



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV RADIOELEKTRONIKY

DEPARTMENT OF RADIOENGINEERING

HODNOCENÍ STRUKTURÁLNÍ A FUNKČNÍ KONEKTIVITY U PACIENTŮ S PARKINSONOVOU NEMOCÍ

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CONNECTIVITY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S
DISEASE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Patrícia Klobušiaková

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Jiří Mekyska, Ph.D.

BRNO 2020



Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Elektronika a komunikační technologie**

Ústav radioelektroniky

Studentka: Patrícia Klobušiaková

ID: 203438

Ročník: 3

Akademický rok: 2019/20

NÁZEV TÉMATU:

Hodnocení strukturální a funkční konektivity u pacientů s Parkinsonovou nemocí

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

Bakalářská práce je zaměřena na hodnocení funkční a strukturální konektivity pomocí magnetické rezonance (MRI) u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) v porovnání se zdravými kontrolami. S využitím balíku funkcí FSL (FMRIB Software Library) bude na difuzně vážené MRI data aplikována metoda Bidirectional Iterative Parcellation (BIP), pomocí které budou získány individuální trakty bílé hmoty a jejich zakončení v šedé hmotě. Získaná zakončení budou sloužit jako oblasti zájmu pro hodnocení funkční konektivity. Data funkční magnetické rezonance (fMRI) budou zpracována a funkční konektivita bude hodnocena pomocí softwaru Matlab a balíku SPM. Dosažené výsledky budou diskutovány v kontextu změn konektivity u pacientů s PN. MRI a fMRI data budou poskytnuta z pracoviště Aplikovaných neurověd, CEITEC MU.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] PATTERSON, Dianne K., Cyma VAN PETTEN, Pélagie M. BEESON, Steven Z. RAPCSAK a Elena PLANTE. Bidirectional iterative parcellation of diffusion weighted imaging data: Separating cortical regions connected by the arcuate fasciculus and extreme capsule. NeuroImage [online]. 2014, 102, 704-716 [cit. 2019-04-10]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.08.032. ISSN 10538119.

Termín zadání: 3.2.2020

Termín odevzdání: 4.6.2020

Vedoucí práce: Ing. Jiří Mekyska, Ph.D.

prof. Ing. Tomáš Kratochvíl, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

Abstrakt

Skoré zmeny vo vizuospeciálnych funkciách predikujú demenciu u pacientov s Parkinsonovou chorobou (PD). Cieľom tejto práce je porovnať štruktúrnu a funkčnú konektivitu traktu fasciculus longitudinalis inferior (ILF), ktorý je zapojený do spracovania vizuospeciálnych informácií, u PD pacientov v porovnaní so zdravými kontrolami, a nájsť asociácie medzi zmenami konektivity a kognitívnym výkonom v patientských skupinách s miernou kognitívnou poruchou (MCI) alebo bez nej. Pre splnenie nášho zámeru sme nabrali dáta od PD pacientov bez kognitívneho deficitu (PD-NC, $n = 23$), PD pacientov s MCI (PD-MCI, $n = 21$) a zdravých kontrol (HC, $n = 48$). Obojsmerná iteratívna parcelácia bola použitá na izoláciu traktov ILF a ich špecifických endpointov (lobus occipitalis a lobus temporalis anterior) u každého subjektu. Endpointy ďalej slúžili ako oblasti záujmu pre výpočet funkčnej konektivity. V PD-MCI skupine sme našli zníženie mikroštruktúrnej konektivity kvantifikované parametrami priemerná difuzivita, frakčná anizotropia a radiálna difuzivita. Okrem toho, funkčná konektivita traktov ILF bola znížená už u skupiny PD-NC. Porucha štruktúrnej aj funkčnej konektivity bola spojená so zhoršením vizuospeciálnych funkcií u PD-MCI. Tieto zmeny by mohli slúžiť ako potenciálne markery priebehu choroby alebo pre monitorovanie efektu liečby.

