

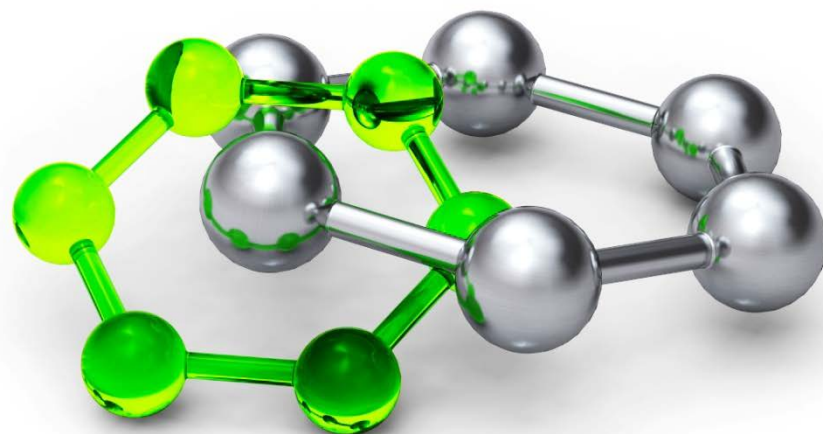
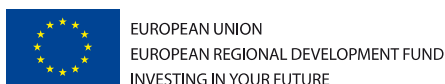


Central European Institute of Technology
BRNO | CZECH REPUBLIC

Pokročilé přístupy ve funkčním MRI, fMRI konektivita

Michal Miki

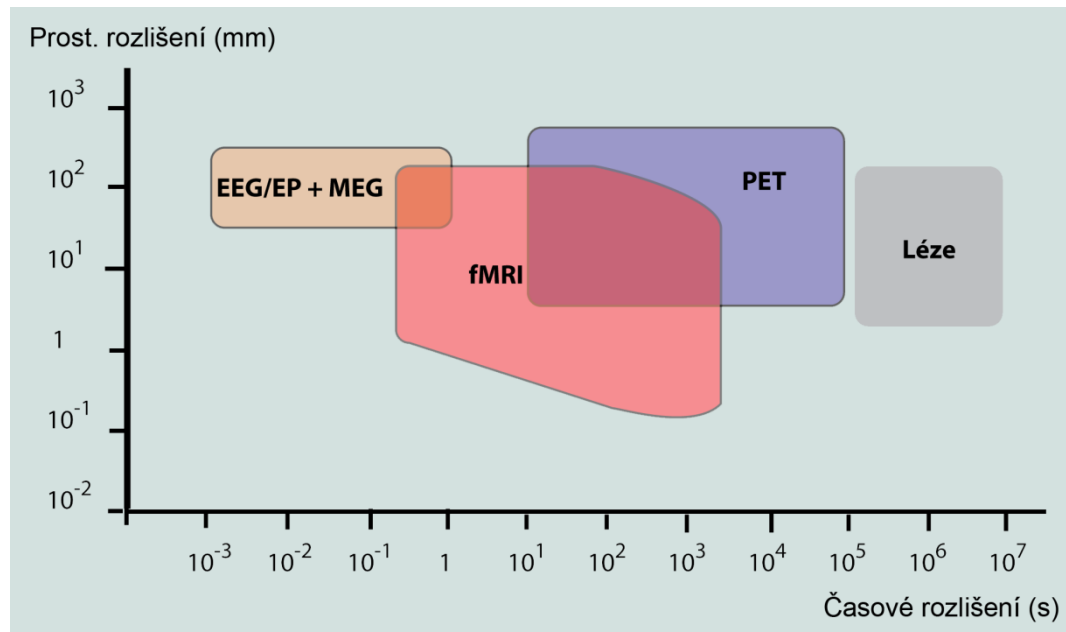
CEITEC MU, Masarykova univerzita



- Stručný souhrn základních principů fMRI
- Pokročilá témata
 - Event-related desing a jeho specifika
 - Kontrasty
 - Modelování hemodynamické odezvy
 - Typy inference
- Funkční a efektivní konektivita ve fMRI

Funkční mapování mozku

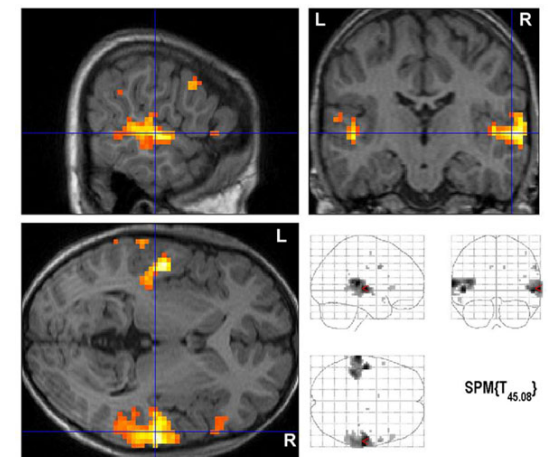
- Metody, které dokáží lokalizovat jednotlivé funkce v mozku a zkoumat vztahy mezi těmito oblastmi
- Elektrofyzilogické metody (EEG, MEG, TMS)
- Zobrazovací metody (PET, fMRI)



Co je fMRI

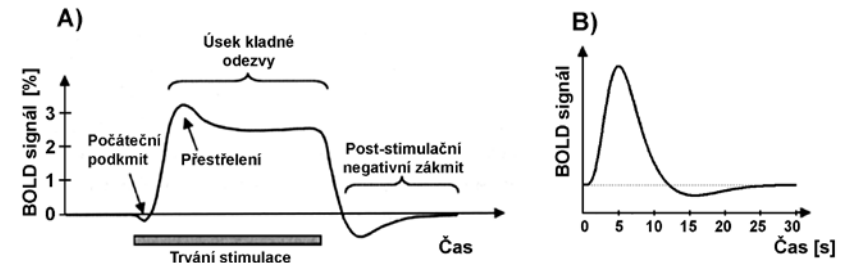
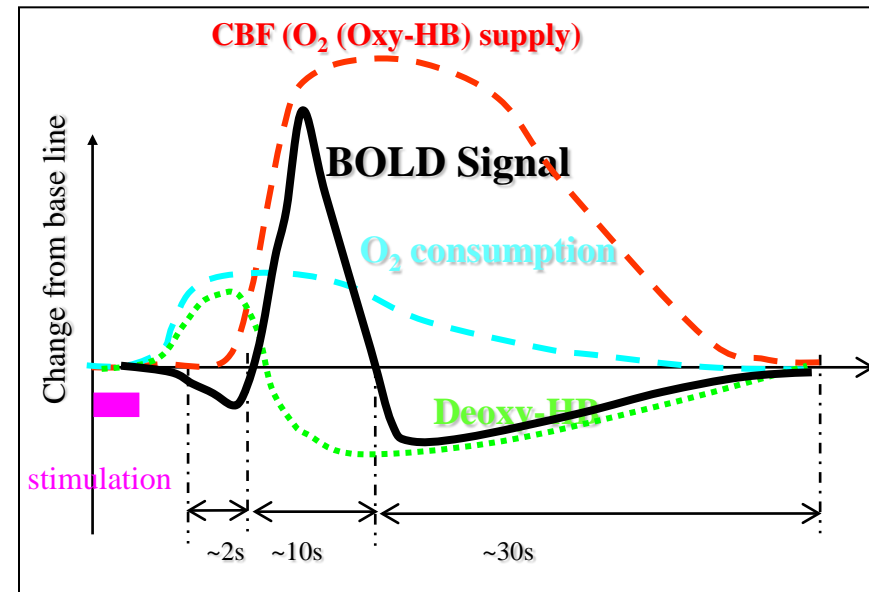
- fMRI
 - functional magnetic resonance imaging
 - funkční zobrazování pomocí magnetické rezonance
 - funkční magnetická rezonance
- Využívá lékařských MR tomografů
- BOLD fMRI ✕ perfuzní fMRI

