) = H(X) - H(X|Y) \quad (2.4)$$

kde $H(X)$ je entropie proměnné X a $H(X|Y)$ je střední podmíněná entropie, tedy střední entropie proměnné X , podmíněné proměnnou Y . Entropie představuje míru neurčitosti systému. Nízká entropie znamená, že máme o daném systému hodně informací. Normální rozložení, označované také jako Gaussovo rozložení, popsané směrodatnou odchylkou a střední hodnotou, lze považovat za pravděpodobnostní rozdělení s vysokou entropií. Podmíněná entropie je dána vztahem [11]

$$H(X|Y) = H(X, Y) - H(Y) \quad (2.5)$$

kde $H(X, Y)$ je sdružená entropie náhodných proměnných X a Y a $H(Y)$ je entropie náhodné proměnné Y . Entropie náhodných proměnných X a Y a jejich sdružená entropie $H(X, Y)$ jsou definovány v následujících vztazích [11]

$$H(X) = - \sum_x P(x) \log P(x) \quad (2.6)$$

$$H(Y) = - \sum_y P(y) \log P(y) \quad (2.7)$$

$$H(X, Y) = - \sum_{x,y} P(x, y) \log P(x, y) \quad (2.8)$$

Zde $P(x)$ představuje pravděpodobnost, že náhodná proměnná X je ve stavu x . Vzájemnou informaci tedy můžeme také chápat jako střední snížení neurčitosti připadající náhodné proměnné X po pozorování náhodné proměnné Y . Pokud tedy uvažujeme algoritmus, který se snaží o minimalizaci vzájemné informace, hledá tím komponenty, které jsou maximálně nezávislé. Pod pojmem komponenty si můžeme představit skryté zdrojové proměnné. Algoritmus InfoMax, jehož

úkolem je spočítat rozdělovací matici \mathbf{W} , vychází ze vztahu (4.4). Hlavní kroky algoritmu jsou následující [11]:

1. Inicializuje se matice $\mathbf{W}(0)$, například náhodně
2. Vypočítá se následující matice $\mathbf{W}(t+1)$ podle vztahu

$$\mathbf{W}(t+1) = \mathbf{W}(t) + \eta(t)(\mathbf{I} - f(\mathbf{Y})\mathbf{Y}^T)\mathbf{W}(t) \quad (2.9)$$

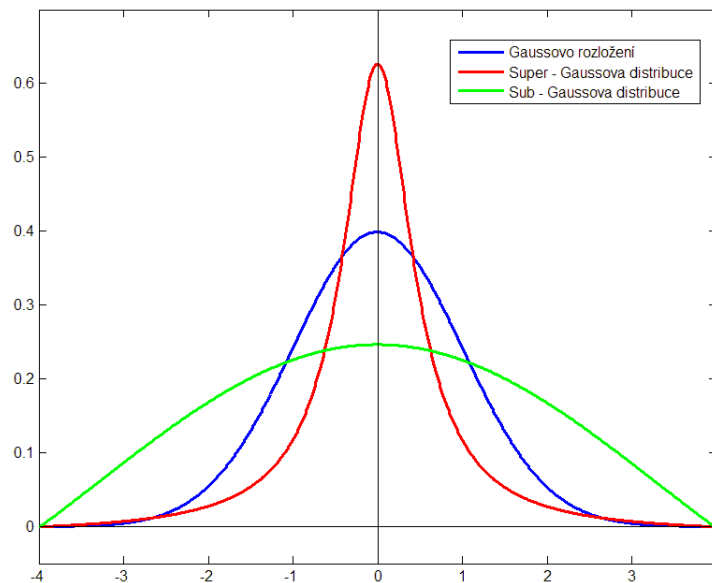
3. Pokud není splněno stop-kritérium, navrátí se ke kroku 2

Ve vztahu (2.9) t představuje aktuální aproximační krok, $\eta(t)$ představuje obecnou funkci, která určuje míru upřesňování rozdělovací matice v jednom kroku, je to obvykle konstanta nebo exponenciální funkce. Dále $f(\mathbf{Y})$ je nelineární funkce, obvykle vybraná podle typu distribuce a to buď super – Gaussovo, nebo sub-Gaussovo (Obrázek 1), \mathbf{I} je jednotková matice o rozměrech m krát m a T představuje operátor transpozice. V případě super-Gaussovy distribuce, tedy distribuce s ostřejším vrcholem, je $f(\mathbf{Y})$ obvykle zvoleno jako [11]

$$f(\mathbf{Y}) = \text{Tanh}(\mathbf{Y}) \quad (2.10)$$

a v případě sub - Gaussovy distribuce, tedy distribuce se zaoblenějším vrcholem, je $f(\mathbf{Y})$ jako [11]

$$f(\mathbf{Y}) = \mathbf{Y} - \text{Tanh}(\mathbf{Y}) \quad (2.11)$$



Obrázek 7. Gaussova, Super - Gaussova a Sub - Gaussova distribuce

2.2.3 Maximalizace odlišnosti od Gaussova rozložení

Maximalizace odlišnosti od Gaussova rozložení je druhým přístupem, jak lze zjišťovat nezávislost komponent, tvořících lineární kombinaci naměřeného signálu. Předpokládáme-li, že žádná z komponent nemá normální rozložení, nejvíce nezávislé komponenty můžeme získat tak, že se budeme snažit, aby se co nejvíce lišily od normálního rozložení. K tomu lze využít negentropii. Negentropie je míra odlišnosti od normálního rozložení a je definována vztahem [11]

$$N(\mathbf{X}) = H(\mathbf{X}_{\text{Gaussian}}) - H(\mathbf{X}) \quad (2.12)$$

kde \mathbf{X} je náhodný vektor o kterém víme, že nemá Gaussovo rozložení. $H(\mathbf{X})$ je entropie (2.6) a $H(\mathbf{X}_{\text{Gaussian}})$ je entropie Gaussova náhodného vektoru, jehož kovarianční matice je rovna kovarianční matici vektoru \mathbf{X} . Pro danou kovarianční matici je rozložení s nejvyšší entropií Gaussovo rozložení. Negentropie tedy přímo odpovídá míře odlišnosti od Gaussova rozložení. Pro přímý výpočet negentropie je vztah (2.12) příliš složitý, používají se proto různé aproximace. Například následující vztah [11]

$$N(V) = E(\phi(V)) - E(\phi(U))^2 \quad (2.13)$$

kde V je standardizovaná náhodná proměnná s rozložením odlišným od Gaussova rozložení, tedy s průměrem v nule a směrodatnou odchylkou rovnou jedné, U je standardizovaná náhodná proměnná s Gaussovým rozložením a ϕ je nekvadratická funkce, obvykle se používá hyperbolický tangens (*Tanh*). E představuje operátor střední hodnoty. Po úpravách dostaneme algoritmus, označovaný jako FastICA. Ten má následující kroky [11].

1. Inicializuje se \mathbf{w}_i , například náhodně
2. Stanoví se \mathbf{w}_i^+ v následujícím kroku podle vztahu

$$\mathbf{w}_i^+ = E(\phi'(\mathbf{w}_i^T \mathbf{X})) \mathbf{w}_i - E(x\phi(\mathbf{w}_i^T \mathbf{X})) \quad (2.14)$$

3. \mathbf{w}_i se určí podle

$$\mathbf{w}_i = \frac{\mathbf{w}_i^+}{\|\mathbf{w}_i^+\|} \quad (2.15)$$

4. Pro $i=1$ se pokračuje krokem 7, jinak se pokračuje krokem 5.
5. Určí se \mathbf{w}_i^+ podle vztahu

$$\mathbf{w}_i^+ = \mathbf{w}_i - \sum_{j=1}^{i-1} \mathbf{w}_i^T \mathbf{w}_j \mathbf{w}_j \quad (2.16)$$

6. \mathbf{w}_i se určí podle

$$\mathbf{w}_i = \frac{\mathbf{w}_i^+}{\|\mathbf{w}_i^+\|} \quad (2.17)$$

7. Pokud algoritmus nekonverguje, pokračuje se bodem 2. Jinak se algoritmus vrátí do bodu 1 s tím, že i je nyní o jednu vyšší. Toto pokračuje do doby, než jsou extrahovány všechny komponenty.

V tomto algoritmu \mathbf{w}_i je sloupcový vektor rozdělovací matice \mathbf{W} , \mathbf{w}_i^+ je pomocná proměnná, použitá k výpočtu \mathbf{w}_i a představuje nový \mathbf{w}_i před normalizací, ϕ' je derivace ϕ a E je operátor střední hodnoty, zde průměr. Jakmile \mathbf{w}_i konverguje, vytvoří se následující sloupec $\mathbf{w}_{(i+1)}$, představující novou komponentu. Sloupec vznikne podle vztahů 4.16 a 4.17 tak, aby byl vůči předchozím sloupcům ortogonální [11]. $\|\mathbf{w}_i^+\|$ označuje zvolenou normu, například eukleidovskou vzdálenost.

2.2.4 Předzpracování dat pro ICA

2.2.4.1 Centrování dat

Než je provedena samotná ICA, je potřeba data předzpracovat. Předpokládejme, že chceme ICA provést na vektoru x . Prvním důležitým krokem při předzpracování dat je centrování. Znamená to, že od x odečteme vektor průměru m . [12]

2.2.4.2 Bělení dat

Dalším krokem je bělení dat, které se provádí za účelem získání vektoru s nekorelovanými složkami. Bělením vektoru x tedy dostaneme vektor \tilde{x} , jehož složky jsou nekorelované a kovarianční matice vektoru \tilde{x} se rovná jednotkové matici I [12].

$$E\{\tilde{x}\tilde{x}^T\} = I \quad (2.18)$$

E představuje střední hodnotu. Jednou z obvyklých metod, používaných k bělení je použití metody dekompozice vlastních hodnot EDV (Eigenvalue Decomposition) kovarianční matice dle následujícího vztahu [12]

$$E\{xx^T\} = EDE^T \quad (2.19)$$

kde E je ortogonální matice vlastních vektorů $E\{xx^T\}$, a D je diagonální matice, která má na diagonále vlastní hodnoty. Bělení lze provést podle vztahu [3]

$$\tilde{x} = ED^{-1/2}E^T x \quad (2.20)$$

Bělením se transformuje směšovací matice A na novou matici \tilde{A} . Ze vztahů 4.1 a 4.20 dostaneme následující vztah [12]

$$\tilde{x} = ED^{-1/2}E^T As = \tilde{A}s \quad (2.21)$$

Z dalšího vztahu vyplývá, že nová směšovací matice \tilde{A} je ortogonální [12]

$$E\{xx^T\} = \tilde{A}E\{ss^T\}\tilde{A}^T = \tilde{A}\tilde{A}^T = I \quad (2.22)$$

Bělení je tedy použito pro snížení počtu parametrů, jež musí být spočítány. Zatímco původní matice A má n^2 parametrů, po bělení je potřeba spočítat novou ortogonální směšovací matici \tilde{A} . Ortogonální matice obsahuje $n(n-1)/2$ stupňů volnosti. Jelikož bělení je mnohem jednodušší procedura než ICA algoritmus, snižuje tento krok významně výpočetní náročnost a zjednodušuje celou analýzu [12].

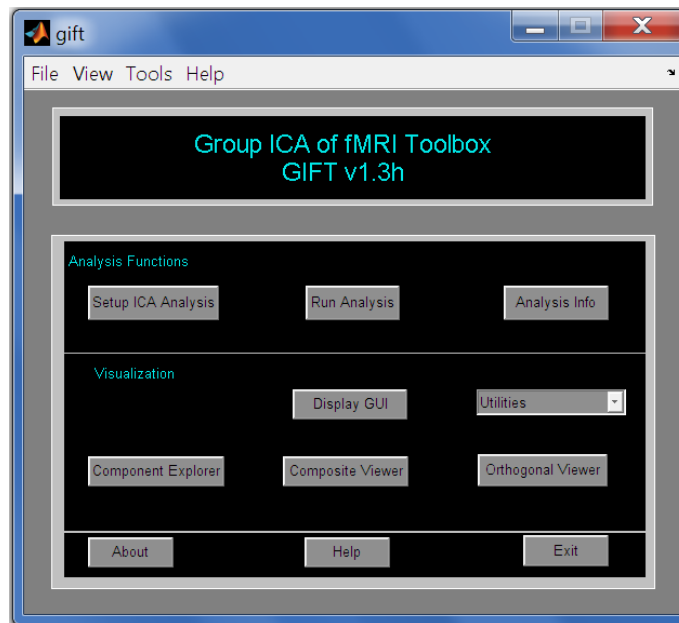
2.2.4.3 Redukce dimenzionality dat

Dále je potřeba snížit množství dat, jež vstoupí do ICA. K tomuto účelu redukce dimenzionality dat se používá metoda analýzy hlavních komponent (PCA – Principal Component Analysis) [13]. Tato metoda rozdělí data na komponenty podle vlastních čísel. Vlastní čísla komponent vyjadřují, jak moc dané komponenty vysvětlují variabilitu v datech. Data, jejichž vlastní hodnoty jsou příliš malé, jsou vyřazena [12]. Redukce dat ve skupinové analýze fMRI dat probíhá tak, že se PCA

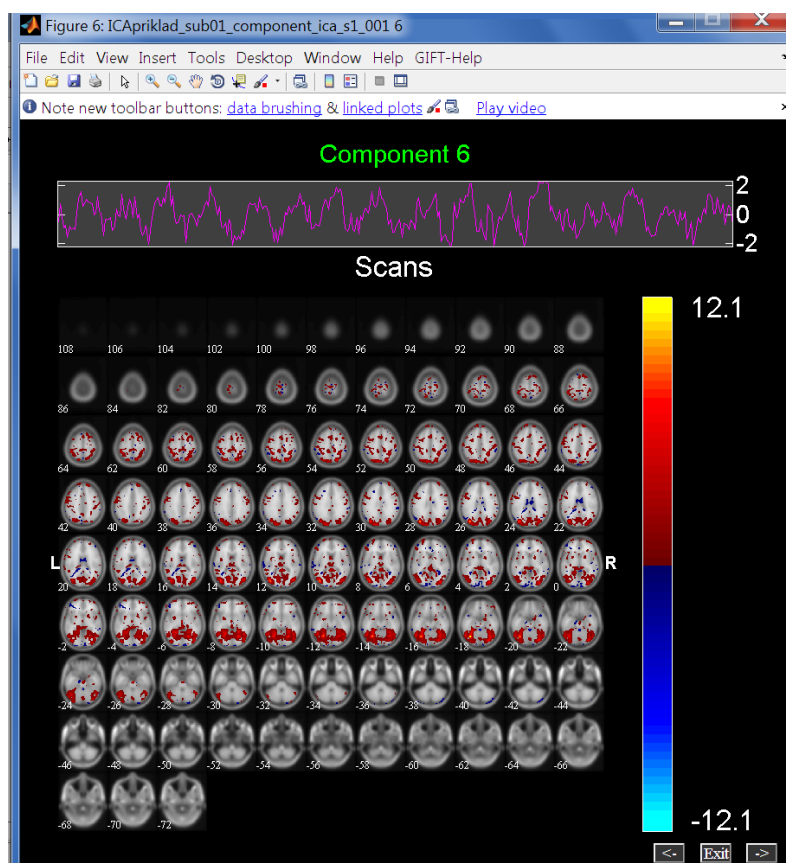
provede nejdříve na fMRI datech každého subjektu. Redukovaná data se následně spojí do skupin a provede se další krok redukce. Počet subjektů, vložených do jedné skupiny se nazývá oddíl (partitions). Počet oddílů je oproti původním vybraným datům čtvrtinový. [13]

2.2.5 Implementace metody ICA v toolboxu GIFT

V této práci je pro ukázkou ICA použit toolbox GIFT (Group ICA of fMRI Toolbox), který využívá programového prostředí MATLAB [13].



Obrázek 8. Základní dialogové okno toolboxu GIFT



Obrázek 9. Prohlížeč komponent v toolboxu GIFT

Na obrázku 8 je základní dialogové okno grafického rozhraní toolboxu GIFT. Tento toolbox poskytuje uživateli rozsáhlé možnosti nastavení a čtrnáct algoritmů výpočtu ICA. Je specializovaný pouze na metodu ICA. Mezi nejpoužívanější se řadí algoritmus Fast ICA a Infomax [13]. Toolbox je velmi intuitivní. Pro samotný algoritmus je potřeba nastavit také počet nezávislých komponent, které mají být nalezeny. Pro odhadnutí tohoto počtu obsahuje toolbox GIFT volbu algoritmu, který odhad provede, ale jeho závěry jsou pouze orientační [13]. Volbou Component Explorer v hlavním dialogovém menu lze spustit prohlížeč nezávislých komponent. Ten je zobrazen na obrázku 9. Každá komponenta představuje jednu hypotetickou propojenou síť v mozku. Řezy na tomto obrázku představují trasverzální řezy mozku. Přes strukturální snímky jsou přeloženy data, kdy úroveň barvy přímo souvisí s uplatněním aktuální komponenty v daném místě mozku na celkovém BOLD signálu. Aktuální komponenta je vyobrazena na obrázku nahoře.

2.3 Grangerovo kauzální modelování

2.3.1 Úvod do Grangerova kauzálního modelování

Grangerovo kauzální modelování je metoda, jež byla roku 1969 vyvinuta C. W. J. Grangerem pro sledování toku informací v ekonomii [14]. Později byla tato metoda upravena pro potřeby neurověd, konkrétně pro sledování šíření informace mezi mozkovými centry. Efektivní konektivita představuje vliv jednoho neuronálního systému na druhý, což tato metoda popisuje pomocí kauzality. Kauzalitou se myslí právě ovlivnění jednoho neuronálního systému druhým, zkoumání směru toku informace, jejich zpoždění a síly vazby mezi neuronálními populacemi.

Grangerovo kauzální modelování můžeme stanovovat v časové nebo spektrální oblasti. Navíc tato metoda není závislá na apriorních předpokladech o oblastech zájmu pro stanovení efektivní konektivity. V následujícím odstavci bude vysvětlen princip výpočtu Grangerova kauzálního modelování v časové oblasti. [15]

2.3.2 Algoritmus Grangerova kauzálního modelování v časové oblasti

Grangerovo kauzální modelování využívá vektorového autoregresivního (VAR) modelu. Pro vysvětlení principu výpočtu Grangerova kauzálního modelování uvažujeme dvě různé oblasti zájmu v mozku, A a B, každou zastoupenou jedním voxelem. Voxel A představuje časovou řadu BOLD signálu, naměřeného v místě A pomocí metody fMRI. Hodnoty voxelu A si můžeme představit jako skalární posloupnost $x(n)$, kde n reprezentuje pořadí vzorku v čase. Analogicky voxel B představuje skalární posloupnost BOLD signálu z místa B a jeho hodnoty představují skalární časovou posloupnost $y(n)$. Každý z těchto voxelů představuje časovou posloupnost hodnot BOLD signálu naměřeného pomocí metody fMRI. Voxely si tedy můžeme představit jako diskretní časové vektory $x(n)$ a $y(n)$, kde n reprezentuje pořadí vzorku v čase. Oba vektory jsou sloupcové. Dále uvažujeme dva VAR modely. [16]

$$x(n) = -\sum_{i=1}^p A_x(i)x(n-i) + u(n) \quad (2.23)$$

$$y(n) = -\sum_{i=1}^p A_y(i)y(n-i) + v(n) \quad (2.24)$$

Zde $x(n)$ je skalární hodnota x v čase n , A_x obsahuje autoregresní koeficienty, p je řád modelu, tedy určuje, kolik předchozích hodnot vektoru bude použito pro predikci hodnoty $x(n)$, i je aktuální zpoždění a u je chybový vektor, který obsahuje rezidua nevysvětlená modelem. Analogicky $y(n)$ je hodnota vektoru y v čase n , A_y obsahuje autoregresních koeficientů, p je řád modelu, i je aktuální zpoždění a v je chybový vektor, který obsahuje rezidua nevysvětlená modelem. [16]

Model (2.23) ukazuje schopnost vysvětlit hodnotu posloupnosti x v čase n pomocí p předchozích hodnot posloupnosti x . Analogicky druhý model (2.24) ukazuje schopnost vysvětlit hodnotu posloupnosti y v čase n pomocí p předchozích hodnot vektoru y . Dále uvažujeme dvouřádkovou matici $q(n)$, která vznikne spojením vektorů x a y a její VAR model [16].

$$q(n) = \begin{bmatrix} x(n) \\ y(n) \end{bmatrix} \quad (2.25)$$

$$q(n) = -\sum_{i=1}^p A_q(i)q(n-i) + w(n) \quad (2.26)$$

Tento VAR model ukazuje schopnost predikovat hodnotu x a y v čase n z kombinace předchozích p hodnot vektorů x a y . A_q je matice odhadnutých autoregresních koeficientů modelu, p je řád modelu a w je matice reziduí, nevysvětlených modelem. Následně jsou spočteny matice Σ_1 , T_1 a Y . Jsou to kovarianční matice spočítané z vektorů reziduí u , v a w . Hodnoty na diagonále výsledných matic představují rozptyly [16].

$$\Sigma_1 = var(u(n)) \quad (2.27)$$

$$T_1 = \text{var}(v(n)) \quad (2.28)$$

$$Y = \text{var}(w(n)) = \begin{bmatrix} \Sigma_2 & C \\ C^T & T_2 \end{bmatrix} \quad (2.29)$$

Uvažujeme-li délku vstupujícího signálu k , pak rozměry matic Σ_1 a T_1 jsou k krát k a rozměr matice Y je $2k$ krát $2k$. Matice Y je složena ze čtyř čtvercových submatic, přičemž pro výpočet Grangerovy kauzality je důležitá submatice Σ_2 , T_2 a submatice C a C^T nejsou využity. Submatice Σ_2 představuje zbytkovou variabilitu reziduí, vzniklých jako rezidua po predikci řady x kombinací hodnot z řad x a y . Obdobně matice T_1 představuje zbytkovou variabilitu reziduí, vzniklých po predikci poslední hodnoty řady y pomocí kombinace předchozích hodnot řad x a y . Následující výpočty Grangerovy kauzality se provádějí logaritmováním podílu determinantů matic. Hodnota determinantu se zvětšuje s variabilitou reziduí v matici a lze ji interpretovat jako celkový rozptyl. [16]

$$F_{x \rightarrow y} = \ln \left(\frac{|T_1|}{|T_2|} \right) \quad (2.30)$$

$$F_{y \rightarrow x} = \ln \left(\frac{|\Sigma_1|}{|\Sigma_2|} \right) \quad (2.31)$$

Výraz $F_{x \rightarrow y}$ představuje ovlivnění řady y řadou x . Znamená to tedy, že pokud se determinanty matic T_1 a T_2 neliší, nedošlo ke zlepšení predikce hodnoty y po přidání informace obsažené v hodnotách řady x . Poměr mezi determinanty je blízký jedné a logaritmus takové hodnoty je blízký nule [2]. Mezi takovými dvěma místy pak není Grangerova kauzalita. Pokud je ovšem reziduální variabilita matice T_2 snížena pomocí přidání informace z řady x pro predikci hodnot řady y , pak je poměr determinantů větší než jedna a výsledný logaritmus se vzdaluje od nuly kladným směrem. V takovém místě pak je stanovena Grangerova kauzalita mezi místem x a y a to ve směru ovlivnění řady y řadou x . Můžeme pak tedy říct, že informace stanovenou mírou putuje z místa x do místa y . V místě x je dříve a proto dokáže vylepšit predikci hodnoty y , kam informace dorazí se zpožděním. Analogicky hodnota $F_{y \rightarrow x}$ představuje ovlivnění řady x řadou y . Tedy jak mnoho přispěje informace, obsažená ve členech řady y k predikci hodnoty x . Pokud nevýrazně, pak se determinanty matic Σ_1 a Σ_2 příliš neliší a jejich poměr je blízký jedné. Logaritmus takové hodnoty je blízký nule a Grangerova kauzalita v tomto případě není stanovena. Pokud řada y přispívá významně ke snížení reziduální variability VAR modelu řady x , pak logaritmus poměru determinantů matic Σ_1 a Σ_2 je vyšší než nula. Metodu lze rozšířit pro stanovení Grangerovy kauzality mezi více než dvěma oblastmi zájmu. Pokud existuje centrum, které ovlivňuje významně naše oblasti zájmu, a my toto centrum do modelu nezahrneme, bude výsledná Grangerova kauzalita falešná a nebude odpovídat realitě. [16]

2.4 Monte Carlo simulace

Simulace představuje vytváření abstraktního modelu reálné situace. Jejím smyslem je porozumět významu změn modelu a vztahů mezi proměnnými v důsledku cílených zásahů. [17]

Monte Carlo simulace (MCS) je simulační nástroj, používaný za účelem rozhodování. MCS využívá opakování ke zkoumání dlouhodobého chování pozorovaného procesu. Jedná se tedy o využití stochastických technik k řešení deterministického problému. [18]

MCS lze využít ve velmi širokém spektru oblastí a to od zpracování obrazů, přes simulace růstu populace, hledání nerostných ložisek až po simulace náhodné difuze neutronů ve štěpném materiálu. U MCS můžeme rozlišovat varianty simulací s opakováním s nahrazením a s opakováním bez nahrazení. Jako simulaci s opakováním s nahrazením si lze pro jednoduchost představit simulaci házení kostkou. Hodnota kostky může padnout vícekrát. Jako simulaci s opakováním bez nahrazení si můžeme představit simulaci tahání karet z balíčku, kdy se vytažená karta do balíčku nevrací. [17]

Pro kvalitní MCS je potřeba splňovat následující podmínky. Generátor pseudonáhodných čísel by měl mít dlouhou periodu, než se začne opakovat. Také by měl produkovat hodnoty, které vyhovují testům náhodnosti. Počet opakování by měl být dostatečný pro zajištění přesnosti výsledků. Měly by být vybírány reprezentativní vzorky. Použitý algoritmus by měl správně modelovat uvažovanou situaci. Simulace jevu by měla odpovídat na otázky studie. [17]

V této práci jsou MCS použity pro generování náhodných vstupů do kauzálních modelů za účelem prozkoumání jejich vlastností v závislosti na stanovených parametrech.

3 Funkční a efektivní konektivita

Konektivita v mozku má několik různých významů, můžeme rozlišovat anatomickou, efektivní a funkční konektivitu. Konektivita má i svou klinickou využitelnost. Například funkční konektivitu lze s užitkem využít jako biomarker pro rozlišování mezi schizofrenními pacienty a zdravými jedinci [19] [20] nebo pro rozlišování mezi pacienty s Alzheimerovou chorobou a zdravými jedinci [21]. Anatomická konektivita se opírá o reálné anatomické spoje mezi mozkovými oblastmi, ale nebere v úvahu žádné informace o reálném toku informací. Anatomická konektivita se stanovuje z DTI (diffusion tensor imaging) MR obrazů. Tato metoda zobrazuje difusní koeficienty v mozku, z nichž lze traktografickými algoritmy vyhodnotit pozice nervových drah [22]. Principy konektivity, funkční a efektivní konektivitou a dynamickým kauzálním modelováním se zabývají následující čtyři podkapitoly.

