

**VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ**

**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY  
A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ**

**ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Ing. Michal Mikl**

**ZKOUMÁNÍ VLIVU NEPŘESNOSTÍ V  
EXPERIMENTÁLNÍ STIMULACI U fMRI**

**IMPACT OF INACCURACY IN fMRI  
EXPERIMENTAL STIMULATION**

*ZKRÁCENÁ VERZE PH.D. THESIS*

Obor: Biomedicínská elektronika a biokybernetika  
Školitel: Doc. Ing. Aleš Drastich, CSc.  
Oponenti: Doc. Ing. Jan Kremláček, Ph.D.  
RNDr. Jiří Michálek, CSc.

Datum obhajoby: 11. 12. 2009

## **Klíčová slova**

fMRI experiment; nepřesnost reakce; statistická analýza; GLM; optimalizace experimentu; věrohodnost výsledků; simulace

## **Key words**

fMRI experiment; inaccuracy of response; statistical analysis; GLM; optimization of experiment; reliability of results; simulations

Práce je k dispozici na:

Vědecké oddělení děkanátu FEKT

Vysoké učení technické v Brně

Údolní 53

602 00 Brno

© Michal Mikl, 2009

ISBN *bude doplněno redakcí VUTIUM*

ISSN *bude doplněno redakcí VUTIUM*

# OBSAH

1 ÚVOD .....	5
2 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU PROBLEMATIKY FMRI.....	6
2.1 Princip funkčního zobrazování pomocí magnetické rezonance.....	6
2.2 Typy fMRI experimentů .....	7
2.3 Artefakty a šum ve fMRI datech.....	8
2.4 Předzpracování fMRI dat .....	8
2.4.1 Korekce pohybu.....	9
2.4.2 Transformace do standardního souřadného systému .....	9
2.4.3 Prostorové vyhlazení.....	9
2.4.4 Filtrace časového průběhu.....	9
2.5 Statistická analýza.....	10
2.5.1 Obecný lineární model.....	10
2.5.2 Korekce pro mnohonásobné testování, prahování statistických parametrických map.....	11
2.6 Optimalizace fMRI experimentu .....	12
3 FORMULACE CÍLŮ DISERTAČNÍ PRÁCE .....	13
4 ŘEŠENÍ.....	14
4.1 Teoretický rozbor řešené problematiky a matematický model.....	14
4.2 Simulace nepřesností na syntetických datech .....	18
4.3 Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat.....	21
4.4 Korekce vypočtených parametrů pro variantu chybějících reakcí.....	23
4.5 Spolehlivost odhadnutých hodnot.....	24
4.6 Využití zjištěných skutečností pro optimalizaci experimentů .....	26
5 ZÁVĚR.....	27
6 LITERATURA.....	28
CURRICULUM VITAE .....	31
ABSTRAKT.....	32
ABSTRACT.....	32



# 1 ÚVOD

V poslední dekádě 20. století vzrostl význam zobrazování pomocí magnetické rezonance (magnetic resonance imaging, MRI) jako nástroje ke studiu mozkových funkcí ve srovnání s tradičním přístupem využívajícím MRI jako nástroje ke studiu anatomie a patologie mozku. Takové využití bylo umožněno zejména díky rozvoji funkčního zobrazování pomocí magnetické rezonance (functional magnetic resonance imaging, fMRI). Výzkum založený na fMRI vytvořil multidisciplinární komunitu neurovědčů, klinických lékařů, inženýrů, fyziků, statistiků a dalších odborníků se společným zaměřením na řešení aktuálních problémů.

Funkční zobrazování pomocí magnetické rezonance patří mezi metody sloužící k funkčnímu zobrazování nebo též mapování mozku. Obecně lze jako funkční zobrazování mozku označit všechny metody, které dokáží sledovat definované fyziologické změny doprovázející aktivitu mozku [1]. Různé metody jsou citlivé na různé typy fyziologických změn. Na makroskopické úrovni (prostorové rozlišení jednotky až desítky milimetrů) se mimo již zmíněného fMRI používají také magnetoencefalografie (MEG), elektroencefalografie (EEG) a pozitronová emisní tomografie (PET). MEG a EEG nabízejí ve srovnání s fMRI lepší časové rozlišení (řádově desítky milisekund), ale horší prostorové rozlišení (řádově desítky milimetrů). Obě metody zaznamenávají elektrickou aktivitu mozku. PET a fMRI jsou si mnohem podobnější, což je dáno především tím, že se jedná o tomografické zobrazovací systémy. Nevýhodami PET jsou horší časové a prostorové rozlišení (řádově desítky milimetrů a desítky sekund) a především vystavení vyšetřované osoby radiačnímu záření (v podmínkách ČR jsou nevýhodami i vyšší ekonomické náklady a velmi malá dostupnost systému). Samotné fMRI disponuje prostorovým rozlišením v řádu jednotek milimetrů a časovým rozlišením v řádu jednotek až desítek sekund. Historicky se funkční zobrazování pomocí MRI začalo rozvíjet později než funkční zobrazování pomocí PET a v počátcích od něj převzalo některé postupy a metody sloužící ke zpracování tomografických dat [2].

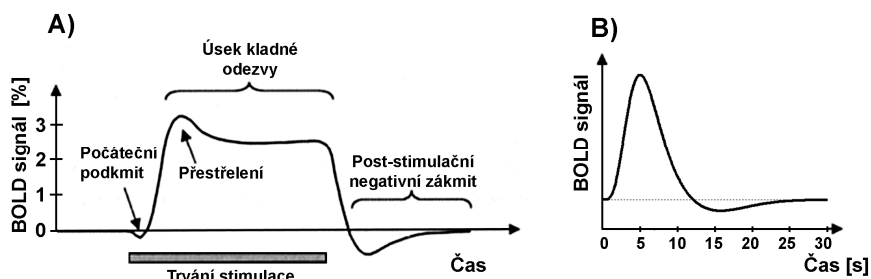
fMRI může vycházet ze dvou různých přístupů. Více rozšířený je princip zobrazování změny neuronální aktivity nepřímo na základě změny poměru okysličené a neokysličené krve (oxygenace), která způsobí lokální změny v nehomogenitě magnetického pole. Tato metoda se označuje jako BOLD fMRI (blood oxygenation level dependent) [3]. Druhým přístupem je tzv. perfúzní fMRI, kdy měříme změny perfúze nebo související změny v lokálním objemu krve. V naší práci se dále věnujeme pouze metodě BOLD fMRI, přičemž označení BOLD bude v textu vynecháno.

Vývoj v oblasti fMRI se v současnosti zaměřuje nejen na nové metody sloužící k získávání a zpracování dat použitelných pro ověřování neurovědních hypotéz, ale i na hlubší poznání charakteru dat, zdrojů možných artefaktů a jejich vlivu na výsledky statistické analýzy.

## 2 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU PROBLEMATIKY FMRI

### 2.1 PRINCIP FUNKČNÍHO ZOBRAZOVÁNÍ POMOCÍ MAGNETICKÉ REZONANCE

Fenomén funkčního MR zobrazování využívá několika navazujících jevů z oblasti fyziologie mozku, fyzikálních vlastností látek a principu MR zobrazování [1, 4-6]. Zvýšená aktivita neuronů (především synaptická aktivita) se odráží ve zvýšené spotřebě energie. V dané oblasti se zvýší spotřeba kyslíku a dojde k lokálnímu zvýšení objemu krve (asi 1 s po začátku stimulace). V další fázi (2-4 s po začátku stimulace) dochází ke zvýšení průtoku krve. Dodávané množství kyslíku je vyšší než jeho spotřeba a v aktivní oblasti se vytvoří přebytek okysličené krve. Neokysličená krev má na rozdíl od okysličené krve paramagnetické vlastnosti a způsobuje lokální zvýšení nehomogenity magnetického pole. Dochází ke zkrácení  $T2^*$  relaxačního času a proto jsme schopni tento jev detekovat pomocí vhodně nastavených akvizičních parametrů. Tato závislost se nazývá BOLD (blood oxygenation level dependency) a podle ní někdy nazýváme vhodnou akviziční sekvenci jako BOLD sekvenci a měřený signál jako BOLD signál [3]. Popsaný přebytek okysličené krve způsobuje zvýšení BOLD signálu. Po skončení stimulace dochází k pozvolnému návratu fyziologických parametrů na výchozí úroveň a tedy i k poklesu BOLD signálu. Naměřené odezvě říkáme hemodynamická odezva (hrf, hemodynamic response function). Velmi důležitou vlastností je skutečnost, že popsaná odezva se objeví i po velmi krátkém stimulu (desítky či stovky milisekund) [4, 7]. Její průběh je znázorněn na obrázku 2.1.



**Obr.2.1** Průběh hemodynamické odezvy. A) Znárodnění průběhu při déle trvajícím stimulu. Počáteční podkmit není u 1,5 T tomografu pozorovatelný. B) Znárodnění hemodynamické odezvy jako impulsní charakteristiky pro velmi krátký stimulační impuls.

Změna BOLD signálu u 1,5 T tomografu při velikosti voxelu  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  bývá v rozsahu 0,5 až 3 %. Tato hodnota je srovnatelná s prostorovou i časovou variabilitou signálu ve sledovaném voxelu. Vzhledem k výše popsaným skutečnostem se fMRI provádí jako vícevrstvá akvizice časového vývoje scény (mozku) pomocí  $T2^*$ -vážených echoplanárních snímků. Cílem je zachytit snímanou scénu v okamžicích, kdy odráží požadované stavy neuronální aktivity. K tomu slouží experimentální stimulace. Naměřená fMRI data mají charakter 4D matice. Jedná se o časovou sérii 3D matic (objemů mozku, v okruhu fMRI označovaných jako skeny). V případě běžných 1,5 T MR tomografií trvá akvizice jednoho objemu obsahujícího 32 vrstev s rozlišením  $64 \times 64$  pixelů cca 3 s. V závislosti na zvoleném prostorovém rozlišení a počtu vrstev se akvizice jednoho skenu může pohybovat v rozmezí 0,5 až 5 s. Celý experiment sestává z řádově desítek až stovek skenu a celková doba trvání se pohybuje v rozmezí několika málo minut až jedné hodiny.

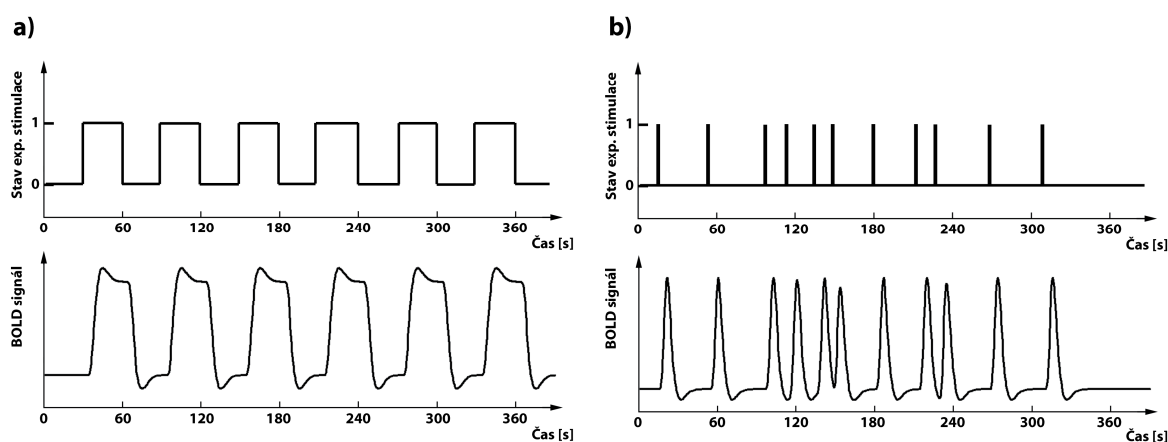
Základním cílem fMRI je tzv. aktivační mapa, což je 3D matice rozlišující aktivované a neaktivované voxely v mozku. Požadovaným výstupem může být také impulsní charakteristika hemodynamického systému ve sledované části mozku nebo zjištění souvislostí mezi aktivovanými oblastmi – tzv. konektivita. Tyto výstupy získáme s využitím celé škály matematicko-statistických metod. Před vlastní statistickou analýzou provádíme tzv. předzpracování, jehož cílem je zvýšit poměr signál/šum, eliminovat některé artefakty atd. V současnosti používané metody předzpracování a statistické analýzy dat budou shrnuty v následujících kapitolách.

Důležitým předpokladem pro použití mnoha statistických metod a modelů BOLD signálu je linearita hemodynamického systému [8]. Bylo prokázáno [9], že odezva na stimuly o délce 4 s nebo větší se chová lineárně (lze ji predikovat na základě superpozice odezvy získané po 4 s stimulech), avšak odezva na kratší stimuly vykazuje určitou míru nelineárního chování. Rozdíly způsobené nelinearitou neovlivní zásadně detekční schopnost metody vycházející z předpokladu lineárního chování [10].

## 2.2 TYPY FMRI EXPERIMENTŮ

fMRI experiment se vyznačuje tím, že během měření je vyšetřovaný subjekt vystaven určité experimentální stimulaci, jejímž cílem je vyvolat požadované stavy neuronální aktivity. Konkrétní experimentální uspořádání (časový průběh stimulace a typ/působení použité stimulace) se někdy označuje jako experimentální paradigma. Experimenty můžeme kategorizovat dle několika kritérií. Jedná se především o průběh stimulace v čase, použitý druh stimulace a zacílení experimentu z hlediska aktivace mozkových funkcí.