- Využití zejména v neurovědním výzkumu
- Slouží k lokalizaci aktivních oblastí mozku a zkoumání vztahů mezi oblastmi
- Měřené změny odráží synaptickou aktivitu nebo kombinaci synaptické a dendrido-elektrické změny, ale ne přímo neuronální aktivitu



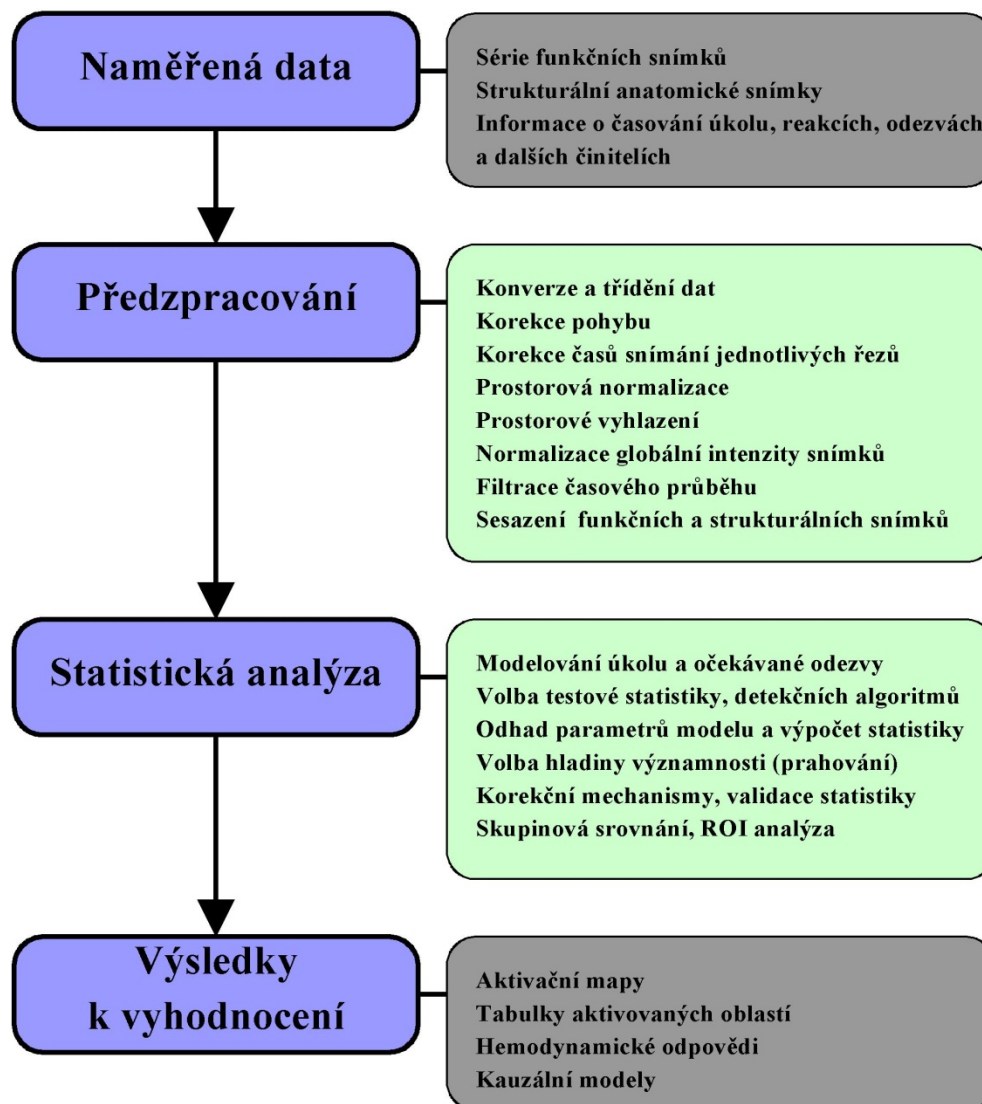
BOLD fMRI

- \uparrow aktivita neuronů \Rightarrow \uparrow spotřeba kyslíku \Rightarrow \uparrow objemu krve \Rightarrow \uparrow průtoku krve \Rightarrow dodávka $>$ spotřeba \Rightarrow \uparrow množství okysličené krve
- Rozdílné mg. vlastnosti okysličené a neokysličené krve \Rightarrow vliv na lokální nehomogenitu mg. pole \Rightarrow změna se projeví v $T2^*$ vážených snímcích



- Zobrazujeme opakovaně mozek vyšetřované osoby pomocí MR tomografu
 - Volba měřící sekvence
- Během vyšetření se střídají úseky s různými experimentálními podmínkami (stimulací)
 - Paradigma experimentu
- Naměřené snímky přenášíme, konvertujeme a upravujeme pro další použití
 - Předzpracování
- V sérii MR snímků srovnáváme časový průběh signálu s průběhem experimentální stimulace. Statisticky významná shoda = aktivace
 - Statistická detekce
- Výsledkem je např. aktivační mapa, sloužící k lokalizaci jednotlivých mozkových center
 - Interpretace výsledků

Zpracování naměřených dat



Obecný lineární model

- Flexibilní nástroj
- Zahrnuje celou třídu statistických technik pro zkoumání vztahu mezi závisle proměnnou a nezávislými proměnnými

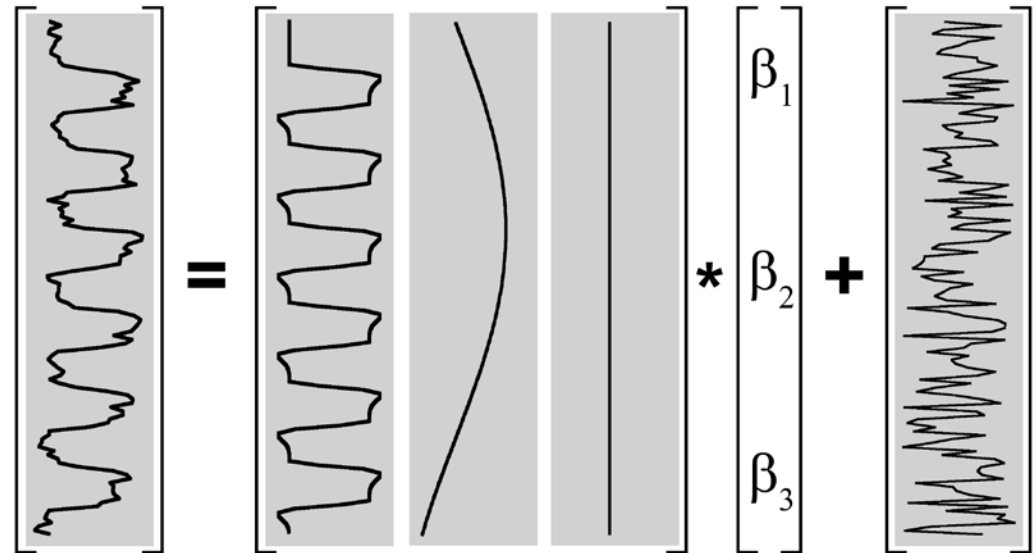
$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

- Odhad vah se provádí metodou nejmenších čtverců

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y}$$

- Kritériem je minimalizace čtverců odchylek

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{Y} - \mathbf{X}\mathbf{b}$$