3.1 Funkční integrace a funkční specializace

V mozku se objevují dva základní principy funkční organizace mozkových oblastí. Těmi jsou funkční integrace a funkční specializace. Funkční integrace představuje součinnost několika oblastí mozku k vykonání určité funkce. Mezi specializovanými oblastmi je funkční integrace zprostředkována konektivitou. Funkční specializace znamená, že kortikální oblast mozku je specializovaná pro různé aspekty percepčního či motorického zpracování informací. Kortikální struktury mozku, podporující jedinou funkci, mohou zahrnovat mnoho specializovaných oblastí, jejichž jednotné spojení je zprostředkováno funkční integrací. Funkční integrace se obvykle zjišťují pomocí korelací aktivit v různých oblastech mozku, nebo pomocí pokusu vysvětlit aktivitu v jedné kortikální oblasti ve vztahu k jiné kortikální oblasti [8].

3.2 Funkční konektivita

Funkční konektivita je definovaná jako časová korelace mezi prostorově vzdálenými neurofyziologickými událostmi. Je prostým tvrzením o pozorovaných korelacích a neposkytuje žádný přímý pohled na to, co tyto korelace způsobuje. Funkční konektivita nebývá vyjádřena jen korelacemi, ale i kovariancemi či jinou statistickou závislostí. Vztah mezi kovariancí a korelací je takový, že kovariance je korelace centrovaných proměnných. Obvykle není středem zájmu funkční konektivita ve všech voxelech sejmutého obrazu, ale důležitější bývají frekvenční nebo časové vzory korelující mozkové aktivity. Ke stanovení míry funkční konektivity lze použít několik principů. Může se jednat o sledování rozptylu kovariancí, stanovování vlastních obrazů dat či stanovování míry vzájemné informace. [23]

Vyjádření funkční konektivity pomocí vzájemné informace lze názorně ukázat v případě, kdy uvažujeme pouze dva voxely. Míra vzájemné informace MI_{pq} mezi místy p a q je dána následujícím vztahem, který je odvozen v práci [23].

$$MI_{pq} = -\frac{\log(1-\rho^2)}{2} \quad (3.1)$$

Zde ρ je korelace mezi BOLD signály voxelů p a q . Míra společné informace MI byla například využita pro měření funkční konektivity mezi hemisférami u schizofrenických pacientů a zdravých jedinců. Mezi těmito skupinami byly zjištěny ve společné informaci MI rozdíly. Metodou funkční konektivity je například metoda analýzy nezávislých komponent, která stanovuje korelace se statisticky nezávislými komponentami v BOLD signálu. Korelace ale může být způsobena například artefakty v signálu. [23]

3.3 Efektivní konektivita

Efektivní konektivita představuje míru vlivu jednoho neuronálního systému na jiný neuronální systém. Ačkoliv funkční a efektivní konektivita může být použita jak v neurozobrazování, tak i v elektrofyziologii, použití v obou oblastech se na praktické úrovni liší [3]. Mezi metody efektivní konektivity patří Grangerovo kauzální modelování a dynamické kauzální modelování. Grangerovo kauzální modelování spadá i mezi metody funkční konektivity. Obě metody budou v této práci rozvinuty podrobněji. Efektivní konektivita je závislá na modelech vlivu jednoho neuronálního systému na druhý. Proto je tedy kvalita závěrů metod efektivní konektivity určena kvalitou použitého modelu [23]. Porovnání některých metod funkční a efektivní konektivity vzhledem k senzitivitě správného detekování konektivity mezi mozkovými sítěmi, konkrétně například společné informace MI a GCM, je obsaženo v práci [24].

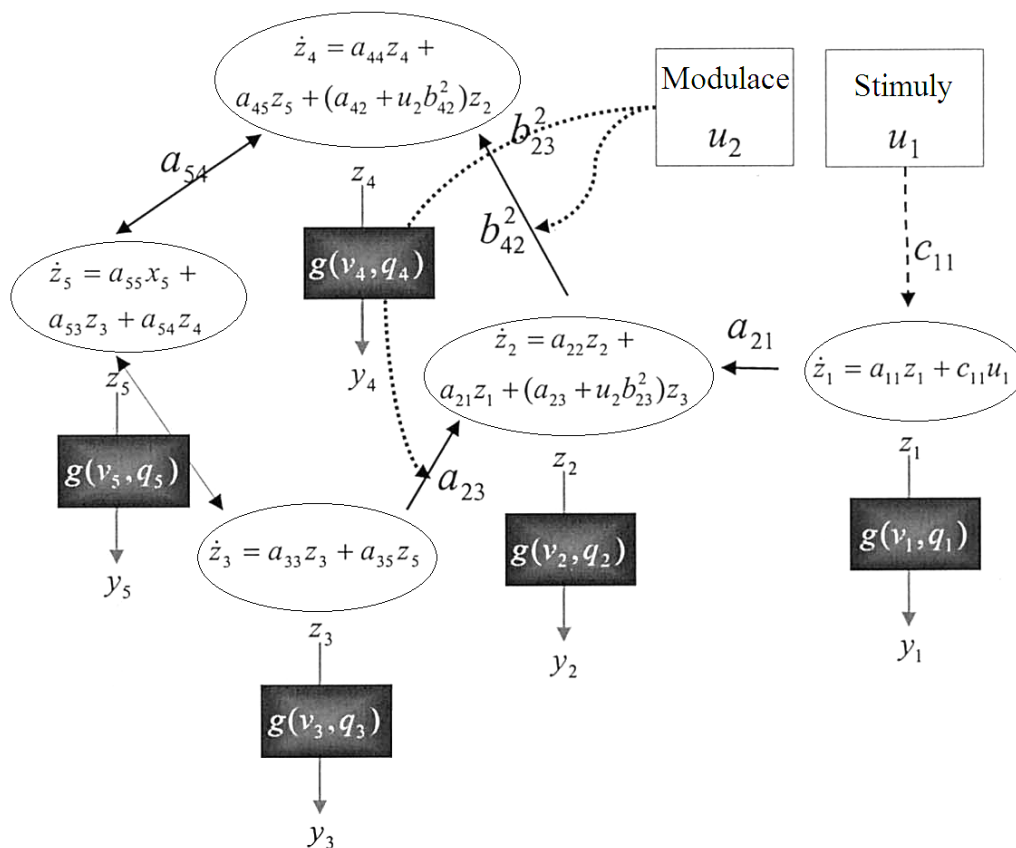
3.4 Dynamické kauzální modelování

3.4.1 Účel metody DCM

Dynamické kauzální modelování (DCM) je používáno pro stanovení efektivní konektivity [25]. DCM modeluje reakce nervového systému na vnější podněty, které jsou zprostředkovány experimentem. Model se snaží odhadnout vazby mezi oblastmi mozku a vyvodit závěry o tom, jak jsou tyto vazby ovlivněny experimentem. Tento model byl vytvořen přímo pro aplikaci v neurovědách. DCM patří mezi metody zjišťování efektivní konektivity. Stejně jako ostatní techniky zjišťování efektivní konektivity i DCM není exploratorní metoda, protože pro analýzu fMRI dat pomocí DCM musíme stanovit poměrně konkrétní hypotézu, která zahrnuje informaci o vstupech, propojeních a oblastech mozku, zahrnutých do analýzy. Základní myšlenkou metody je snaha vypočítat parametry modelu realistického nervového systému tak, aby průběh modelovaného BOLD signálu co nejlépe odpovídal pozorovanému BOLD signálu. Model také zohledňuje nelineární a dynamickou povahu měřené mozkové odpovědi ve formě BOLD signálu [26]. Modelovaný průběh BOLD signálu vzniká převedením modelované nervové dynamiky na hemodynamickou odpověď pomocí dopředného hemodynamického modelu. V závislosti na časových a prostorových vlastnostech použité měřicí techniky jsou definovány odpovídající stavové rovnice a pozorovaný model. Metoda dynamického kauzálního modelování se obvykle používá pro analýzu fMRI dat nebo EEG či MEG dat [3].

3.4.2 Bilineární model DCM

V DCM modelu jsou zahrnuty dvě úrovně modelu - pozorovatelná a skrytá úroveň. Pozorovatelná úroveň modelu představuje oblast sledovaného BOLD signálu. Skrytou úroveň nelze pomocí fMRI přímo pozorovat. Tato skrytá úroveň představuje v systému k propojených mozkových oblastí jednoduchý model nervové dynamiky. V tomto systému je každá systémová jednotka i zastoupena stavovou proměnnou z_i , a dynamika systému je popsána časovým vývojem stavového vektoru nervového systému F . Stavové proměnné nervového systému nesouvisí přímo s žádným neurofyziologickým měřením, jako například s množstvím výbojů neuronů nebo potenciály místních polí, ale představují celkový stav dynamiky nervové populace ve sledovaných oblastech.



Obrázek 10. Schéma bilineárního modelu [26]

Vnější stimuly, vstupující do DCM modelu, jsou popsány pomocí vnějších vstupů u , které vstupují do modelu dvěma odlišnými cestami. Stimuly mohou buď vyvolat odpověď přímým vlivem na určité regiony, nebo mohou měnit sílu vazby mezi regiony. DCM modeluje časový vývoj stavového vektoru nervového systému jako funkci stavů F v daném čase a dále modeluje vstupy u a další parametry, které definují funkční strukturu a funkční interakce mozkových oblastí na neuronální úrovni. Funkce stavů F je definována v následující rovnici [3].

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \\ \dots \\ \dot{z}_k \end{bmatrix} = \dot{z} = \frac{dz}{dt} = F(z, u, \theta^n) \quad (3.2)$$

V této rovnici nervových stavů jsou stavy z a vstupy u časově závislé, zatímco ostatní parametry θ^n jsou na čase nezávislé, n je pouze označení vektoru θ a znamená, že se jedná o neuronální stavy. V DCM má funkce F bilineární formu. V následujícím vztahu je tato forma uvedena [26]:

$$\dot{z} = Az + \sum_{j=1}^m u_j B_j z + Cu \quad (3.3)$$

Parametry bilineární rovnice neuronálních stavů, $\theta^n = \{A, B_1, \dots, B_m, C\}$, mohou být vyjádřeny jako parciální derivace funkce F [26].

$$A = \frac{\partial F}{\partial z} = \frac{\partial \dot{z}}{\partial z} \quad (3.4)$$

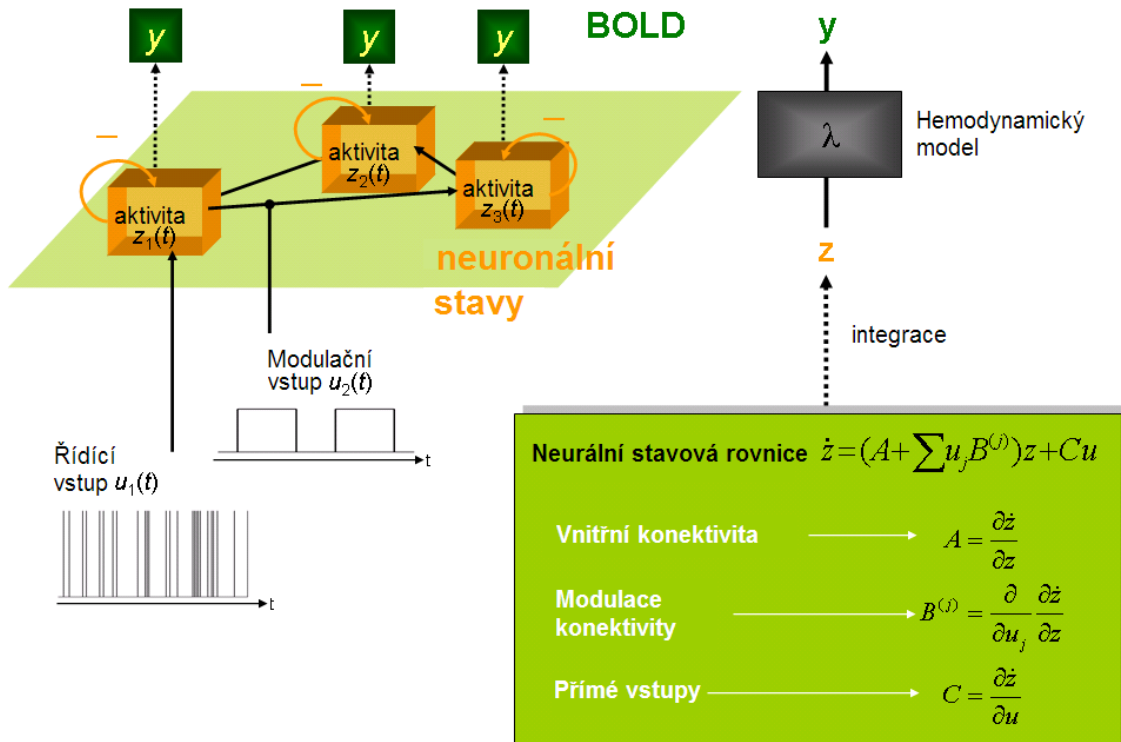
$$B_j = \frac{\partial^2 F}{\partial z \partial u_j} = \frac{\partial}{\partial u_j} \frac{\partial \dot{z}}{\partial z} \quad (3.5)$$

$$C = \frac{\partial F}{\partial u} \quad (3.6)$$

Tyto matice parametrů popisují chování tří kauzálních komponent, které tvoří základ modelované nervové dynamiky. Matice A má rozměr $k \times k$ a představuje efektivní konektivitu mezi mozkovými oblastmi, která je kontextově nezávislá, tedy nezávislá na stimulacích z experimentu, a která je zprostředkovaná anatomickými spoji. Konstanta k představuje počet mozkových oblastí. Matice B_j , pro j od 1 do m , představuje kontextově závislé změny efektivní konektivity, vyvolané j -tým vstupem u_j . Matice C má rozměry $k \times m$ a představuje přímé vstupy do systému, které řídí regionální aktivitu neuronální populace. Matice A , B a C informují o vlivu různých mechanismů na dynamiku modelu. Rozdíl mezi řídicím a modulačním vstupem má následující biologickou interpretaci. Řídicí vstup uplatňuje svůj efekt pomocí přímých synaptických odpovědí v cílové oblasti, modulační vstup mění synaptické odpovědi v cílové oblasti v závislosti na vstupech z jiných mozkových oblastí [3].

Na obrázku 11 na další straně je shrnuto modelování metodou DCM. Dynamika systému vzájemně reagujících nervových populací, označených jako oranžové krychle, která není pozorovatelná pomocí fMRI přímo, je modelována pomocí bilineárních stavových rovnic, jež jsou znázorněny zeleným rámečkem. Integrací stavových rovnic dostaneme predikovanou neuronální dynamiku z , která vstupuje do modelu hemodynamické odpovědi. Z tohoto modelu získáme predikovaný BOLD signál y , znázorněný jako zelené čtverečky. Řídicí vstupy $u_1(t)$, například smyslové stimuly, vyvolávají místní odpovědi přímo a jsou vedeny systémem přes vnitřní spoje systému. Síla těchto spojů může být měněna modulačními vstupy $u_2(t)$, například změnami v pozornosti či učení. [3]

Tento bilineární dynamický model může být vylepšen tím, že uvažuje možnost ovlivnění síly vazby mezi dvěma neuronálními oblastmi chováním třetí neuronální oblasti. Tím vznikne nelineární dynamický model. [27]



Obrázek 11. Schematický souhrn DCM [3]

3.4.3 Hemodynamický model DCM

DCM kombinuje model nervové dynamiky s biofyzikálně relevantním a experimentálně ověřeným hemodynamickým modelem, který popisuje přeměnu neuronální aktivity na BOLD signál. Tento model se nazývá „Balloon - Windkessel model“ a je tvořen soustavou diferenciálních rovnic, které popisují jejich vztahy mezi čtyřmi hemodynamickými stavovými proměnnými, a používá pět parametrů (θ^h). Model uvažuje následující fyziologický děj. Změny nervové aktivity z_i v i -tém regionu vyvolají vasodilatační signál s_i , který vede ke zvýšení krevního přítoku f_i a následně ke změnám objemu krve v_i a ke změně obsahu hemoglobinu q_i [26]. Pomocí modelu pak lze předpovědět BOLD signál y_i , který je nelineární funkcí objemu krve a obsahu deoxyhemoglobinu.

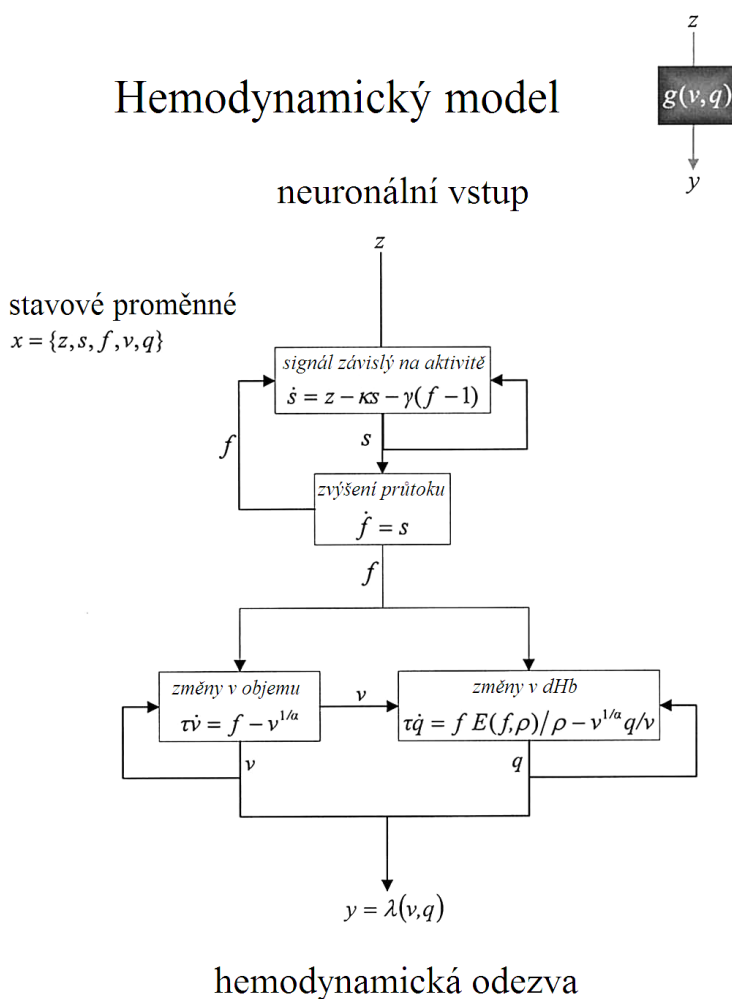
Kombinací nervových a hemodynamických stavů do jednoho společného stavového vektoru x a nervových a hemodynamických parametrů do jednoho společného vektoru parametrů $\theta = [\theta^n, \theta^h]^T$ dostaneme plně dopředný model, kde h značí hemodynamické stavy a n neuronální, a který je definován nervovými a hemodynamickými stavovými rovnicemi [3].

$$\dot{x} = F(x, u, \theta) \quad (3.7)$$

$$y = \lambda(x) \quad (3.8)$$

Společná stavová rovnice může být pro jakýkoliv soubor parametrů θ a vstupů u integrována a přepočtena nelineární funkcí λ na výslednou predikovanou BOLD odezvu signálu $h(u, \theta)$. Tento výpočet může být rozšířen o model pozorování, který zahrnuje chybu pozorování e a zkreslující efekty X . Mezi tyto efekty patří například nízkofrekvenční kolísání, způsobené MR tomografem [3].

Hemodynamický model



Obrázek 12. Schéma hemodynamického modelu [26]

3.4.4 Bayesovský odhad parametrů

Teorie v této a následující podkapitole o Bayesovském odhadu parametrů a o Bayesovském výběru modelů metodou DCM je poměrně obsáhlá a náročná. Zbytek této podkapitoly a následující kapitola obsahují proto pouze přehledové informace o tom, jak zmíněné dva procesy probíhají. Podrobněji je popsán proces analýzy DCM v publikaci [3] a velmi detailně v publikaci [26].

$$y = h(u, \theta) + X\beta + e \tag{3.9}$$

Vztah (3.9) [3] je základem pro odhad nervových a hemodynamických parametrů z naměřeného BOLD signálu s využitím Bayesovského přístupu s empirickými apriorními předpoklady o pravděpodobnostním rozložení hemodynamických parametrů a apriorními předpoklady o pravděpodobnostním rozdělení parametrů nervových spojů.

Odhad parametrů je založen na gradientu růstu Fisherova skórování s Levenburg - Marquardtovou regularizací [26]. Tyto principy jsou použity v EM (expectation maximization) algoritmu. Tento algoritmus iterativně hledá parametry tak, aby maximálně zvýšil věrohodnost modelu, tedy aby snižoval chybu mezi pozorovanými daty a modelem. Za předpokladu Gaussovského rozložení posteriorních distribucí tento vztah určí posteriorní odhad $\eta_{\theta|y}$ a posteriorní kovarianci $C_{\theta|y}$ pro parametry a hyperparametry kovariance pozorovaného šumu C_e .

Hyperparametr je parametr apriorního pravděpodobnostního rozložení, jež je použito k modelování posteriorního rozložení, v tomto případě hyperparametry jsou parametry Gaussovského rozložení. Po dostatečném přizpůsobení modelu měřenému BOLD signálu mohou být posteriorní distribuce parametrů použity k testování hypotéz o rozsahu a povaze efektů na neurální úrovni. Ačkoliv závěry mohou být vyvozovány o každém z parametrů modelu, hypotézy obvykle testují kontextově závislé změny mezi spoji. Testování hypotéz se tedy v těchto případech provede na specifických parametrech z matic B . Na úrovni jednoho subjektu tyto závěry odpovídají na otázku, jak dalece je jisté, že se sledovaný parametr, nebo kontrast parametrů $c^T \eta_{\theta|y}$, překračuje námi stanovenou hranici γ . Vektor kontrastních vah je označen jako c . Hranicí γ může být zvolena například nula. Pro testování hypotézy pomocí EM algoritmu můžeme použít Laplaceovu aproximaci tohoto algoritmu dle následujícího vztahu [3]:

$$p(c^T \eta_{\theta|y} > \gamma) = \phi_N \left(\frac{c^T \eta_{\theta|y} - \gamma}{c^T c_{\theta|y} c} \right) \quad (3.10)$$

Zde ϕ_N představuje kumulativní distribuční funkci normálního rozložení. Například ve speciálním případě pro $c^T \eta_{\theta|y} = \gamma$ je pravděpodobnost $p(c^T \eta_{\theta|y} > \gamma) = 0.5$. Jednotkami parametrů je Hz nebo s^{-1} , v případě normalizovaných parametrů se jedná o bezrozměrné veličiny. [3]

3.4.5 Bayesovský výběr modelu

Zda je vybraný model optimální, nelze jednoznačně určit. Tento problém není triviální, protože rozhodnutí nemůže být provedeno pouhým porovnáním relativní shody uvažovaných modelů s pozorovanými daty. Do úvahy musí také vstoupit míra relativní komplexnosti modelů, vyjádřená například počtem stupňů volnosti každého modelu. Je důležité uvážit tuto komplexnost modelu kvůli vazbě mezi shodou modelu s pozorovanými daty a obecností modelu. Obecnost modelu souvisí s tím, jak dobře model vysvětlí jiná data, generovaná stejným procesem, jako byla generována data, na nichž byl model vytvořen. S rostoucím počtem volných parametrů roste míra shody modelu s pozorovanými daty. Obecnost modelu po dosažení určitého počtu volných parametrů začíná klesat. Důvodem je „přeučení“ modelu, označované jako „overfitting“. Model s příliš vysokou komplexností se totiž začne přizpůsobovat šumu, který je specifický pouze pro jednu sadu dat. Tím se model stane hůře zobecnitelným a hůře použitelným pro větší počet realizací stejného procesu generujícího data. [3]

Optimální model tedy můžeme definovat jako takový model, který představuje nejlepší rovnováhu mezi komplexností modelu a mírou shody modelu s pozorovanými daty. Pokud použijeme Bayesovský přístup, můžeme takový model nalézt pomocí porovnání míry přítomnosti modelu v pozorovaných datech podle výrazu $p(y|m)$ pro různé modely. Na základě Bayesova teorému, který je uveden níže [3],

$$p(\theta|y, m) = \frac{p(y|\theta, m)p(\theta|m)}{p(y|m)} \quad (3.11)$$

může být za míru přítomnosti modelu v pozorovaných datech považována normalizační konstanta, která je dána součinem jejich pravděpodobnostní funkce a apriorní pravděpodobnosti parametrů podle vztahu [3]

$$p(y|m) = \int p(\theta|y, m)p(\theta|m)d\theta \quad (3.12)$$

V tomto vztahu je počet volných parametrů a jejich funkční podoba stanovena na základě integrálu. Naneštěstí tento integrál obvykle nelze vyřešit analyticky. Proto je potřeba provést aproximaci výpočtu míry přítomnosti modelu v pozorovaných datech. V DCM je k tomuto účelu použita Laplaceova aproximace. Tato aproximace vede k následujícímu výrazu, v němž je vyjádřen přirozený logaritmus míry přítomnosti modelu v datech $\ln p(y|m)$ [3]

$$\ln p(y|m) = \text{přesnost}(m) - \text{komplexnost}(m) = \left[-\frac{1}{2} \ln |C_e| - \frac{1}{2} (y - h(u, \eta_{\theta|y}))^T C_e^{-1} (y - h(u, \eta_{\theta|y})) - 12 \ln C_p - 12 \ln C_{\theta|y} + 12 \eta_{\theta|y} - \theta_p^T C_p^{-1} (\eta_{\theta|y} - \theta_p) \right] \quad (3.13)$$