Kľúčové slová

Parkinsonova choroba, fMRI, obojsmerná iteratívna parcelácia, konektivita, fasciculus longitudinalis inferior

Abstract

Early changes in visuospatial functions predict dementia in Parkinson's disease (PD). The aim of this work is to assess both structural and functional connectivity of the fasciculus longitudinalis inferior (ILF), which is engaged in visuospatial processing, in PD patients in comparison to healthy controls, and to find associations between connectivity changes and cognitive performance in the patient groups with or without mild cognitive impairment (MCI). To achieve our goal we recruited PD patients with normal cognition (PD-NC, $n = 23$) and PD with MCI (PD-MCI, $n = 21$) as well as healthy controls (HC, $n = 48$). Bidirectional iterative parcellation was used to isolate ILF tracts and their respective endpoints (occipital lobe and anterior temporal lobe) in each subject. The endpoints then served as regions of interest for functional connectivity calculation. We found ILF microstructural connectivity impairment in PD-MCI group, as measured by mean diffusivity, fractional anisotropy and radial diffusivity. In addition, the functional connectivity of ILF tracts was decreased already in the PD-NC. Both structural and functional connectivity deterioration was associated with visuospatial dysfunction in PD-MCI. These changes could serve as potential markers of disease progression or treatment effects monitoring.

Keywords

Parkinson's disease, fMRI, Bidirectional Iterative Parcellation, connectivity, inferior longitudinal fasciculus

Bibliografická citace:

KLOBUŠIAKOVÁ, Patrícia. Hodnocení strukturální a funkční konektivity u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Brno, 2020. Dostupné také z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/126101>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav radioelektroniky. Vedoucí práce Jiří Mekyska.

Prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma *Hodnocení strukturální a funkční konektivity u pacientů s Parkinsonovou nemocí* jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne: **30. května 2020**

.....
podpis autora

Pod'akovanie

Ďakujem vedúcemu práce Ing. Jiřímu Mekyskovi, Ph.D. a konzultantovi Ing. Martinovi Lamošovi, Ph.D. za účinnú metodickú, pedagogickú a odbornú pomoc a ďalšie cenné rady pri spracovávaní mojej semestrálnej práce. Ďalej ďakujem prof. MUDr. Irene Rektorovej, Ph.D. z Výskumnej skupiny Aplikované neurovedy za poskytnutie klinických a neuropsychologických dát a dát z magnetickej rezonancie, a tiež za poskytnutie odborných klinických názorov v poli Parkinsonovej choroby. Na záver ďakujem pracovisku CEITEC Masarykovej univerzity za materiálnu a odbornú pomoc pri výskume.

V Brne dňa: **30. května 2020**

.....
podpis autora

Obsah

1.	Úvod.....	11
2.	Štrukturálna konektivita	13
2.1	Difúzne zobrazovanie.....	13
2.2	Probabilistická traktografia	14
2.3	Obojsmerná iteratívna parcelácia (Bidirectional Iterative Parcellation - BIP)	15
3.	Funkčná konektivita	18
4.	Metódy predspracovania dát	19
4.1	Predspracovanie DWI	19
4.1.1	Korekcia susceptibilných artefaktov.....	19
4.1.2	Korekcia Focaultových prúdov.....	19
4.1.3	Výpočet tenzorov	19
4.2	Predspracovanie fMRI	20
4.2.1	Hodnotenie miery pohybu a jeho korekcia	20
4.2.2	Normalizácia	20
4.2.3	Priestorové vyhladenie.....	21
4.2.4	Odfiltrovanie šumu	21
5.	Štúdia.....	22
5.1	Náber dát	22
5.2	Neuropsychologické vyšetrenie	24
5.3	MR sekvencie.....	24
5.4	Výber oblastí záujmu	25
5.5	Predspracovanie dát	25
5.5.1	DWI	25
5.5.2	FMRI.....	26
5.6	Spracovanie dát a štatistika	28
5.6.1	DWI	28
5.6.2	FMRI.....	29
5.6.3	Štatistika.....	29
5.7	Výsledky	30
5.7.1	Štrukturálna konektivita.....	30
5.7.2	Funkčná konektivita.....	34

6.	Diskusia.....	36
7.	Záver	38

Zoznam symbolov, veličín a skratiek

Zkratky:

ATL	...	lobus temporalis anterior
BIP	...	obojsmerná iteratívna parcelácia
BOLD	...	blood-oxygen-level-dependent
CSF	...	mozgomiešny mok
CEITEC	...	Stredoeurópsky technologický inštitút
DTI	...	difúzne zobrazovanie
DWI	...	difúzne vážené obrazy
fMRI	...	funkčná magnetická rezonancia
FSL	...	FMRIB Software Library
GPU	...	graphics processing unit
HC	...	zdravé kontroly
ILF	...	fasciculus longitudinalis inferior
MCI	...	mierna kognitívna porucha
MNI	...	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	...	magnetization-prepared rapid gradient-echo
MRI	...	zobrazovanie magnetickou rezonanciou
OL	...	lobus occipitalis
PD	...	Parkinsonova choroba
PD-MCI	...	pacienti s PD s miernou kognitívnou poruchou
PD-NC	...	pacienti s PD bez kognitívneho deficitu
SPM	...	Statistical Parametric Mapping
UPDRS III	...	Unified Parkinson's disease rating scale Part III
WM	...	biela hmota