- Nulová hypotéza

$$H_0 : \mathbf{c}^T \boldsymbol{\beta} = 0$$

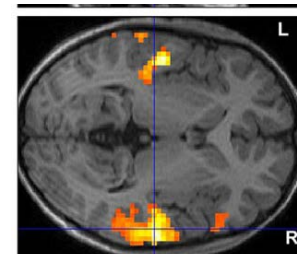
- Alternativní hypotéza

$$H_1 : \mathbf{c}^T \boldsymbol{\beta} > 0$$

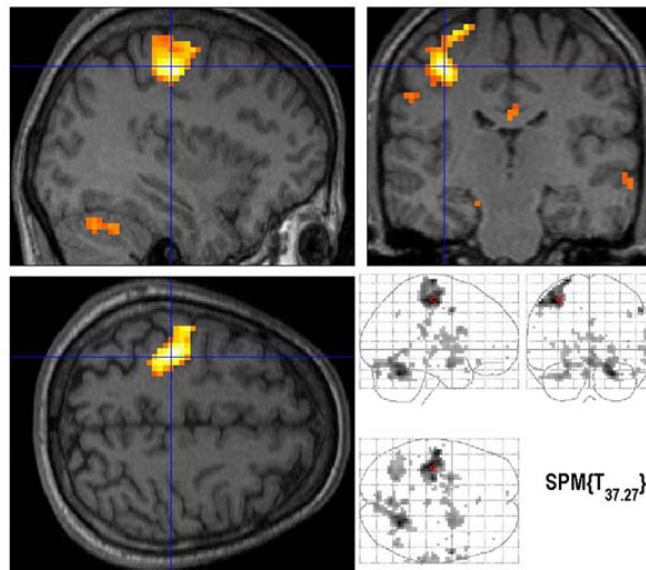
- t-statistika

$$t = \frac{\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}}{SE(\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}})} = \frac{\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}}{\sqrt{\sigma_R^2 \cdot \mathbf{c}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}}$$

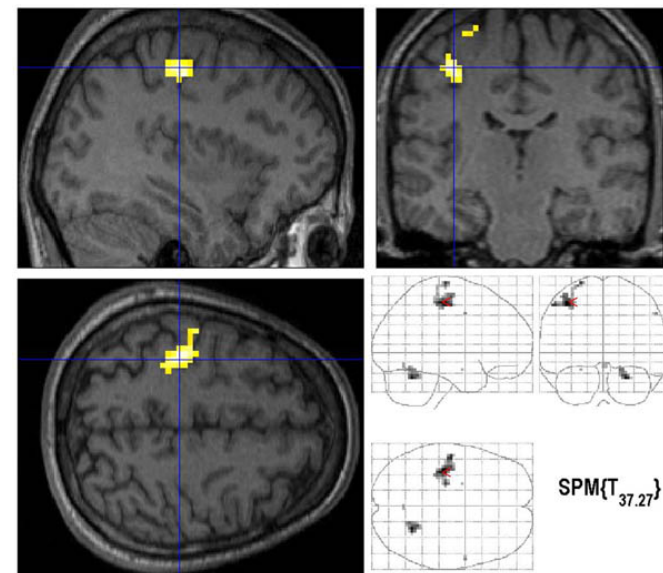
- Je třeba určit, které hodnoty budou považovány za aktivní \Rightarrow prahování
- Zamítnutí nulové hypotézy
 - Hladina významnosti = pravděpodobnost získání falešně pozitivního výsledku (např. $\alpha = 0,05$)
- Výstupem je tzv. statistická parametrická mapa (SPM)



- Bez korekce (Hladina významnosti platná pro jeden voxel)
 - Při zobrazení n výsledků se zvýší pravděpodobnost falešně poz. výsl. n -krát
 - Obvykle $p < 0,001$



- S korekcí (Hladina významnosti platná pro celý měřený soubor)
 - **FWE** (family wise error)
 - Bonferroniho korekce (nezávislost dat)
 - Teorie Gaussových náhodných polí (určitá hladkost dat)
 - **FDR** (false discovery rate)
 - Obvykle $p < 0,05$

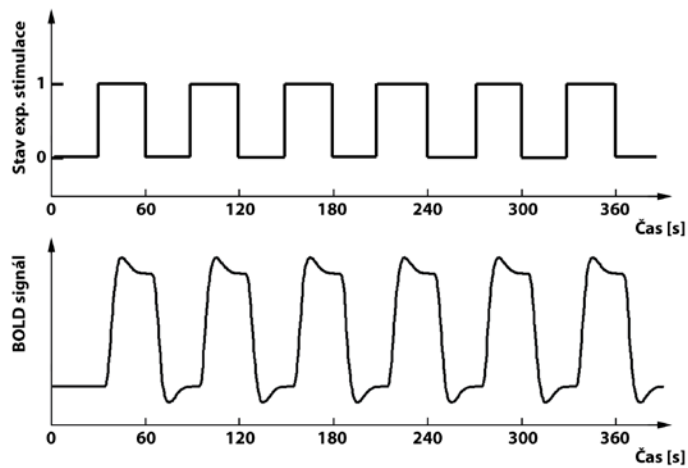
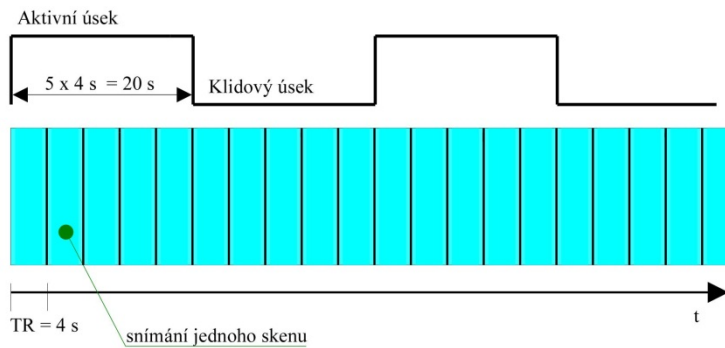


- **Blokové**
 - Série stimulů prezentována během souvislého časového úseku (16 až 60 s)
 - Pracujeme s časově-integračním průměrováním signálu
 - **Detekce má vysokou statistickou výkonnost**
 - **Jsme limitováni na hledání relativních změn mezi jednotlivými bloky (úkoly)**
- **Event-related**
 - Měříme odezvy na jednotlivé události (či dokonce i subkomponenty událostí)
 - Nižší statistická výkonnost než u blokového paradigmatu
 - **Můžeme určit tvar HRF**
 - **Vyžaduje náročnější zpracování a déle trvající měření**

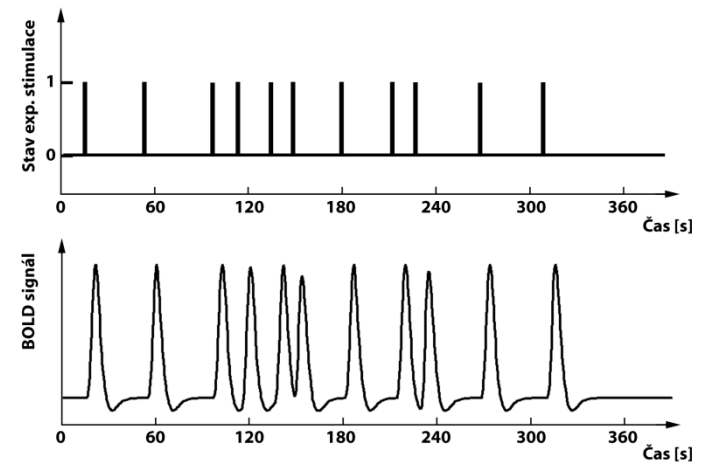
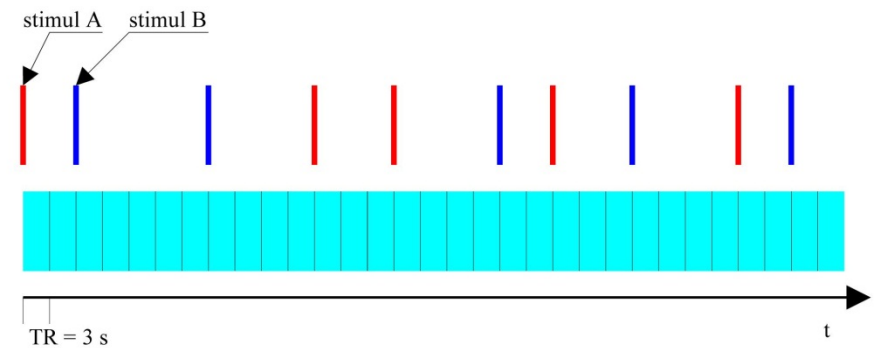
fMRI experiment