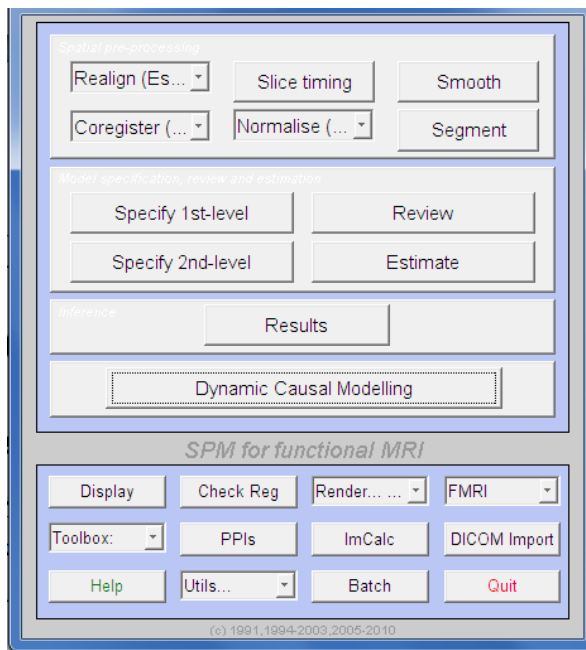
Zde $\eta_{\theta|y}$ je posteriorní střední hodnota, $C_{\theta|y}$ je posteriorní kovariance parametrů, C_e je chybová kovariance, θ_p je apriorní střední hodnota parametrů a C_p je apriorní kovariance. Tento výraz plně odráží požadavek pro optimální model, kterým je kompromis mezi mírou shody modelu s daty a komplexností modelu. Míra shody modelu s daty je v následujícím vztahu vyjádřena jako přesnost. Výraz pro komplexnost modelu závisí na apriorní hustotě pravděpodobnosti, například apriorní kovariance vnitřních spojů mezi neurony. Dva modely i a j mohou být porovnány pomocí Bayesova faktoru BF_{ij} dle následujícího vztahu [3]

$$BF_{ij} = \frac{p(y|m_i)}{p(y|m_j)} \quad (3.14)$$

Pokud jsou apriorní pravděpodobnosti pro všechny modely uniformní, tedy pokud jsou stejné a jejich součet je jedna, pak posteriorní pravděpodobnost modelu je větší než 0,95, pokud je BF_{ij} větší než 20. Bayesův faktor je tedy robustní pro rozhodování mezi několika hypotézami, jež jsou reprezentovány odlišnými dynamickými kauzálními modely. Tyto hypotézy mohou obsahovat jakoukoliv část modelovaného systému, například vzor vnitřních spojení mezi neurony, nebo to, které vstupy ovlivňují systém a ve kterém místě. Toto srovnání je platné pouze v případě, kdy data y jsou stejná pro všechny porovnávané modely. To znamená, že v DCM, používaném pro fMRI, kde vektor dat je výsledkem přerovnání a seřazení, neboli konkatenace, časových řad všech oblastí modelu, mohou být porovnávány pouze modely se stejnými oblastmi zahrnutými do modelu. Naproti tomu u DCM, používaném pro EEG data evokovaných potenciálů, jsou data, měřená na senzorické úrovni, nezávislá na počtu populací nervových zdrojů zahrnutých do modelu. V tomto případě pak může být výběr modelu použit také pro rozhodování, které zdroje by měly být použity do modelu. [3]

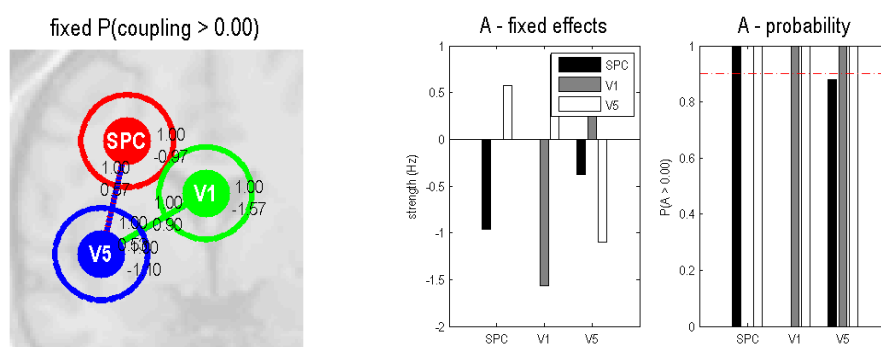
3.4.6 Implementace metody DCM v toolboxu SPM

Toolbox SPM8 představuje mnoho funkcí pro analýzu fMRI dat, především zahrnuje funkce pro předzpracování dat, pro statistickou analýzu prvního stupně i pro skupinovou analýzu. Dynamické kauzální modelování je v nabídce přímo v hlavním okně „SPM8 pro zpracování fMRI dat“.



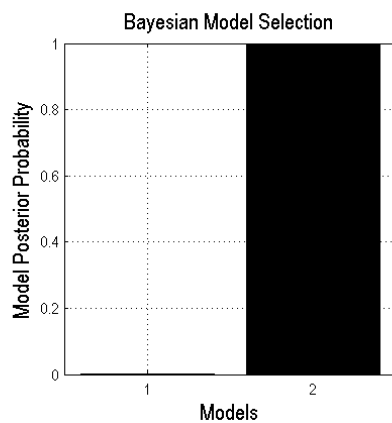
Obrázek 13. Dialogové okno toolboxu SPM8

Po spuštění je uživateli nabídnuto několik akcí. Pokud DCM analýzu uživatel začíná, definuje si nejprve parametry modelu, dat a experimentálních podmínek. SPM8 následně vypočítá DCM model. Pro porovnání a vizualizace lze zvolit akci „review“, která umožňuje zobrazit DCM model a uplatnění různých vlivů na sílu vazeb mezi zvolenými oblastmi.



Obrázek 14. Vizualizace DCM modelu pomocí SPM8

Dále pomocí volby „compare“ umožňuje SPM8 porovnat více DCM modelů a vyhodnotit, který ze zadaných modelu nejpravděpodobněji mohl sloužit ke generování analyzovaných dat. Toto porovnání je ukázáno na následujícím obrázku. Zde byl zvolený první model vyhodnocen jako naprosto nepravděpodobný a druhý model jako relevantní. Na obrázku je vynesena posteriorní pravděpodobnost, která vyjadřuje pravděpodobnost, že daný model generoval analyzovaná data.



Obrázek 15. Porovnání DCM modelů

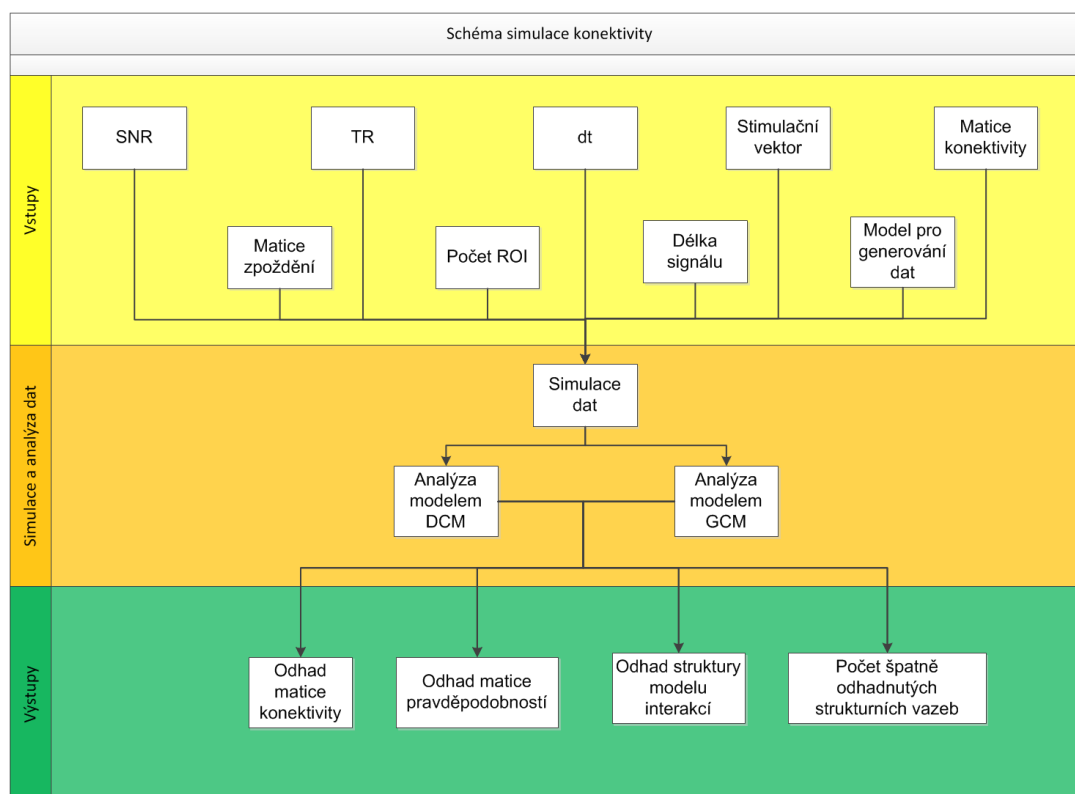
Zatímco model 1 má posteriorní pravděpodobnost blízko nule, je tedy nepravděpodobný, model 2 má posteriorní pravděpodobnost velmi blízko jedné a je tedy velmi pravděpodobné, že pozorovaná data byla generována spíše modelem 2 než modelem 1.

4 Simulace a analýza dat

Tato kapitola je věnována simulacím dat a jejich analýze a diskuzi nad výsledky simulací. Simulace dat jsou prováděny za účelem porovnání souměřitelných metod DCM a GCM. Na počátku kapitoly je připraveno schéma simulace, společné pro simulování dat modelem DCM i GCM. Následně je simulaci každým modelem věnována jedna podkapitola. Na konci této kapitoly je pak uvedeno porovnání simulovaných dat a analýza chování kauzálních modelů metodou Monte Carlo.

Na obecném schématu simulace níže jsou znázorněny vstupy, průběh a výstupy simulace. Do simulace vstupují následující parametry. *SNR* představuje poměr signálu a šumu. *TR* simuluje repetiční čas při měření dat v MR tomografu. Proměnná *dt* je časový krok pro jemné vzorkování při výpočtech. Stimulační vektor vypovídá o stimulaci během simulovaného experimentu. Význam matice konektivity a matice zpoždění bude popsán v kapitole 5.2.2 „Funkce pro nastavení simulace“. Počet ROI představuje počet uvažovaných mozkových oblastí pro simulaci, délka signálu se zjišťuje jako součin počtu skenů a doby *TR*. Model pro generování dat se volí DCM nebo GCM.

Následně na základě nastavených parametrů proběhne tvorba simulovaných dat. Data se tvoří s jemným časovým krokem v řádech milisekund, výsledkem je simulovaný průběh BOLD signálu. K těmto datům je pak přidán šum a data jsou následně podvzorkována podle času *TR*, což simuluje akvizici dat pomocí MR.



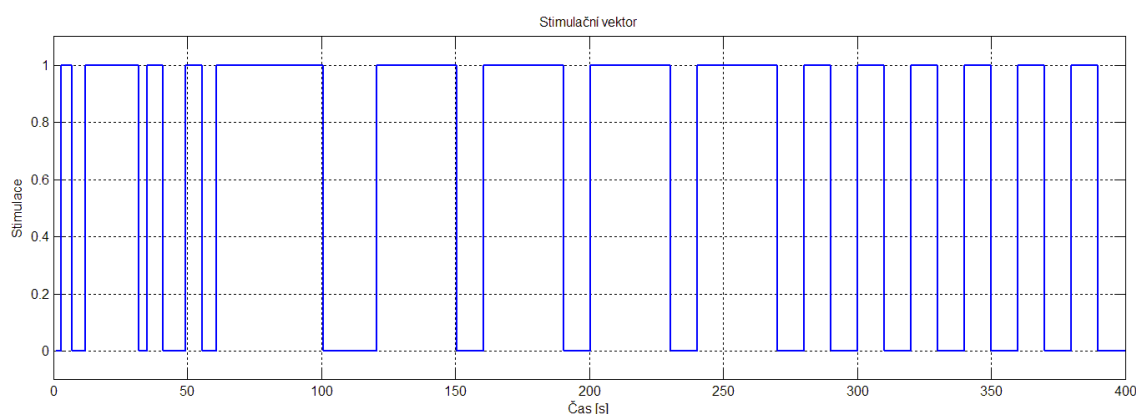
Obrázek 16: Schéma simulace konektivity

Model DCM i GCM odhadne matici konektivity a matici, která hodnotí, které vazby jsou pravděpodobné a které méně. Na základě těchto dvou matic je u odhadu DCM i GCM vytvořen model interakcí a ten se porovná s modelem interakcí, který stál na vstupu simulace. Jako výstup je zobrazen počet strukturních vazeb odhadu modelu, který se neshoduje s původním modelem. Také je vypočten součet čtverců chyb. Princip výpočtu špatně odhadnutých vazeb a součtu čtverců chyb je popsán v kapitole 5.3, „Grafické rozhraní programu“.

4.1 Simulovaná data

Smyslem simulací dat v této práci je odhadnutí chování kauzálních modelů při známých parametrech. V reálných datech totiž vystupuje spousta parametrů, které nejsou známy. Nelze tedy spolehlivě a neinvazivně ověřit, zda jsou odhady modelů naprosto korektní. Z tohoto důvodu je důležité vytvořit co nejreálnější simulace a otestovat chování modelů vůči parametrům, které nás zajímají.

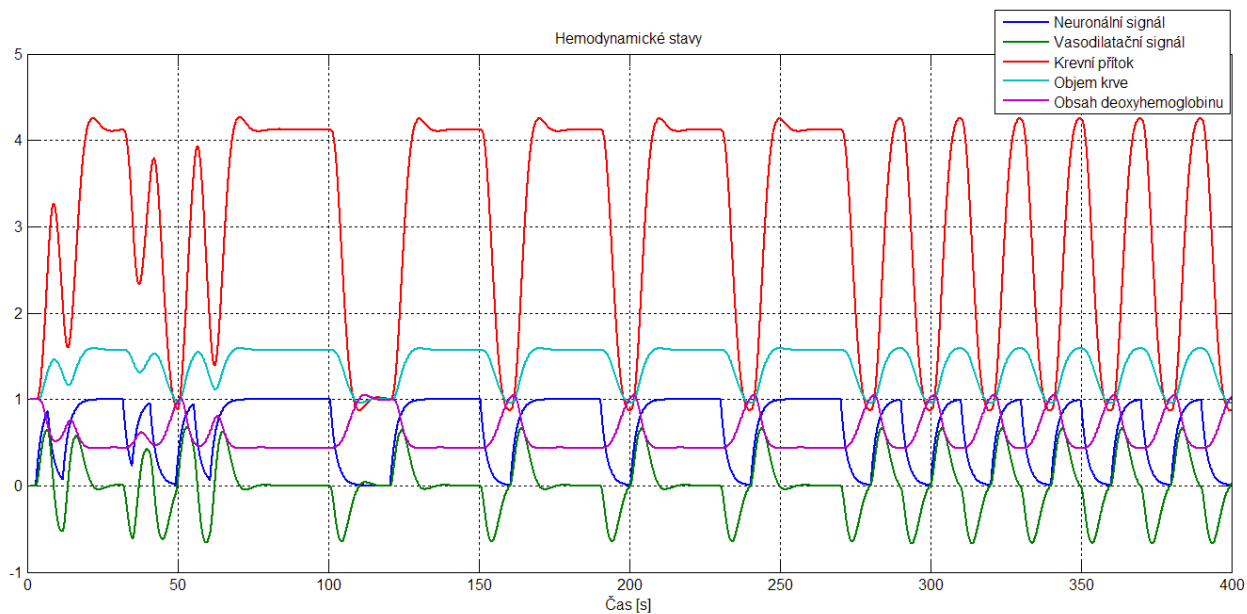
Na následujícím obrázku je stimulační vektor, podle kterého byla generována data, jež jsou zobrazena v následujících třech podkapitolách. Pro názornost a možnost srovnání byl pro generaci dat modelem DCM i modelem GCM použit stejný stimulační vektor.



Obrázek 17: Stimulační vektor pro následující simulace

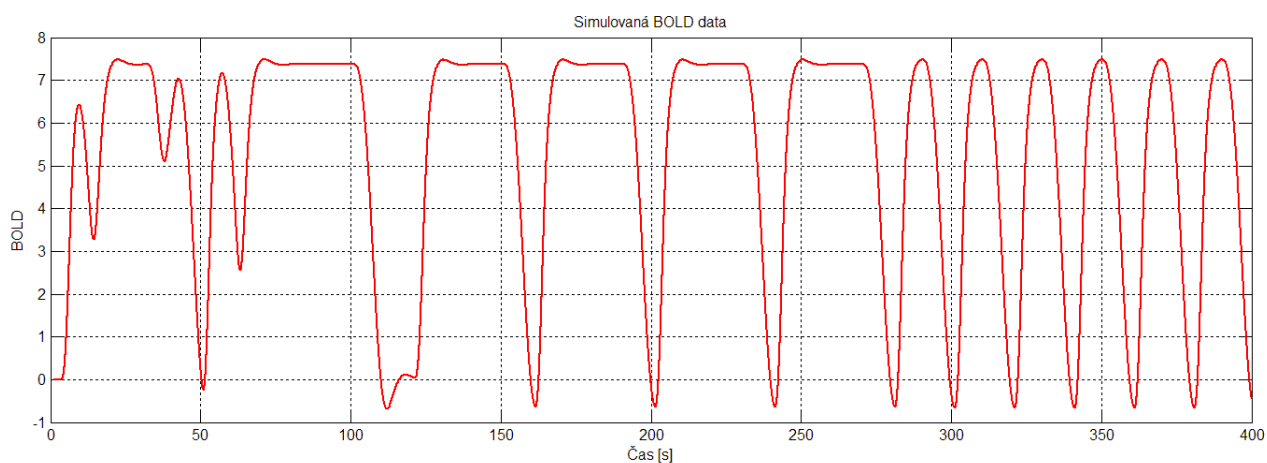
4.1.1 Simulace dat pomocí modelu DCM

Simulaci dat modelem DCM provádí funkce `DCM_generateDE`. Jde o upravenou funkci z toolboxu SPM8. Vstupy simulace byly popsány na počátku této kapitoly. Na základě stimulačního vektoru a dalších vstupních parametrů je modelováno tolik sad hemodynamických rovnic, kolik je oblastí zájmu *ROI*. Každá sada hemodynamických rovnic obsahuje 5 rovnic, uvedených na obrázku 12. Hemodynamické stavy zahrnují neuronální signál, vasodilatační signál, krevní přítok, objem krve a obsah deoxyhemoglobinu. Ze sady hemodynamických rovnic je pak spočítán simulovaný BOLD signál. Nasimulovaný signál je nakonec podvzorkován a přidá se k němu bílý šum definované úrovně *SNR*. Na následujícím grafu jsou vykresleny hemodynamické stavy v oblasti vstupu stimulačního vektoru (*ROI 1*) jako odezva na výše ukázaný stimulační vektor.

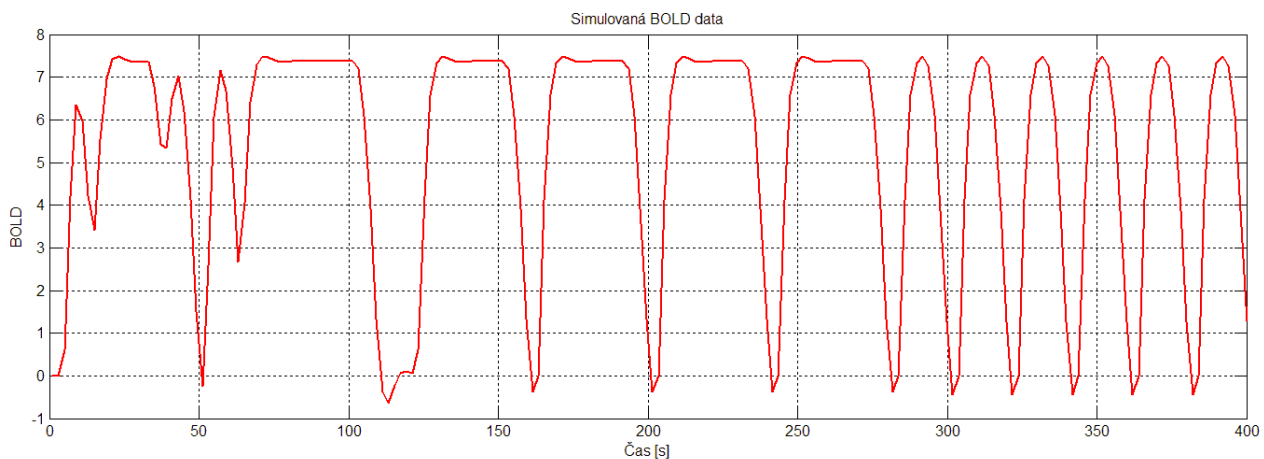


Obrázek 18: Hemodynamické stavy v oblasti 1 při simulaci dat modelem DCM

Následuje graf spočítaného BOLD signálu. Jde o BOLD signál bez šumu, který je vzorkovaný jemným vzorkovacím krokem.

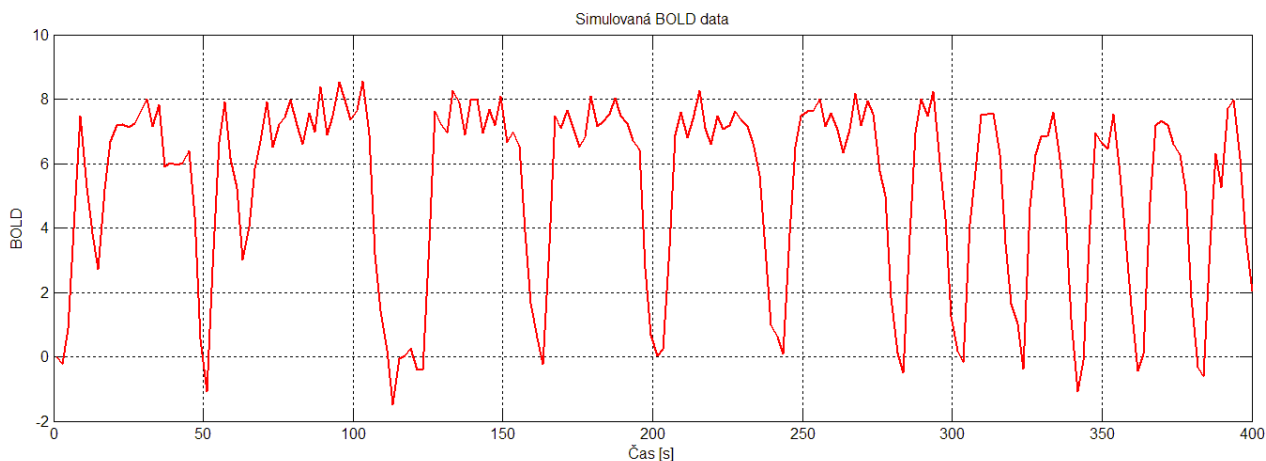


Obrázek 19: Jemně vzorkovaná data bez šumu v oblasti 1 simulovaná modelem DCM

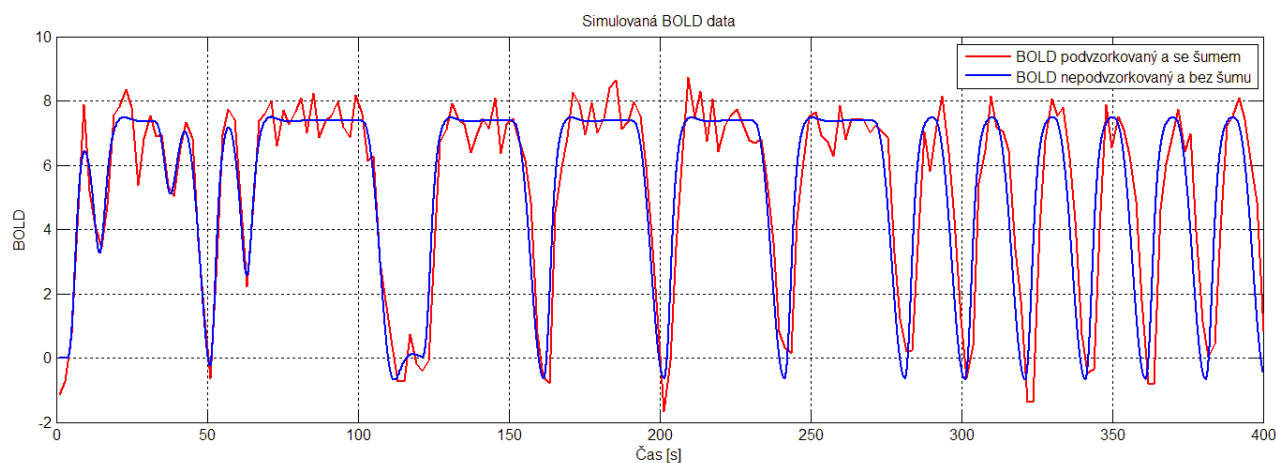


Obrázek 20: Podvzorkovaná data bez šumu v oblasti 1 simulovaná modelem DCM, TR je 2s

Pro porovnání je na grafu výše podvzorkovaný BOLD signál s repetičním časem $TR = 2$ s. Tento BOLD signál s přičteným šumem s poměrem $SNR = 5$ je na grafu níže.