Symbols a veličiny:

λ	...	vlastné číslo matice D	[mm ² /s]
MD	...	priemerná difuzivita	[mm ² /s]
FA	...	frakčná anizotropia	[-]
	...	Flip Angle	[°]
RD	...	radiálna difuzivita	[mm ² /s]
AD	...	axiálna difuzivita	[mm ² /s]
P_{AB}	...	pravdepodobnosť, že trakt prechádza voxelom	[-]
M	...	počet dráh prechádzajúcich voxelom	[-]
N	...	počet stopovaných dráh	[-]
s_j	...	nameraná intenzita voxelu	[-]
s_0	...	intenzita voxelu nameraná pri nulovej b -hodnote	[-]
b_j	...	príslušná b -hodnota	[s/mm ²]
\mathbf{x}_j	...	smer gradientu j	[-]
D	...	tenzor	[mm ² /s]
FD	...	framewise displacement	[mm]
$d_{i,x,y,z}$...	translačný pohyb medzi skenmi v osách x, y, z	[mm]
$\alpha_i, \beta_i, \gamma_i$...	rotačné pohyby medzi skenmi v milimetroch	[mm]
χ	...	magnetická susceptibilita	[-]
$FWHM$...	Full Width at Half Maximum	[mm]
LED	...	levodopa equivalent dose	[mg]
TE	...	Echo Time	[ms]
TR	...	Repetition Time	[ms]
FOV	...	Field of View	[mm]
R	...	korelačný koeficient	[-]

Zoznam obrázkov

Obrázok 1: Princíp probabilistickej traktografie	15
Obrázok 2: Inverzná maska ľavého ILF	17
Obrázok 3: Predspracovanie DWI dát – ukážka jedného rezu subjektu.....	26
Obrázok 4: Hodnotenie pohybových parametrov	27
Obrázok 5: Predspracovanie fMRI dát – ukážka jedného rezu subjektu	27
Obrázok 6: Ukážka finálnych masiek traktov ILF	28
Obrázok 7: Ukážka finálnych masiek endpointov ILF.....	29
Obrázok 8: Rozdiely v parametroch štrukturálnej konektivity ľavého traktu ILF ...	32
Obrázok 9: Rozdiely v parametroch štrukturálnej konektivity pravého traktu ILF ..	33
Obrázok 10: Rozdiely vo funkčnej konektivite traktov ILF.....	35
Obrázok 11: Korelácie medzi funkčnou a štrukturálnou konektivitou ľavého ILF ..	35

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1: Demografické a klinické charakteristiky skupín subjektov	23
Tabuľka 2: Rozdiely v parametroch štrukturálnej konektivity traktov ILF medzi skupinami	31
Tabuľka 3: Exploratívne korelácie medzi parametrami štrukturálnej konektivity traktov a vybranými neuropsychologickými skórami u PD-MCI	34
Tabuľka 4: Rozdiely vo funkčnej konektivite ILF traktov medzi skupinami	34
Tabuľka 5: Exploratívne korelácie medzi funkčnou konektivitou traktov a vybranými neuropsychologickými skórami u PD-MCI	35

1. ÚVOD

Mozog je jedným z najdôležitejších orgánov ľudského tela. Jeho základnou súčasťou sú nervové bunky, nazývané neuróny. Neurón sa skladá z tela, axónu a dendritov. Telá neurónov sú obsiahnuté hlavne v šedej hmote (kortex), axóny neurónov tvoria hmotu bielu (white matter - WM). Axóny neurónov bývajú obalené tukom nazývaným myelínová pošva a prenášajú elektrochemické signály. Tieto axóny majú smerový charakter – môžu viesť informácie anterogradne alebo retrogradne. Zväzky axónov spájajúcich rovnaké miesta v šedej hmote, sa nazývajú trakty [1].

Parkinsonova choroba (PD) je neurodegeneratívne ochorenie charakterizované skorým zánikom dopamínerných neurónov v substantia nigra pars compacta a intracelulárnym ukladaním patologického proteínu s názvom alfa synukleín. Deficit dopamínu v bazálnych gangliách vedie ku klasickým motorickým symptómom: svalová rigidita, bradykinézia (spomalenie pohybov), kľudový tremor (tras), strata automatických pohybov, poruchy držania tela a rovnováhy, zmeny v reči a písme atď. Parkinsonova choroba je však okrem motorických príznakov sprevádzaná aj širokou škálou príznakov nemotorických, z ktorých niektoré môžu predchádzať diagnózu PD o mnoho rokov, a zase naopak, niektoré spolu s motorickými predstavujú nežiadúce účinky dlhodobej dopamínergnej terapie. Patria k nim poruchy spánku, močová inkontinencia, zápcha, poruchy čuchu, únava, bolesť, sexuálne dysfunkcie, zmeny krvného tlaku, slinenie, depresia, zmeny myslenia a emócií a kognitívny deficit, ktorý môže progredovať až do demencie [2–4].