Typy experimentů

○ Blokové



○ Event-related



fMRI experiment

event-related paradigm podrobněji

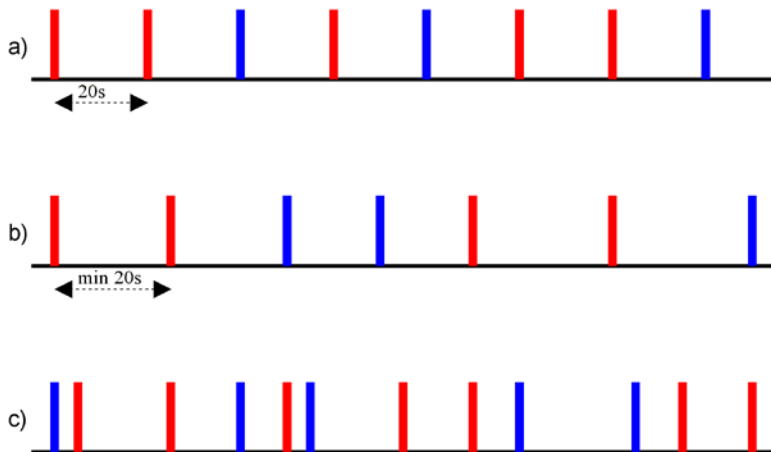


ISI = inter-stimulus interval
SOA = stimulus onset asynchrony
TR = scan repeat time

SOA/ISI

- Fixní
- Variabilní

Optimalizace



SOA > doba ustálení hrf

- Prodlužuje se délka měření a množství dat \Rightarrow větší časová a výpočetní náročnost
- Dobře se odhaduje průběh hrf

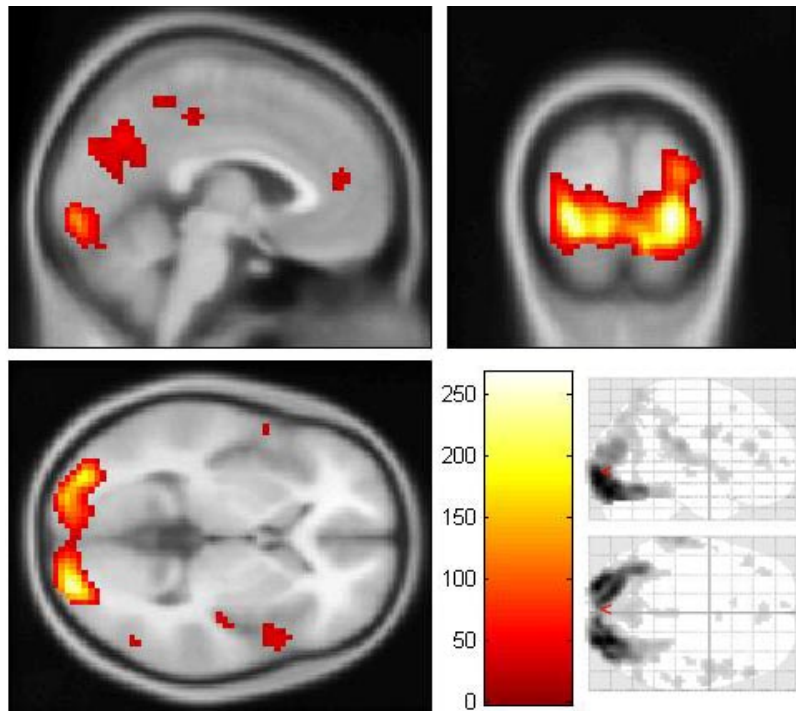
SOA < doba ustálení hrf

- Rapidly presented er-fMRI (rper-fMRI)
- Možnost střídat větší množství různých experimentálních podmínek
- Kratší čas měření pro stejný počet stimulů
- Vhodné k detekci rozdílového efektu různých typů stimulů
- Pro lepší odhad tvaru hrf nebo efektu jediné exp. podmínky se zavádějí do designu tzv. nulové události

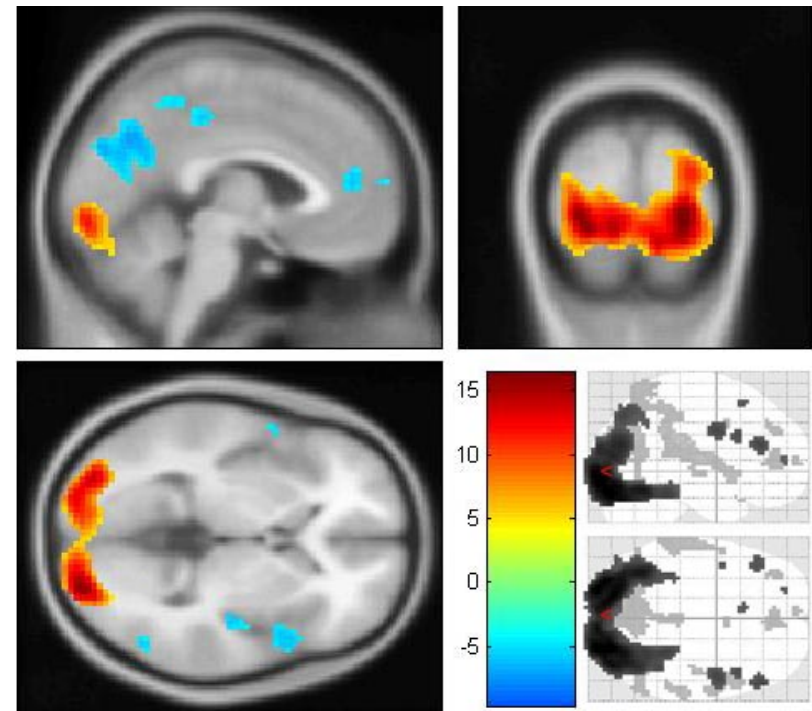
- t-kontrast
 - jednoduchá hypotéza – testuje se lineární kombinace odhadnutých parametrů
 - typicky jednostranný test, u oboustranného rozlišíme znaménko
 - výsledkem je $SPM\{t\}$
- F-kontrast
 - možnost testování množiny hypotéz
 - u jednoduché hypotézy je $F = t^2$
 - vždy jednostranný test (charakter rozdělení), nerozlišíme směr/znaménko efektu
 - vhodné pro celkové efekty zájmu, zobrazení výsledků s použitím více básových funkcí (např. FIR, hrf + derivace)
 - výsledkem je $SPM\{F\}$

$SPM\{z\}$ – statistická parametrická mapa obsahující tzv. z-hodnoty (normální rozdělení). t-hodnoty je možné přepočítat na z-hodnoty

F-kontrast, $p < 0.05$ FWE corr.



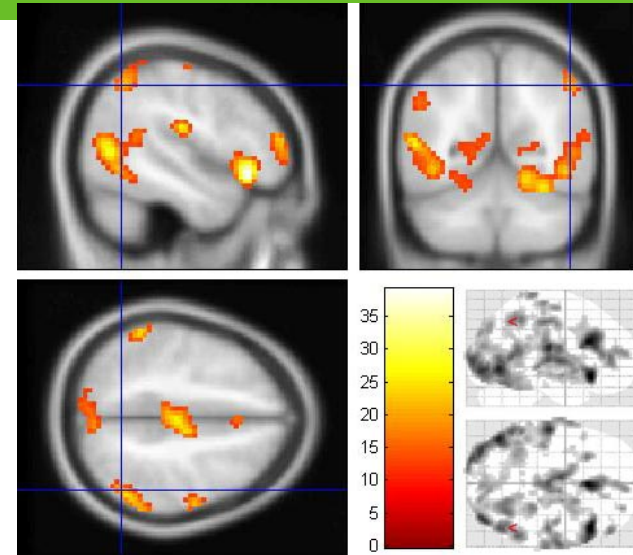
t-kontrast $p < 0.05$ FWE corr.