Experimenty rozdělujeme podle časového průběhu stimulace na epoch-related, označované též jako blokové, a „event-related“ [7, 11-13]. První typ sestává z dlouhých stimulačních úseků (tzv. epoch, bloků), jimiž můžeme docílit ustálených stavů BOLD signálu (limitace amplitudy při maximálním vybuzení). Sledovaný průběh BOLD signálu pak připomíná periodický obdélníkový průběh. Výhodou tohoto uspořádání je jednoduchost, robustnost a velmi dobrá schopnost detekce aktivovaných oblastí. Nevýhodami jsou omezený počet různých typů stimulace v jediném experimentu, nemožnost detekce tvaru hrf a omezené použití při sledování složitějších a rychlých procesů v mozku. Blokové experimenty se nejčastěji používají s jedním typem aktivního bloku (např. pohyb končetinou) a jedním typem srovnávacího bloku (např. klid nebo určitá referenční činnost).



**Obr. 2.2** Znáornění časového průběhu stimulace a příslušné odezvy BOLD signálu pro a) blokové uspořádání experimentu; b) event-related uspořádání experimentu.

Druhý typ experimentu se zakládá na krátkých stimulech (stimulačních impulsích). Výhodami jsou schopnost identifikovat impulsní odezvu, schopnost detekovat aktivaci po krátkých stimulačních impulsích [14-16] a větší flexibilita při sestavování experimentu (např. použití několika různých typů stimulů). Nevýhodou tohoto uspořádání je složitější statistické modelování a nižší statistická výkonnost při detekci aktivace.

Experimenty můžeme rozlišovat dle toho, jakým způsobem vnímá vyšetřovaná osoba stimulační podnět a jak na něj reaguje. Stimulace může být nepřímá, což jsou např. povely/instrukce na něž osoba předem domluveným způsobem reaguje, a nebo přímá, kdy stimulační podnět vyvolává přímo očekávanou aktivitu (reakci). Stimulační podněty mohou být vizuální, sluchové, taktilní, čichové apod.

Podle sledovaných funkcí mozku je možné fMRI experimenty rozčlenit do kategorií např. dle [2] na senzomotorické funkce, zrakové funkce, vyšší kognitivní funkce, emoce, paměť a řečové funkce.

### 2.3 ARTEFAKTY A ŠUM VE FMRI DATECH

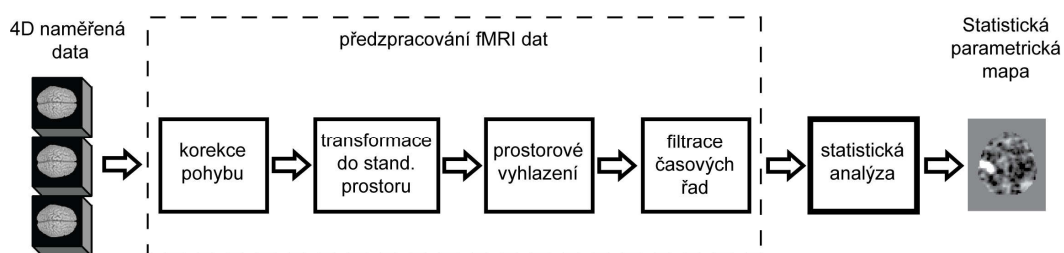
Ve fMRI se objevuje několik zdrojů šumu [17-22]. Mezi dominantní zdroj bílého šumu patří tepelný šum lidského těla. Dále k bílému šumu přispívá tepelný šum RF cívky, šum předzesilovačů a kvantizační šum v A/D převodnicích. Významné množství šumu je způsobeno pohybem vyšetřované osoby. Pohyb hlavy vytváří „spin-history“ artefakty a pohybově susceptibilní interakce. Dalším zdrojem šumu jsou různé fyziologické procesy (dýchání a srdeční činnost, spontánní neuronální a vaskulární fluktuace, fluktuace metabolismu mozku a změny v chování/myšlení osoby). Takovýto šum pak označujeme souhrnně jako fyziologický.

Výkonové spektrum šumu můžeme vyjádřit jako součet konstantního spektra (bílý šum) a složky nepřímo úměrně závislé na frekvenci (tzv. 1/f šum). Ke druhé složce přispívají převážně fyziologické procesy, avšak bylo prokázáno, že se vyskytuje i při měření fantomů [19-23].

Z artefaktů souvisejících s rychlým zobrazováním můžeme pozorovat zejména aliasing a susceptibilní artefakty (geometrické deformace, ztráta signálu, popř. rozostření u spirálního zobrazování) [4, 6]. Tyto artefakty mohou snížit kvalitu dat nebo plně znehodnotit následné zpracování určité části obrazu (především vlivem ztráty signálu v blízkosti zvukovodů a čelních dutin). Uvedený jev lze částečně omezit kvalitním vyladěním homogenity magnetického pole a volbou vhodných akvizičních parametrů. Pokud však nepotřebujeme v takto postižených částech obrazu provádět statistickou detekci aktivace, neprovádíme většinou žádná opatření.

### 2.4 PŘEDZPRACOVÁNÍ FMRI DAT

Kroky, které předcházejí statistické analýze se nazývají předzpracování. Mají sloužit zejména k omezení vlivu některých artefaktů, zvýšení poměru signál/šum či zajištění určitého charakteru dat vyžadovaného statistickými metodami [4, 24-26].



Obr. 2.3 Schématické znázornění postupu při zpracování fMRI dat

### **2.4.1 Korekce pohybu**

Na kvalitu zpracování fMRI dat mají významný vliv pohybové artefakty. Při sledování časového vývoje snímané scény předpokládáme, že intenzita signálu v konkrétním voxelu bude v průběhu času pocházet ze stejné oblasti snímané scény. Pokud však dojde k pohybu snímaného objektu, není tento předpoklad splněn a dochází k pohybovému artefaktu. I velmi malé pohyby hlavy, v řádu desetin až jednotek milimetrů, jsou významným zdrojem chyb ve fMRI analýze [4, 22, 26-28].

Pro základní korekci pohybových artefaktů se používají registrační metody s šesti-parametrovou rigidní transformací [29]. Každý nasnímaný objem mozku se zaregistruje k prvnímu objemu, který považujeme za referenční. Další možnost eliminace pohybových artefaktů je použití odhadnutých parametrů translací a rotací jako kovariátů ve statistické analýze.

### **2.4.2 Transformace do standardního souřadného systému**

Jedná se o metodu, která transformuje naměřená data z originálního souřadného systému do souřadného systému daného např. anatomickým atlasem. Umožňuje nám porovnávat data různých osob mezi sebou a lokalizovat výsledky dle anatomických a funkčních atlasů mozku. Nevýhodou je ztráta původních proporcí snímané scény. Metoda může používat lineárních i nelineárních transformací [30].

### **2.4.3 Prostorové vyhlazení**

Prostorové vyhlazení bývá použito zejména z důvodu zvýšení poměru signál/šum. Další pozitivní vlastností je také určitá eliminace malých pohybových artefaktů, interpolačních chyb a omezení anatomické variability mezi osobami. Nevýhodou je snížení efektivního prostorového rozlišení, zvýšení lokalizační nepřesnosti a v krajním případě i nedetekce aktivní oblasti. Prostorové vyhlazení může být také vyžadováno statistickou metodou, která klade požadavky na prostorovou hladkost dat [31]. Vyhlazení se provádí většinou Gaussovým filtrem s FWHM impulsní charakteristiky o velikosti 6 až 8 mm pro analýzu jednotlivců a obvykle s nepatrně vyšším FWHM (8 až 10 mm) pro analýzu skupinových dat [32-34].

### **2.4.4 Filtrace časového průběhu**

Jak již bylo uvedeno, šum v časovém průběhu fMRI dat převládá na nízkých frekvencích. K jeho potlačení se využívá filtr typu horní propusti. Nastavení mezní frekvence se provádí s ohledem na spektrum očekávaného experimentálně vyvolaného průběhu signálu. Dříve bylo obvyklé provádět i filtraci s charakterem dolní propusti (např. Gaussův filtr nebo filtr navržený přímo s ohledem na charakter hrf). Výsledkem by tedy byla pásmová propust. Spíše než v potlačení šumu měla filtrace dolní propustí své opodstatnění ze statistických důvodů [35]. Jedná se o tzv. „coloring“, kdy do dat zanášíme známou autokorelační strukturu na jejímž základě jsme pak schopni získat přesnější statistické hodnoty. Dnes je však tento přístup nahrazován metodou zvanou „whitening“, kdy se snažíme zjistit skutečnou autokorelační strukturu a následně ji z dat odstranit. Uvedené filtrační přístupy je možné uplatnit přímo na data nebo je zahrnout jako součást statistické analýzy.

## 2.5 STATISTICKÁ ANALÝZA

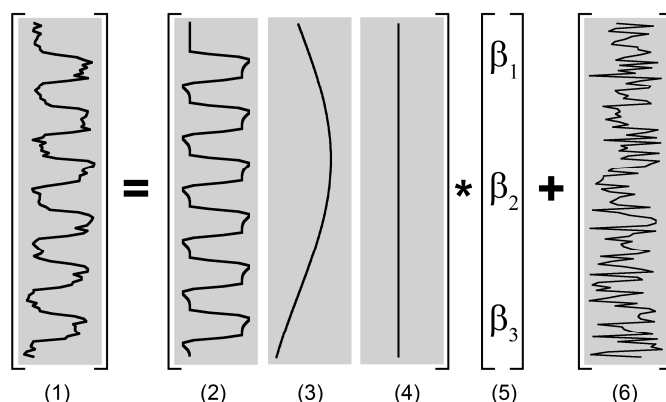
Detekci aktivace rozumíme statistické porovnání naměřených dat s časovým průběhem experimentu, popř. s očekávaným průběhem experimentálně vyvolaného signálu. Statistické metody lze rozlišit na dvě skupiny: metody vycházející pouze ze znalosti naměřených dat (např. analýza hlavních komponent) a metody založené na hypotéze. U první skupiny metod můžeme provést zpracování i bez znalosti průběhu experimentu, ale výsledky těchto metod se špatně interpretují. Zejména z tohoto důvodu se metody z první skupiny pro detekci aktivace téměř nepoužívají a uplatnění mají spíše při exploratorní analýze dat a analýze funkční konektivity. V metodách druhé skupiny využíváme model předpokládaného charakteru naměřených dat a testujeme hypotézu zda naměřená data odpovídají modelu. Metody této skupiny zde budou popsány podrobněji.

K tomu, abychom mohli použít jednorozměrné statistické metody na 4D datovou strukturu, provádíme testování nezávisle v každém voxelu (tzv. voxel-by-voxel nebo voxel-based přístup) a pracujeme s časovým průběhem signálu v tomto voxelu. Uvedený postup byl při použití parametrické statistiky pojmenován jako statistické parametrické mapování (SPM), popř. statistické neparametrické mapování (SnPM) u neparametrické statistiky [2, 25, 31, 36, 37]. K testování je možné využít celou škálu statistických metod. Přehled dříve užívaných metod je možné nalézt v [28]. Jednalo se o výpočet průměrných rozdílů mezi snímky při aktivní stimulaci a srovnávacím (klidovém) stavu, korelace a jednoduché regresní metody. V současnosti je nejpoužívanější metodou obecný lineární model.

### 2.5.1 Obecný lineární model

Obecný lineární model (general linear model, GLM) ve fMRI představuje velmi flexibilní nástroj pro statistickou analýzu. Zahrnuje celou třídu statistických technik, které jsou navrženy pro zkoumání vztahu mezi závisle proměnnou a nezávislými proměnnými [2, 38]. Na obrázku 2.4 je graficky znázorněn GLM pro časový průběh fMRI dat. Maticový zápis je uveden v rovnici (1).

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}. \quad (1)$$



**Obr. 2.4** Přehledné znázornění maticového zápisu GLM pro časový průběh signálu ve fMRI. (1) vektor reprezentující naměřený průběh BOLD signálu z jednoho voxelu; (2), (3) a (4) regresory tvořící matici měření; (5) vektor vah/efektů; (6) vektor odchylek (reziduí).