Parkinsonova choroba je sprevádzaná zmenami v konektivite rôznych oblastí mozgu. Tieto zmeny sa dajú detekovať pomocou magnetickej rezonancie (MRI), konkrétne funkčnej MRI (fMRI) alebo traktografie. Cieľom tejto práce je ohodnotenie štrukturálnej a funkčnej konektivity vo vybranom trakte u pacientov s Parkinsonovou chorobou, porovnanie s rovnakou konektivitou u zdravých kontrol a nájdenie vzťahov medzi poruchami konektivity a klinickými parametrami alebo kognitívnym výkonom. Zmeny konektivity by mohli slúžiť ako markery rýchlejšieho rozvoja demencie u PD pacientov, pretože vybraný trakt (fasciculus longitudinalis inferior, ILF) je zapojený do zrakovo-priestorových funkcií. Je známe, že deficit týchto kognitívnych funkcií v skorom štádiu ochorenia predikuje rozvoj demencie u PD pacientov [5, 6]. Zároveň by inkriminované

oblasti mohli predstavovať potenciálne ciele neinvazívnych stimulačných techník, ako je repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia (rTMS), transkraniálna stimulácia jednosmerným prúdom (tDCS) alebo MRI-fokusovaný ultrazvuk [5, 7–10].

2. ŠTRUKTURÁLNA KONEKTIVITA

Štruktúrálna konektivita hodnotí anatomickeú integritu traktov bielej hmoty spájajúcich oblasti záujmu. Jedným z najpoužívanějších nástrojov hodnotenie štruktúrálny konektivity je difúzne zobrazovanie (Diffusion Tensor Imaging - DTI), ktorý je senzitivny na zmeny mikroštruktúry traktov, ako je napríklad demyelinizácia, strata alebo degenerácia axónov, ich edém alebo nekroza.

2.1 Difúzne zobrazovanie

DTI využíva difúzne vážené snímky (Diffusion Weighted Images - DWI). Difúzne vážené snímky sú typom štruktúrálny MRI, ktoré je založené na sledovaní difúzie protónov v molekulách vody. Difúzia môže byť voľná alebo mať smerový charakter. Voľná difúzia vychádza z Brownovho pohybu (náhodný tepelný pohyb molekúl). Molekuly, ktoré nie sú ničím obmedzované, sa pohybujú po dlhšej dráhe. V izotropnom prostredí je pohyb molekúl vo všetkých smeroch rovnaký. Príkladom izotropného prostredia v mozgu je mozgomiešny mok (Cerebrospinal fluid - CSF). Naopak, v anizotropnom prostredí má difúzia smerový charakter. Biela hmota predstavuje veľmi anizotropné prostredie, v ktorom sa molekuly vody pohybujú najmä pozdĺž axónov [11]. S využitím viacerých difúzných gradientov na MR sa dajú získať difúzne vážené snímky. Kombináciou všetkých difúzne vážených objemov vznikne tenzor. Tenzor je matica (3x3), ktorá reprezentuje tvar a smer difúzie v každom voxeli. Tvar tenzoru je definovaný vlastnými číslami matice – λ_1 , λ_2 , λ_3 . Najväčšie vlastné číslo znamená najväčší stupeň anizotropie. Smer tenzoru je definovaný vlastnými vektormi matice [12]. S využitím tenzorov je možné definovať nasledujúce parametre [13].

Priemerná difuzivita (MD):

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{s}} \right] \quad (2.1)$$

MD popisuje difuzivitu vo všetkých smeroch, ktorá je v anizotropnej bielej hmote nízka.

Frakčná anizotropia (FA):

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \cdot \frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad [-] \quad (2.2)$$

FA popisuje mieru anizotropie, ktorá je u zachovalých traktov vysoká.

Radiálna difuzivita (RD):

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{s}} \right] \quad (2.3)$$

RD popisuje difuzivitu v smeroch kolmých na λ_1 a je pravdepodobne modulovaná myelínom v bielej hmote.