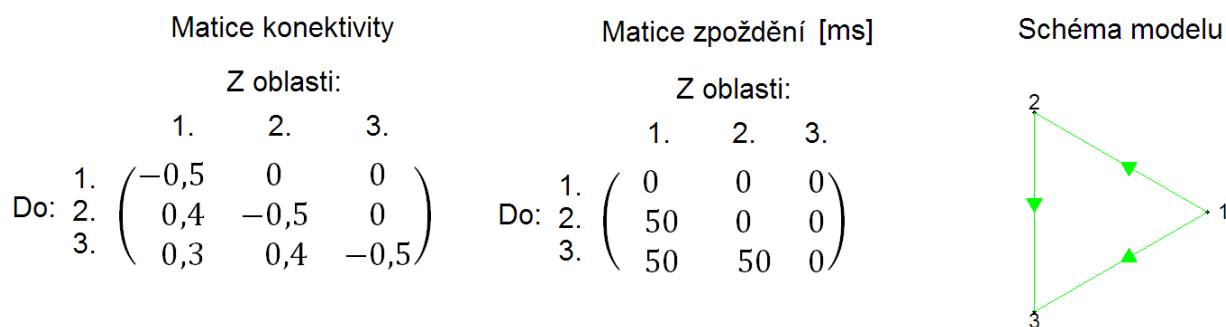


Obrázek 21: Podvzorkovaná data se šumem v oblasti 1 simulovaná modelem DCM. Úroveň SNR je 5, TR je 2s



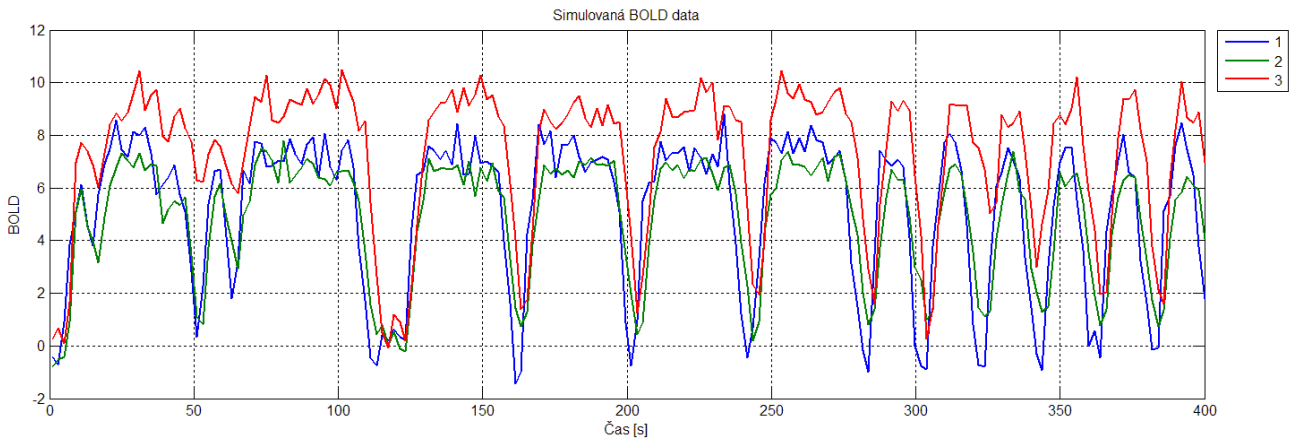
Obrázek 22: Data simulovaná modelem DCM. Porovnání nepodvzorkovaných dat bez šumu a dat podvzorkovaných na $TR = 2$ s se šumem s úrovní $SNR = 5$ v oblasti 1

Pro názornost je na grafu výše přes sebe překryt BOLD signál z obrázků 20 a 21. Na obrázku níže jsou parametry simulace pro tři uvažované oblasti zájmu. Je zde matice konektivity, matice zpoždění a schéma modelu interakcí.



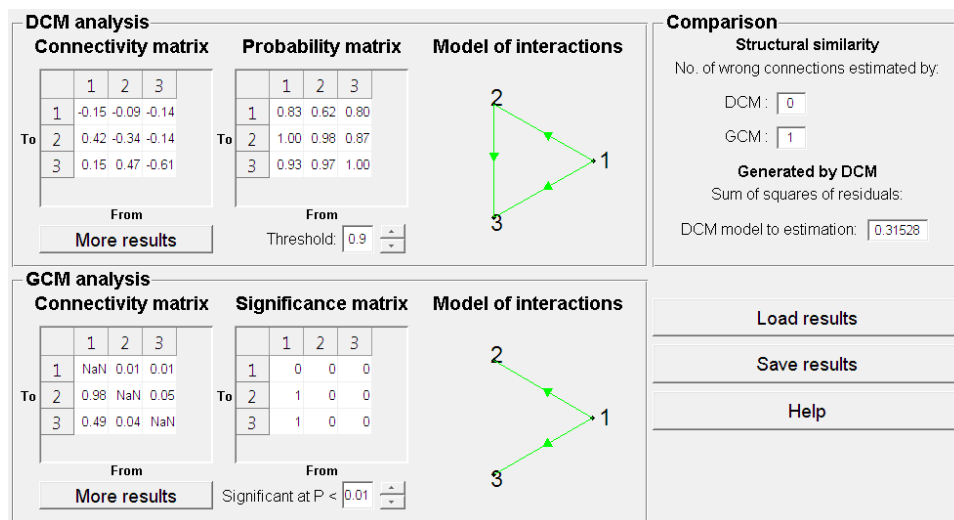
Obrázek 23: Matice konektivity, matice zpoždění a model interakcí pro generování dat modelem DCM

Parametry, znázorněné na předchozím obrázku byly použity pro generování BOLD signálů, které jsou zachyceny na následujícím grafu. Za oblast vstupu signálu v původním modelu je považována oblast 1.



Obrázek 24: Data simulovaná modelem DCM, podzvorkovaná s $TR = 2s$, se šumem s úrovní $SNR = 5$, vygenerovaná pro tři simulované oblasti, propojené maticí konektivity

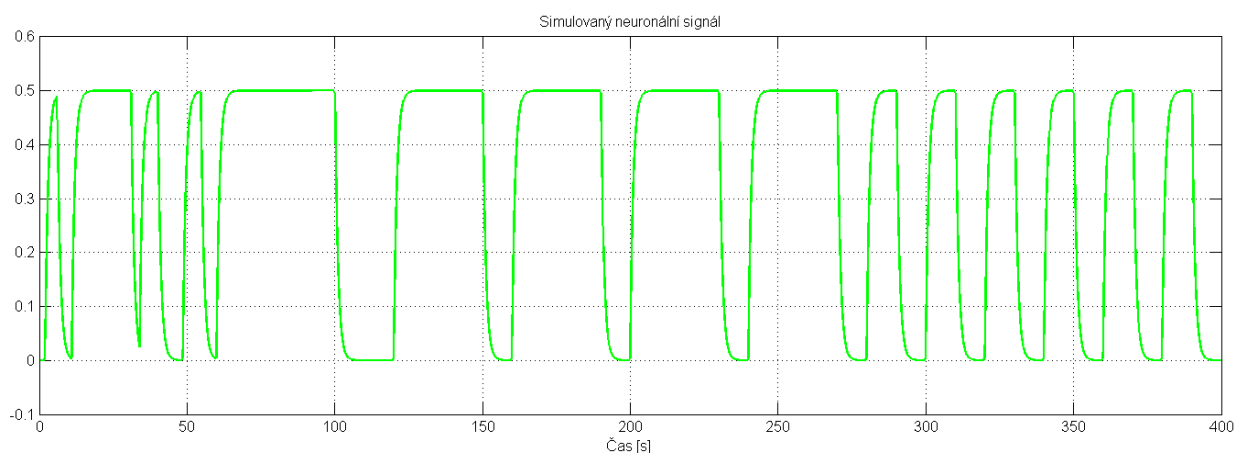
Na následujícím obrázku je zachycen odhad těchto simulovaných dat metodami DCM a GCM. Model DCM odhadl zadaný model bezchybně, model GCM v odhadu učinil jednu chybu.



Obrázek 25: Analýza simulovaných dat

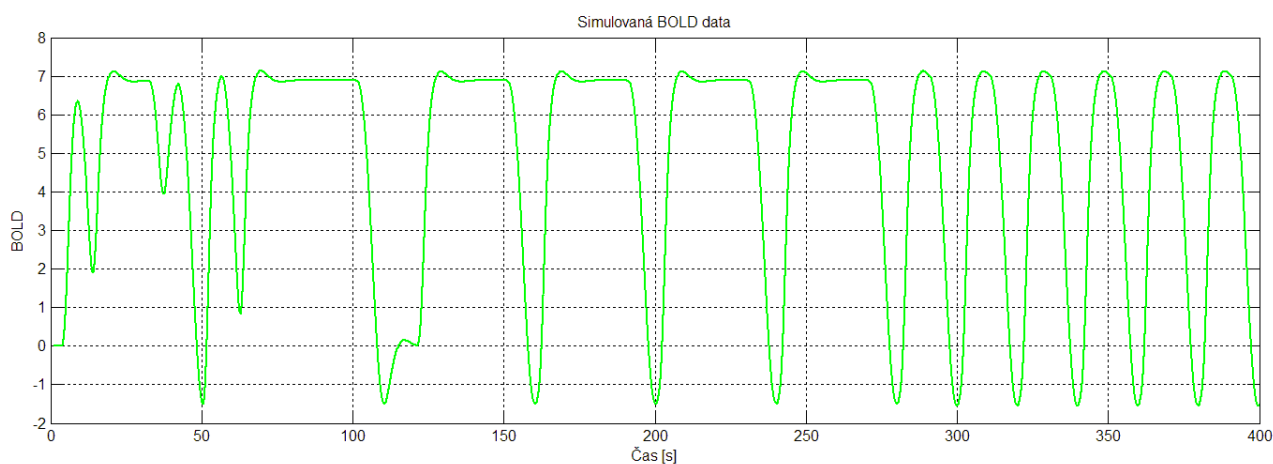
4.1.2 Simulace dat pomocí modelu GCM

Tato data vznikla jako odezva na stejný stimulační vektor, který byl použit pro simulaci v předchozí kapitole. Parametry, vstupující do simulace dat modelem GCM, jsou shodné s parametry pro simulaci dat modelem DCM. Signál ze stimulačního vektoru je při simulaci nejdříve převeden na neuronální signál. Tento výpočet provádí funkce *generate_x*. Průběh neuronálního signálu je na následujícím grafu.



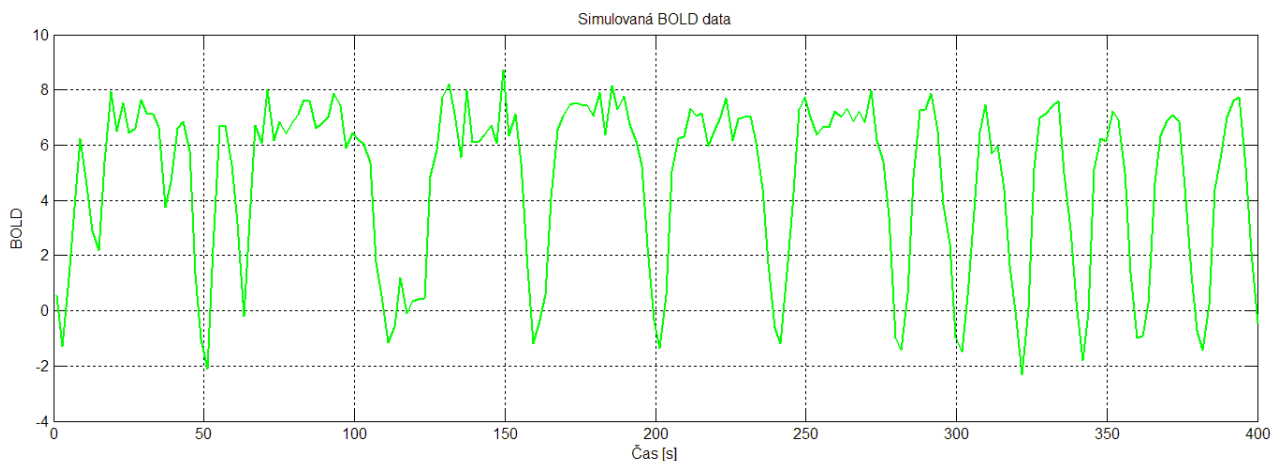
Obrázek 26: Neuronální signál v oblasti 1 při simulaci modelem GCM

Na úrovni neuronálního signálu se provádí výpočty signálů pro více oblastí zájmů podle matice konektivity a matice zpoždění. Výpočet probíhá pomocí autoregresivního modelu, jehož rovnice jsou definovány právě maticemi konektivity a zpoždění. Pomocí rovnic autoregresivního modelu se do dat vnese kauzalita, která je kauzálními modely zjišťována. Skutečnost, že kauzalita je mezi oblastí zájmu vnášena na neuronální úrovni signálu, simuluje interakce signálů, probíhající na úrovni neuronálních populací. Vstup informací do systému se děje přes oblast 1. Oblast 1 by tedy měla být kauzálním zdrojem. Neuronální signály jsou potom pomocí zbylých hemodynamických rovnic převedeny na BOLD signál, který je bez šumu a jemně vzorkovaný. Převedení na BOLD signál zajišťuje funkce *generate_y*. Průběh tohoto signálu je vykreslen na následujícím grafu.



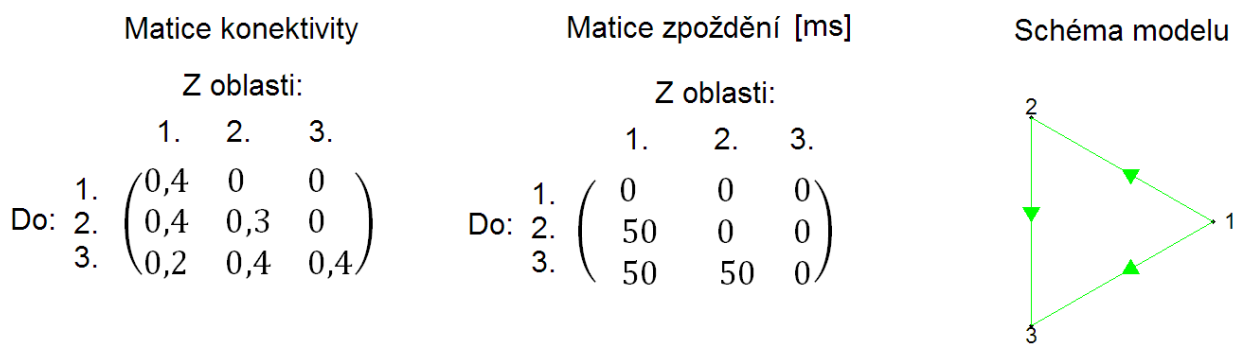
Obrázek 27: BOLD signál v oblasti 1 simulovaný modelem GCM, bez šumu a jemně vzorkovaný

Potom se stejně jako u předchozího modelu DCM tento BOLD signál podvzorkuje podle času TR a přičte se k němu bílý šum definované úrovně SNR . Význam tohoto kroku je simulace akvizice signálu v MR tomografu. Na následujícím obrázku je vykreslen průběh takto podvzorkovaného signálu s přičteným šumem.



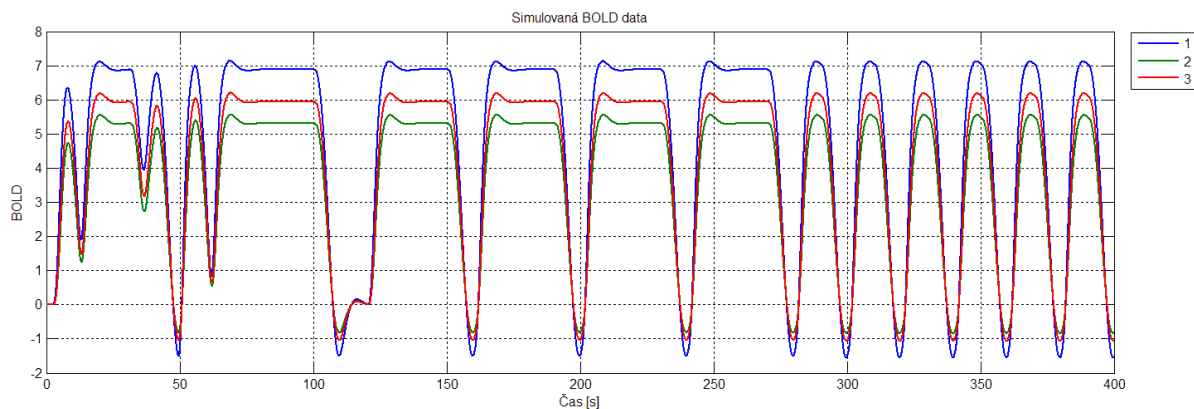
Obrázek 28: BOLD signál v oblasti 1 simulovaný modelem GCM, podvzorkovaný na TR = 2s a s úrovní šumu SNR=5

Na následujících čtyřech obrázcích je zachycena simulace BOLD signálu modelem GCM mezi třemi uvažovanými oblastmi. Matice konektivity, matice zpoždění a model interakcí této simulace jsou na obrázku níže.

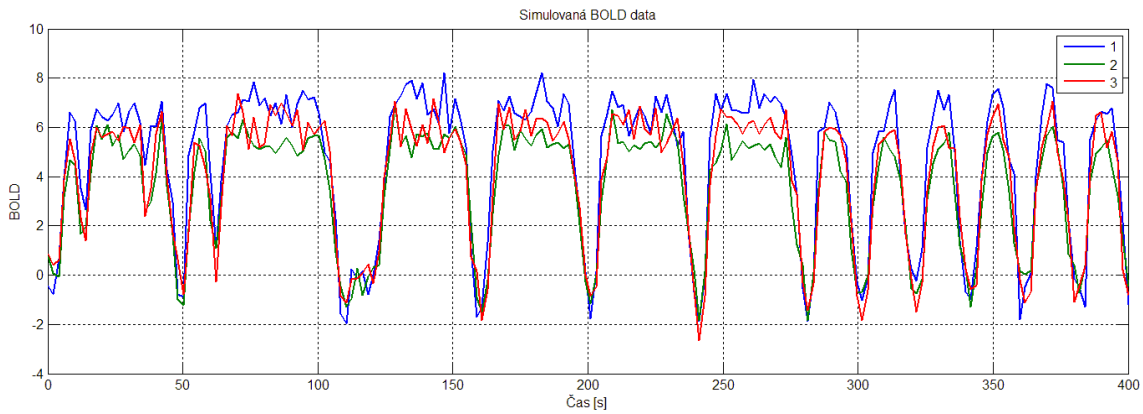


Obrázek 29: Matice konektivity, matice zpoždění a model interakcí pro generování dat modelem GCM

Na dalším obrázku následují tři průběhy jemně vzorkovaného simulovaného BOLD signálu bez šumu v každé z uvažovaných oblastí. O jeden obrázek dále pak jsou BOLD signály podvzorkované a se šumem.

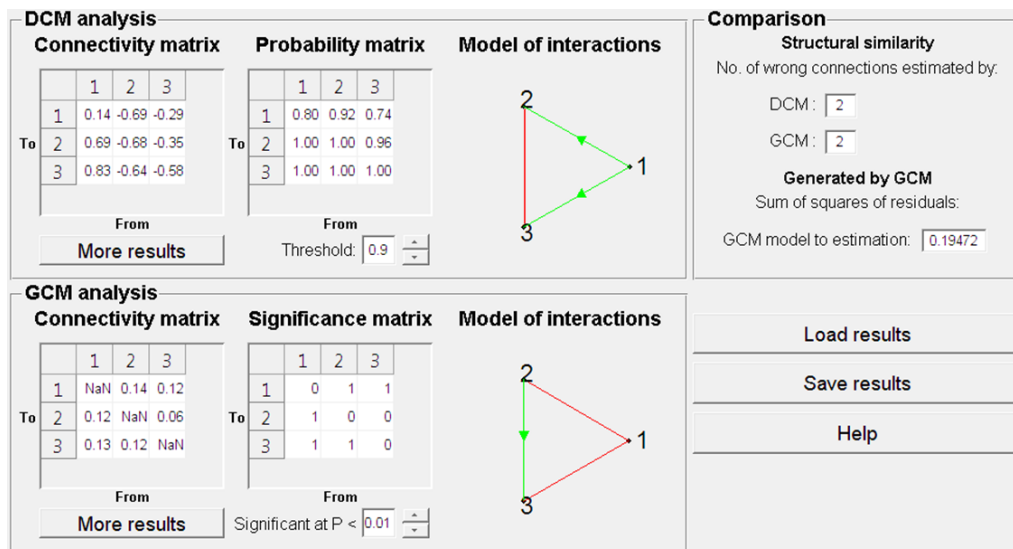


Obrázek 30: BOLD signál generovaný modelem GCM pro tři oblasti, nepodvzorkovaný a bez šumu



Obrázek 31: BOLD signál generovaný modelem GCM pro tři oblasti, podvzorkovaný s TR = 2s, SNR = 5

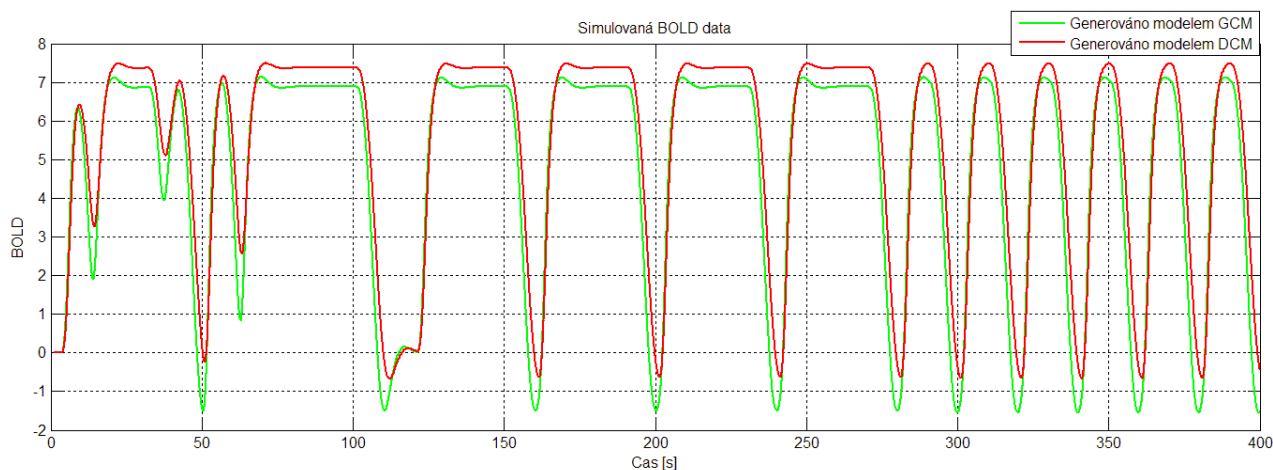
Na následujícím obrázku je analýza simulovaných dat oběma kauzálními modely. Zatímco metoda DCM chybně odhadla vazbu mezi oblastmi 2 a 3 jako vzájemnou a směr vazby mezi oblastmi 1 a 3, metoda GCM odhadla chybně dvě vazby jako vzájemné.



Obrázek 32: Analýza simulovaných dat

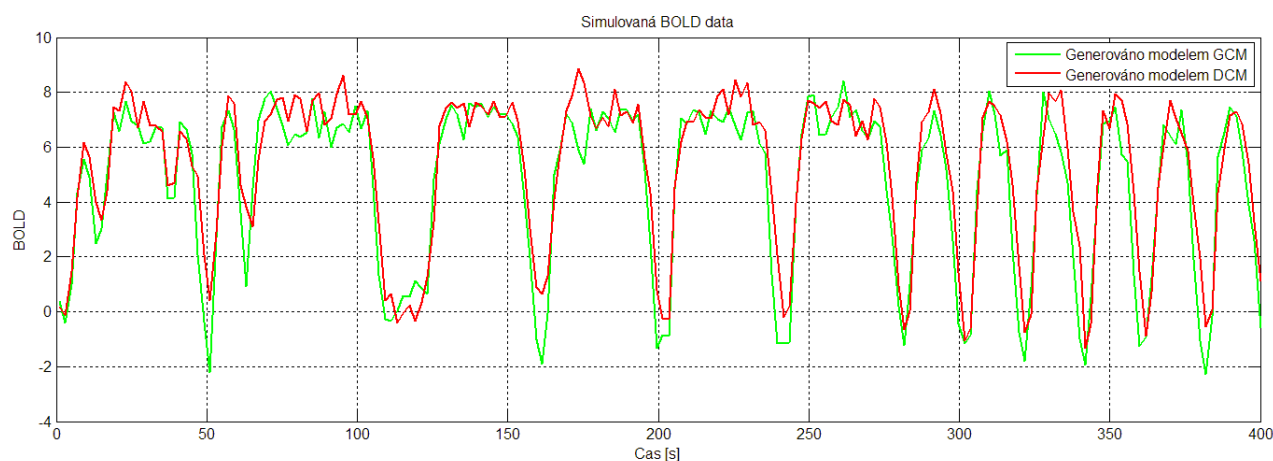
4.1.3 Porovnání simulovaných dat modely GCM a DCM

Na následujících dvou obrázcích jsou pro porovnání BOLD signály, které vznikly jako odezva na stejný stimulační vektor. Z obrázků je patrné, že ačkoliv generování signálu probíhá velmi podobným způsobem, jsou mezi signály drobné rozdíly. Drobné odlišnosti mohou spočívat v odlišném vlivu matice konektivity na BOLD signál u modelu DCM a GCM. Zde se jedná především o autoregulační vazbu na pozici levého horního rohu matice, která vyjadřuje, jak moc signál ovlivňuje sám sebe. Zatímco v DCM tato vazba udává rychlost útlumu signálu a v této simulaci byla její hodnota -0,5, v GCM tato vazba udává míru zeslabení signálu a v této simulaci byla její hodnota 0,4.



Obrázek 33: Porovnání BOLD signálu v oblasti 1 generovaného modely DCM i GCM, bez šumu a bez podvzorkování

Předchozí graf obsahuje BOLD signál, generovaný oběma modely, který je bez šumu a je jemně vzorkovaný, následující graf obsahuje podvzorkovaný BOLD signál s $TR = 2s$ a úrovní šumu $SNR = 5$.



Obrázek 34: Porovnání BOLD signálu v oblasti 1 generovaného modely DCM i GCM, $SNR=5$ a podvzorkování s $TR=2s$

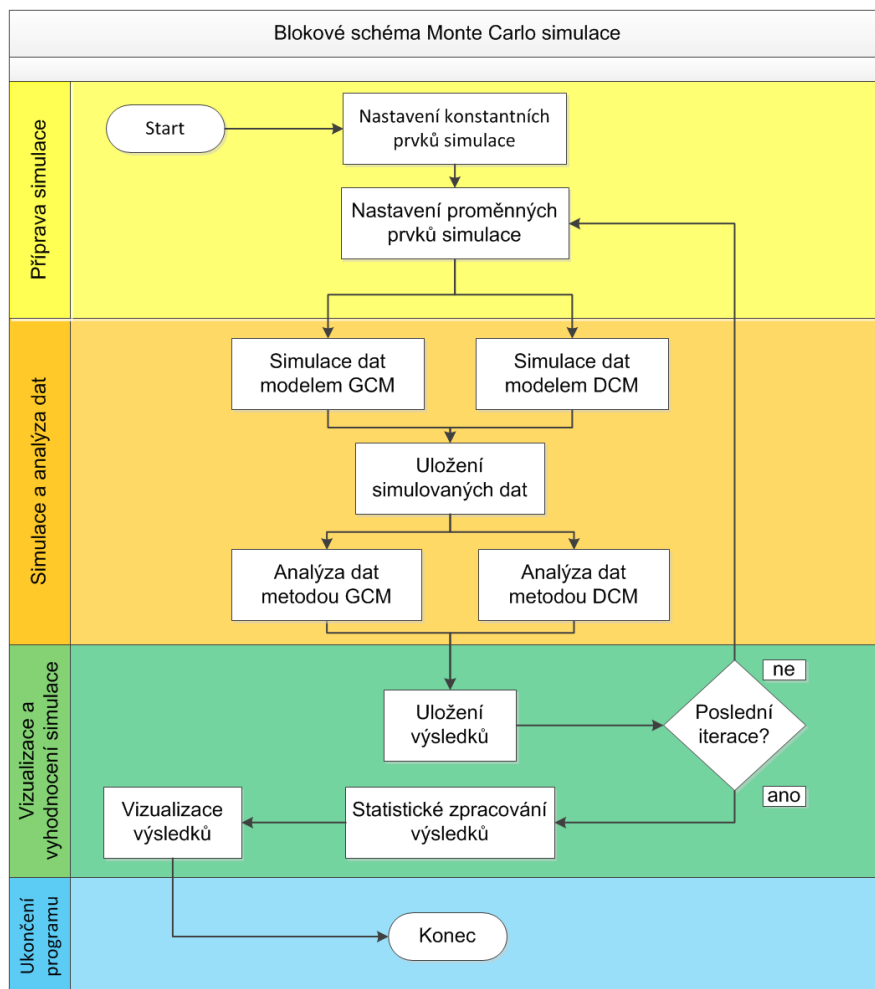
4.2 Analýza chování modelů pomocí Monte Carlo simulací

Předchozí kapitola popisovala simulaci a analýzu dat, které ale nejsou schopny poskytnout informace o obecném chování kauzálních modelů. Za tímto účelem byly v této práci použity Monte Carlo simulace. Jak již bylo zmíněno, jedná se o statistický nástroj pro rozhodování, který využívá opakování k popisu dlouhodobého chování systému.