Naměřený průběh BOLD signálu v jednom voxelu představuje závisle proměnnou  $\mathbf{Y}$ , což je vektor o rozměru  $n \times 1$ , kde  $n$  představuje počet akvizic.  $\mathbf{X}$  označuje matici měření o rozměru  $n \times$

$m$ . Jednotlivé sloupce nazýváme regresory nebo prediktory a označujeme  $\mathbf{X}_1$  až  $\mathbf{X}_m$ . Jedná se o nezávisle proměnné, což jsou ve fMRI funkce jejichž váženým součtem se snažíme popsat a následně vysvětlit chování závisle proměnné. Na obrázku 2.4 představuje regresor (2) očekávaný průběh BOLD signálu jako reakci na experimentální stimulaci. Pokud experiment obsahuje více než dva stimulační stavy je nutné použít příslušný počet experimentálních prediktorů. Regresor (4), označovaný jako konstantní člen, slouží k modelování střední hodnoty signálu. Jiné než experimentální regresory se nazývají rušivé proměnné (nuisance variables) nebo kovariáty a slouží k vysvětlení závislostí v datech nezpůsobných přímo experimentální stimulací. Váhy příslušející jednotlivým regresorům tvoří vektor vah  $\boldsymbol{\beta}$ . Jednotlivé prvky  $\beta_1, \dots, \beta_m$  někdy také nazýváme jako efekty příslušných regresorů. Vektor  $\boldsymbol{\varepsilon}$  představuje odchylky (rezidua) mezi závisle proměnnou a lineární kombinací nezávisle proměnných. Odhad vah se provádí metodou nejmenších čtverců

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y}, \quad (2)$$

kde kritériem je minimalizace čtverců odchylek získaných z rovnice

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{Y} - \mathbf{X}\mathbf{b}. \quad (3)$$

Výsledkem odhadu GLM jsou v případě fMRI 3D datové struktury pro každou odhadnutou váhu a reziduální součet čtverců. Statistickou parametrickou mapu získáme na základě testování hypotézy. Nulová hypotézu můžeme napsat jako

$$H_0 : \mathbf{c}^T \boldsymbol{\beta} = 0, \quad (4)$$

kde  $\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}$  je tzv. kontrast odhadnutých vah. Vektor  $\mathbf{c}$  určuje koeficienty lineární kombinace prvků  $\beta_1, \dots, \beta_m$ . Příslušná alternativní hypotéza bývá obvykle

$$H_1 : \mathbf{c}^T \boldsymbol{\beta} > 0. \quad (5)$$

K otestování vypočítáme t-statistiku dle

$$t = \frac{\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}}{SE(\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}})} = \frac{\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}}{\sqrt{\sigma_R^2 \cdot \mathbf{c}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}}. \quad (6)$$

Ve jmenovateli je výraz pro určení směrodatné chyby (SE) odhadu čitatele (kontrastu).  $\sigma_R^2$  je rozptyl odchylek (reziduů) z vektoru  $\boldsymbol{\varepsilon}$ . Rozhodnutí o tom, zda je zkoumaný voxel aktivní provedeme na základě zamítnutí nebo nezamítnutí nulové hypotézy na zvolené hladině významnosti  $\alpha$ .

### 2.5.2 Korekce pro mnohonásobné testování, prahování statistických parametrických map

Při běžných statistických testech obvykle volíme  $\alpha = 0,05$ . Ve fMRI je však nutné zohlednit problém spočívající v množství testovaných voxelů. Testování provádíme nezávisle v každém voxelu uvnitř mozku (řádově desetitisíce voxelů). Při takovém postupu vzrůstá pravděpodobnost výskytu falešně pozitivních výsledků. Cílem je zobecnit hladinu významnosti pro celý soubor provedených testů.

Jedním z přístupů je tzv. Bonferroniho korekce, kdy hladinu významnosti použitou pro zamítnutí nulové hypotézy u jednoho testu získáme tak, že výchozí hladinu významnosti podělíme počtem prováděných testů, tedy počtem analyzovaných voxelů. Přehled prakticky používaných přístupů a sofistikovanějších metod je uveden např. v [39]. V současnosti se uplatňuje tzv. teorie

náhodných polí (Random Fields Theory) [31, 36, 40], která bere v úvahu prostorovou závislost v datech. Nejnovějším přístupem, který se snaží o kompromis z hlediska přísnosti korekce, je metoda nazvaná „false discovery rate“ (FDR) [41]. Tato metoda připouští zobrazení určitého množství falešně pozitivních výsledků.

Uvažovaná hladina významnosti je přepočtena na kritickou hodnotu t-statistiky. K tomuto potřebujeme znát parametr označovaný jako stupně volnosti. Za předpokladu, že rezidua pocházejí z normálního rozdělení a jsou nekorelovaná, určíme stupně volnosti jako

$$s.v. = n - l, \quad (7)$$

kde  $n$  je počet akvizic a  $l$  je hodnost matice  $\mathbf{X}$ . Jelikož rezidua vykazují určitou míru autokorelace, nebudou p-hodnoty získané pomocí takto určených stupňů volnosti přesné. Ve fMRI se uplatnili dva přístupy, „coloring“ a „whitening“ [31, 35], které na základě znalosti autokorelační struktury dávají přesnější odhad - tzv. efektivní stupně volnosti.

## 2.6 OPTIMALIZACE FMRI EXPERIMENTU

Optimalizací fMRI experimentu rozumíme takovou volbu akvizičních parametrů, časového průběhu stimulace a dalších parametrů ovlivňujících průběh a měření experimentu, abychom učinili experiment maximálně citlivý na určité typy podnětů, popř. maximálně odolný vůči artefaktům a chybám měření. Jedná se o kompromis mnohdy protichůdných požadavků. U běžně dostupných medicínských MR tomografií nebývá zapotřebí provádět zvláštní optimalizaci sekvencí, pokud nepotřebujeme provádět příliš rychlé akvizice nebo se nemusíme zaměřovat na oblasti degradované vlivem susceptibilních artefaktů.

Z hlediska časového uspořádání stimulů je však třeba na optimalizaci brát zřetel téměř u všech „event-related“ experimentů. V literatuře jsou popsána různá kritéria optimalizace experimentálního průběhu [42-46]. Nejpoužívanější kritérium hodnotí schopnost experimentu detekovat aktivaci a označuje se jako „detection power“. Vycházíme z rovnice (6) a snažíme se maximalizovat hodnotu t-statistiky. Tu můžeme ovlivnit jedině pomocí variančně-kovarianční matice  $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$ . „Detection power“ můžeme vyjádřit jako

$$DP = \frac{1}{\mathbf{c}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}, \quad (8)$$

pro pevně zvolený vektor kontrastních vah  $\mathbf{c}$ . Pokud se zajímáme o detekční schopnost experimentu při více kontrastech, upravíme rovnici (8) na tvar

$$DP = \frac{1}{\text{trace}(\mathbf{C}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{C})}, \quad (9)$$

kde „trace“ označuje operátor pro součet diagonálních prvků matice.  $\mathbf{C}$  je matice kontrastních vah pro všechny sledované kontrasty. Takto vyjádřená „detection power“ je bezrozměrné číslo. Vypovídací hodnota DP je omezena pouze na konstatování, že jedno uspořádání experimentu je pro detekci efektivnější než jiné.

### 3 FORMULACE CÍLŮ DISERTAČNÍ PRÁCE

V předchozí kapitole byly popsány stěžejní metody a postupy uplatňované při analýze fMRI dat. Jak bylo naznačeno, vývoj v oblasti fMRI se zaměřuje jak na nové postupy zpracování, analýzy a hodnocení naměřených dat, tak i na optimalizaci experimentů pro zvolené způsoby zpracování. V literatuře byla popsána různá kritéria pro hodnocení optimalizace časového průběhu experimentální stimulace [11, 42-46] avšak, pokud je mi známo, opomenut zůstal vliv nepřesností v samotném provedení požadovaného úkolu (reakcí) osobou, která je podrobena experimentu.

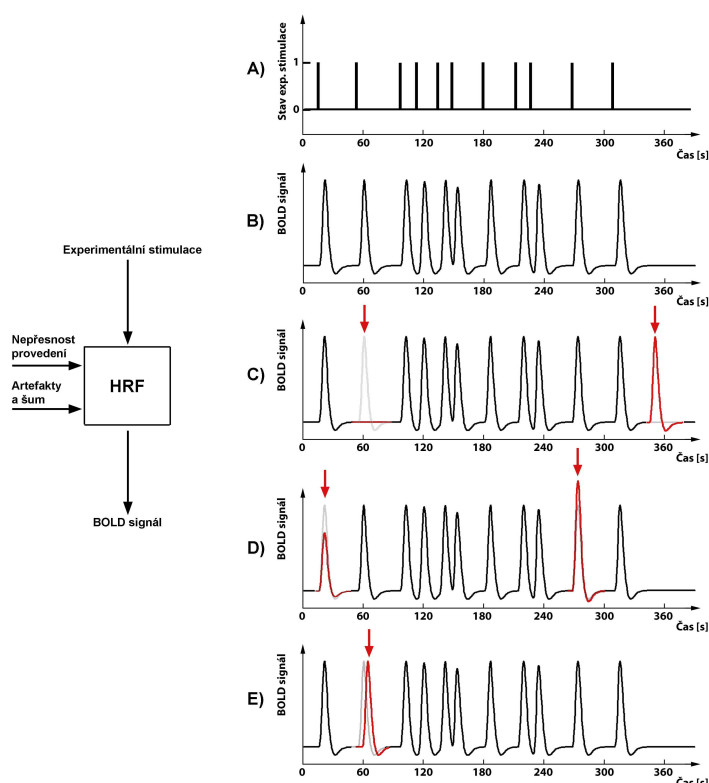
Obecným cílem disertace je zkoumání tohoto vlivu na analýzu fMRI dat a hledání možného uplatnění zjištěných skutečností pro optimalizaci experimentu. Na základě nastudované odborné literatury o statistické analýze fMRI dat, principů sestavení a optimalizace experimentů, zdrojích šumu a artefaktů si definuji konkrétní cíle disertační práce takto:

- provést teoretický rozbor problematiky nepřesností v provedení experimentu osobou podstupující vyšetření (tedy nepřesností ve smyslu přesnosti a správnosti reakcí na stimulační podněty), uvést zdroje a charakter těchto nepřesností a zkoumat možný vliv na výsledky statistické analýzy.
- na základě teoretických znalostí míry šumu ve fMRI datech a jejich ověření v reálných podmínkách MR tomografu používaného neurovědní skupinou v Brně stanovit meze pro smysluplné uplatnění popsanych zdrojů nepřesností.
- provést podrobné simulace zkoumaných vlivů a tyto následně ověřit s využitím reálných dat (v případě potřeby navrhnout a realizovat experiment vhodný k získání potřebných dat).
- srovnat navzájem výsledky získané teoretickým rozbohem, simulacemi vycházejícími ze zjednodušených matematických modelů a výsledky získané z reálných dat. Popsat míru vlivu zkoumaných nepřesností na prakticky využívané typy neurovědních experimentů.
- pokusit se navrhnout kritérium pro optimalizaci průběhu experimentální stimulace z hlediska odolnosti na nepřesnost provedení experimentu a srovnat jej ve vztahu k již popsaným optimalizačním kritériím.
- pokusit se stanovit vztah pro kvantitativní míru věrohodnosti výsledků získaných nepřesným provedením, popř. stanovit korekční vztah pro zpřesnění výsledků statistiky na základě znalosti míry nepřesnosti v provedení experimentu.

## 4 ŘEŠENÍ

### 4.1 TEORETICKÝ ROZBOR ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY A MATEMATICKÝ MODEL

Statistická analýza fMRI dat pomocí obecného lineárního modelu vyžaduje vhodný model měřeného signálu. Tento model vychází z předpokládané znalosti průběhu experimentálně vyvolaných změn BOLD signálu a dalších možných arteficiálních vlivů. Časový průběh experimentálně vyvolaných změn BOLD signálu vytváříme pomocí průběhu experimentální stimulace a impulsní hemodynamické odezvy (hrf). Nepřesnost modelu může být způsobena špatnou znalostí hrf, nepřesností provedení experimentu vyšetřovanou osobou a chybějící znalostí dalších arteficiálních vlivů.



**Obr. 4.1** Vlevo je znázorněn jednoduchý model hemodynamického systému. Vpravo jsou znázorněny možné projevy nepřesností v provedení experimentu. A) průběh experimentální stimulace; B) očekávaný průběh BOLD signálu; C) průběh signálu při chybějící reakci na podnět a svévolné reakci; D) průběh při různé citlivosti na stejné typy stimulačních podnětů; E) průběh s opožděnou reakcí na stimulační podnět.

Nepřesné provedení experimentu se může projevit několika způsoby. Na obrázku 4.1 jsou tyto projevy znázorněny na příkladu „event-related“ experimentu. Způsoby projevu lze v zásadě rozdělit do tří typů:

- Vyšetřovaná osoba nereaguje na prezentovaný podnět nebo naopak svévolně reaguje v okamžiku, kdy se neobjevil stimulační podnět. K takovému jevu může dojít u experimentů zaměřených na pozornost a rychlé reakce.
- Vyšetřovaná osoba vnímá stejné typy stimulačních podnětů s různou citlivostí, což může být zapříčiněno např. únavou.

- Reakce na podnět jsou posunuté v čase. Prakticky zde přichází v úvahu především zpoždění (např. způsobené únavou, zhoršením pozornosti). Můžeme uvažovat různý posun u jednotlivých reakcí nebo stejný posun všech reakcí.

V případě, kdy je možné reakci sledovat a zaznamenat, dokážeme nepřesnost provedení korigovat změnou modelu. Pokud však dokážeme jen odhadnout míru nepřesnosti, mohou být znalosti o vlivu nepřesnosti na statistickou analýzu užitečné.

Pro matematický popis problému předpokládáme lineární model s uplatněním pouze aditivního Gaussovského šumu. Zanedbáváme vliv dalších artefaktů a systém považujeme za stacionární.