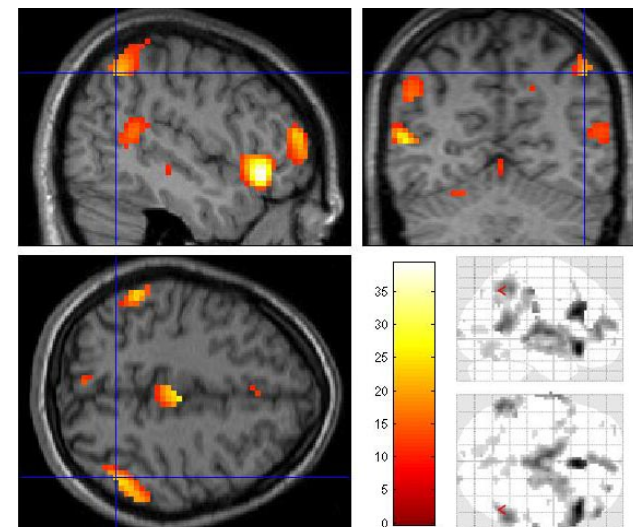
Kontrasty – maskování a konjunkce

- Maskování
 - zobrazí se jen ty voxely, které současně vyhovují (inclusive mask) nebo nevyhovují (exclusive mask) maskovacímu kontrastu
 - prahování: cílový kontrast obvyklým způsobem, maskovací kontrast obvykle jen 0,05 uncorr.
- Konjunkce
 - konjunkce všech prahovaných map příslušejícím zvoleným kontrastům (voxel „se aktivuje“ současně při všech podmínkách)
 - globální nulová hypotéza (nejedná se o striktní konjunkci významnosti efektů, ale o konzistenci statistických hodnot)

F-kontrast dvou podmínek



Mask. na pozitiv. efekt jedné podm.

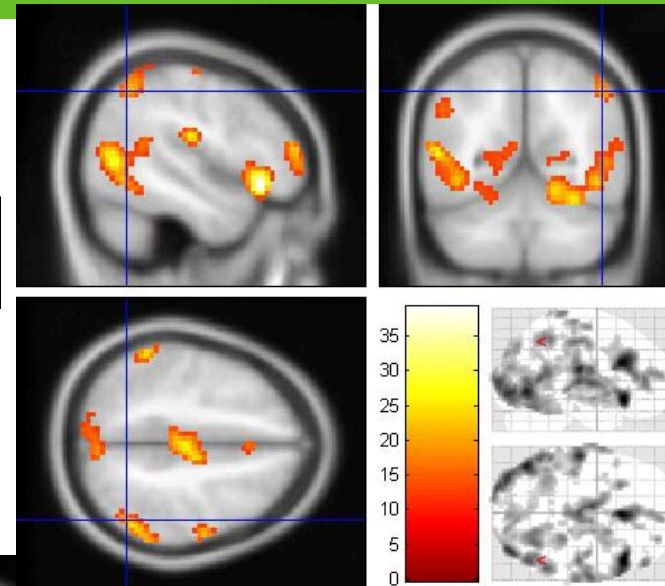


Modely s více bázovými funkcemi

- HRF s časovou a disperzní derivací
- Fourierův rozvoj
- FIR model

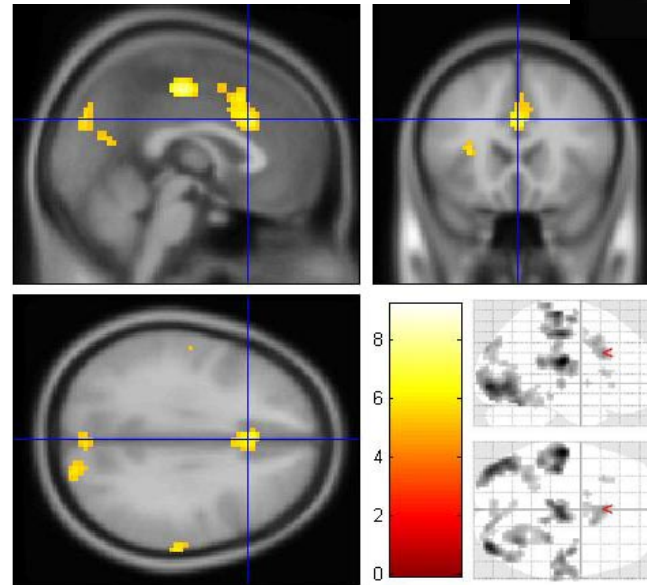
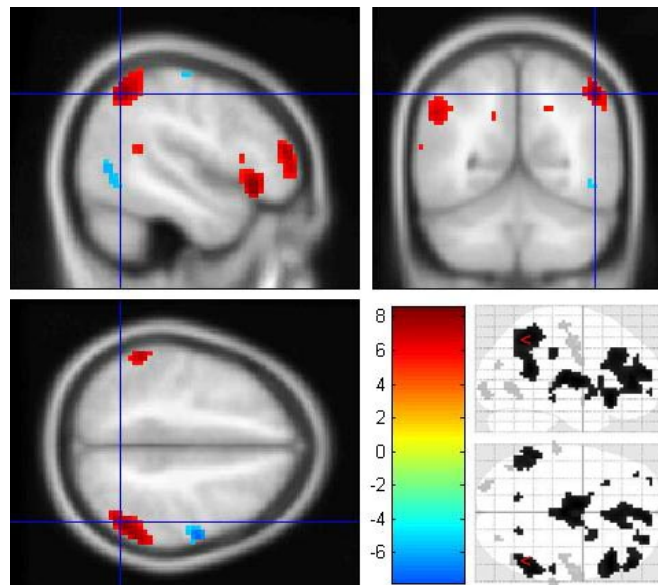


F-kontrast hrf + časová +
disperzní derivace



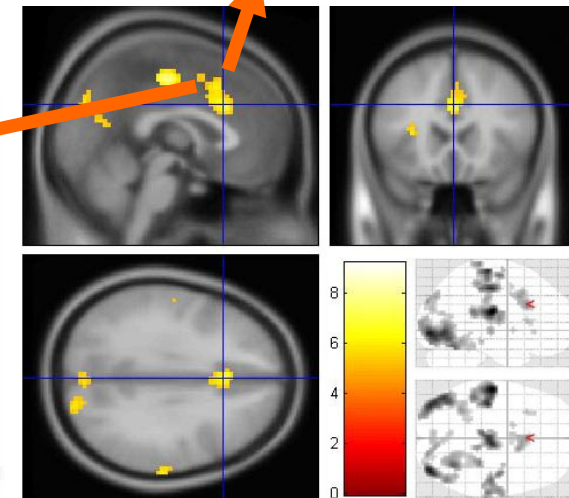
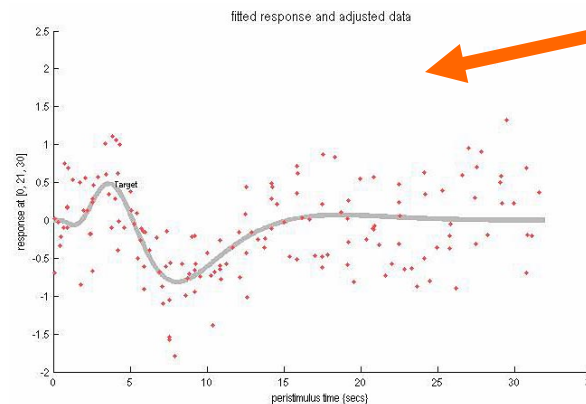
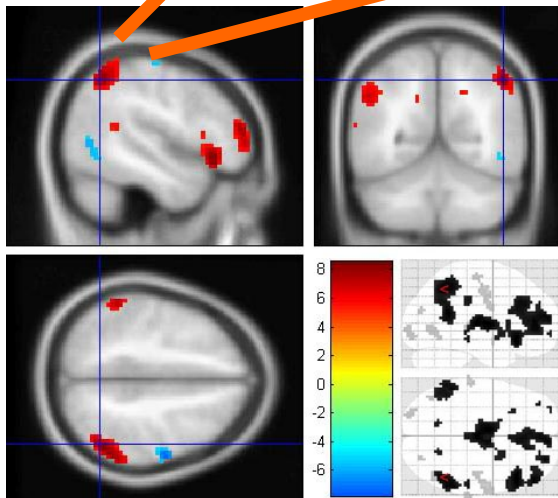
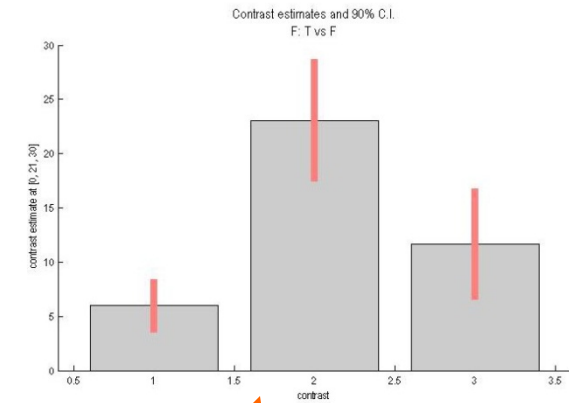
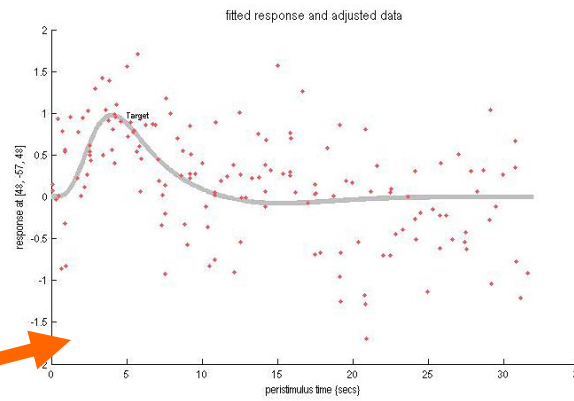
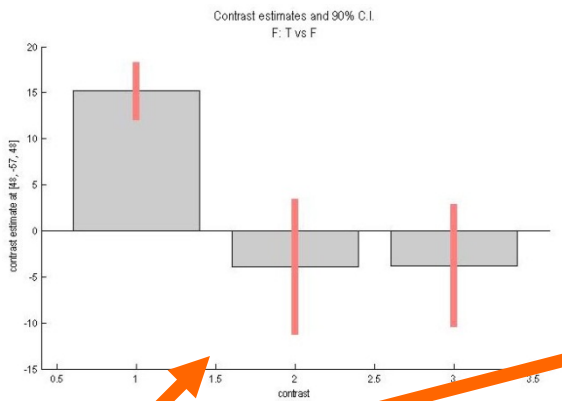
t-kontrast na efekt základní hrf