Pro potřeby této práce byly Monte Carlo simulace použity tak, aby bylo s jejich pomocí možno popsat chování kauzálních modelů v závislosti na úrovni SNR , na repetičním čase TR a na uvažovaném zpoždění mezi jednotlivými mozgovými centry. Výsledky těchto simulací jsou popsány v následujících čtyřech podkapitolách.

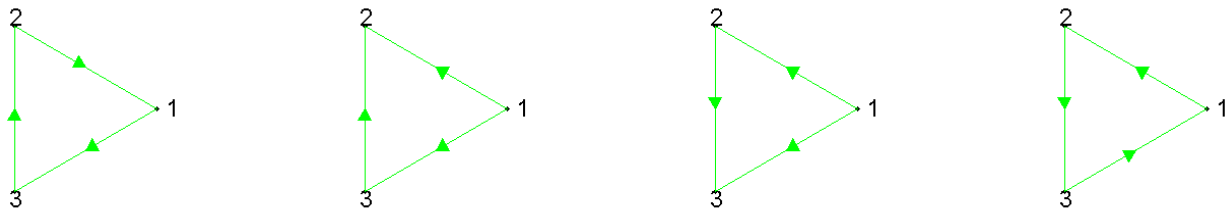
Na následujícím obrázku je znázorněno blokové schéma Monte Carlo simulace. Toto schéma je velmi podobné schématu programu *Connectivity_simulator*. Rozdíl je především v tom,

že Monte Carlo simulace provádí velké množství simulací v iteracích. V Monte Carlo simulacích je na rozdíl od programu Connectivity_simulator pro zvolenou matici konektivity provedena simulace dat jak modelem DCM, tak i modelem GCM. Obě sady dat jsou následně hodnoceny každým modelem.



Obrázek 35: Blokové schéma Monte Carlo simulací

Proměnné prvky simulace jsou struktura modelu interakcí a síla vazeb v matici konektivity. Tyto prvky se generují náhodně pro každou iteraci. Síly vazeb se generují náhodně v rozmezí 0,3 – 0,45. Dále se pro každou sadu iterací cíleně mění prvek, jehož vliv na chování modelu je zkoumán. Pokud nebyly tyto prvky přímo zkoumány, byly voleny pevně, zpoždění bylo voleno 50 ms, TR 2s a SNR 5. Ostatní prvky simulace zůstávají konstantní. Čas pro jemné vzorkování dt je volen 5 ms. Jsou uvažovány tři oblasti zájmu. Délka signálu je volena 400 s. Modely interakcí, které byly použity v Monte Carlo simulacích, jsou vykresleny na následujícím obrázku.

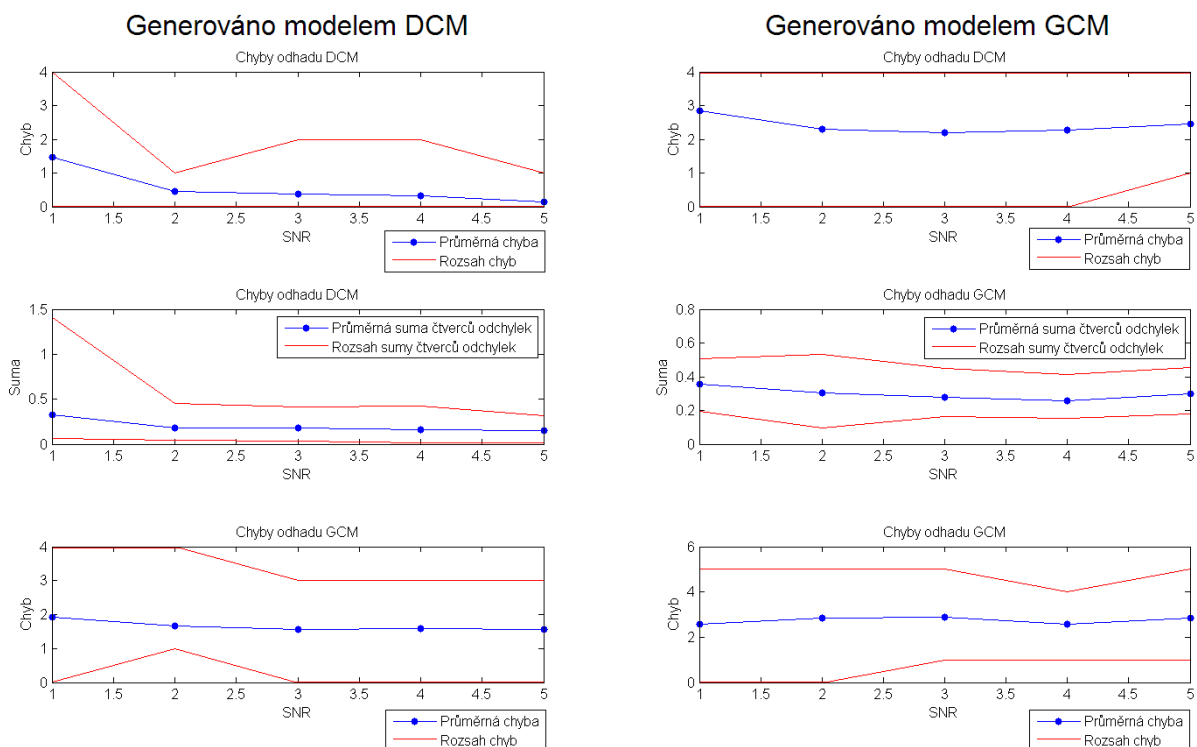


Obrázek 36: Modely interakcí, použité při Monte Carlo simulacích

Po proběhnutí simulací se data statisticky zpracují a zobrazí. Simulace byly prováděny mezi třemi uvažovanými oblastmi. Při porovnání strukturní podobnosti tedy odhad určitou metodou mohl učinit nejvíce 6 chyb a nejméně žádnou chybu.

4.2.1 Závislost na SNR

Monte Carlo simulace, zjišťující závislost modelů DCM a GCM na úrovni SNR byly testovány pro úrovně SNR 1, 2, 3, 4 a 5. Pro každou úroveň SNR bylo provedeno 30 iterací. Na následujícím obrázku je souhrn výsledků této simulace. V levé části obrázku jsou grafy úspěšnosti odhadů na datech, generovaných modelem DCM a vpravo jsou grafy úspěšnosti odhadů na datech, generovaných modelem GCM. Modře je znázorněna průměrná chyba nebo průměrný součet čtverců odchylek a červenými přímkami je vyznačen rozsah těchto hodnot.

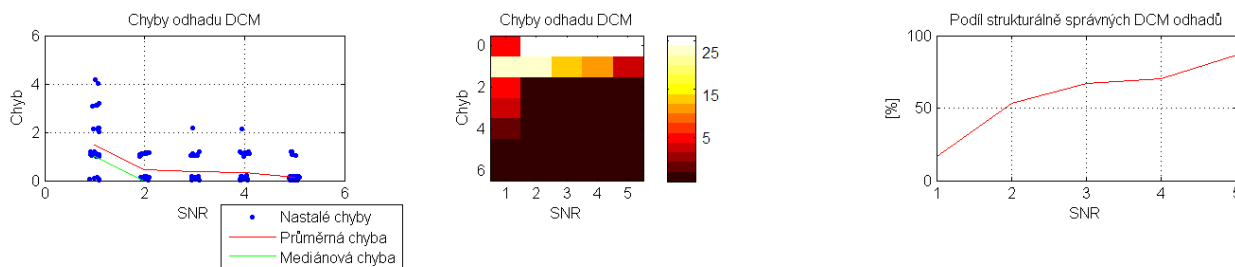


Obrázek 37: Přehled výsledků Monte Carlo simulací při testování vlivu šumu

Horní dva grafy zobrazují údaje o strukturních chybách odhadů dat metodou DCM a dolní dva grafy zobrazují údaje o strukturních chybách odhadů dat metodou GCM. Prostřední levý graf

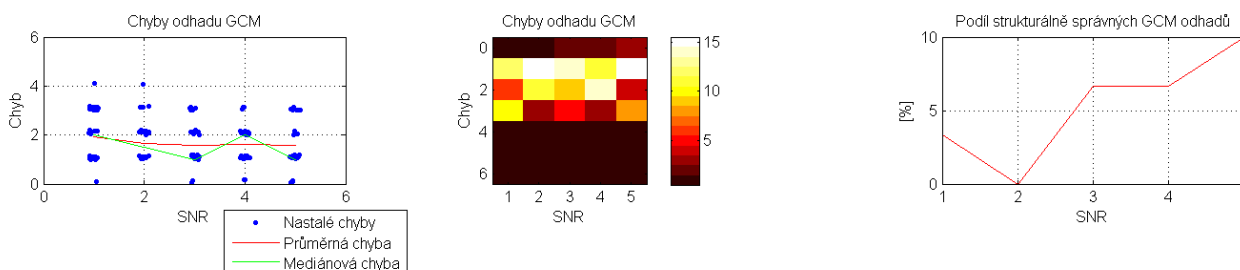
zobrazuje údaje o sumě čtverců rozdílů mezi maticí konektivity DCM modelu pro simulaci dat a maticí konektivity DCM odhadu. Prostřední pravý graf zobrazuje údaje o sumě čtverců rozdílů mezi maticí konektivity GCM modelu pro simulaci dat a maticí konektivity GCM odhadu.

Na následujícím obrázku jsou zachyceny tři vizualizace výsledků simulace vlivu šumu na odhady metodou DCM v případě, že data byla generována modelem DCM. Stejně vizualizace byly pro porovnání použity k zobrazení výsledků Monte Carlo simulací všech sledovaných parametrů. Levý graf obrázku obsahuje křivku mediánového a průměrného počtu strukturních chyb v odhadnuté matici konektivity pro danou úroveň sledovaného parametru. Navíc je do grafu vynesena jako modrý bod každá nastalá chyba v dané úrovni sledovaného parametru. Pro lepší dojem o rozložení počtu chyb na dané úrovni parametru chyby mírně oscilují okolo celočíselné hodnoty a tím tvoří početně odlišné shluky bodů. Chyby ovšem nabývají celočíselných hodnot. Prostřední graf na obrázku je další vizualizací nastalých chyb. Úroveň barvy odráží počet chyb nastalých na dané úrovni parametru. Graf vpravo je poměr bezchybně odhadnutých modelů ke všem modelům pro každou úroveň sledovaného parametru.



Obrázek 38: Vliv úrovní šumu na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem DCM

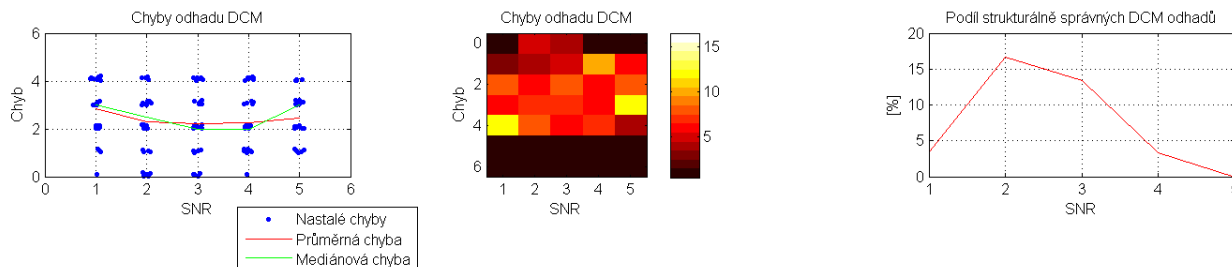
Z výsledků následující simulace je patrné, že zatímco počet správně odhadnutých modelů při nejhorším uvažovaném poměru ($SNR=1$) se pohyboval okolo 20%, při $SNR = 5$ byla úspěšnost přibližně 90%. Z mediánové chyby je patrné, že nejčastější odhady byly bez chyby, nebo s jednou chybou. U této varianty ze simulací vyplývá, že se snižujícím se šumem v signálu se výrazně zlepšuje kvalita odhadu. Tento průběh bylo možno logicky očekávat.



Obrázek 39: Vliv úrovní šumu na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem DCM

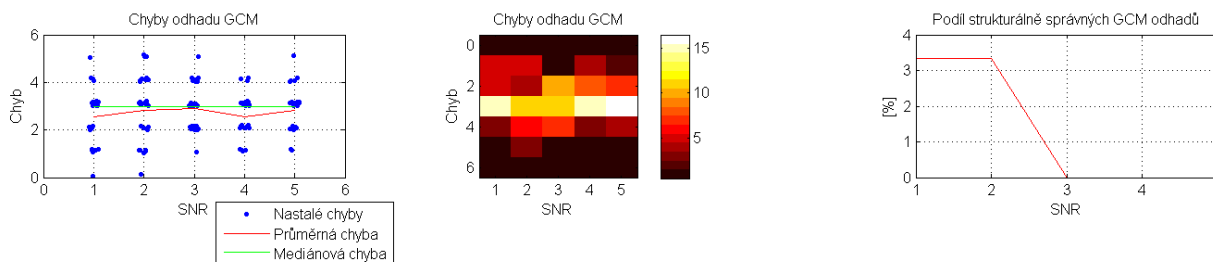
Na obrázku 39 jsou data generovaná modelem DCM a vyhodnocovaná metodou GCM. Rozptyl chyb v tomto případě simulace byl větší než v předchozím případě. Úspěšnost bezchybného odhadu dat byla velmi nízká, nicméně se tato úspěšnost nepatrně zlepšovala s rostoucím poměrem SNR . Nejčastěji metoda GCM při odhadu učinila jednu nebo dvě chyby.

Následující obrázek shrnuje odhad dat metodou DCM, která byla generována modelem GCM. Rozptyl chyb je celkem velký, úspěšnost bezchybných odhadů je celkem malá. Nejlepší se pohybovala okolo 17%. Nejčastěji obsahovaly odhady dvě až tři chyby. Je překvapivé, že při rostoucím SNR klesala úspěšnost bezchybných odhadů.



Obrázek 40: Vliv úrovní šumu na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem GCM

Následuje obrázek, ukazující odhad metodou GCM na datech, generovaných modelem GCM. Dá se říci, že se jedná o nestabilní odhad při všech úrovních SNR . Nejčastěji dohad učinil 3 chyby. Podíl správně odhadnutých modelů s rostoucím SNR nepatrně klesal, pohyboval se ale vždy poblíž nulové úspěšnosti bezchybných odhadů.



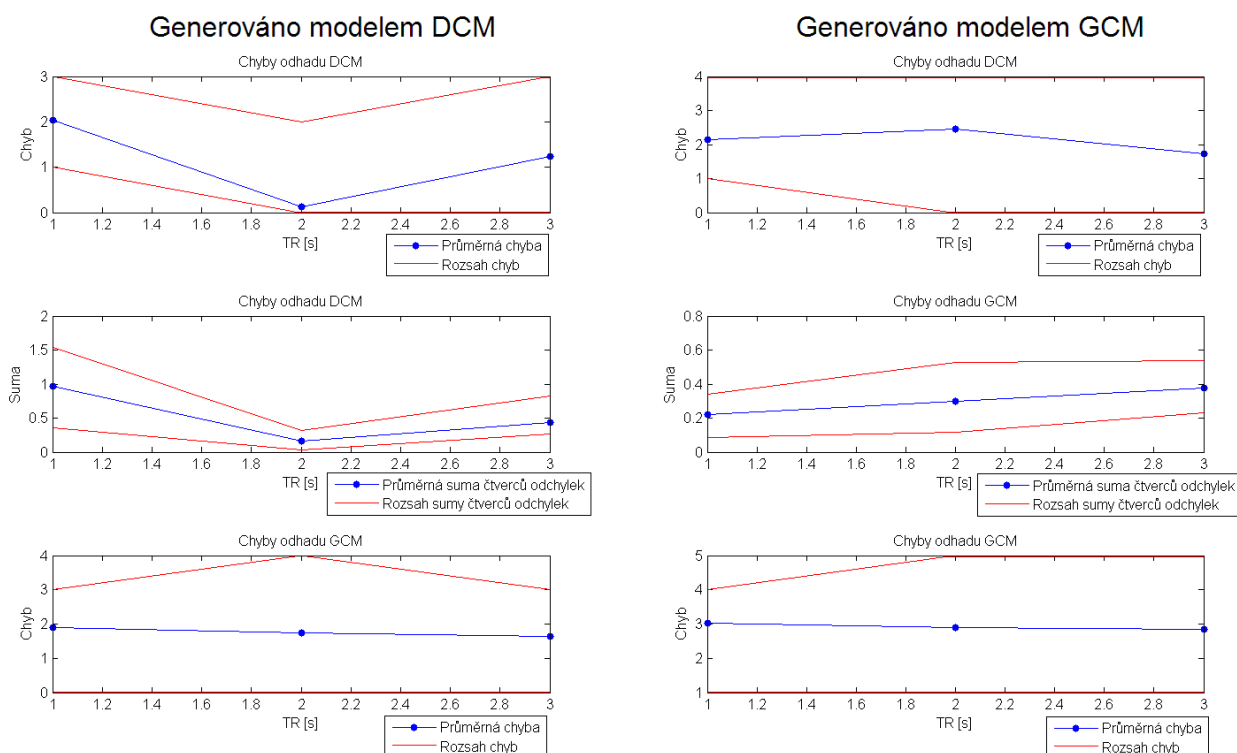
Obrázek 41: Vliv úrovní šumu na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem GCM

Zatímco vliv šumu na odhad struktury metodou DCM z dat, generovaných modelem DCM je výrazný a viditelný, vliv šumu na data, generovaná modelem GCM a odhadovaná metodou GCM není veliký. V závislosti na SNR metoda GCM málokdy poskytuje bezchybné odhady.

4.2.2 Závislost na TR

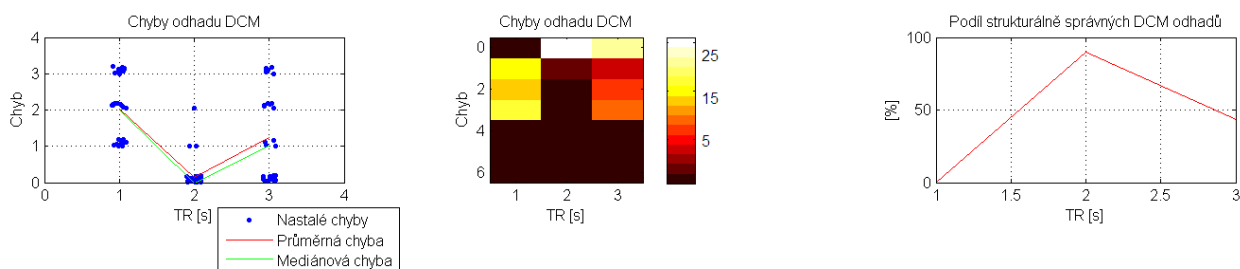
Dalším parametrem, jehož vliv na chování modelů DCM a GCM byl testován pomocí Monte Carlo simulací, byl simulovaný repetiční čas TR . Testované úrovně byly 1, 2 a 3 sekundy. Pro každou úroveň TR bylo provedeno 30 iterací.

Na následujícím obrázku je souhrn výsledků této simulace. V levé části obrázku jsou grafy chybovosti odhadů na datech, generovaných modelem DCM a vpravo jsou grafy chybovosti odhadů na datech, generovaných modelem GCM. Modře je znázorněna průměrná chyba nebo průměrný součet čtverců odchylek a červenými přímkami je vyznačen rozsah těchto hodnot.



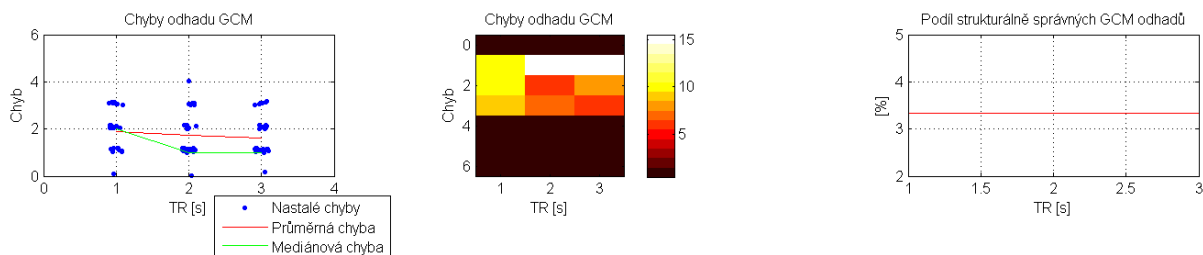
Obrázek 42: Přehled výsledků Monte Carlo simulací při testování vlivu času TR

Stejně jako v předchozí podkapitole nyní budou následovat obrázky s vizualizacemi výsledků jednotlivých kombinací simulovaných dat a odhadů. Na následujícím obrázku je vizualizace odhadů metodou DCM při generování modelem DCM. Z této simulace vyplývá, že metoda DCM nejlépe odhaduje data při použitím TR 2 sekundy. Při tomto TR čase bylo dosaženo 90% úspěšnosti. Malá úspěšnost odhadu DCM při $TR = 1s$ je překvapivá. Příčinu této malé úspěšnosti by mohla pomoci objasnit další simulace při jemnějším vzorkování parametru TR . Pravděpodobně se jedná buď o charakteristické chování modelu DCM, nebo je některý ze vstupních parametrů na úrovni simulace $TR = 1s$ mimo vhodný rozsah pro simulaci dat metodou DCM.



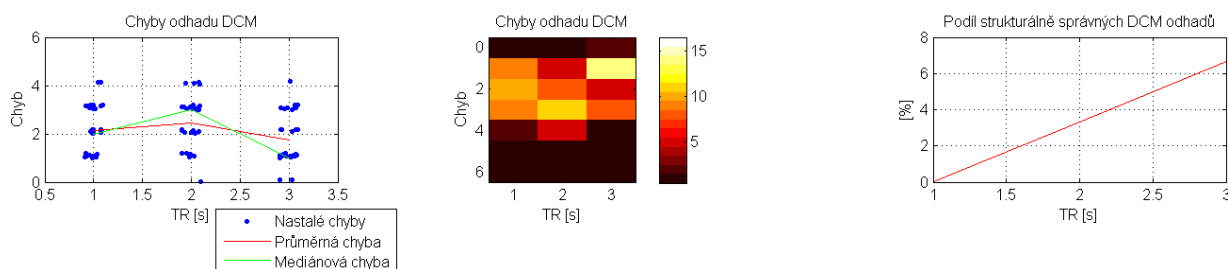
Obrázek 43: Vliv různých časů TR na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem DCM

Na následujícím obrázku jsou výsledky simulace, kdy data byla odhadnuta metodou GCM a generována modelem DCM. Výsledky ukazují, že volba TR nemá silný vliv na úspěšnost odhadů této kombinace metod, při TR 2 a 3 sekundy nastala při odhadu nejčastěji jedna chyba, při TR 1 sekunda metoda GCM odhadla model nejčastěji se dvěma chybami.



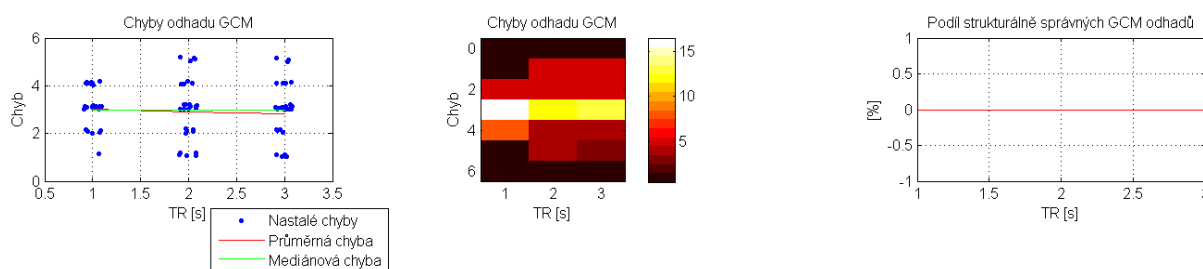
Obrázek 44: Vliv různých časů TR na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem DCM

Na dalším obrázku jsou výsledky simulace, u níž data generoval model GCM a odhad byl proveden metodou DCM. Podíl bezchybných odhadů byl velmi malý, přesto s rostoucím TR tento podíl nepatrně rostl. Nejvíce metodě DCM u těchto dat vyhovoval čas TR 3 sekundy, kdy nejčastěji odhadnuté modely obsahovali jednu chybu.



Obrázek 45: Vliv různých časů TR na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem GCM

Grafy na následujícím obrázku jsou výsledkem simulace dat modelem GCM a odhad metodou GCM. Pro zvolené parametry nebyl ani jednou dosažen bezchybný odhad, což je překvapivé. Při jakémkoliv simulovaném čase TR nejčastěji odhadne metoda GCM tři chyby.