K analýze naměřeného signálu využíváme obecný lineární model pro jehož vyjádření použijeme stejný zápis jako v rovnici (1), tedy

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (10)$$

kde jednotlivé členy mají totožný význam jako v rovnici (1). V tomto lineárním modelu jsou příslušné prediktory v matici  $\mathbf{X}$  vytvořeny na základě plánovaného průběhu experimentální stimulace. Druhý model signálu vyjádříme obdobně jako

$$\mathbf{Y} = \mathbf{U}\mathbf{a} + \mathbf{s}, \quad (11)$$

kde  $\mathbf{s}$  je vektor šumu generovaný z normálního rozdělení s nulovou střední hodnotou a rozptylem  $\sigma_s^2$ , jehož složky jsou nekorelované (kovariční matice obsahuje pouze diagonální prvky), matice  $\mathbf{U}$  o rozměru  $n \times m$  obsahuje časové průběhy signálu odrážející experimentálně vyvolané změny a její poslední sloupec obsahuje samé jedničky,  $\mathbf{a}$  je vektor amplitud jednotlivých složek signálu o rozměru  $m \times 1$ . Uvažujme, že matici  $\mathbf{U}$  můžeme vyjádřit pomocí součtu matic  $\mathbf{X}$  a  $\mathbf{D}$  jako

$$\mathbf{U} = \mathbf{X} + \mathbf{D}, \quad (12)$$

kde  $\mathbf{D}$  je diferenční matice udávající rozdíl mezi skutečným a námi modelovaným popisem měřeného signálu (mezi přesnou a nepřesnou znalostí o skutečném provedení experimentu). Jako názorný příklad můžeme uvažovat, že matice  $\mathbf{D}$  odpovídá rozdílu mezi průběhy na obr 4.1B a 4.1C.. Model (11) přepíšeme do tvaru

$$\mathbf{Y} = (\mathbf{X} + \mathbf{D})\mathbf{a} + \mathbf{s}. \quad (13)$$

K vyjádření závislosti odhadu parametrů GLM a vypočtené statistiky na míře nepřesností provedeme odhad parametrů  $\boldsymbol{\beta}$  modelu (10) dle rovnice (2) a následně za  $\mathbf{Y}$  dosadíme přesný popis signálu (13).

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\beta}} &= (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \\ &= (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T [(\mathbf{X} + \mathbf{D})\mathbf{a} + \mathbf{s}] \end{aligned} \quad (14)$$

$$\begin{aligned} &= (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{X}\mathbf{a} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{D}\mathbf{a} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{s} \\ \hat{\boldsymbol{\beta}} &= (\mathbf{I} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{D})\mathbf{a} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{s} = \mathbf{L}\mathbf{a} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{s}. \end{aligned} \quad (15a)$$

Střední hodnota poslední části výrazu je za výše uvedených předpokladů o charakteru šumu (šum je nekorelovaný s experimentálně vyvolaným signálem a má nulovou střední hodnotu) nulová. Střední hodnotu odhadu parametrů, tak můžeme přepsat do tvaru

$$E(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{L}\mathbf{a}. \quad (15b)$$

Písmenem  $\mathbf{L}$  byla pro přehlednost označena matice, která představuje část výrazu v rovnici (15a). Jedná se o čtvercovou matici rozměru  $m \times m$ . Pro další úpravy budeme uvažovat nejjednodušší tvar matice  $\mathbf{X}$  používaný u experimentů s jedním typem stimulace. Matice  $\mathbf{X}$  bude obsahovat pouze dva sloupce. V prvním sloupci je modelován průběh experimentálně vyvolané změny signálu. Druhý sloupec představuje jednotkový vektor. Uvažujeme, že rozdíl mezi maticemi  $\mathbf{X}$  a  $\mathbf{U}$  je jen v prvním regresoru udávajícím vlastní experimentální modulaci. Druhý sloupec matice  $\mathbf{D}$  je tedy nulový. Prvky vektoru tvořícího první sloupec matice  $\mathbf{X}$  označíme  $x_i$ , resp.  $d_i$  pro matici  $\mathbf{D}$ . Vyjádříme vztah pro výpočet matice  $\mathbf{L}$  z rovnice (15a)

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} 1 + \frac{\sum x_{i,1} d_{i,1}}{\sum x_{i,1}^2} & 0 \\ \frac{\sum d_{i,1}}{n} & 1 \end{bmatrix}, \quad (16)$$

popř. přímo vztah pro výpočet střední hodnoty odhadu parametru  $\hat{\beta}_1$

$$E(\hat{\beta}_1) = \mathbf{L}_{1,1} a_1 = \left( 1 + \frac{\sum x_{i,1} d_{i,1}}{\sum x_{i,1}^2} \right) \cdot a_1. \quad (17)$$

Střední hodnota odhadu parametru  $\hat{\beta}_1$  (amplitudy detekovaného signálu) tedy závisí na skalárním součinu nepřesně modelovaného průběhu BOLD signálu v matici  $\mathbf{X}$  a rozdílového průběhu vyjádřeného v matici  $\mathbf{D}$ . Jinak řečeno, střední hodnota odhadu  $\hat{\beta}_1$  závisí na ortogonalitě mezi vektory  $\mathbf{X}_1$  a  $\mathbf{D}_1$ , což za určitých podmínek ( $\mathbf{X}_1$  a  $\mathbf{D}_1$  jsou centrované) odpovídá kovarianci ve smyslu popisné statistiky. Z uvedeného odvození (20) vyplývá, že  $E(\hat{\beta}_1)$  bude rovna váze  $a_1$ , pokud bude skalární součin vektorů  $\mathbf{X}_1$  a  $\mathbf{D}_1$  nulový, což nastane ve dvou případech: modely jsou identické, tedy neexistují žádné nepřesnosti v provedení experimentu, nebo případné nepřesnosti nekorelují s předpokládaným průběhem BOLD signálu. Pro výpočet t-statistiky je dále nutné zjistit směrodatnou chybu odhadu. Pomocí vzorců (3) a (13) rozepíšeme výpočet vektoru reziduí v závislosti na rozdílové matici  $\mathbf{D}$ .

$$\hat{\boldsymbol{\varepsilon}} = \mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T) \mathbf{D}\mathbf{a} + (\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T) \mathbf{s} = \mathbf{R}\mathbf{D}\mathbf{a} + \mathbf{R}\mathbf{s}. \quad (18)$$

V posledním kroku byl upravený výraz v závorce nahrazen maticí  $\mathbf{R}$ , což je tzv. „residual forming matrix“ [11]. Rozptyl reziduí vypočítáme jako

$$\sigma_{\mathbf{R}}^2 = \frac{1}{n-m} \boldsymbol{\varepsilon}^T \boldsymbol{\varepsilon} = \frac{(\mathbf{R}\mathbf{D}\mathbf{a})^T \mathbf{R}\mathbf{D}\mathbf{a}}{n-m} + \hat{\sigma}_s^2 + \frac{2(\mathbf{R}\mathbf{s})^T \mathbf{R}\mathbf{D}\mathbf{a}}{n-m}. \quad (19)$$

Z rovnice je patrné, že celkový reziduální rozptyl můžeme popsat součtem dílčích složek, kde první složka odpovídá variabilitě, kterou do reziduí zaneseme nepřesnostmi v provedení experimentu,  $\hat{\sigma}_s^2$  označuje odhad rozptylu šumu a poslední člen odpovídá složkám variability souvisejícími s interakcemi mezi předchozími dvěma složkami. Výraz  $n-m$  označujeme jako stupně volnosti. Vztah pro výpočet t-statistiky vyjádříme s využitím vzorce (6) a doplněním odvození pro odhad parametrů  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  (15a) a rozptyl reziduí (19).

$$t = \frac{\mathbf{c}^T (\mathbf{L}\mathbf{a} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{s}) - \mathbf{c}^T \boldsymbol{\beta}}{\sqrt{\left( \frac{(\mathbf{RDa})^T \mathbf{RDa}}{n-m} + \hat{\sigma}_s^2 + \frac{2(\mathbf{Rs})^T \mathbf{RDa}}{n-m} \right)} \cdot \mathbf{c}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}. \quad (20)$$

Nulovou hypotézu zvolíme jako  $H_0: \beta_1 = 0$ , tedy vektor kontrastních vah má tvar  $\mathbf{c} = [1 \ 0]^T$ . Takto zvolená nulová hypotéza vyjadřuje, že experimentálně vyvolané změny signálu jsou nulové. Pro tuto konkrétní hypotézu můžeme přepsat vztah (20) do následující podoby

$$t = \frac{\left( 1 + \frac{\sum x_{i,1} d_{i,1}}{\sum x_{i,1}^2} \right) a_1 + \frac{\sum x_{i,1} s_i}{\sum x_{i,1}^2}}{\sqrt{\left( \frac{(\mathbf{RDa})^T \mathbf{RDa}}{n-m} + \hat{\sigma}_s^2 + \frac{2(\mathbf{Rs})^T \mathbf{RDa}}{n-m} \right)} \cdot \frac{1}{\sum x_{i,1}^2}}. \quad (21)$$

Rozšíříme-li matici  $\mathbf{X}$  o další experimentální regresory (experiment obsahuje více typů stimulační), získáme upravené vztahy obdobným postupem. Pro jejich zjednodušení je dále vhodné uvažovat, že všechny regresory jsou nezávislé (ortogonální) a jejich kovariance tedy bude rovna nule. Níže jsou uvedeny výsledné vztahy pro matici  $\mathbf{X}$  o třech sloupcích z čehož první dva odpovídají odezvám na experimentální stimulaci. Symbol  $\bullet$  představuje skalární součin.

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} 1 + \frac{\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{D}_1}{\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{X}_1} & \frac{\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{D}_2}{\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{X}_1} & 0 \\ \frac{\mathbf{X}_2 \bullet \mathbf{D}_1}{\mathbf{X}_2 \bullet \mathbf{X}_2} & 1 + \frac{\mathbf{X}_2 \bullet \mathbf{D}_2}{\mathbf{X}_2 \bullet \mathbf{X}_2} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (22)$$

Vztahy pro výpočet odhadnutých vah budou vypadat následovně

$$E(\hat{\beta}_1) = \left( 1 + \frac{\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{D}_1}{\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{X}_1} \right) \cdot a_1 + \left( \frac{\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{D}_2}{\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{X}_1} \right) \cdot a_2, \quad (23)$$

$$E(\hat{\beta}_2) = \left( \frac{\mathbf{X}_2 \bullet \mathbf{D}_1}{\mathbf{X}_2 \bullet \mathbf{X}_2} \right) \cdot a_1 + \left( 1 + \frac{\mathbf{X}_2 \bullet \mathbf{D}_2}{\mathbf{X}_2 \bullet \mathbf{X}_2} \right) \cdot a_2, \quad (24)$$

$$E(\hat{\beta}_3) = a_3. \quad (25)$$

Pro více než dva typy experimentální stimulační lze matici  $\mathbf{L}$  zobecnit takto: Na diagonále budou výrazy odrážející vliv nepřesnosti u stimulační stejného typu jako je sledovaná váha. Zbylé prvky matice budou obsahovat výrazy udávající vliv nepřesnosti v jiném typu stimulační na sledovanou váhu. Prvky na posledním sloupci a řádku by měli být při dodržení všech učiněných předpokladů a zjednodušení nulové s výjimkou posledního diagonálního prvku, který je roven jedné.

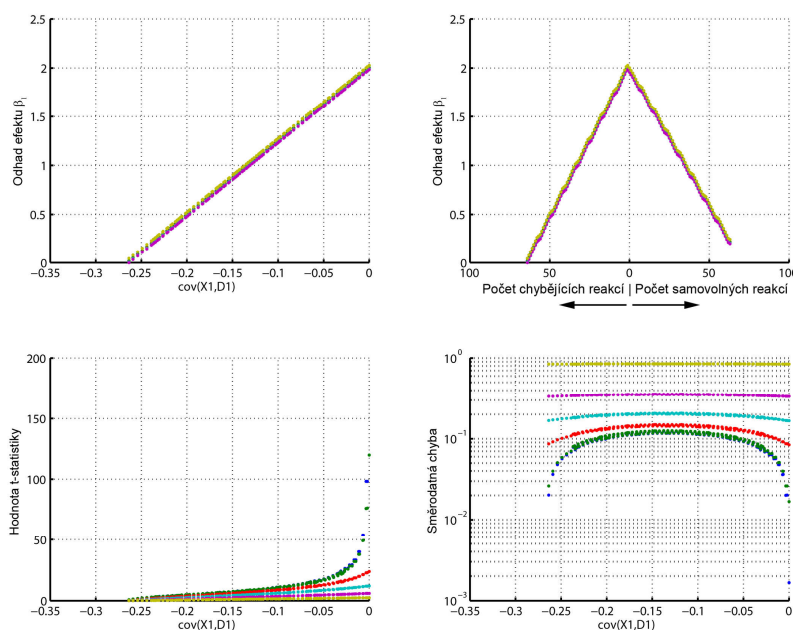
Výraz pro výpočet rozptylu reziduí se v případě dvou a více typů experimentálních stimulační stává velmi komplikovaný a nevyplývá z něj žádný nový podstatný závěr. Proto zde není uveden. Obdobně by se zkomplikoval vztah pro výpočet t-statistiky.