efekt časové derivace



Explorace výsledků

V případě složitějších kontrastů (více bazových funkcí, porovnání skupin) je někdy vhodné/nutné detailněji prozkoumat charakter jednotlivých aktivací. Např. pomocí odhadu HRF, porovnání efektů a kontrastu efektů atd.



Voxel-level inference

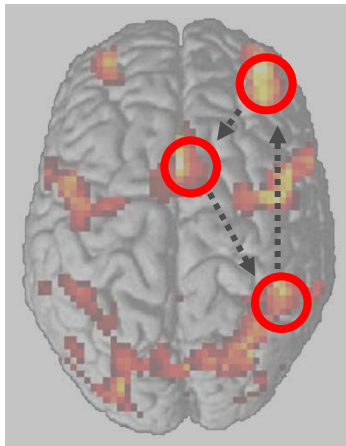
- p-hodnoty pro každý testovaný voxel
- na nich uplatněna korekce
- požaduje vyšší statistické hodnoty

Cluster level inference

- p-hodnoty pro jednotlivé klastry (shluky voxelů)
- nutno definovat iniciální „řez“ (voxel-level threshold) pro vytvoření klastrů
- mimo velikosti p-hodnot voxelů hraje roli počet voxelů v klastru
- hodí se pro výsledky s rozsáhlejšími aktivacemi
- korekce pro mnohonásobná testování se vztahuje na počet klastrů

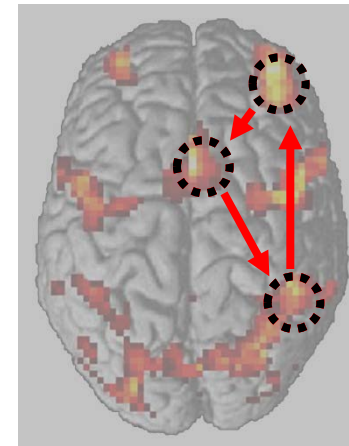
Funkční specializace

- Kortikální oblast přísluší určitému aspektu percepčního nebo motorického zpracování
- Specifickou funkci je možné lokalizovat v rámci jedné nebo více kortikálních oblastí



Funkční integrace

- Specifická funkce je charakterizována vzájemným zapojením několika relevantních oblastí



Hledáme oblasti související s určitou funkcí



Hledáme spojení/vazby mezi oblastmi

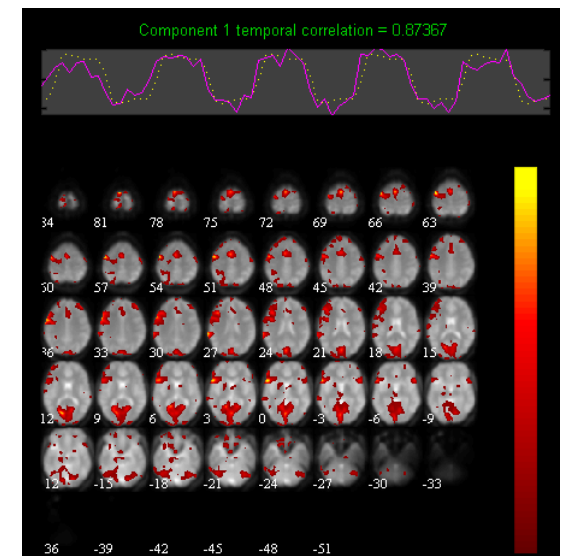
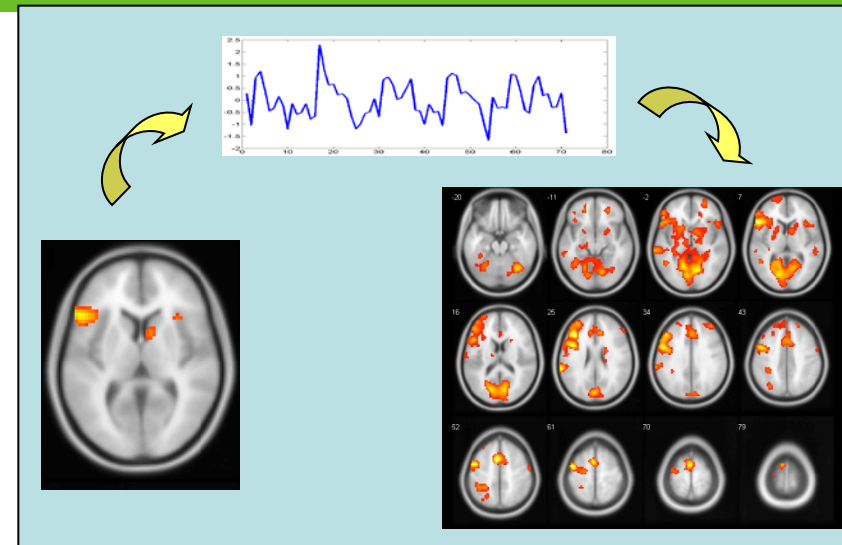
- **Funkční**
 - korelace (nebo jiná statistická závislost) mezi vzdálenými neurofyziologickými událostmi
- **Efektivní**
 - odkazuje jasně na účinek působení jednoho neuronálního systému na druhý