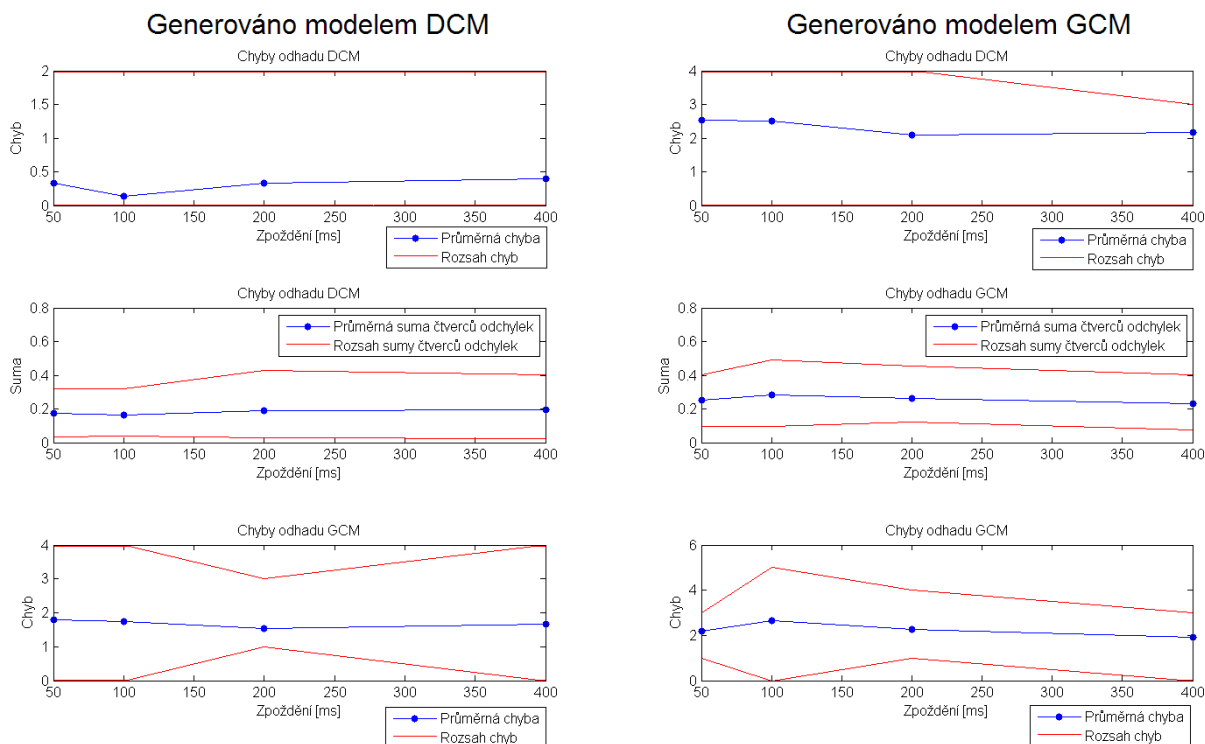


Obrázek 46: Vliv různých časů TR na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem GCM

Monte Carlo simulace odhalily, že metoda DCM na datech, generovaných DCM nejlépe odhaduje při zvolení TR 2 sekundy. V případech, kdy jsou data generována modelem GCM, nebo odhadována metodou GCM je dosahováno nízké úspěšnosti. Je pravděpodobné, že v případech, kdy jsou data simulována modelem GCM či odhadována metodou GCM má na simulaci významný vliv zatím neznámý parametr, který není ve zvolené kombinaci parametrů pro simulaci zkoumán, nebo který je pevně nastaven, ale toto nastavení nevyhovuje metodě GCM pro generování, či odhad dat.

4.2.3 Závislost na zpoždění mezi simulovanými mozkovými oblastmi

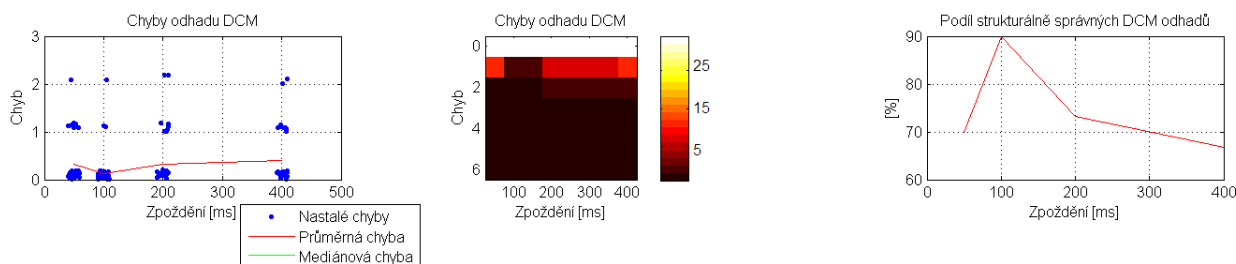
Posledním parametrem, jehož vliv na chování modelů DCM a GCM byl analyzován pomocí Monte Carlo simulací, je simulovaná matice zpoždění signálů mezi jednotlivými mozkovými centry.



Obrázek 47: Přehled výsledků Monte Carlo simulací při testování vlivu zpoždění signálu

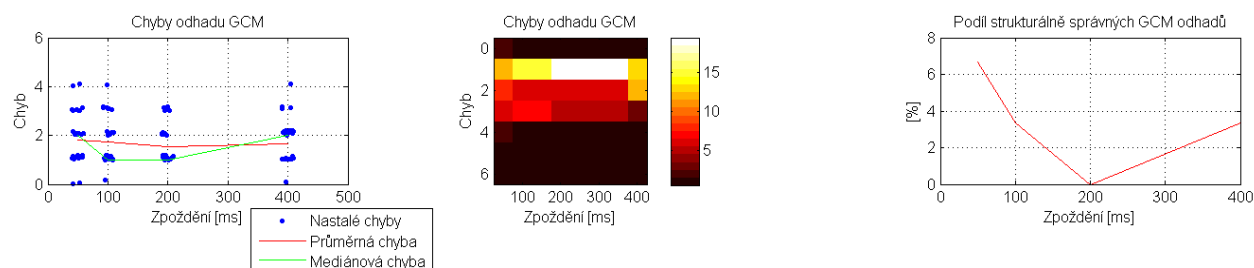
Testované zpoždění bylo 50, 100, 200 a 400 milisekund. Postupně vybíraná hodnota zpoždění byla ve zvoleném modelu interakcí stejná mezi všemi uvažovanými oblastmi. Pro každou úroveň zpoždění bylo provedeno 30 iterací. Na obrázku výše je uveden souhrn výsledků této simulace. V levé části obrázku jsou grafy úspěšnosti odhadů na datech, generovaných modelem DCM a vpravo jsou grafy úspěšnosti odhadů na datech, generovaných modelem GCM. Modře je znázorněna průměrná chyba nebo průměrný součet čtverců odchylek a červenými přímkami je vyznačen rozsah těchto hodnot.

Podobně jako v předchozích dvou kapitolách budou nyní následovat obrázky s trojicemi grafů, jež slouží k zobrazení výsledků Monte Carlo simulací. Následující trojice grafů zobrazuje výsledek simulace, ve které data byla simulována i odhadována pomocí DCM. Odhady těchto dat metodou DCM byly docela úspěšné, úspěšnost bezchybných odhadů se pohybovala okolo 70%, mediánová chyba byla na všech úrovních nulová. Při simulovaném zpoždění 100ms byla úspěšnost bezchybných odhadů dokonce 90%.



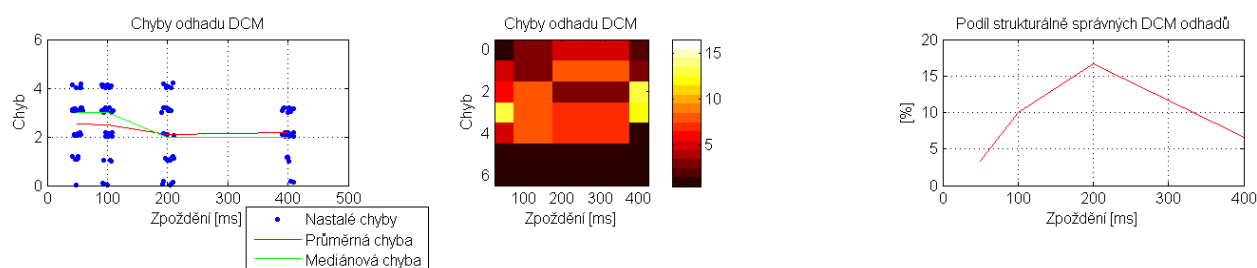
Obrázek 48: Vliv různých zpoždění na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem DCM

Další obrázek je výsledkem simulace, kdy data byla generována modelem DCM a odhadována metodou GCM. Metodě GCM nejlépe vyhovovalo zpoždění 100 a 200 ms, kdy se většinou dopustila odhadu s jednou chybou. Úspěšnost bezchybných odhadů byla velmi nízká, nižší než 10%.



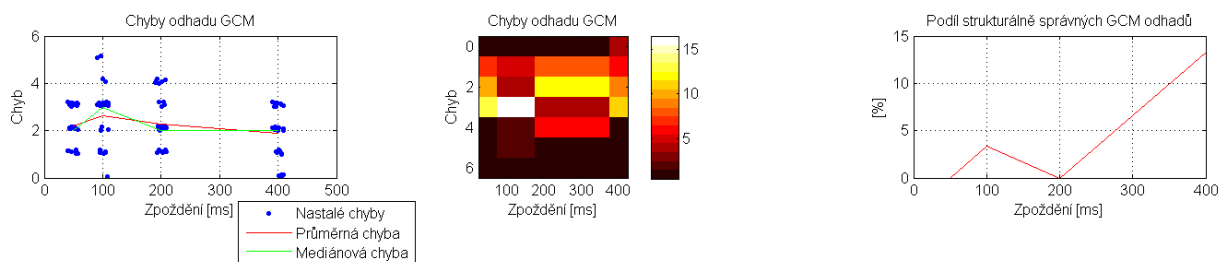
Obrázek 49: Vliv různých zpoždění na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem DCM

Na následujícím obrázku byla data generována modelem GCM a odhadována metodou DCM. Nejúspěšnější byla tato metoda při zpoždění 200ms, i tak ale bylo dosaženo pouze 17% správně odhadnutých modelů. Při větším zpoždění se odhady mírně zlepšovali, při malém zpoždění signálů metoda DCM nejčastěji 3 chyby, při větším zpoždění pak nejčastěji odhadnutý model obsahoval 2 chyby.



Obrázek 50: Vliv různých zpoždění na odhady metodou DCM na datech, generovaných modelem GCM

Poslední trojice grafů ukazuje výsledky simulace, ve které byla data generována i odhadována pomocí GCM. Nejlepších odhadů bylo dosaženo při nejvyšším zpoždění 400 ms, kdy bylo bezchybně odhadnuto pouze 13% modelů. Zlepšující se úspěšnost při vyšším zpoždění může být způsobena tím, že autoregresivní model lépe zachycuje změny signálů, které jsou vzájemně výrazněji posunuty.



Obrázek 51: Vliv různých zpoždění na odhady metodou GCM na datech, generovaných modelem GCM

4.2.4 Shrnutí výsledků Monte Carlo simulací

Z předchozích simulací je v závislosti na sledovaných parametrech nejnázorněji popsáno chování modelu DCM na datech, generovaných metodou DCM. Ideální parametry pro tuto metodu se jeví SNR 5, TR 2s a zpoždění 100ms.

Na datech, generovaných modelem GCM jsou obě metody odhadu méně úspěšné, než na datech, generovaných modelem DCM. To může být způsobeno tím, že data, generovaná modelem DCM jsou podobnější fyziologickým BOLD datům. Zatímco koeficienty matice konektivity metody DCM přímo souvisí s rychlostí útlumu signálu mezi neuronálními populacemi, koeficienty matice konektivity metody GCM souvisí s celkovým útlumem signálu a není zde uvažována rychlost útlumu.

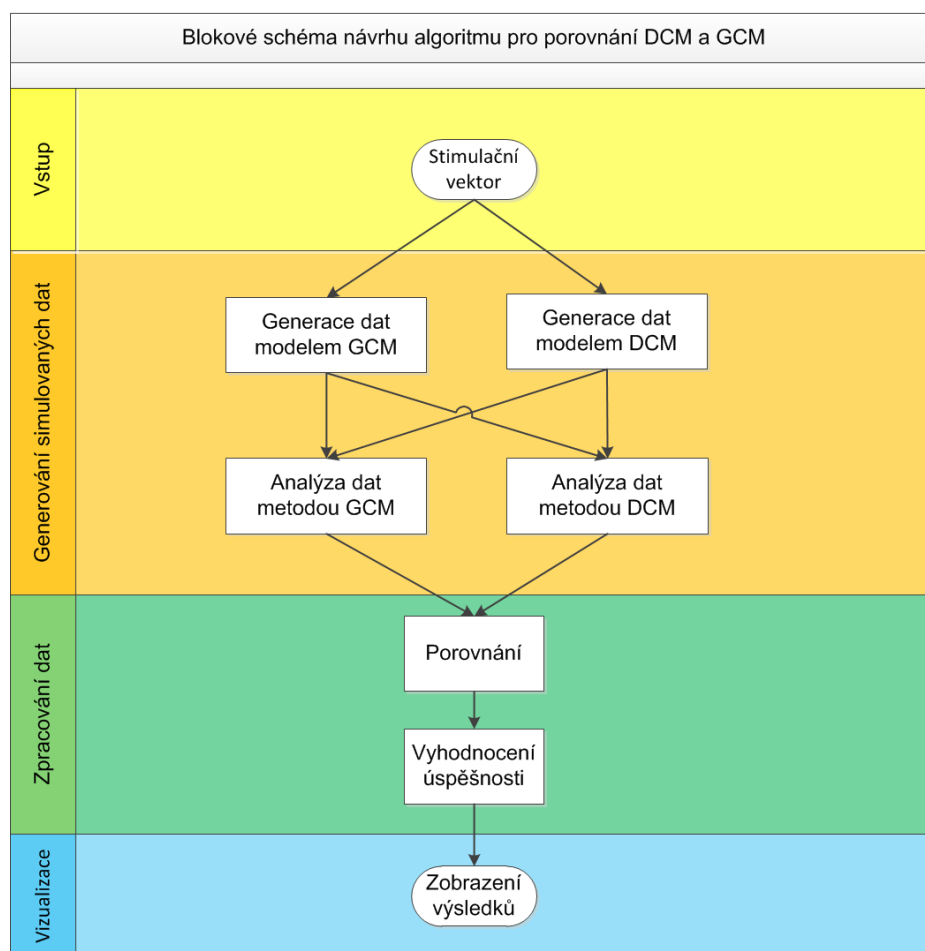
Odhady dat metodou GCM dopadly obecně hůře, než odhady dat metodou DCM. Je to pravděpodobně způsobeno tím, že odhad metodou DCM je prováděn na základě komplexního modelu, který je biofyzikálně relevantní, zatímco odhad metodou GCM je prováděn pouze na základě autoregresivního modelu, který nemá žádné předpoklady o zpracovávaných datech. Výhodami metody GCM je rychlost výpočtu, počet oblastí zájmu ROI na reálných datech není u této metody omezen a metoda je na rozdíl od metody DCM explorativní, tedy lze ji použít na data bez apriorního předpokladu o místech zájmu [28]. Je velmi pravděpodobné, že přesnost odhadů metody GCM je možno zlepšit změnou konstantně nastavených parametrů pro simulaci. Především bude velmi užitečné provést zkoumání vlivu tvaru stimulačních vektorů na chování modelů, konkrétně vektorů, odpovídajících různým typům blokových experimentů a „event - related“ experimentů. Dále bude potřeba provést simulace vlivu rozsahů použitých koeficientů matice konektivity.

5 Programový nástroj pro simulaci konektivity

Tato kapitola je věnována popisu návrhu a následné realizace programového nástroje pro porovnání souměřitelných metod GCM a DCM. Realizace programu proběhla v programovém prostředí MATLAB, které bylo rozšířeno o toolbox funkcí SPM8 [3] a GCCA [29].

5.1 Návrh programu pro porovnání metod DCM a GCM

Pro pochopení modelů používaných na reálných datech bude navržený program zaměřen na tvorbu a analýzu simulovaných dat. Simulace dat bude probíhat tak, že data budou generována známým modelem, budou simulovány podmínky akvizice dat v MR tomografu a takto vzniklé časové průběhy simulovaného BOLD signálu budou vyhodnoceny. Generace dat proběhne použitím modelu GCM i DCM. Tato data budou opět vyhodnocena pomocí DCM i GCM. Nakonec budou výsledky analýzy porovnány a graficky vizualizovány. Hodnocena bude především úspěšnost obou metod a jejich vzájemná shoda či případná neshoda.



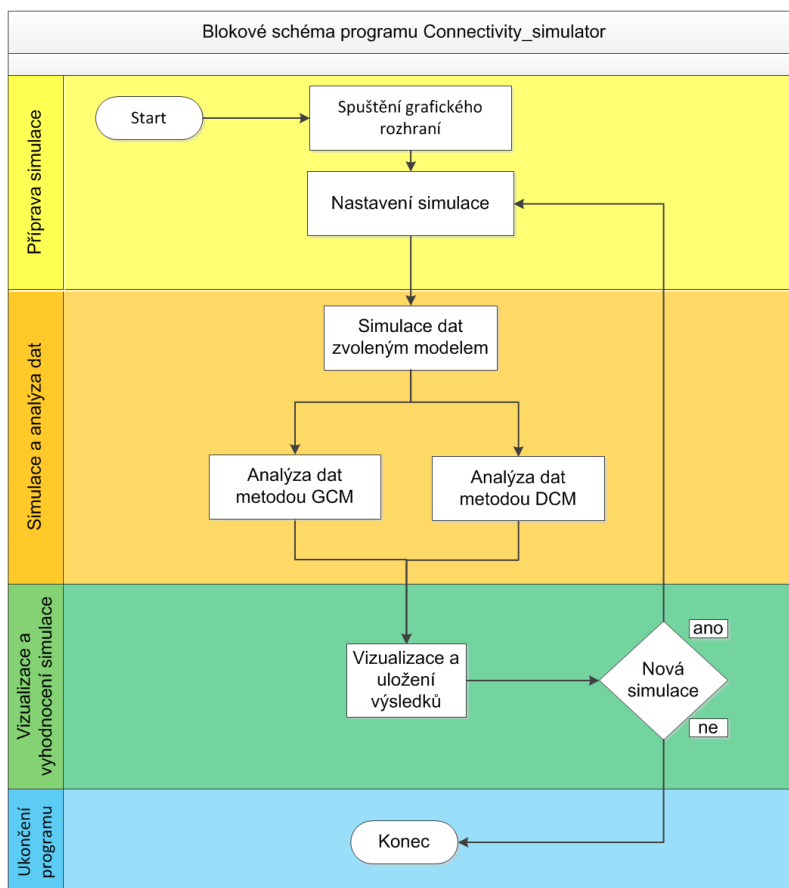
Obrázek 52. Návrh algoritmu pro porovnání metod GCM a DCM

Schematicky je tento návrh znázorněn na předchozím obrázku. Vstupem do tohoto programu bude uživatelem definovaná časová řada s událostmi, označovaná jako stimulační vektor.

To proto, že se jedná o časovou řadu událostí, která simuluje posloupnost událostí ve fMRI experimentu. Tato řada bude pomocí rovnic DCM i GCM převedena na simulovaná data, představující jednotlivá místa mozku. Oba modely vytvoří mezi simulovanými daty kauzální vztahy. Výstupem programu bude grafické znázornění shody a úspěšnosti obou metod.

5.2 Struktura programu

Podle návrhu algoritmu z předchozí kapitoly byl realizován program *Connectivity_simulator*. Jeho blokové schéma je znázorněno na obrázku níže.



Obrázek 53: Blokové schéma programu *Connectivity_simulator*

Detailní schéma parametrů simulace je uvedeno v následující kapitole, která je věnována simulacím a analýze dat. Cílem této kapitoly je představit nástroj pro simulaci konektivity. Jak je znázorněno na předchozím blokovém schématu, jedná se o program, pracující v grafickém prostředí. Chod programu *Connectivity_simulator* zajišťuje 1 hlavní funkce a 23 důležitých funkcí. Mnoho dalších použitých vnořených funkcí je součástí toolboxu SPM8 a GCCA. Po spuštění hlavní funkce *Connectivity_simulator* dojde k načtení parametrů grafického prostředí a nastaví se výchozí podmínky simulace konektivity. Tyto podmínky má uživatel možnost interaktivně měnit. Následně uživatel spustí simulaci a pak jsou výsledky simulace zobrazeny. Uživateli je umožněno si výsledky uložit k pozdějšímu prohlédnutí. V případě potřeby další simulace lze změnit parametry simulace a simulaci opětovně spustit. Vztahy hlavní funkce a důležitých funkcí pro jednotlivé části programu

jsou zobrazeny na následujícím obrázku. Důležité funkce jsou zde rozčleněny do čtyř celků, ve kterých plní funkci programu *Connectivity_simulator*.



Obrázek 54: Vztahy mezi funkcemi zajišťujícími chod nástroje *Connectivity_simulator*

V následujících odstavcích budou stručně popsány nejdůležitější funkce nástroje *Connectivity_simulator*.

5.2.1 Funkce *Connectivity_simulator*

Tato funkce je hlavní funkcí, která spouští grafické rozhraní nástroje. Obsahuje přednastavené výchozí hodnoty pro simulaci, údaje o grafických prvcích nástroje a odkazuje na jejich funkce.

5.2.2 Funkce pro nastavení simulace

Tyto funkce slouží k nastavení volitelných prvků simulace. 11 z těchto funkcí je znázorněno na obrázku 54, funkcí je celkem 18.

Funkce *insert_vector* umožňuje interaktivně nastavit stimulační vektor. Funkce umožňuje modifikovat přednastavený stimulační vektor, uživatel pomocí ní může snadno vytvořit stimulační vektor, odpovídající blokovému experimentu, „event-related“ experimentu, či libovolnému jinému experimentu. Funkce se spouští stiskem tlačítka „Specify stimulation“. Základní okno nástroje se poté rozšíří a v pravé části se objeví možnosti modifikace stimulačního vektoru. V kolonce „No. of

events“ lze stanovit počet událostí, které budou uvažovány. V kolonce „Amplitude“ lze nastavit amplitudu výsledného stimulačního vektoru. Tlačítkem „Equal lengths“ se trvání všech událostí nastaví na stejnou délku, kterou lze stanovit v kolonce vedle tlačítka. Tlačítko „Uniform events“ se počátky všech událostí rovnoměrně rozmístí podél časové osy. V tabulce „Onset of every stimulus“ lze nastavit počáteční čas každé stimulační události vzhledem ke společné časové ose. V tabulce „Duration of every stimulus“ lze nastavit dobu trvání každé stimulační události. Vpravo dole se pak interaktivně vykreslí stimulační vektor, odpovídající zadaným parametrům. Z výše uvedených parametrů je stimulační vektor vytvořen pomocí funkce *CreateU*. Tato funkce má dva režimy vstupu parametrů. Jako dobu trvání a délku každé události považuje funkce buď za údaje v časovém měřítku skenů, kdy jeden sken odpovídá jedné repetiční periodě MR tomografu *TR*, nebo v časovém měřítku vteřin. Za skeny jsou údaje považovány, obsahuje-li odpovídající vstupní parametr řetězec ‚scans‘, za vteřiny pak v případě, že se jedná o řetězec ‚secs‘, nebo ‚seconds‘.

Funkce *default_settings* je volána tlačítkem „Default_settings“. Jejím účelem je obnovit původní přednastavené hodnoty pro simulaci. Funkce *scan_control*, *ROI_control*, *time_step_control*, *SNR_control* a *TR_control* slouží popořadě k interaktivnímu nastavení počtu skenů pro simulaci, počtu oblastí zájmu, nastavení časového kroku jemného vzorkování, nastavení poměru signálu a šumu *SNR* a nastavení repetičního času *TR* magnetické resonance. Tento poslední údaj se uplatňuje při podvzorkování výsledného signálu. Navíc součin počtu skenů pro simulaci a repetičního času *TR* udává délku simulovaného signálu. Funkce *method_change* provádí změny v případech, kdy uživatel změní metodu pro generování simulovaných dat.

Funkce *delay_m_fcn* a *connectivity_m_fcn* slouží k interaktivnímu ovládní matice zpoždění a matice konektivity. Matice zpoždění se udává v ms a představuje zpoždění signálu, putujícího mezi jednotlivými zvolenými mozkovými oblastmi. Matice konektivity představuje matici simulované efektivní konektivity mezi zvolenými oblastmi zájmu. V případě simulace dat modelem GCM matice konektivity udává absolutní zeslabení signálu mezi zvolenými mozkovými oblastmi. V případě simulace dat modelem DCM matice konektivity vyjadřuje rychlost útlumu (pro záporná čísla) či zesílení (pro kladná čísla) signálu při putování mezi danými oblastmi zájmu.

5.2.3 Funkce pro výpočty simulovaných dat a pro analýzu dat

Simulace se spouští tlačítkem „Run“ a zajišťuje ji funkce *simulation*. Tato funkce následně spustí buď funkci *create_DCM* pro generování dat modelem DCM, nebo funkci *create_GCM* pro generování dat modelem GCM. Tato funkce k samotnému generování dat využívá funkci *DCM_generateDE*. Po vygenerování dat jsou data analyzována metodami GCM a DCM, což provádějí funkce *analyze_GCM* a *analyze_DCM*. Funkce *analyze_GCM* je upravená funkce z toolboxu GCCA. Funkce *analyze_DCM* je upravená funkce z toolboxu SPM8.

5.2.4 Funkce pro prohlížení výsledků

Po vytvoření a analýze simulovaných dat jsou použity funkce, které umožňují přehledně zobrazit výsledky simulace a analýzy. Funkce *significance_GCM* využívá funkce z toolboxu GCCA pro přepočítání významných vazeb odhadnutých modelem GCM v případě, že uživatel změnil

práh pro statistickou významnost vazby odhadnuté modelem GCM, tedy práh, jenž stanovuje, které vazby se považují za významné a které nikoliv. Funkce *threshold_DCM* přepočítává strukturní model odhadnutý metodou DCM v případech, kdy uživatel změnil statistický práh pro významnost odhadnuté vazby u odhadu modelem DCM. Funkce *similarity_fcn* se používá pro zjištění počtu špatně odhadnutých strukturních vazeb a pro výpočet sumy čtverců odchylek mezi odhadnutým a zadaným modelem pro odhady, kdy jsou data simulována a analyzována stejným modelem.