Je však vhodné zmínit možnost ovlivnění výpočtu kontrastu odhadnutých vah. Např. při kontrastu udávajícím rozdíl dvou vah může nastat případ, kdy se nepřesnost projeví stejně v obou

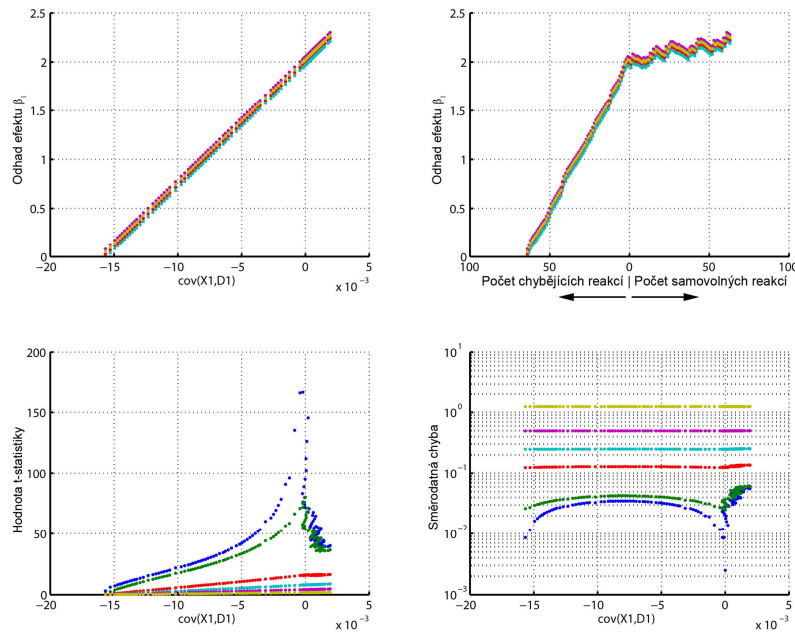
vahách a nebude mít vliv na výpočet kontrastu. Každá nepřesnost však způsobí zvýšení reziduální variability a dojde opět k poklesu t-statistiky.

## 4.2 SIMULACE NEPŘESNOSTÍ NA SYNTETICKÝCH DATECH

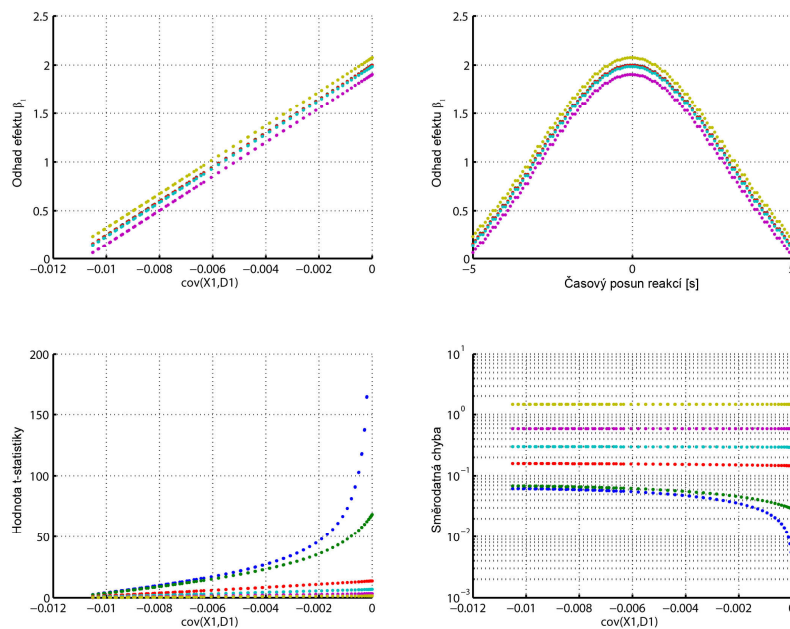
Pro ověření výše odvozených vztahů a získání podrobnějšího náhledu na projevy sledovaných nepřesností byly nejprve provedeny simulace na syntetických datech [47, 48]. Simuloval jsem všechny popsané varianty nepřesností v experimentální stimulaci při různých úrovních Gaussovského šumu ( $\sigma = 0,01; 0,1; 0,5; 1; 2$  a  $5$ ). Simulace byly realizovány v programu Matlab verze 7.5 s využitím některých funkcí (skriptů pro Matlab) z programového balíku SPM5. Simulace byly provedeny pro blokový i „event-related“ experiment. V případě blokového experimentu bylo uvažováno i ovlivnění dílčích částí bloků.



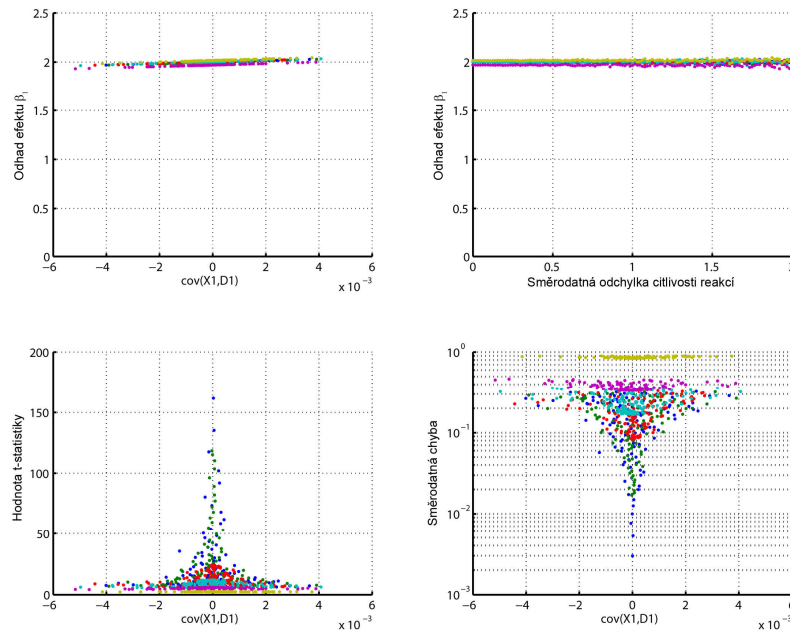
**Obr. 4.2** Výsledky simulací pro blokový experiment a nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolnými reakcemi. Simulace provedeny pro šum od  $\sigma_s=0,01$  (modře) po  $\sigma_s=5$  (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na počtu chybějících nebo samovolných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu  $\hat{\beta}_1$ .



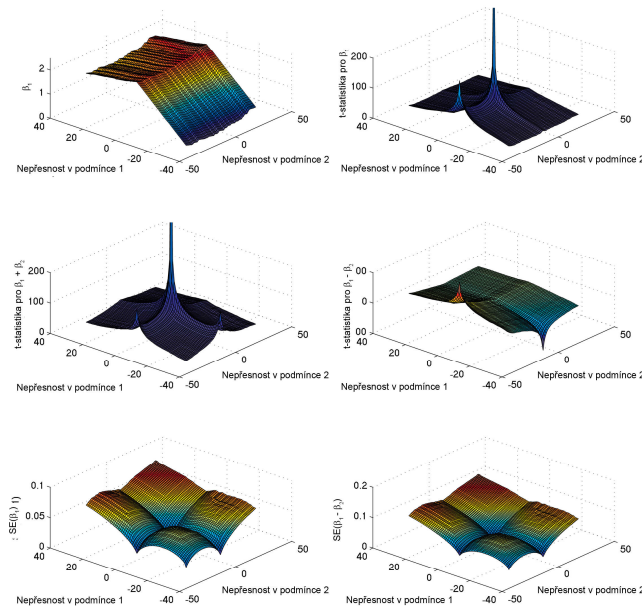
**Obr. 4.3** Výsledky simulací pro event-related experiment a nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolnými reakcemi. Simulace provedeny pro šum od  $\sigma_S=0,01$  (modře) po  $\sigma_S=5$  (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na počtu chybějících nebo samovolných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu  $\hat{\beta}_1$ .



**Obr. 4.4** Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se posunem reakcí a event-related experiment. Simulace provedeny pro šum od  $\sigma_S=0,01$  (modře) po  $\sigma_S=5$  (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu  $\hat{\beta}_1$ .



**Obr. 4.5** Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se rozdílnou citlivostí jednotlivých reakcí a event-related experiment. Simulace provedeny pro šum od  $\sigma_s=0,01$  (modře) po  $\sigma_s=5$  (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na směrodatné odchylce citlivosti reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu  $\hat{\beta}_1$ .



**Obr. 4.6** Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu  $\sigma_s = 0,01$  a vektor  $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$ . Vlevo nahoře: graf závislosti  $\hat{\beta}_1$ . Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro  $\hat{\beta}_1$ . Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro  $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$ . Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro  $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$ . Vlevo dole: graf závislosti  $SE(\hat{\beta}_1)$ . Vpravo dole: graf závislosti  $SE(\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2)$ .

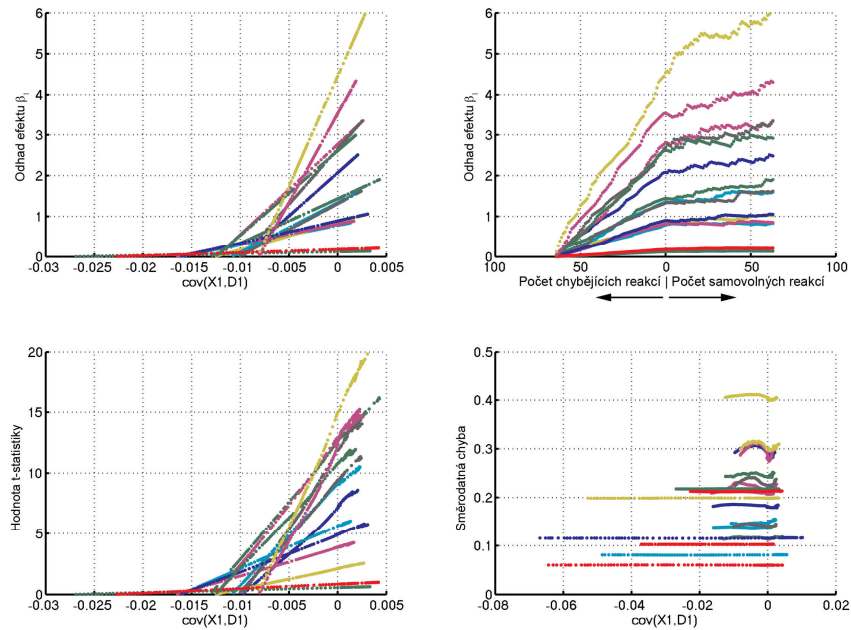
Z provedených simulací vyplývají tyto skutečnosti:

- Simulace potvrdily lineární závislost střední hodnoty odhadnutého efektu  $\hat{\beta}_1$  na skalárním součinu (popř. kovarianci) mezi vektory  $\mathbf{X}_1$  a  $\mathbf{D}_1$ . Zjištěná skutečnost platí pro všechny zkoumané typy nepřesností. V případě experimentu s více typy stimulů platí uvedená závislost pro sledovaný efekt a jemu odpovídající skalární součin (kovarianci) sloupců matic  $\mathbf{X}$  a  $\mathbf{D}$ .
- V případě samovolně iniciovaných reakcí v situaci, kdy při simulaci dochází k superpozici reakcí na blízké stimuly, může docházet k nadhodnocení odhadnutého efektu  $\hat{\beta}_1$
- Pomocí simulací jsme potvrdili nelineární závislost reziduálního rozptylu a t-statistiky na míře nepřesnosti. V případě reziduálního rozptylu se zjištěná závislost projevuje různě pro jednotlivé typy nepřesností, avšak svým charakterem připomíná parabolu. Závislost t-statistiky je spíše hyperbolická.
- Se vzrůstající mírou aditivního šumu převažuje v celkové reziduální variabilitě tato složka na úkor variability způsobené nepřesnostmi. V případě, kdy můžeme variabilitu nepřesností zanedbat, se stává závislost t-statistiky lineární.

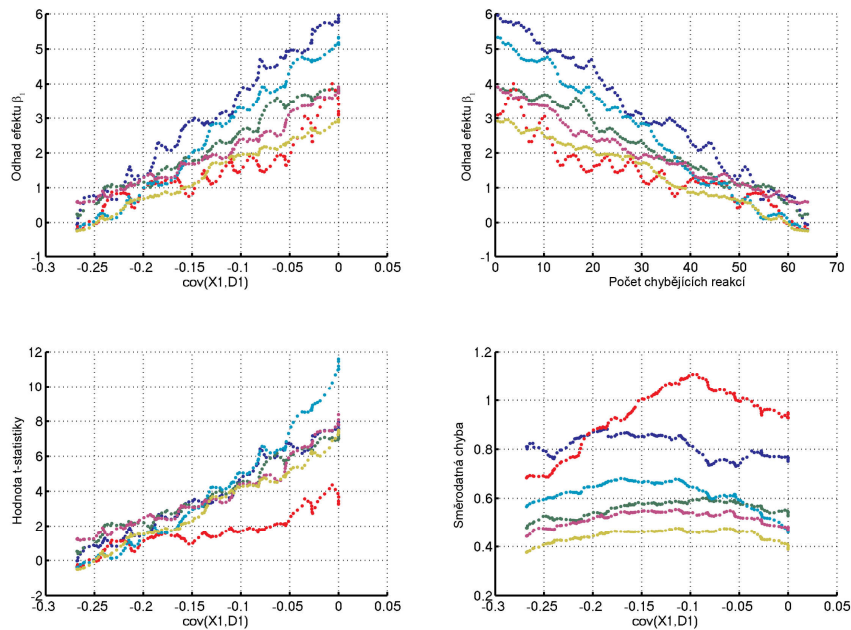
### 4.3 OVĚŘENÍ VLIVU NEPŘESNOSTI POMOCÍ REÁLNÝCH DAT

Dalším krokem je ověření teoretických výsledků a simulací s reálnými daty a stanovení rozsahu uvažovaných nepřesností vzhledem k přirozené úrovni šumu ve fMRI datech. Teprve pak je možné vytvořit závěry o míře uplatnění zjištěných skutečností v praxi. Na čtyřech osobách jsme provedli kontrolní měření k ověření charakteru šumu v podmínkách našeho MR tomografu. Zjistili jsme, že obvyklá hodnota šumu se pohybuje v řádu desetin (zjištěný reziduální rozptyl  $0,57 \pm 0,20$ ). Rozptyl reziduí způsobený nepřesnostmi v experimentu je řádově nižší (cca  $10^{-2}$ ). Tímto zjištěním se potvrzuje skutečnost, že vliv nepřesnosti na výsledný reziduální rozptyl by měl být u reálných měření téměř zanedbatelný a závislost t-statistiky na míře nepřesnosti by měla být lineární.