Anatomická konektivita

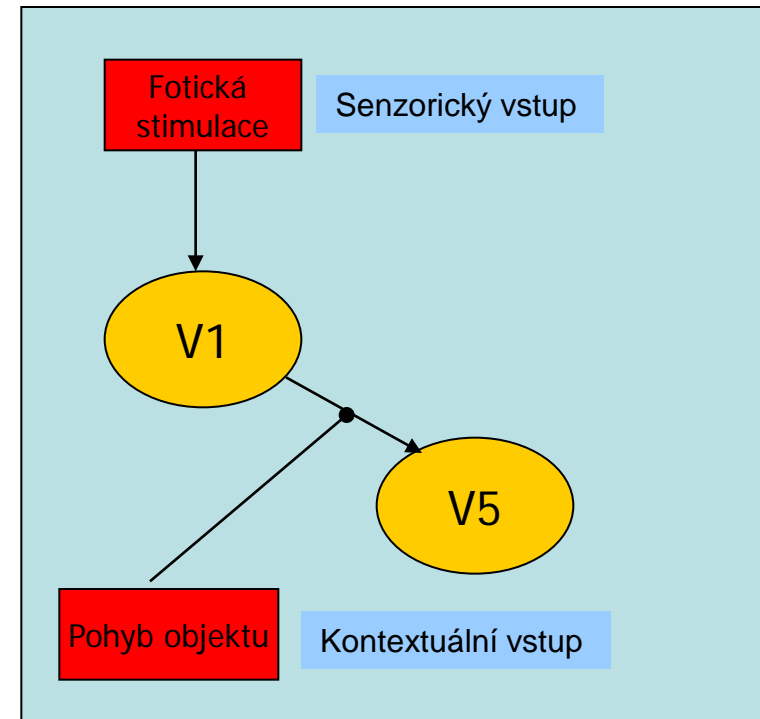
- Skutečné vazby mezi neurony nebo neuronálními populacemi
- V neurozobrazování např. pomocí DTI

Funkční konektivita

- Korelace mezi vzdálenými neurofyziologickými událostmi
- Může mít více příčin !!!
- Používané metody:
 - Multidimenzionální škálování
 - Vlastní obrazy
 - Korelace časových průběhů
 - MANCOVA, kanonická analýza obrazů
 - PCA, ICA

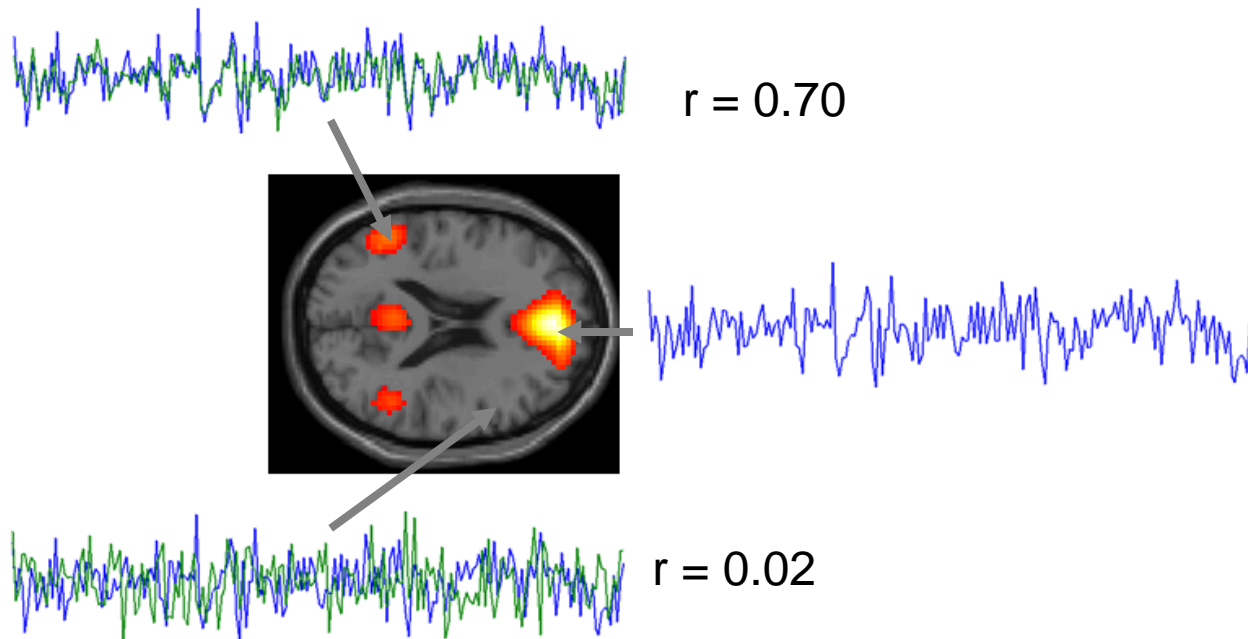


- Odkazuje jasně na účinek působení jednoho neuronálního systému na druhý
- Závisí na modelu interakcí
- Metody:
 - PPI (psychofyzilogické interakce)
 - SEM (modelování strukturních rovnic)
 - DCM (dynamické kauzální modelování)
 - MAR (vícerozměrné autoregresní modely)
 - GC (Grangerova kauzalita)

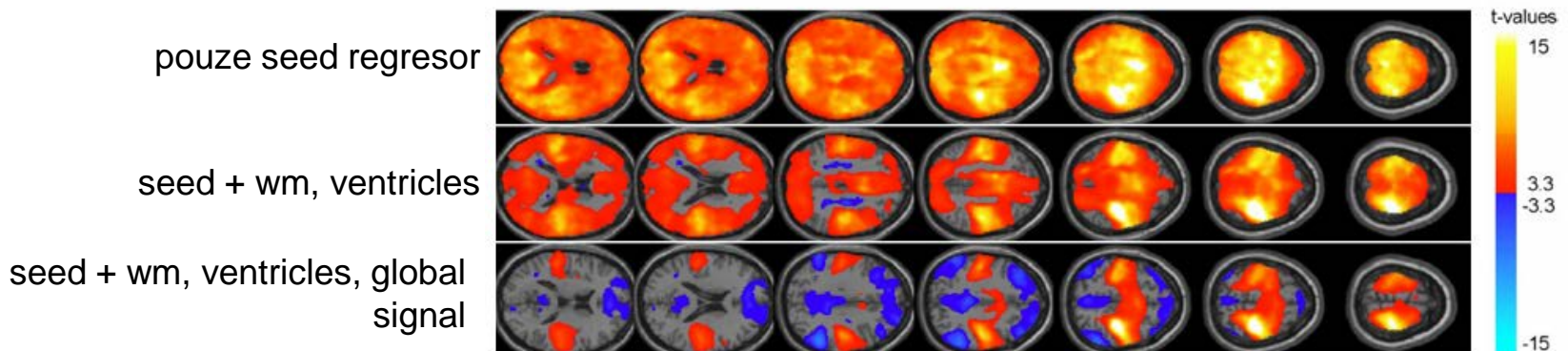


Korelační (seed) analýza

- nejjednodušší, základní varianta funkční konektivity
- zjištění korelace BOLD signálu mezi seedem a ostatními voxely v mozku



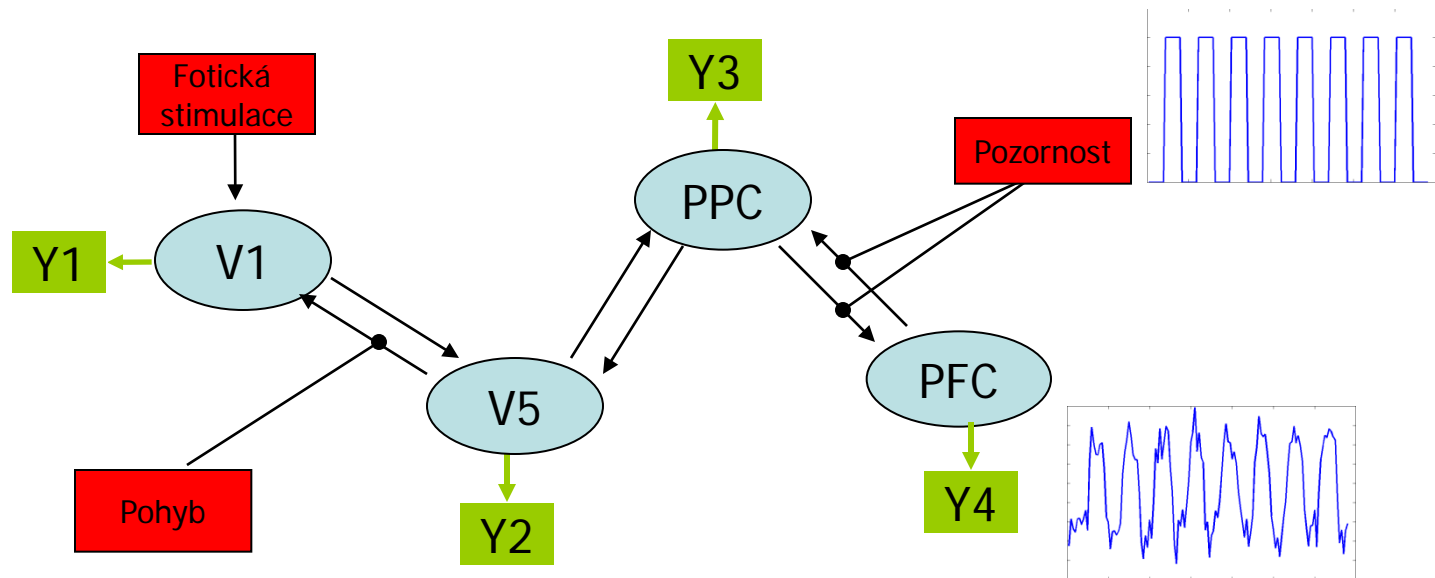
- falešně pozitivní výsledky v důsledku arteficiálních signálů
 - fyziologický šum (tep, dýchání)
 - pohybové artefakty
- řešení – přidání regresorů, které modelují arteficiální signál (navážou na sebe variabilitu způsobenou artefakty)