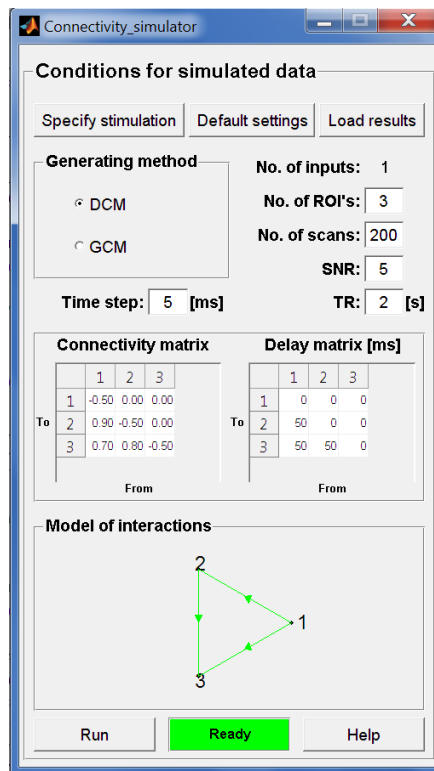
5.2.5 Podpůrné funkce

V této podkapitole bych rád zmínil funkce, bez kterých se sice nástroj *Connectivity_simulátor* může pro simulaci konektivity obejít, které ale poskytují nástroji uživatelský komfort. Funkce *save_results* umožňuje uložit výsledky simulace do struktury. Tyto výsledky mohou být načteny a následně prohlédnuty pomocí funkce *load_results*. Funkce *help* spouští textovou nápovědu pro uživatele. Funkce *cca_plot_causality* je funkce z toolboxu GCCA, která na více místech nástroje umožňuje přehledně vizualizovat matici konektivity. Tato funkce vykresluje matici konektivity jako model interakcí. Zeleně jsou kresleny jednosměrné vazby, červeně jsou kresleny obousměrné vazby. Čím je vazba silnější, tím silněji je vyznačena spojnice.

5.3 Grafické rozhraní programu

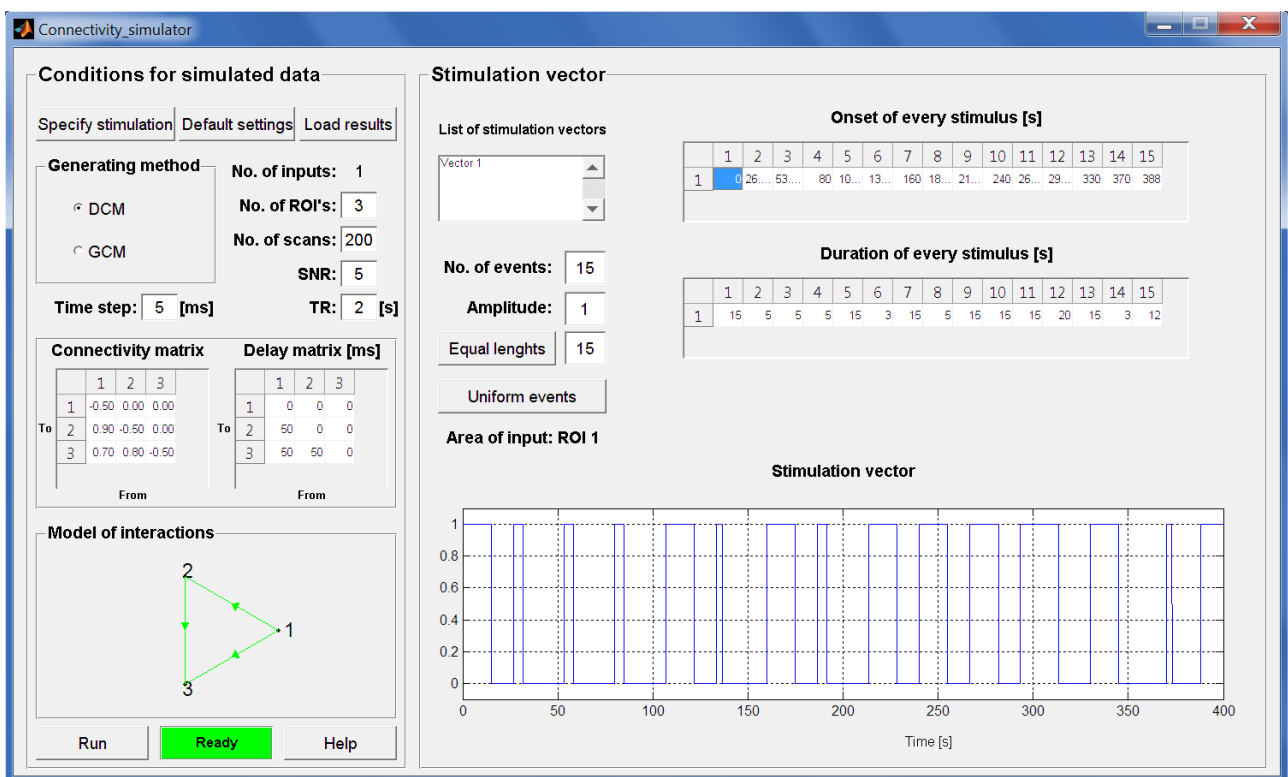
Tato podkapitola je věnována popisu grafického rozhraní nástroje *Connectivity_simulator*. Manuál k tomuto nástroji s podrobným popisem jeho použití a doporučenými parametry pro simulaci konektivity je v příloze 2 této práce.

Po spuštění nástroje se zobrazí panel, který je znázorněn na následujícím obrázku. Tento panel umožňuje provést nastavení parametrů simulace konektivity. Umožňuje vybrat počet simulovaných oblastí zájmu, počet skenů pro simulaci, poměr signálu a šumu *SNR*, repetiční čas *TR*, časový krok pro jemné vzorkování, stimulační vektor, matici konektivity a matici zpoždění. U matice konektivity a matice zpoždění je pro přehlednost znázorněna nápisem „From“ skutečnost, že sloupce obou matic představují výchozí oblast, a nápisem „To“ fakt, že řádky obou matic představují cílové oblasti. V sekci „Generating method“ lze zvolit metodu pro generování simulovaných dat. Na spodní části panelu je vykresleny model interakcí, který znázorňuje matici konektivity, tedy jednotlivé vazby a jejich směry mezi uvažovanými mozgovými centry. V případě, že se chce uživatel vrátit k původnímu nastavení simulace, změní toto nastavení pomocí tlačítka „Default settings“. Pro zobrazení nápovědy je pro uživatele připraveno tlačítko „Help“. Po nastavení prvků simulace uživatel spustí analýzu tlačítkem „Run“. Zelený ukazatel „Ready“ se po dobu simulování změní na červený ukazatel „Analyzing“. Po dokončení simulace se v pravé části obrazovky vykreslí a vypíše výsledky. Počet vstupů „No. of input“ je pouze informativní, v případě potřeby simulace složitějších modelů s více vstupy je možné nástroj doplnit o simulace s více vstupy. Na toto eventuelní rozšíření je připraveno i rozhraní pro návrh stimulačního vektoru. Základní panel nástroje *Connectivity_simulator* je zobrazen na následujícím obrázku.



Obrázek 55: Základní grafický panel nástroje *Connectivity_simulator*

V případě zvolení tlačítka „Specify stimulation“ se základní panel rozšíří o možnost volby parametrů stimulačního vektoru. Toto rozšíření je na následujícím obrázku.

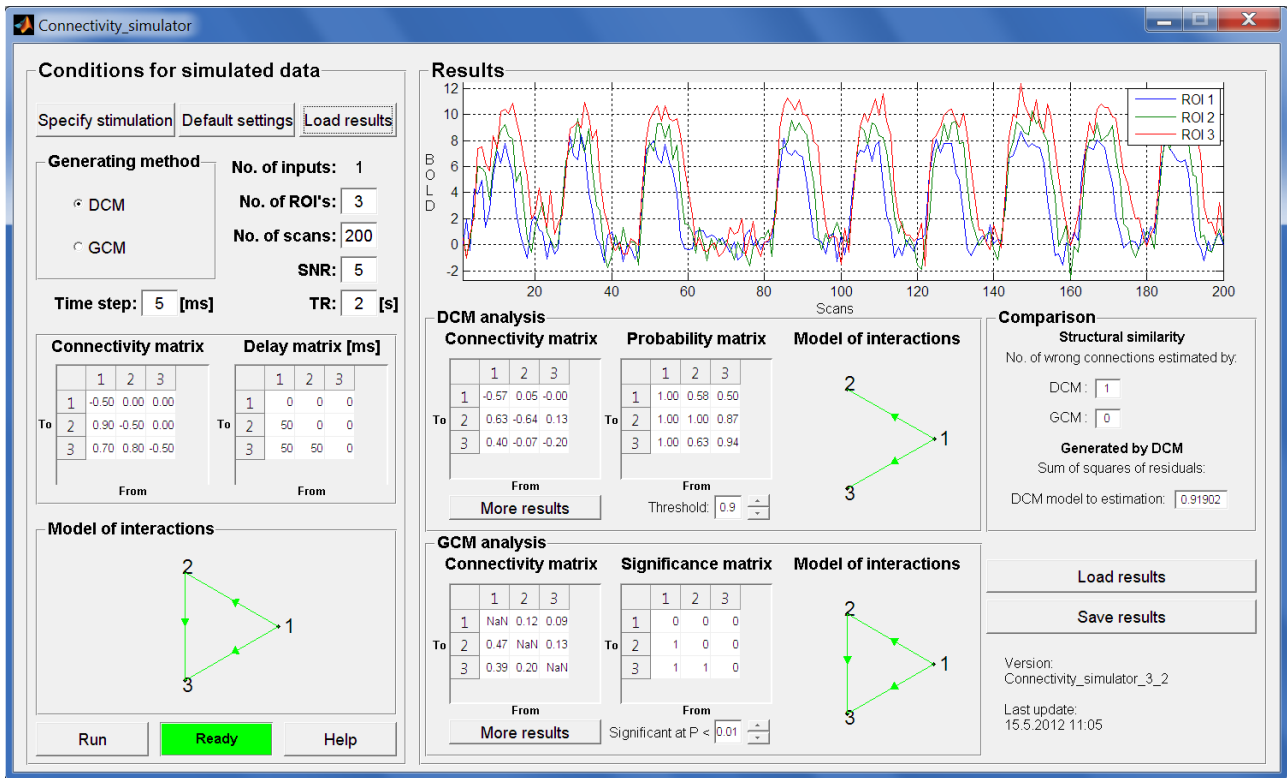


Obrázek 56: Tvorba stimulačního vektoru v nástroji *Connectivity_simulator*

Jak již bylo zmíněno v kapitole „Funkce pro nastavení simulace“, lze v tomto okně nastavit počet stimulačních událostí („No. of events“), amplitudu stimulačního vektoru („Amplitude“) a

oblasti vstupu stimulačního vektoru („Area of input“). Vpravo nahoře pak časové okamžiky vzniku stimulace („Onset of every simulus“) a délky trvání jednotlivých stimulačních událostí („Duration of every stimulus“). Vpravo dole se pak interaktivně vykresluje stimulační vektor.

Na následujícím obrázku je znázorněno rozšíření panelu nástroje *Connectivity_simulator* o prohlížení výsledků (sekce „Results“), které se automaticky zobrazí po proběhnutí simulace, nebo po načtení uložených výsledků.

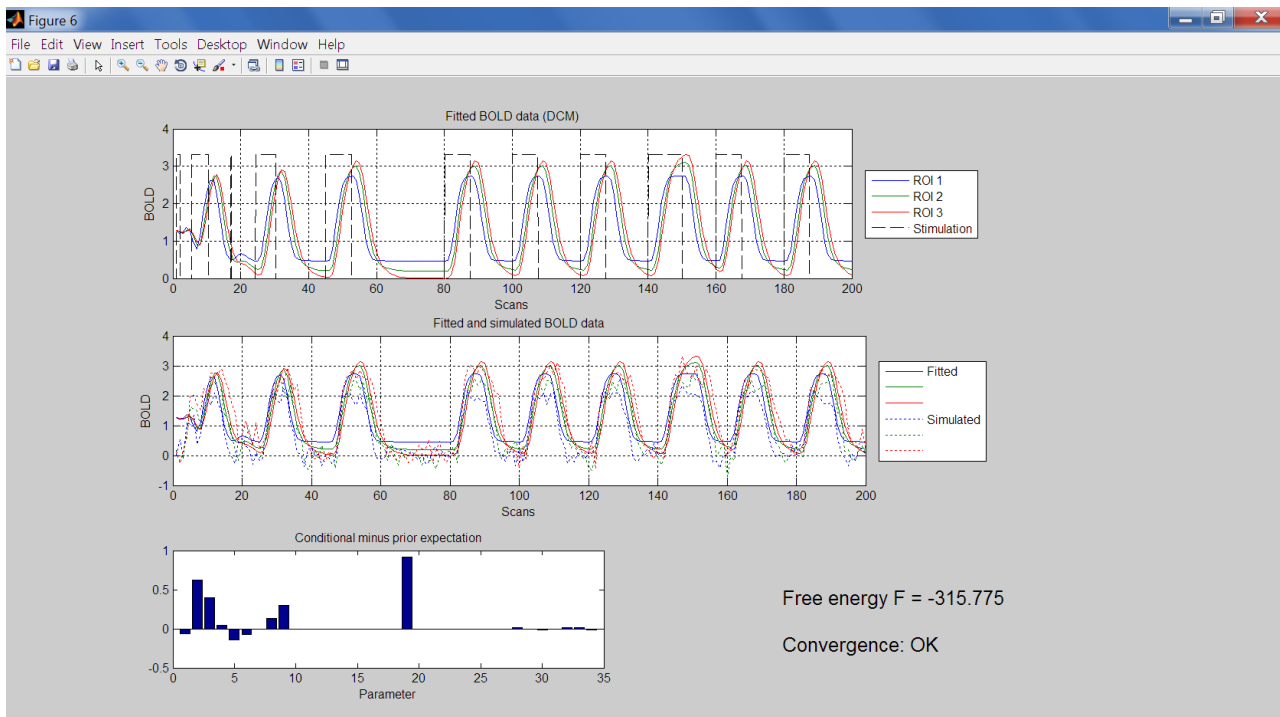


Obrázek 57: Rozšíření nástroje *Connectivity_simulator* o prohlížení výsledků simulace

V tomto panelu nahoře jsou vykresleny průběhy simulovaného BOLD signálu pro uvažované oblasti zájmu (ROI – region of interest).

Vlevo uprostřed je panel s výsledky odhadu metodou DCM („DCM analysis“). Je zde odhadnutá matice konektivity („Connectivity matrix“) a matice pravděpodobností („Probability matrix“), která obsahuje informaci o tom, jak je odpovídající odhadnutá vazba matice konektivity důvěryhodná. Tedy jak je pravděpodobné, že je vazba odhadnutá správně. Pod maticí pravděpodobností má uživatel možnost nastavit si práh („Threshold“). Tento práh určuje, jak významné vazby budou zobrazeny ve výsledném strukturním modelu interakcí. Strukturní model interakcí je vykreslen vpravo od matice pravděpodobností. Více výsledků si může uživatel prohlédnout po stisknutí tlačítka „More results“. Otevře se nové okno, kde se nahoře zobrazí data, která při svém odhadu iteračně vytvořila metoda DCM za účelem co nejlepšího napodobení simulovaných dat. Tato data jsou pro kontrolu proložena použitým stimulačním vektorem, aby bylo možné ověřit, že data, vytvořená při odhadu metodou DCM časově dobře souvisí se stimulací. Uprostřed jsou vykreslena pro porovnání opět data, vytvořená metodou DCM při odhadu, a tečkovaně jsou proložena simulovaná data, která byla analyzována. Dole jsou vykresleny rozdíly

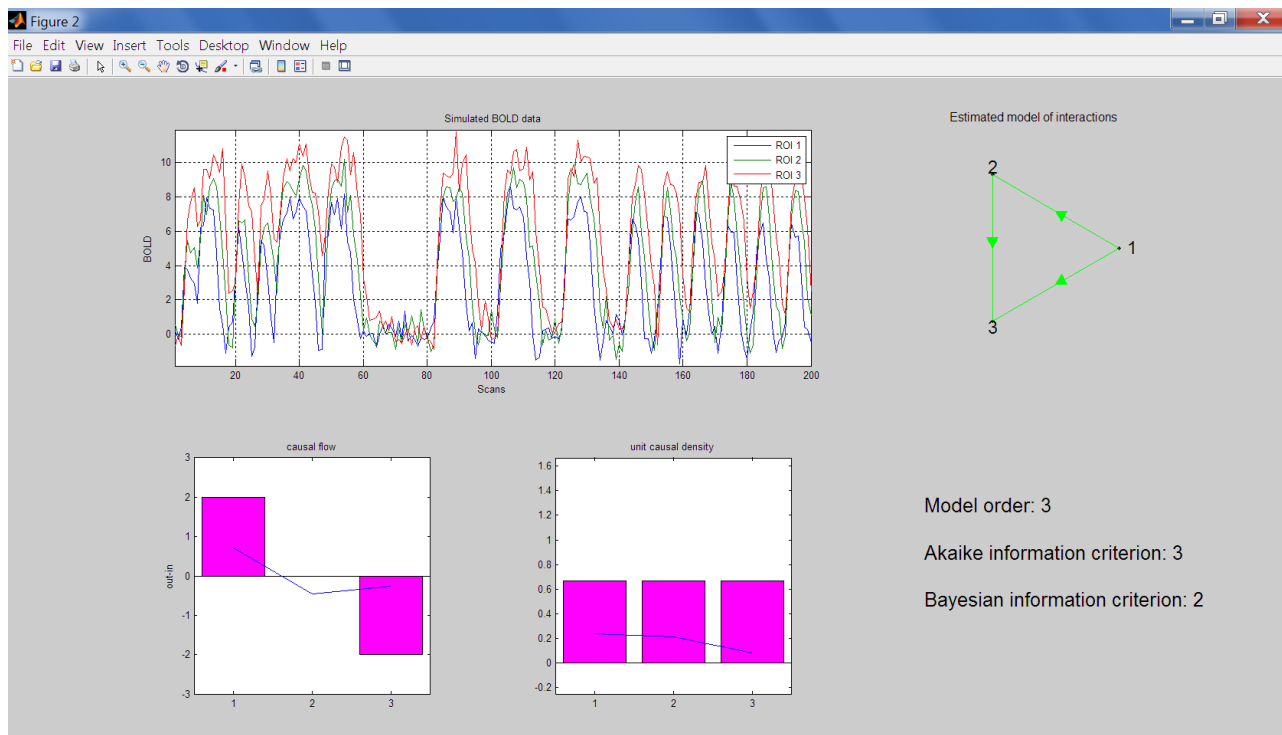
mezi apriorními a aposteriorními parametry odhadu metodou DCM. Vpravo dole je zobrazena informace o volné energii (free energy). Je to hodnota kriteriální funkce, kterou se DCM při svých odhadech snaží maximalizovat. Dále je vpravo dole zobrazena informace o tom, zda DCM při odhadu dospěla ke stabilnímu řešení („Convergence: OK“), či nikoliv („Convergence: NOT!“). Okno s těmito výsledky je pro názornost na následujícím obrázku.



Obrázek 58: Doplňující výsledky analýzy metodou DCM

Dole uprostřed na obrázku 57 je panel s výsledky odhadu metodou GCM („GCM analysis“). Zde je odhadnutá matice konektivity („Connectivity matrix“) a matice významných vazeb („Significance matrix“). Významnost vazeb je u metody GCM zjišťována jinak, než u metody DCM. Funkce z toolboxu GCCA testují na dané hladině významnosti, zda je vazba statisticky významná. Tuto prahovou hodnotu p má uživatel možnost nastavit pod maticí významných vazeb. Hodnota p představuje pravděpodobnost, že odhadnutá vazba je pouhá náhoda. Standardně se používá hodnota $p < 0,01$. Významné vazby jsou znázorněny v modelu interakcí vpravo od matice významnosti vazeb. Po spuštění tlačítka „More results“ se otevře nové okno, kde se zobrazí další výsledky odhadu metodou GCM, jak je ukázáno na následujícím obrázku. Zobrazí se kauzální tok informace mezi jednotlivými místy („causal flow“) a kauzální hustota („unit causal density“). Kauzální hustota představuje míru kauzálních interakcí v celém systému. Více informací o této veličině lze nalézt v [29]. Kauzální tok odráží, do jaké míry je uvažovaná mozková oblast ovlivňována systémem, či do jaké míry systém ovlivňuje. Kauzální tok je rozdíl mezi kladnou a zápornou hodnotou kauzality. Oblasti s vysoce pozitivním kauzálním tokem jsou označovány jako kauzální zdroje a silně ovlivňují systém. Oblasti s vysoce negativním kauzálním tokem jsou označovány jako kauzální díry („causal sinks“) a jsou systémem silně ovlivňovány. Výpočet kauzálního toku provádí funkce *cca_causalflow*. Dále se zobrazí řád autoregresního modelu („model order“), který byl pro odhad použit. Pro kontrolu se zobrazí Akaikeho a Bayesovské

informační kritérium. Tato kritéria doporučují řád modelu a neměla by se od použitého řádu modelu příliš lišit. Kromě těchto informací se v tomto obrázku znovu vykreslí simulovaná data a odhadnutý model interakcí. [29]



Obrázek 59: Doplnující výsledky analýzy metodou GCM

Uprostřed vpravo na obrázku 57 je panel porovnání výsledků obou metod odhadu. V tomto panelu je nahoře uvedena strukturální podobnost zadaného modelu a modelu, odhadnutého metodou DCM a GCM. Tato podobnost je vyjádřena počtem vazeb, které odhadl model rozdílně od struktury zadaného modelu. Níže je uvedeno, kterou metodou byla data generována, zda DCM či GCM. Nejnižší na tomto panelu je uvedena suma čtverců rozdílů. Jde o kritérium podobnosti, které se počítá jako rozdíl zadané a odhadnuté matice konektivity a tato matice s rozdíly se prvek po prvku umocní na druhou a rozdíly se sečtou. Toto kritérium se vytváří pouze mezi maticemi konektivity stejné metody, která sloužila ke generování i k analýze dat.

Vpravo dole na panelu výsledků jsou umístěny tlačítka s podpůrnými funkcemi. Je zde tlačítko „Load results“ pro načtení již dříve vypočítaných výsledků, tlačítko „Save results“ pro uložení právě zobrazovaných výsledků.

Závěr

Práce je rozdělena do několika částí. Úvodní tři kapitoly se zabývají rešeršemi. V těchto kapitolách jsou obsaženy rešerše metod, používaných pro hodnocení funkční a efektivní konektivity ve fMRI, což bylo prvním cílem této diplomové práce. První kapitola shrnuje základní poznatky o funkčním neurozobrazování, zpočátku technické povahy, v dalších podkapitolách jsou pak poznatky spíše neurovědního charakteru. Je zde technická rešerše o základech zobrazování pomocí magnetické rezonance, dále pojednání o využití fMRI v neurověděch a na závěr této kapitoly jsou popsány základní experimenty, prováděné v neurovědním výzkumu pomocí fMRI. Druhá kapitola pojednává o matematických metodách, které jsou v práci využívány a které mají využití i mimo oblast neurověd. Je zde popsána metoda PCA, ICA, GCM a Monte Carlo simulace, u metody ICA je ukázána i praktická implementace v toolboxu GIFT v programovém prostředí MATLAB. Ve třetí kapitole jsou popsány principy funkční a efektivní konektivity a podrobněji je zmíněna metoda DCM, jako metoda, která se využívá pouze v neurověděch pro stanovení efektivní konektivity. Je zde ukázána i praktická implementace metody v toolboxu SPM8 v programovém prostředí MATLAB. Praktická ukázka implementace metody ICA v toolboxu GIFT a metody DCM v toolboxu SPM8 byla druhým cílem této diplomové práce.

Pro pochopení chování modelů v závislosti na určených vstupních parametrech byly použity Monte Carlo simulace. Analýze vlastností modelů DCM a GCM je věnována čtvrtá kapitola, kde je provedena diskuze výsledků ze simulovaných dat, což bylo pátým cílem této diplomové práce. Pomocí Monte Carlo simulací bylo zkoumáno chování metod DCM a GCM v závislosti na úrovni šumu, repetičním čase TR a zpoždění mezi mozkovými centry. Simulace v případech, kdy byla data simulována a odhadována metodou DCM, ukázala poměrně názorné výsledky vlivu zkoumaných parametrů. Nejlepších odhadů bylo dosahováno při SNR 5, TR 2 s a zpoždění 100 ms. Naproti tomu odhady na datech generovaných modelem GCM byly méně přesné a vliv zkoumaných parametrů se na nich projevil méně názorně. Také odhady metodou GCM vykazovaly nízkou přesnost. Je pravděpodobné, že v simulaci dat modelem GCM se významně uplatňuje zatím nezjištěný parametr, který způsobuje nízkou úspěšnost správných odhadů dat metodami DCM i GCM. Z Monte Carlo simulací vyplývá, že metoda DCM je výrazně přesnější než metoda GCM. Metoda DCM je přesnější i na datech, generovaných modelem GCM.

Třetím a čtvrtým cílem této práce bylo vytvořit nástroj pro simulaci konektivity ve fMRI datech, který umožní porovnat dvojici souměřitelných metod DCM a GCM. Po konzultacích v průběhu tvorby práce se ukázalo, že porovnávání metody ICA s metodami GCM modelování a DCM neposkytuje pro zadání této práce perspektivní směr. Porovnáním metody ICA a GCM se zabývá publikace [30]. Porovnání metod DCM a GCM bylo dosaženo navržením a vytvořením programu *Connectivity_simulator*. Popisu tohoto programu se věnuje pátá kapitola. Jde o nástroj vytvořený v grafickém prostředí v rozhraní MATLAB 2009a, využívá některé funkce z toolboxu SPM8 a toolboxu GCCA. Nástroj umožňuje specifikaci všech uvažovaných vstupních parametrů simulace a přehledné zobrazení výsledků simulace. Jedna simulace dat modelem DCM a odhad dat

metodami DCM a GCM trvá okolo 62 sekund, jedna simulace dat modelem GCM a odhad metodami DCM a GCM trvá okolo 94 sekund. Časový rozdíl spočívá především v tom, že jedna iterace odhadu metodou DCM trvá 2 sekundy. Zatímco pro nalezení optima metodou DCM je při simulaci dat modelem DCM obvykle potřeba okolo 30 iterací, při simulaci dat modelem GCM potřebuje metoda DCM pro nalezení optima obvykle přes 60 iterací. Následné Monte Carlo simulace se 30 iteracemi celých simulací a odhadů dat byly časově náročnější. Pro představu Monte Carlo simulace se zkoumáním pěti hodnot parametru a 30 iteracemi simulací na hodnotu parametru, tedy celkem 150 iteracemi simulací, trvala 5 hodin a 30 minut. Časové údaje v tomto odstavci byly zjištěny při simulacích na zařízení s operačním systémem Windows 7 Professional, paměti RAM 2GB a procesorem o taktovací rychlosti 2,53 GHz. Okomentovaný kód programu *Connectivity_simulator* s ukázkovými daty, funkce k Monte Carlo simulaci vlivu šumu, ukázková data z této simulace a skript pro prohlédnutí výsledků, jsou přiloženy v CD, které je součástí této práce.