Vlastní ověření výsledků syntetických simulací bylo provedeno pomocí reálných experimentálních měření. Je však velmi problematické navrhnout a realizovat takový experiment, jehož výstupy by přímo potvrdily platnost předchozích zjištění. Proto byly zvoleny dva odlišné přístupy využívající reálná data. První způsob využívá časový průběh skutečně naměřených dat ve zvoleném voxelu a identifikovanou hemodynamickou odezvu pro umělé vytváření změn v naměřených datech (výsledky na obrázku 4.7). Takto byla provedena analýza u 20 osob a 5 oblastí zájmu definovaných na základě aktivací v publikované studii [49]. Druhý způsob využívá přístupu se zpracováním vybraného časového okna (výsledky na obrázku 4.8). Experiment byl sestaven tak, že cílená experimentální stimulace byla umístěna v prostředních 120 skenech a navazující okrajové úseky, rovněž v délce 120 skenů, sloužily k získání šumového signálu při nečinnosti vyšetřované osoby.



**Obr. 4.7** Výsledky simulací nepřesností typu chybějících či samovolných reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č.1 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu  $\hat{\beta}_1$  na počtu chybějících nebo samovolných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu  $\hat{\beta}_1$ .



**Obr. 4.8** Výsledky simulací nepřesností typu chybějících reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č.1 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy  $\hat{\beta}_1$  na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy  $\hat{\beta}_1$  na počtu chybějících reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na  $\text{cov}(X_1, D_1)$ . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu  $\hat{\beta}_1$ .

Mimo výše uvedené dva přístupy bylo provedeno samostatné měření se specificky vytvořeným experimentem k ověření jevu nadhodnocení odhadnutého efektu (popsaného u simulací se syntetickými daty). Na těchto datech byl současně ověřen vliv pokročilejší metody statistické analýzy z programu SPM5, při níž byla použita filtrace signálu, „whitening“ a modifikovaná metoda nejmenších čtverců.

Z ověření pomocí reálných dat vyplývají tyto skutečnosti:

- Míra šumu v reálných datech je významně větší než variabilita způsobená nepřesnostmi a proto je možné tuto variabilitu zanedbat.
- Výsledky v zásadě potvrzují skutečnosti zjištěné na základě syntetických dat
- Výsledky potvrzují přítomnost jevu nadhodnocení odhadnutého efektu  $\beta_I$  a t-statistiky v reálných datech.
- Výsledky ukazují, že volba pokročilejšího způsobu zpracování (časová filtrace, modelování autokorelací, modifikovaná metoda nejmenších čtverců) nemá vliv na zjištěné skutečnosti.

#### 4.4 KOREKCE VYPOČTENÝCH PARAMETRŮ PRO VARIANTU CHYBĚJÍCÍCH REAKCÍ

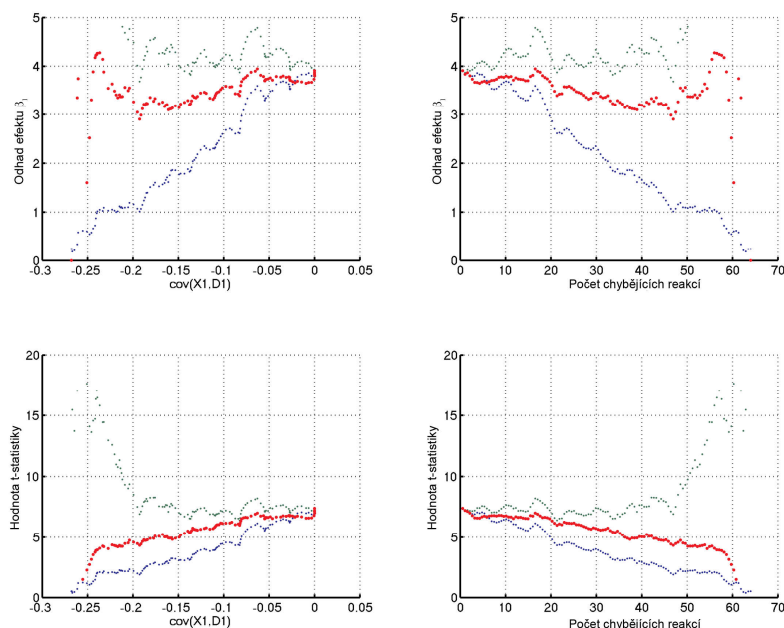
Ze závěrů předchozích kapitol vyplývá následující skutečnost: Při úrovni šumu vyskytující se v reálných datech závisí velikost odhadnutého efektu  $\beta_I$  a t-statistiky lineárně na nepřesnosti vyjádřené kovariancí příslušných sloupců matic  $\mathbf{X}$  a  $\mathbf{D}$ . U varianty nepřesnosti projevující se chybějícími reakcemi jsou uvedené závislosti lineární i v případě, kdy nepřesnost vyjádříme počtem chybějících reakcí. V tomto případě se nabízí možnost korekce vypočtených hodnot efektu  $\beta_I$  a t-statistiky na základě znalosti nepřesnosti v provedení experimentu (tedy počtu chybějících reakcí). Korigované parametry vypočítáme jako

$$\beta_k = \beta_v \cdot \frac{100}{100 - N}, \quad (26)$$

$$t_k = t_v \cdot \frac{100}{100 - N}, \quad (27)$$

kde  $\beta_k$ , resp.  $t_k$  představují korigované hodnoty,  $\beta_v$ , resp.  $t_v$  představují hodnoty vypočtené s nepřesným modelem a  $N$  udává procentuální míru nepřesnosti.

Představené vztahy se nabízejí využít univerzálně pro jakýkoliv typ nepřesnosti. To však neplatí a praktická využitelnost je jen pro chybějící reakce. U nepřesnosti typu rozdílné citlivosti u jednotlivých reakcí nedochází ke změně odhadnutého parametru, pokud je střední hodnota změny citlivost rovna nule. V případě nepřesnosti projevující se posunem reakcí bychom míru nepřesnosti museli vyjádřit pomocí kovariance příslušných sloupců matic  $\mathbf{X}$  a  $\mathbf{D}$ . Důvodem je nelineární závislost velikosti efektu a t-statistiky na posunu vyjádřeném v časové jednotce (např. sekundy). Další komplikací, která se projevuje i pro samovolně iniciované reakce, je neznalost směrnice závislosti efektu  $\beta_I$  a t-statistiky. Tuto směrnici známe jen při nepřesnostech typu chybějících reakcí. Nepřesnost vyvolaná časovým posunem reakcí je při znalosti míry nepřesnosti navíc velmi dobře potlačitelná úpravou modelu a není tak třeba používat korekci výsledků získaných nepřesným modelem. Pokud dochází ke stejnému zpoždění všech událostí, můžeme využít koncepci rozšíření modelu o časovou derivaci modelového signálu [50, 51]. Takto rozšířený model dokáže eliminovat vliv posunu reakcí v rozsahu  $\pm 1$ s.



**Obr. 4.9** Srovnání výsledků odhadnutého efektu  $\hat{\beta}_1$  a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o reálná data s nepřesností vytvořenou zpracováním části experimentu pomocí plovoucího okna. Výsledky představují údaje pro jeden subjekt a jednu oblast zájmu. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat.

#### 4.5 SPOLEHLIVOST ODHADNUTÝCH HODNOT

V předešlých kapitolách bylo popsáno, že až na výjimky dochází se vzrůstající nepřesností k poklesu efektu  $\beta$  i t-statistiky. Mimo snahu o korekci nepřesné hodnoty se můžeme pokusit stanovit interval spolehlivosti (tzv. konfidenční interval, CI) pro odhadnutý efekt. Pokud se teoretická správná hodnota efektu nachází v tomto intervalu, můžeme usuzovat, že nepřesnost v provedení experimentu neovlivnila významným způsobem odhadnutou hodnotu. Vztah mezi vypočítanou hodnotou efektu, konfidenčním intervalem a správnou hodnotou efektu je znázorněn na obr. 4.10 A). Konfidenční interval je definován vztahem

$$CI = \hat{\beta} \pm t_{1-\alpha/2} \cdot SE(\hat{\beta}), \quad (28)$$

kde  $\hat{\beta}$  označuje vypočtenou hodnotu sledovaného efektu,  $t_{1-\alpha/2}$  je kvantil t-rozdělení a  $SE(\hat{\beta})$  představuje směrodatnou chybu odhadu efektu, což je jmenovatel z rovnice (6). Přípustnou nepřesnost pro věrohodný výsledek (PNv) vypočteme jako

$$PNv = -\frac{\text{var}(\mathbf{X}_1)}{a_1} t_{1-\alpha/2} \cdot SE(\hat{\beta}_1), \quad (29)$$

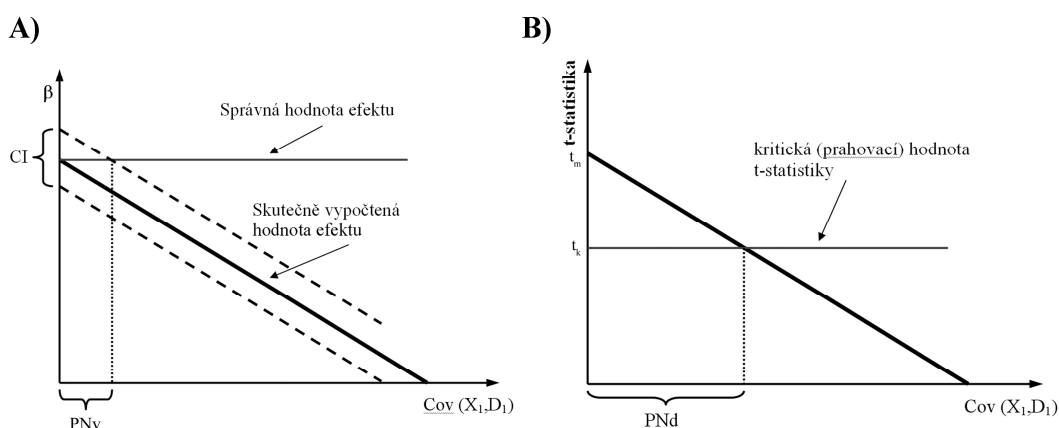
kde  $a_1$  je správná (teoretická, korigovaná) hodnota odhadovaného efektu  $\hat{\beta}_1$ .

Představená mezní nepřesnost PNv ale nedokáže zaručit, že při ní budeme detekovat sledovaný voxel jako aktivní. Proto zavedeme druhý vztah, který stanovuje maximální přípustnou nepřesnost při níž ještě budeme schopni detekovat aktivaci. Na obrázku 4.10 B) je znázorněn vztah t-statistiky

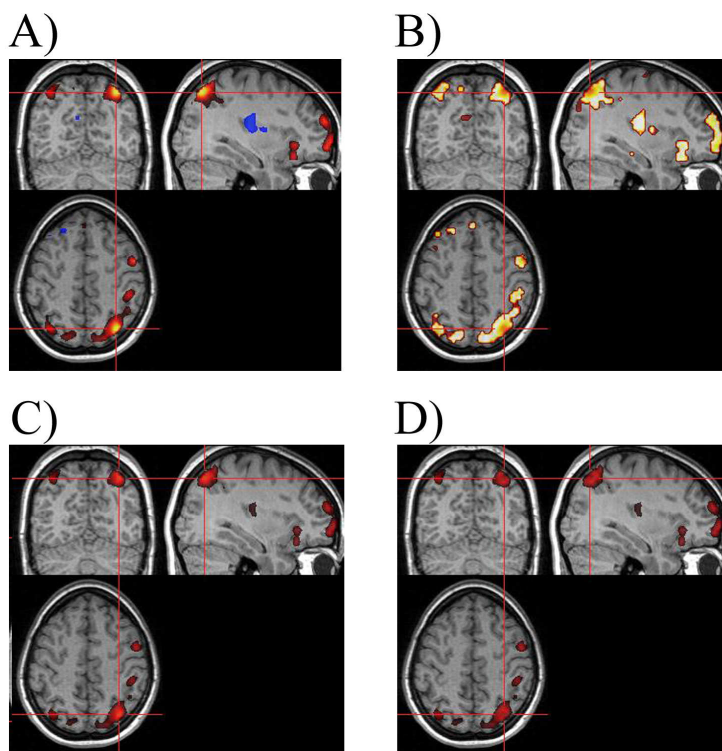
v závislosti na nepřesnosti a kritická hodnota t-statistiky pro rozhodnutí o aktivaci. Maximální přípustnou nepřesnost pro zachování schopnosti detekce můžeme vypočítat jako

$$PNd = \frac{t_m - t_k}{t_m} \text{var}(\mathbf{X}_1), \quad (30)$$

kde  $t_m$  představuje statistiku vypočítanou při správném provedení experimentu a  $t_k$  je kritická (prahovací) hodnota t-statistiky. Kritickou hodnotu můžeme zjistit na základě volby hladiny významnosti  $\alpha$  a stupňů volnosti.