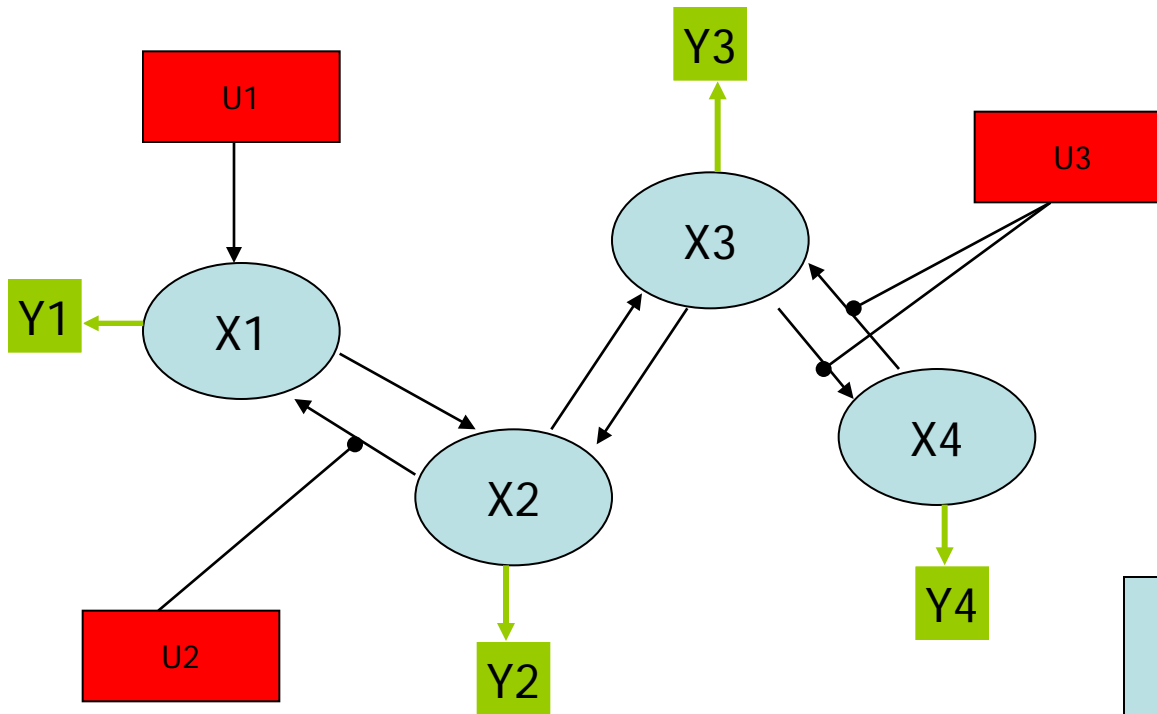


- metoda představena v roce 2003 (Friston et al.)
- je součástí programů SPM2, SPM5, SPM8
- **neurobiologicky relevantní model dynamiky neurálních populací kombinovaný s biofyzikálně vhodným dopředným modelem popisujícím transformaci neurální aktivity na měřený signál**
- Interakce mezi regiony modelovány na neurální úrovni *(ve srovnání téměř se všemi metodami mimo PPI a některých variant GC)*
- původně DCM představeno pro fMRI, následně i pro EEG/MEG
- metoda se postupně vyvíjí a je doplňována o nové možnosti (nelinearita, stochastické DCM, ...)

Princip DCM

- K modelování vnitřní dynamiky používá DCM stavový popis systému
 - Vstupem jsou jednotlivé experimentální stimuly (psychologické podmínky)
 - Výstupem jsou časové průběhy měřeného signálu
 - Vnitřními stavy jsou vlastní stavy neurálních populací
- Koncepte DCM uvažuje dva druhy vstupů
 - Přímý nebo také řídicí vstup ovlivňuje přímo neurální aktivitu v dané oblasti (např. v primárních sensorických oblastech)
 - Kontextuální vstup ovlivňuje sílu vazeb mezi oblastmi (např. změna pozornosti, efekt učení, zpracování odlišné kategorie podnětu atd.).





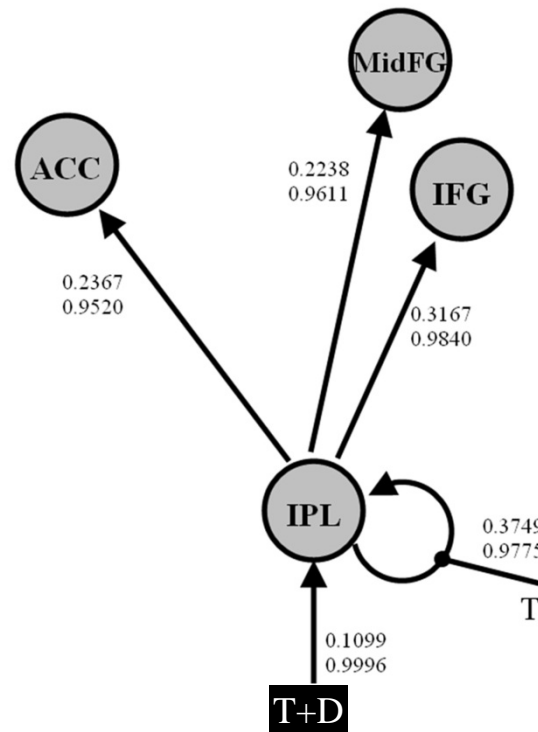
DCM v původní variantě využívá bilineární model (bilineární aproximaci nelineárního systému)

$$\frac{dx}{dt} = \left(\mathbf{A} + \sum_{j=1}^m \mathbf{u}_j \cdot \mathbf{B}^{(j)} \right) \cdot \mathbf{x} + \mathbf{C} \cdot \mathbf{u}.$$

A ... matice základní konektivity
B ... matice indukovaných změn v konektivitě
C ... matice přímých vlivů na neuronální aktivitu

Odhad parametrů modelu

- Odhad parametrů se provádí iteračním EM algoritmem s předdefinovanými apriorními parametry
- Následně jsou spočítány aposteriorní pravděpodobnosti, že příslušné síly vazeb jsou větší než zvolený práh (obvykle 0)



- Resting-state fMRI
 - Měření v klidu (bez cílené činnosti)
 - Nepoužíváme žádnou stimulaci
 - Slouží ke sledování funkční konektivity (sítí)
 - Analýza pomocí ICA/PCA, korelace, metody shlukové analýzy
- EEG-fMRI
 - Simultánní měření EEG záznamu a BOLD sekvencí
 - Měření s experimentální stimulací i resting-state
 - Využití pro detekci epileptogenní zóny nebo pro multimodální mapování funkcí – zejména při analýze konektivity