Část této diplomové práce byla prezentována na studentské konferenci STUDENT EEICT 2012, kde získala v soutěži v konkurenci 8 prací první místo [31].

Pro pochopení chování modelů DCM a GCM je potřeba provést analýzy simulovaných dat. V reálných datech, především při analýze konektivity, je totiž obsaženo mnoho faktorů, jejichž hodnoty nelze objektivně zjistit. Zároveň je na simulace kladen náročný požadavek co nejdříve napodobení reality, aby simulace byly relevantní a popisované chování modelů tak co nejvíce odpovídalo skutečnosti. Pro zjištění chování modelů pomocí reálných dat by pak vůči některým parametrům bylo nejisté, zda jsou odhady správné, pokud není známo správné řešení. Z tohoto důvodu analýza na reálných datech nebyla v této práci provedena. Na tuto práci budu navazovat v doktorském studiu, kdy se budu zaměřovat na snadnější specifikaci kauzálních modelů, především s ohledem na výběr relevantních hypotéz o modelu interakcí pro analýzu dat metodou DCM. V této navazující práci bude provedena analýza na reálných datech a zhodnocena možnost využití ICA k tomuto cíli.

Seznam literatury

- [1] HUETTEL, Scott A, SONG, Allen W, MCCARTHY, Gregory. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Second Edi vyd. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, 2009. ISBN 978-0-87893-286-3.
- [2] DRASTICH, Ales. *Tomografické zobrazovací systémy*. 1. vydání vyd. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2004. ISBN 80-214-2788-4.
- [3] ASHBURNER, John et al. *SPM8 Manual* [online]. Dostupné z: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf> [cit. 2011-12-23].
- [4] BUXTON, Richard B, WONG, E C, FRANK, L R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 1998, roč. 39, č. 6, s. 855-64. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9621908>
- [5] HANDWERKER, Daniel A, OLLINGER, John M, D'ESPOSITO, Mark. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *NeuroImage* [online]. 2004, roč. 21, č. 4, s. 1639-51. [cit. 2012-03-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15050587>
- [6] KIEBEL, Stefan J et al. Dynamic causal modeling: a generative model of slice timing in fMRI. *NeuroImage* [online]. 2007, roč. 34, č. 4, s. 1487-96. [cit. 2012-04-3]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161624>
- [7] MIKL, Michal et al. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magnetic resonance imaging* [online]. 2008, roč. 26, č. 4, s. 490-503. [cit. 2012-03-16]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060720>
- [8] FRISTON, Karl J. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. London, 2007. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [9] GAJDOŠ, Martin, MIKL, Michal, MAREČEK, Radek. Dataset Exploration Tool for fMRI Group Analysis [online]. In: *2012 19th International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP)*. Vienna, 2012, s. 506-509, ISBN 9783200025882,
- [10] HARUŠTIAKOVÁ, Danka, JARKOVSKÝ, Jiří, LITTNEROVÁ, Simona. Vícerozměrné statistické metody v biologii. [online]. 2012. [cit. 2012-04-21]. Dostupné z WWW: <<http://www.iba.muni.cz/res/file/ucebnice/jarkovsky-vicerozmerne-statisticke-metody.pdf>>

- [11] LANGLOIS, Dominic, CHARTIER, Sylvain, GOSELIN, Dominique. An Introduction to Independent Component Analysis : InfoMax and FastICA algorithms. *Psychology*. 2010, roč. 6, č. 1, s. 31-38.
- [12] HYVÄRINEN, A, OJA, E. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Networks*. 2000, roč. 13, s. 411-430.
- [13] RACHAKONDA, Srinivas et al. *Group ICA of fMRI Toolbox (GIFT) Manual* [online]. Dostupné z: http://www.nitrc.org/docman/view.php/55/295/v1.3d_GIFTManual.pdf [cit. 2011-11-5].
- [14] GRANGER, C W J. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. *Econometrica*. 1969, roč. 37, č. 3, s. 424-438.
- [15] ROEBROECK, Alard, FORMISANO, Elia, GOEBEL, Rainer. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *NeuroImage* [online]. 2005, roč. 25, č. 1, s. 230-42. [cit. 2012-03-28]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734358>
- [16] GOEBEL, Rainer. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2003, roč. 21, č. 10, s. 1251-1261. [cit. 2011-07-6]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0730725X03003370>
- [17] SAWIŁOWSKY, Shlomo S. Invited Debate: Target Article You Think You've Got Trivials? *Journal of Modern Applied Statistical Methods*. 2003, roč. 2, č. 1, s. 218-225.
- [18] METROPOLIS, Nicholas, ULAM, S. The Monte Carlo Method. *Journal of the American Statistical Association* [online]. 1949, roč. 44, č. 247, s. 335-341. Dostupné z: <http://links.jstor.org/sici?sici=0162-1459%28194909%2944%3A247%3C335%3ATMCM%3E2.0.CO%3B2-3>
- [19] JAFRI, Madiha J et al. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *NeuroImage* [online]. 2008, roč. 39, č. 4, s. 1666-81. [cit. 2012-03-8]. Dostupné z: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3164840&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [20] LYNALL, Mary-Ellen et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* [online]. 2010, roč. 30, č. 28, s. 9477-87. [cit. 2012-03-2]. Dostupné z:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2914251&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- [21] KENNY, E R. Functional connectivity in cortical regions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain*. 2011,
- [22] SPORNS, Olaf et al. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in cognitive sciences* [online]. 2004, roč. 8, č. 9, s. 418-25. [cit. 2011-07-16]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15350243>
- [23] FRISTON, Karl J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* [online]. 1994, roč. 2, č. 1-2, s. 56-78. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.460020107>
- [24] SMITH, Stephen M et al. Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage* [online]. 2011, roč. 54, č. 2, s. 875-91. [cit. 2011-07-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817103>
- [25] STEPHAN, Klaas Enno et al. Dynamic causal models of neural system dynamics:current state and future extensions. *Journal of biosciences* [online]. 2007, roč. 32, č. 1, s. 129-44. Dostupné z: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2636905&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [26] FRISTON, Karl J, HARRISON, L., PENNY, W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage* [online]. 2003, roč. 19, č. 4, s. 1273-1302. [cit. 2011-07-16]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903002027>
- [27] STEPHAN, Klaas Enno et al. Nonlinear dynamic causal models for fMRI. *NeuroImage* [online]. 2008, roč. 42, č. 2, s. 649-62. [cit. 2012-03-15]. Dostupné z: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2636907&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [28] HAVLICEK, Martin et al. Dynamic Granger causality based on Kalman filter for evaluation of functional network connectivity in fMRI data. *NeuroImage* [online]. 2010, roč. 53, č. 1, s. 65-77. [cit. 2012-04-6]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561919>
- [29] SETH, Anil K. A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *Journal of neuroscience methods* [online]. 2010, roč. 186, č. 2, s. 262-73. [cit. 2011-06-15]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961876>
- [30] LONDEI, Alessandro et al. A new method for detecting causality in fMRI data of cognitive processing. *Cognitive processing* [online]. 2006, roč. 7, č. 1, s. 42-52. [cit. 2011-06-29]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16628465>

- [31] GAJDOŠ, Martin, JAN, Jiří. Tool for Simulation of Connectivity in fMRI Data. In: *Proceedings of the 18th Conference STUDENT EEICT 2012 Volume 2*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií a Fakulta informačních technologií, 2012, s. 156-158, Dostupné z: <http://www.feec.vutbr.cz/EEICT/2012/sbornik/02magisterskeprojekty/07biomedicinskeinlenyrstviabioinformatika/01-106155.pdf>, ISBN: 978-80-214-4461-4

Seznam použitých zkratek

DCM	Dynamické kauzální modelování (dynamic causal modeling)
DTI	Difuzní tenzorové zobrazování (diffusion tensor imaging)
EEG	Elektroencefalografie
EM algoritmus	Algoritmus maximalizace odhadu (expectation maximization algorithm)
FID.....	Volný indukovaný signál (free induction signal)
fMRI	Funkční magnetická rezonance (functional magnetic resonance imaging)
GIFT	Toolbox pro analýzu nezávislých komponent (Group ICA of fMRI Toolbox)
GCM	Grangerovo kauzální modelování (Granger causal modeling)
GE EPI	Echoplanární pulzní sekvence s použitím gradientního echa (gradient echo echoplanar imaging)
HFR	Hemodynamická odezva (hemodynamic response function)
ICA	Analýza nezávislých komponent (independent component analysis)
MCS	Monte Carlo simulace
MEG	Magnetoencefalografie
MRI	Zobrazování magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging)
PET	Pozitronová emisní tomografie
ROI	Oblast zájmu (region of interest)
SNR	Poměr signálu a šumu (signal to noise ratio)
SPM	Statistické parametrické mapování (statistical parametric mapping)
TR	Repetiční čas (time repetition)

Seznam příloh

Příloha 1: Obsah elektronické dokumentace

Příloha 2: Manuál k programu Connectivity_simulator

Příloha 1: Obsah elektronické dokumentace

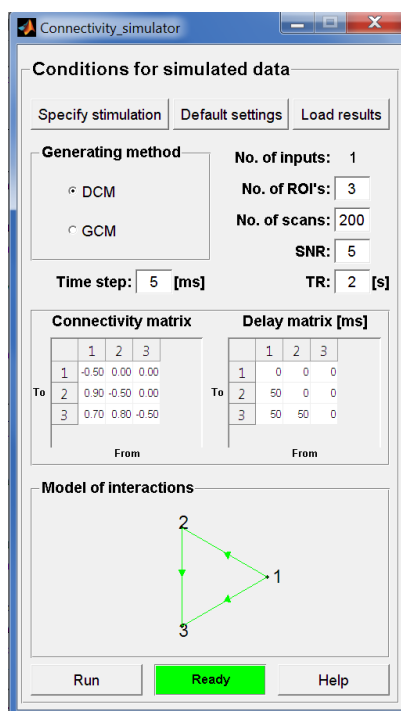
Soubory:

Gajdos_Martin_DP.pdf	- elektronická verze diplomové práce
Cti_me.txt	- pokyny pro použití přiložených funkcí
Connectivity_simulator_DP.m	- hlavní funkce
SNR_MCMC_DP.m	- funkce pro MCS vlivu šumu
SNR_view_DP.m	- funkce pro prohlédnutí výsledků MCS
Results_Connectivity_simulator.mat	- Výsledky konkrétní simulace konektivity
SNR_results.mat	- Výsledky MCS vlivu šumu

Příloha 2: Manuál k programu Connectivity_simulator

Program Connectivity_simulator představuje grafické rozhraní pro simulaci konektivity a pro porovnání dvou metod pro stanovování konektivity mezi mozkovými centry – dynamického kauzálního modelování DCM a Grangerova kauzálního modelování GCM. Connectivity_simulator byl vytvořen v prostředí MATLAB R2009a. Využívány jsou navíc funkce toolboxu SPM8 a GCCA. Program byl optimalizován pro rozlišení obrazovky 1680x1050. Pro plně funkční uživatelské použití programu je doporučeno použít počítač s konfigurací, obsahující systém Windows 7 Professional, paměť RAM 2GB a procesor o taktovací rychlosti 2,53 GHz, nebo lepší.

Spuštěním funkce Connectivity_simulator_3_2.m se otevře základní grafické rozhraní, které je uvedeno na následujícím obrázku.



Obrázek 60: Okno s nastavením základních parametrů simulace

Zde je možné nastavit základních parametry simulace. Význam parametrů je uveden v následující tabulce:

Tabulka 1: Základní parametry simulace

Parametr	Význam	Doporučené hodnoty
No. of inputs	Počet vstupů, nastaveno na jeden vstup stimulačního vektoru do oblasti ROI 1	_____
No. of scans	Počet skenů simulovaného signálu, ovlivňuje délku signálu	50 - 400 (dle TR)
No. of ROI'S	Počet uvažovaných oblastí zájmu	3 (Pro přehlednost)
SNR	Poměr signálu a šumu	1 - 5
TR	Simulovaný repetiční čas akvizice signálu pomocí magnetické rezonance	0,5 – 3 [s]
Time step	Jemný krok pro simulace	5 [ms]
Connectivity matrix pro DCM	Síly vazeb mezi uvažovanými oblastmi v matici konektivity při volbě simulace metodou DCM	0,2-0,9; na diagonále -0,5

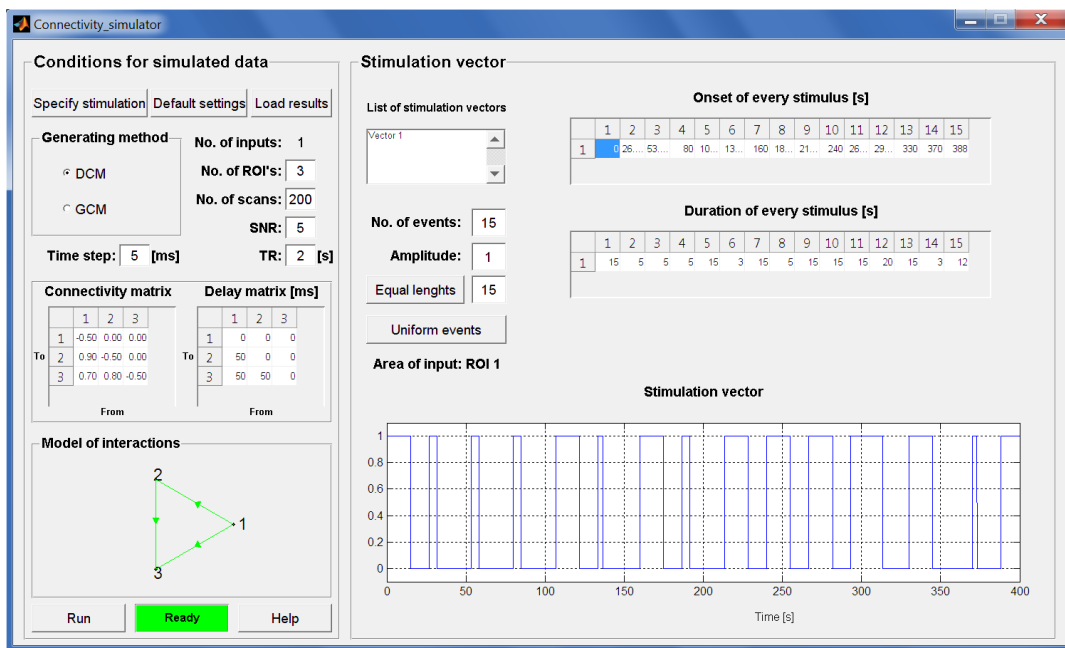
Connectivity matrix pro GCM	Síly vazeb mezi uvažovanými oblastmi v matici konektivity při volbě simulace metodou GCM	0,2-0,9; na diagonále 0,2-0,6
Delay matrix	Matice zpoždění signálu mezi uvažovanými oblastmi. Má smysl vyplňovat pouze mezi existujícími vazbami	50 – 200 [ms]

V poli „Generating method“ lze zvolit metodu pro generování dat. Pomocí „Load results“ lze načíst výsledky z předchozích simulací včetně parametrů, kterými byla daná data simulována. Spuštěním „Specify stimulation“ se okno rozšíří a je umožněno editovat rozšířené parametry simulace, týkající se stimulačního vektoru. Tyto parametry jsou popsány v následující tabulce.

Tabulka 2: Rozšířené parametry simulace

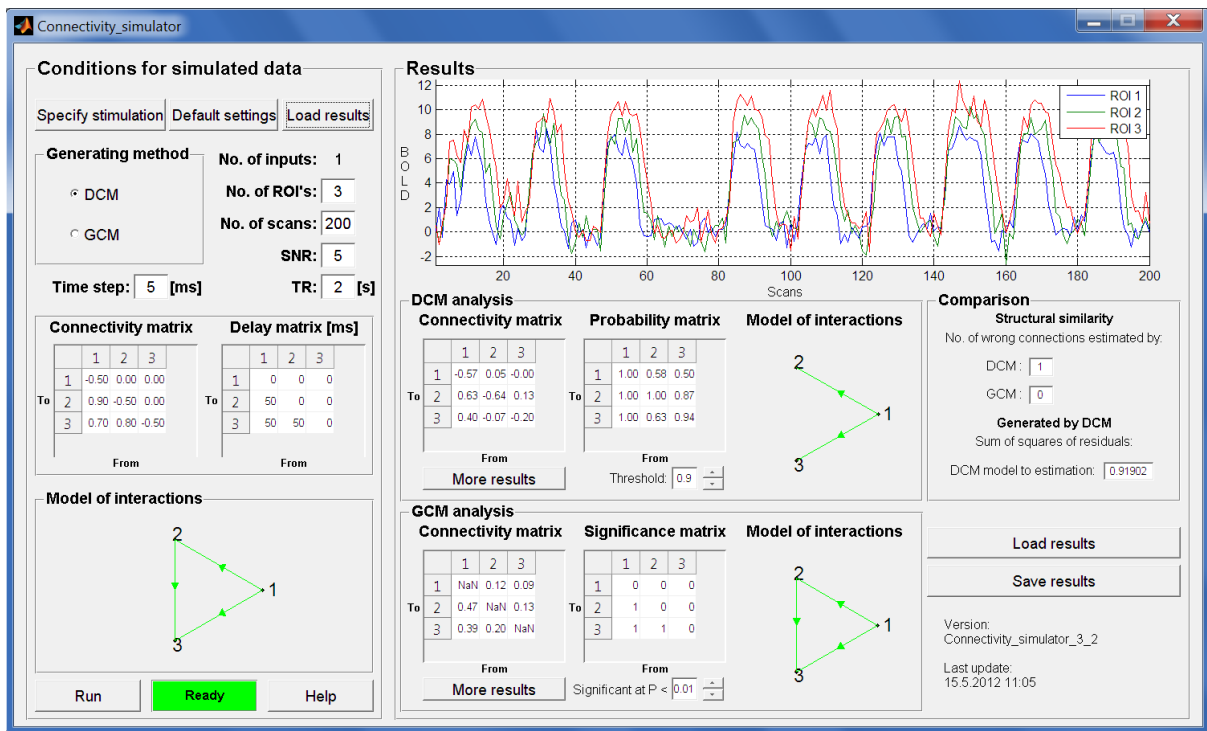
Parametr	Význam	Doporučené hodnoty
No. of events	Počet stimulačních událostí	Dle délky signálu
Amplitude	Amplituda stimulačního vektoru	1
Equal lenhts	Délky všech stimulačních událostí	5 – 30 [s]
Onset of every stimulus	Čas jednotlivých stimulů	0 – délka signálu [s]
Duration of every stimulus	Délka trvání jednotlivých stimulů	1 – 30 [s]

Okno s dolpňujícími parametry simulace je na následujícím obrázku.



Obrázek 61: Okno se zadáváním rozšířených parametrů simulace

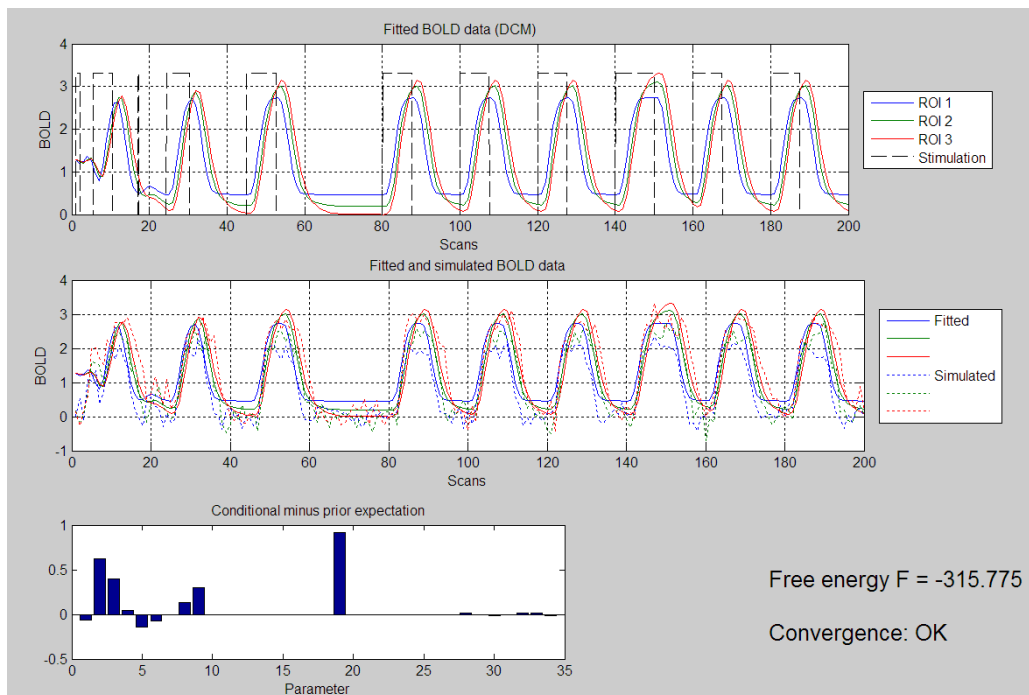
Stisknutím „Default settings“ se změněné parametry simulace vrátí k původním hodnotám. Tlačítkem „Help“ lze spustit nápovědu. Po nastavení parametrů se simulace spustí tlačítkem „Run“. Po dobu simulace se zelené políčko „Ready“ změní na „Analyzing“.



Obrázek 62: Okno s výsledky

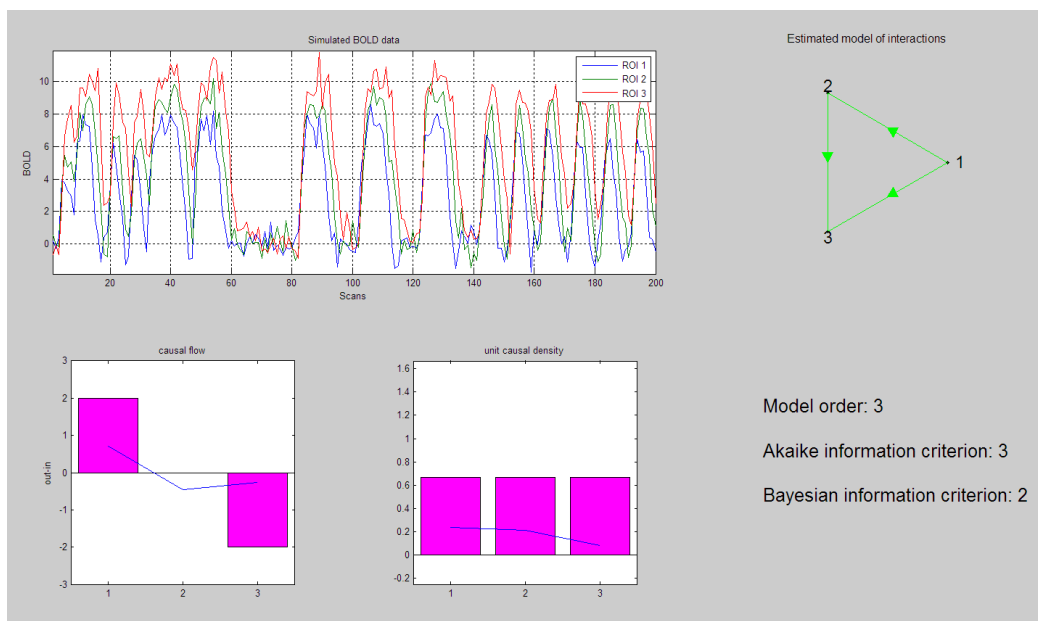
Po doběnutí analýzy se okno rozšíří o panel s výsledky analýzy, jak je vidět na předcházejícím obrázku. Nahoře je simulovaný BOLD signál ze všech uvažovaných oblastí zájmu. Uprostřed jsou výsledky analýzy metodou DCM. Je zde odhadnutá matice konektivity, matice významností vazeb a odhadnutý strukturální model konektivity. Práh pro významnost vazeb lze měnit. Dole jsou tytéž výsledky analýzy, které ale byly provedeny metodou GCM. Jen matice významností neobsahuje pravděpodobnosti, ale přímo významné vazby na zvolené hladině významnosti, kterou lze měnit. Vpravo je porovnání odhadů obou metod (panel „Comparison“). Je zde počet chyb, kterých se oba modely dopustily. Dále je zde suma čtverců reziduí mezi zadanou maticí konektivity a maticí konektivity, odhadnutou stejnou metodou, jakou byla data generována. Je zde také informace o tom, která metoda byla použita pro generování dat. Výsledky lze uložit pomocí tlačítka „Save results“. Vpravo dole jsou informace o verzi programu a o tom, kdy byla tato verze vytvořena.

Stisknutím tlačítka „More results“ v panelu „DCM analysis“ se otevře nové okno s doplňujícími výsledky analýzy metodou DCM. Toto okno je na následujícím obrázku. Nahoře na tomto obrázku jsou data, která vytvořila metoda DCM při iteračním procesu, ve kterém hledá maximální podobnost se simulovanými daty. Pro kontrolu správnosti odhadu je přidán černě čárkovaně stimulační vektor. Uprostřed jsou vykreslena tato data znova, ale jsou doplněna simulovanými daty, která jsou znázorněna tečkovaně. Dole jsou zobrazeny rozdíly mezi apriorními a aposteriorními parametry, které odhadla metoda DCM. Vpravo dole je zobrazena informace o volné energii („free energy“), což je hodnota kritériální funkce, kterou se metoda DCM snaží maximalizovat. Níže je pak informace o tom, zda DCM při svém odhadu dospěla ke stabilnímu odhadu („Convergence: OK“) nebo ne („Convergence NOT!!!“).



Obrázek 63: Doplňující výsledky analýzy metodou DCM

Stisknutím tlačítka „More results“ v panelu „GCM analysis“ se otevře nové okno s doplňujícími výsledky analýzy metodou GCM. Toto okno je na následujícím obrázku.



Obrázek 64: Doplňující výsledky analýzy metodou GCM

Vlevo nahoře jsou vykreslena simulovaná data, která metoda GCM analyzovala. Vpravo nahoře je zobrazen model interakcí, odhadnutý při analýze GCM. Vlevo dole je zobrazen graf kauzálního toku. Na něm jsou kladně zobrazeny zdroje kauzality a záporně kauzální díry („Causal sinks“). Uprostřed dole je graf kauzální hustoty. Vpravo dole je zobrazen použitý řád autoregresního modelu pro odhad dat metodou GCM. Pod ním jsou vypsány také hodnoty Akaikeho a Bayesovského informačního kritéria, které slouží jako doporučení k tomu, jaký řád modelu by měl být pro odhad použit.