**Obr. 4.10** A) Znáznornění vztahu závislosti odhadnutého efektu  $\hat{\beta}_1$ , konfidenčního intervalu (CI) a teoretické správné hodnoty efektu. B) Znáznornění vztahu závislosti vypočtené t-statistiky a kritické (prahovací) hodnoty t-statistiky. Nepřesnost je zde vyjádřena pomocí kovariance mezi příslušnými sloupci matic X a D. Na obrázku je dále vyznačen interval přípustné nepřesnosti.



**Obr. 4.11** Příklad uplatnění kritérií maximální přípustné nepřesnosti pro event-related experiment. A) Aktivační mapa pro  $p < 0,001$  bez korekce ( $t > 3,09$ ). B) Mapa  $PNv > 10\%$ . C) Mapa  $PNd > 10\%$ . D) Mapa  $PNmin > 10\%$ .

Jednou z možností praktického uplatnění výše uvedených vztahů pro maximální přípustnou nepřesnost je tvorba map maximální přípustné nepřesnosti. Tyto mapy ve spojení s výsledky reálného experimentu dokáží lokalizovat místa citlivá na přesné provedení experimentu a dávají nám přehled o robustnosti či věrohodnosti detekovaných oblastí. K vytvoření map můžeme přistupovat dvěma způsoby. První způsob vychází ze správně provedeného experimentu a ohodnocuje detekované aktivní oblasti z hlediska potenciální přípustné nepřesnosti. Druhý přístup naopak může využít data naměřená s určitou známou nepřesností. Následně lze ohodnotit věrohodnost detekovaných aktivací, popř. určit oblasti, které nebyly detekovány jako aktivní, avšak mohly by být detekovány při správném provedení experimentu.

V této kapitole je ukázán pouze první přístup vycházející ze správně provedeného experimentu. Na obrázku 4.11 jsou uvedeny vypočtené mapy pro „event-related“ experiment použitý při ověřování pomocí reálných dat. V části D) obrázku je zobrazena mapa stanovaná jako minimum z PNd a PNv v daném voxelu (PNmin). Tím je zaručena maximální přípustná nepřesnost zaručující splnění obou kritérií.

#### 4.6 VYUŽITÍ ZJIŠTĚNÝCH SKUTEČNOSTÍ PRO OPTIMALIZACI EXPERIMENTŮ

Ze zjištěných skutečností se nabízí úvaha, že směrnice závislosti t-statistiky bude vyjadřovat odolnost experimentu na výskyt nepřesnosti. Čím bude tato směrnice menší, tím odolnější by měl být experiment. Směrnici vypočteme u varianty s jedním typem experimentální stimulace jako derivaci rovnice (17) podle skalárního součinu  $\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{D}_1$  za předpokladu zanedbatelné složky reziduí způsobené nepřesnostmi, tedy

$$OE = \frac{1}{\operatorname{tg} \alpha} = \frac{1}{\frac{dt}{d(\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{D}_1)}} = \frac{1}{a_1} \sigma_s \sqrt{\operatorname{var}(\mathbf{X}_1) \cdot \frac{1}{n-m}}, \quad (31)$$

kde OE označuje vypočítanou míru odolnosti experimentu vůči nepřesnostem. Uvažujeme-li amplitudu odezvy BOLD signálu a směrodatnou odchylku šumové složky signálu jako veličiny na něž nemáme vliv, pak při tvorbě experimentu můžeme odolnost ovlivnit pouze vhodným uspořádáním průběhu experimentální stimulace tak, abychom maximalizovali variabilitu experimentálního regresoru  $\mathbf{X}_1$ .

$$OE \approx \sqrt{\operatorname{var}(\mathbf{X}_1)}. \quad (32)$$

Při možném využití pro optimalizaci experimentu vůči nepřesnosti však narážíme na problém. Uvedené kritérium nemá přímé praktické uplatnění. Pokud jako závisle proměnnou použijeme skalární součin  $\mathbf{X}_1 \bullet \mathbf{D}_1$  nebo  $\operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$ , můžeme pozorovat změnu sklonu závislosti i při zohlednění různých výchozích hodnot skutečného efektu. Vyjádříme-li však efekt v závislosti na počtu chybějících reakcí, směrnice již nezávisí na variabilitě regresoru  $\mathbf{X}_1$ . Důvodem je zvýšení průměrného přírůstku  $\operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$  při chybějící reakci. Pokud zachováme v experimentu stejný počet stimulů a pouze provádíme optimalizaci volbou pozice stimulů, bude průměrný přírůstek nepřesnosti při chybějící reakci vyjádřené pomocí  $\operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$  tím vyšší, čím vyšší bude variabilita experimentálního regresoru. Samotné kritérium (32) tedy nemá praktickou použitelnost. Obecně lze uplatnit zásadu, že experiment s větším množstvím stimulů bude odolnější vůči nepřesnosti typu chybějících reakcí než experiment s malým počtem stimulů. Pro nepřesnost typu časového posunu reakcí bude blokový experiment výhodnější než „event-related“ experiment.

## 5 ZÁVĚR

V disertační práci jsem se zaměřil na sledování vlivu nepřesnosti v provedení experimentu vyšetřovanou osobou na výstupy statistické analýzy. Sledovány byly odhadnuté hodnoty proměnných v obecném lineárním modelu a vypočtená hodnota  $t$ -statistiky. S využitím omezujících předpokladů (lineární časově invariantní systém apod.) byl proveden teoretický rozbor. Bylo zjištěno, že velikost odhadnutého efektu závisí lineárně na skalárním součinu (popř. kovarianci), resp. lineární kombinaci skalárních součinů (popř. kovariancí), odpovídajících sloupců matic  $\mathbf{X}$  a  $\mathbf{D}$ . Závislosti reziduálního rozptylu a  $t$ -statistiky mají nelineární charakter. Uvedené skutečnosti byly potvrzeny simulacemi na syntetických datech. Dále bylo zjištěno, že při úrovních šumu obvyklých v reálných datech je složka reziduálního rozptylu způsobená nepřesnostmi prakticky zanedbatelná. Celkový reziduální rozptyl pak nezávisí na míře nepřesnosti a závislost  $t$ -statistiky je lineární. Vzhledem k problematičnosti přímého potvrzení vlivů nepřesnosti prostřednictvím jednoduchého reálného měření byly realizovány dva odlišné přístupy využívající naměřená data. Každý z nich se jiným způsobem snaží přiblížit reálné situaci výskytu nepřesností při měření a každý využívá i určitého umělého zásahu do naměřených dat. Oba přístupy však dávají velmi podobné výsledky a v zásadě tak potvrzují skutečnosti zjištěné teoretickým rozбором a simulacemi na syntetických datech. Vzhledem k rozdílnosti použitých přístupů se domnívám, že přiblížení plně reálným datům je dostatečné.

Na základě lineární závislosti odhadnutých efektů a  $t$ -statistiky na nepřesnosti bylo formulováno korekční kritérium. Snahou je získat takové hodnoty sledovaných parametrů, které by odpovídaly přesnému provedení či modelování experimentu. Formulované kritérium je však uplatnitelné jen pro nepřesnost projevující se chybějícími reakcemi. Pro tento typ nepřesnosti je možné spočítat maximální přípustnou míru nepřesnosti v experimentu pro získání věrohodných výsledků. Tato maximální přípustná nepřesnost byla v disertační práci formulována dvěma způsoby. První využívá konfidenčního intervalu k zajištění maximální přípustné odchylky nepřesné a teoretické přesné hodnoty sledovaného parametru. Druhý způsob definuje přípustnou nepřesnost jako takovou, při níž budeme stále schopni detekovat aktivaci. Mezi vytyčenými cíly byla i snaha o formulování kritéria pro optimalizaci experimentů (časový průběh stimulace) z hlediska odolnosti vůči možné nepřesnosti. Na základě lineární závislosti odhadnutého efektu a  $t$ -statistiky na nepřesnosti vyjádřené pomocí kovariance mezi příslušnými sloupci matic  $\mathbf{X}$  a  $\mathbf{D}$  je možné definovat optimalizační kritérium. Při bližším zkoumání je však patrné, že takto definované kritérium nelze použít neboť nárůst variability matice  $\mathbf{X}$  je doprovázen zvýšením míry kovariance ( $\mathbf{X}$ ,  $\mathbf{D}$ ) pro chybějící reakci na stimul. Vliv jedné chybějící reakce na stimul v experimentu je tedy možné snížit pouze navýšením celkového počtu stimulů v experimentu.

Cíle vytyčené pro disertační práci se podařilo naplnit. Práce teoreticky rozebírá problematiku nepřesností v provedení experimentu vyšetřovanou osobou, realizuje ověření s využitím reálných dat a představuje i některé praktické možnosti využití zjištěných skutečností. Dílčí části byly prezentovány na českých i mezinárodních konferencích a publikovány ve formě abstrakt či proceedings [47, 52, 53]. Práce jako celek je připravována k publikaci formou plnohodnotného vědeckého článku.

## 6 LITERATURA

- [1] MATTHEWS, P.M. *An Introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 3-34. ISBN 0192630717.
- [2] FRACKOWIAK, R., FRISTON, K., FRITH, C.D., DOLAN, R., PRICE, C., ZEKI, S., ASHBURNER, J., PENNY, W. *Human Brain Function*. second ed. Academic Press (Elsevier); 2004. ISBN 0-12-264841-0.
- [3] OGAWA, S., LEE, T.M., KAY, A.R., TANK, D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990, vol. 87, no. 24, p. 9868-9872. ISSN 1091-6490.
- [4] HUETTEL, S.A., SONG, A.W., MCCARTHY, G. *Functional magnetic resonance imaging*. 1st ed. Sianuer Associates, Inc.; 2004. ISBN 0-87893-288-7.
- [5] CHLEBUS, P., MIKL, M., BRAZDIL, M., KRUPA, P. Funkční magnetická rezonance – úvod do problematiky. *Neurologie pro praxi*. 2005, no. 3, p. 133-138. ISSN 1213-1814.
- [6] BUXTON, R.B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging*. First ed. Cambridge University Press; 2002. ISBN 0 521 00274 5
- [7] DONALDSON, D.I., BUCKNER, R.L. *Effective paradigm design*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 177-196. ISBN 0192630717.
- [8] WAGER, T.D., VAZQUEZ, A., HERNANDEZ, L., NOLL, D.C. Accounting for nonlinear BOLD effects in fMRI: parameter estimates and a model for prediction in rapid event-related studies. *Neuroimage*. 2005, vol. 25, no. 1, p. 206-218. ISSN 1053-8119.
- [9] VAZQUEZ, A.L., NOLL, D.C. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *Neuroimage*. 1998, vol. 7, no. 2, p. 108-118. ISSN 1053-8119.
- [10] DALE, A.M., BUCKNER, R.L. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping*. 1997, vol. 5, no. 5, p. 329-340. ISSN 1065-9471.
- [11] FRISTON, K. *Experimental Design and Statistical Parametric Mapping*. In FRACKOWIAK, R., FRISTON, K., FRITH, C.D., DOLAN, R., PRICE, C., ZEKI, S., ASHBURNER, J., PENNY, W., editors. *Human Brain Function*. second ed. Academic Press (Elsevier); 2004. 599-634. ISBN 0-12-264841-0.
- [12] BUCKNER, R.L. Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum Brain Mapp*. 1998, vol. 6, no. 5-6, p. 373-377. ISSN 1065-9471.
- [13] ROSEN, B.R., BUCKNER, R.L., DALE, A.M. Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998, vol. 95, no. 3, p. 773-780. ISSN 1091-6490.
- [14] BUROCK, M.A., BUCKNER, R.L., WOLDORFF, M.G., ROSEN, B.R., DALE, A.M. Randomized event-related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI. *Neuroreport*. 1998, vol. 9, no. 16, p. 3735-3739. ISSN 0959-4965.
- [15] FRANSSON, P., KRUGER, G., MERBOLDT, K.D., FRAHM, J. Temporal and spatial MRI responses to subsecond visual activation. *Magn Reson Imaging*. 1999, vol. 17, no. 1, p. 1-7. ISSN 0730-725X.
- [16] FRANSSON, P., KRUGER, G., MERBOLDT, K.D., FRAHM, J. Temporal characteristics of oxygenation-sensitive MRI responses to visual activation in humans. *Magn Reson Med*. 1998, vol. 39, no. 6, p. 912-919. ISSN 0740-3194.

- [17] DIEDRICHSEN, J., SHADMEHR, R. Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *Neuroimage*. 2005, vol. 27, no. 3, p. 624-634. ISSN 1053-8119.
- [18] LUND, T.E., MADSEN, K.H., SIDAROS, K., LUO, W.L., NICHOLS, T.E. Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact? *Neuroimage*. 2006, vol. 29, no. 1, p. 54-66. ISSN 1053-8119.
- [19] ZARAHN, E., AGUIRRE, G.K., D'ESPOSITO, M. Empirical analyses of BOLD fMRI statistics. I. Spatially unsmoothed data collected under null-hypothesis conditions. *Neuroimage*. 1997, vol. 5, no. 3, p. 179-197. ISSN 1053-8119.
- [20] KRUGER, G., KASTRUP, A., GLOVER, G.H. Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2001, vol. 45, no. 4, p. 595-604. ISSN 0740-3194.
- [21] LONG, C.J., BROWN, E.N., TRIANTAFYLLOU, C., AHARON, I., WALD, L.L., SOLO, V. Nonstationary noise estimation in functional MRI. *Neuroimage*. 2005, vol. 28, no. 4, p. 890-903. ISSN 1053-8119.
- [22] FRISTON, K.J., WILLIAMS, S., HOWARD, R., FRACKOWIAK, R.S., TURNER, R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*. 1996, vol. 35, no. 3, p. 346-355. ISSN 0740-3194.
- [23] PETRIDOU, N. and BANDETTINI, P.A. Comparison of the TE and Field Strength Dependence of Single Shot Image S/N and Time Series Standard Deviation in Humans and Phantoms. *Neuroimage*. 2000, vol. 11 (5), suppl. 1, p. 677. ISSN 1053-8119.
- [24] SMITH, S.M. *Preparing fMRI data for statistical analysis*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 229-242. ISBN 0192630717.
- [25] SMITH, S.M. *Overview of fMRI analysis*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 215-228. ISBN 0192630717.
- [26] FRISTON, K. *Statistical Parametric Mapping*. In FRISTON, K., ASHBURNER, J., KIEBEL, S., NICHOLS, T., PENNY, W., editors. *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images*. 1st ed. Elsevier (Academic Press); 2007. 10-31. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [27] BRAMMER, M.J. *Head motion and its correction*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 243-250. ISBN 0192630717.
- [28] BANDETTINI, P.A., JESMANOWICZ, A., WONG, E.C., HYDE, J.S. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med*. 1993, vol. 30, no. 2, p. 161-173. ISSN 0740-3194.
- [29] ASHBURNER, J., FRISTON, K. *Rigid Body Registration*. In FRISTON, K., ASHBURNER, J., KIEBEL, S., NICHOLS, T., PENNY, W., editors. *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images*. 1st ed. Elsevier (Academic Press); 2007. 49-62. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [30] ASHBURNER, J., FRISTON, K. *Non-linear registration*. In FRISTON, K., ASHBURNER, J., KIEBEL, S., NICHOLS, T., PENNY, W., editors. *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images*. 1st ed. Elsevier (Academic Press); 2007. 63-80. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [31] WORSLEY, K.J., FRISTON, K.J. Analysis of fMRI time-series revisited--again. *Neuroimage*. 1995, vol. 2, no. 3, p. 173-181. ISSN 1053-8119.
- [32] MIKL, M., CHLEBUS, P., BRAZDIL, M., DRASTICH, A., KRUPA, P. Optimization of fMRI Group Analysis Using Various Spatial Smoothing Parameters. *Neuroimage*. 2005, vol. 26, no. Suppl. 1, p. 593. ISSN 1053-8119.

- [33] HOPFINGER, J.B., BUCHEL, C., HOLMES, A.P., FRISTON, K.J. A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. *Neuroimage*. 2000, vol. 11, no. 4, p. 326-333. ISSN 1053-8119.
- [34] MIKL, M., MARECEK, R., HLUSTIK, P., PAVLICOVA, M., DRASTICH, A., CHLEBUS, P., BRAZDIL, M., KRUPA, P. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magn Reson Imaging*. 2008, vol. 26, no. 4, p. 490-503. ISSN 0730-725X.
- [35] FRISTON, K.J., JOSEPHS, O., ZARAHN, E., HOLMES, A.P., ROUQUETTE, S., POLINE, J. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage*. 2000, vol. 12, no. 2, p. 196-208. ISSN 1053-8119.
- [36] FRISTON, K.J., HOLMES, A.P., POLINE, J.B., GRASBY, P.J., WILLIAMS, S.C., FRACKOWIAK, R.S., TURNER, R. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*. 1995, vol. 2, no. 1, p. 45-53. ISSN 1053-8119.
- [37] FRISTON, K., ASHBURNER, J., KIEBEL, S., NICHOLS, T., PENNY, W. *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images*. 1st ed. Elsevier (Academic Press); 2007. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [38] HENDL, J. *Přehled statistických metod zpracování dat*. 1. vydání ed. Praha: Portál; 2004. ISBN 80-7178-820-1.
- [39] NICHOLS, T., HAYASAKA, S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Stat Methods Med Res*. 2003, vol. 12, no. 5, p. 419-446. ISSN 0962-2802.
- [40] WORSLEY, K.J., MARRETT, S., NEELIN, P., VANDAL, A.C., FRISTON, K.J., EVANS, A.C. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*. 1996, vol. 4, no. 1, p. 58-73. ISSN 1065-9471.
- [41] GENOVESE, C.R., LAZAR, N.A., NICHOLS, T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*. 2002, vol. 15, no. 4, p. 870-878. ISSN 1053-8119.
- [42] LIU, T.T., FRANK, L.R., WONG, E.C., BUXTON, R.B. Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI. *Neuroimage*. 2001, vol. 13, no. 4, p. 759-773. ISSN 1053-8119.
- [43] LIU, T.T., FRANK, L.R. Efficiency, power, and entropy in event-related FMRI with multiple trial types. Part I: theory. *Neuroimage*. 2004, vol. 21, no. 1, p. 387-400. ISSN 1053-8119.
- [44] LIU, T.T. Efficiency, power, and entropy in event-related fMRI with multiple trial types. Part II: design of experiments. *Neuroimage*. 2004, vol. 21, no. 1, p. 401-413. ISSN 1053-8119.
- [45] FRISTON, K.J., ZARAHN, E., JOSEPHS, O., HENSON, R.N., DALE, A.M. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*. 1999, vol. 10, no. 5, p. 607-619. ISSN 1053-8119.
- [46] MECHELLI, A., PRICE, C.J., HENSON, R.N., FRISTON, K.J. Estimating efficiency a priori: a comparison of blocked and randomized designs. *Neuroimage*. 2003, vol. 18, no. 3, p. 798-805. ISSN 1053-8119.
- [47] MIKL, M., MARECEK, R., HLUSTIK, P., BRAZDIL, M. Impact of differences between real and predicted time series on GLM fMRI analysis. *Neuroimage*. 2006, vol. 31, no. Suppl. 1, p. 648. ISSN 1053-8119.
- [48] MIKL, M., DRASTICH, A., and MARECEK, R. Simulations of Functional MRI Time Series. *18-TH INTERNATIONAL EURASIP CONFERENCE BIOSIGNAL 2006*; 07; VUTIUM, Brno; 2006. 263-265.. ISSN 1211-412X.
- [49] BRAZDIL, M., MIKL, M., MARECEK, R., KRUPA, P., REKTOR, I. Effective connectivity in target stimulus processing: A dynamic causal modeling study of visual oddball task. *Neuroimage*. 2007, vol. 35, no. 2, p. 827-835. ISSN 1053-8119.

- [50] HENSON, R.N., PRICE, C.J., RUGG, M.D., TURNER, R., FRISTON, K.J. Detecting latency differences in event-related BOLD responses: application to words versus nonwords and initial versus repeated face presentations. *Neuroimage*. 2002, vol. 15, no. 1, p. 83-97. ISSN 1053-8119.
- [51] CALHOUN, V.D., STEVENS, M.C., PEARLSON, G.D., KIEHL, K.A. fMRI analysis with the general linear model: removal of latency-induced amplitude bias by incorporation of hemodynamic derivative terms. *Neuroimage*. 2004, vol. 22, no. 1, p. 252-257. ISSN 1053-8119.
- [52] MIKL, M., DRASTICH, A., HLUSTIK, P., MARECEK, R., BRAZDIL, M. Impact of inaccurate knowledge of experimental stimulus time-course on GLM fMRI analysis. *Neuroimage*. 2007, vol. 36, no. Suppl. 1, p. 639. ISSN 1053-8119.
- [53] MIKL, M., DRASTICH, A., HLUSTIK, P., MARECEK, R., and BRAZDIL, M. Inaccuracy In Subject's Behavioral Response - Impact On Analysis Of Functional Magnetic Resonance Imaging Data. *19-th BIENAL international eurasip conference biosignal 2008*; VUTIUM PRESS; 2008. 1-6. ISSN 1211-412X/978-80-214-3612-1.

## CURRICULUM VITAE

**Jméno a příjmení:** Michal Mikl, Ing.

**Trvalé bydliště:** Těsnohlídkova 1604/48  
664 51 Šlapanice, Česká republika

**Datum narození:** 27.10.1978

**Kontakt:** e-mail: [Michal.Mikl@email.cz](mailto:Michal.Mikl@email.cz)

**Vzdělání:** **od r. 2004:** Kombinovaná forma doktorského studia na VUT v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, obor Biomedicínská elektronika a biokybernetika  
**1997 – 2002:** VUT v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, obor Kybernetika, automatizace a měření  
**1993 – 1997:** Střední průmyslová škola v Přerově, obor Automatizační technika

**Praxe:** **1.7.2006 – dosud:** Masarykova univerzita v Brně, Rektorát – asistent prorektora pro rozvoj  
**1.1.2005 – dosud:** Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, 1. Neurologická klinika - výzkumný a vývojový pracovník (funkční mapování mozku, zobrazovací metody)  
**2.3.2004 – dosud:** Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně, Neurologická klinika – odborný technický pracovník  
**2.3.2004 – 31.12.2004:** OSVČ (zejména zpracování dat funkční MR a spolupráce na řešení výzkumných projektů pro 1. neurologickou kliniku LF MU)  
**2.9.2002 – 1.3.2004:** Civilní služba, Fakultní nemocnice u Sv. Anny - měření a zpracování fMRI

**Cizí jazyky:** **Angličtina** - středně pokročilý

## ABSTRAKT

Práce se zabývá zkoumáním vlivu nepřesností v provedení požadovaného úkolu (nepřesnost reakce na experimentální stimulaci) osobou, která podstupuje fMRI vyšetření. Práce je řešena v několika úrovních. Nejprve byl proveden teoretický rozbor problematiky nepřesností v provedení experimentu a byly realizovány simulace s využitím syntetických dat. Sledovány byly hodnoty proměnných v obecném lineárním modelu a vypočtená hodnota t-statistiky. Bylo zjištěno, že velikost odhadnutého efektu závisí lineárně na kovarianci resp. lineární kombinaci kovariancí, odpovídajících sloupců matic  $\mathbf{X}$  a  $\mathbf{D}$ . Dále bylo zjištěno, že při úrovních šumu obvyklých v reálných datech je složka reziduálního rozptylu způsobená nepřesnostmi prakticky zanedbatelná. Závislost t-statistiky na nepřesnosti je pak také lineární.

Následně byly zjištěné charakteristiky ověřeny pomocí reálných dat. V zásadě byly potvrzeny všechny skutečnosti zjištěné v předchozí úrovni řešení práce.

V poslední úrovni řešení jsem se zaměřil na potenciální uplatnění zjištěných charakteristik. Jsou diskutovány možnosti využití pro optimalizaci experimentu, možnosti korekce nepřesných dat a možnosti ohodnocení věrohodnosti nepřesných výsledků. Mezi možné praktické uplatnění patří zejména tvorba map maximální přípustné nepřesnosti, které vyznačují robustnější nebo naopak k chybě náchylné a nevěrohodné aktivace z reálných experimentů.

## ABSTRACT

Aim of this work is to study the impact of inaccuracy in execution of required task (inaccuracy in subject's behavioral response to experimental stimulation) by person who undergoes fMRI examination. The work is solved in several stages. First, theoretical analysis of inaccuracy in fMRI experiment was performed, and simulations with synthetic data were created. Several variables in general linear model and t-statistics were followed. We found that estimated effect size depends linearly on covariance between the corresponding columns of  $\mathbf{X}$  and  $\mathbf{D}$  matrices or their linear combination. The component of residual variance caused by inaccuracy is negligible at real-life noise levels. In such case, moreover, the dependence of t-statistics on inaccuracy becomes linear.

Next, our theoretical results (dependencies/characteristics of variables) were verified using real data. All results were confirmed.

Last, I focused on possible practical use of the uncovered characteristics and dependencies. Optimization of experimental design with respect to inaccuracy, correction of inaccurate results and reliability of inaccurate results are introduced and discussed. Especially, the calculation of maps of maximal tolerable inaccuracy can be useful to find robust or weak (tending to be not detected or to be significantly different from accurate value) activation in real fMRI experiments.