Axiálna difuzivita (AD):

$$AD = \lambda_1 \quad \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{s}} \right] \quad (2.4)$$

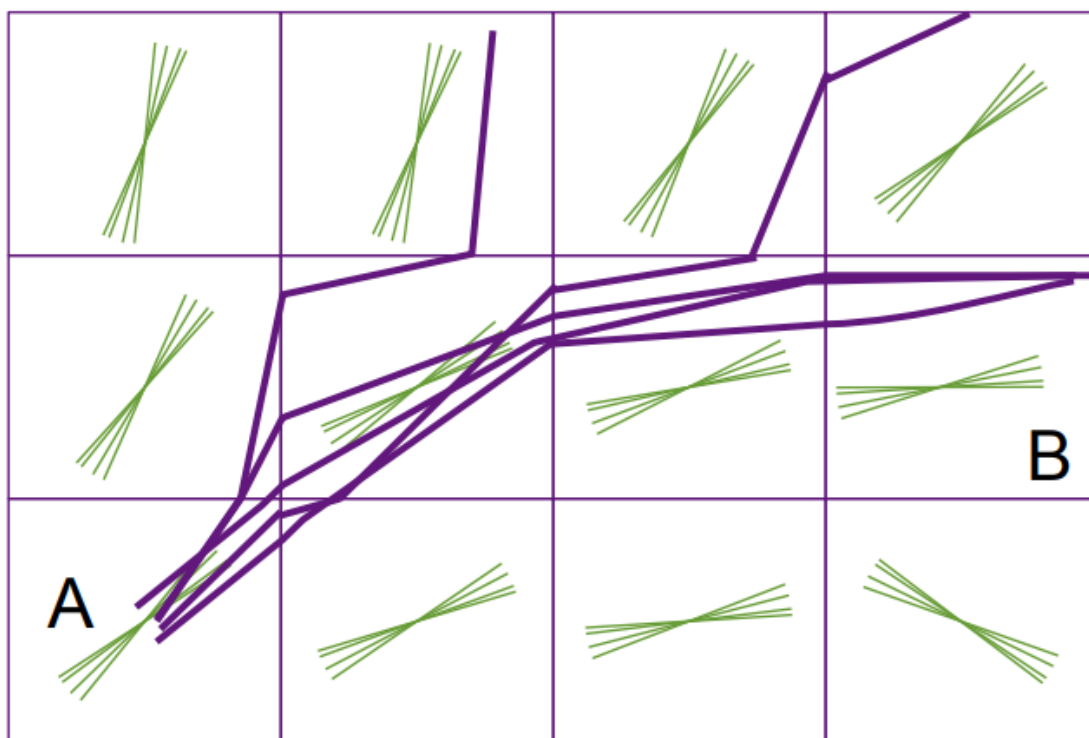
AD popisuje difuzivitu v smere λ_1 . Zmeny v AD môžu súvisieť s degeneráciou axónov [13, 14].

DTI ukazuje polohu traktov, ich usporiadanie a integritu. Informáciu o prítomnosti či smere transportu (anterográdny/retrográdny) však poskytnúť nevie. Preto DTI hodnotí čisto štrukturálnu (anatomickú) konektivitu, a dá sa spočítať aj post mortem.

2.2 Probabilistická traktografia

Probabilistická traktografia je metóda slúžiaca k rekonštrukcii traktov s využitím DWI dát. Na rozdiel od deterministickej traktografie počíta s možnosťou výskytu rôznych vlákien v jednom voxelu a neistotou odhadu λ_1 , a preto sa vo výskume používa častejšie. Pred samotnou traktografiou je teda najprv nutné z predspracovaných DWI dát odhadnúť orientáciu vlákien v jednotlivých voxeloch. Probabilistická traktografia potom použije tieto modely orientácie vlákien a ich neistoty na vytvorenie probabilistickej mapy dráh zo *seedu*. Tento proces začína tým, že zo počiatočného bodu nazývaného *seed* (A) stopujeme N dráh, pričom je pri každom kroku náhodne vybraná orientácia jedného vlákna v danom voxelu (B), vid' obrázok 1 [15]. Pravdepodobnosť, že trakt prechádza daným voxelom je potom daná vzťahom $P_{AB} = \frac{M}{N}$ (2.5), kde M predstavuje počet dráh prechádzajúcich voxelom B. Na konci je vytvorená probabilistická mapa, ktorá udáva priestorovú distribúciu dráh a ich reproducibilitu. Vypočítané pravdepodobnosti môžu

reflektovať stupeň prepojenia regiónov, ale sú taktiež ovplyvnené dĺžkou traktov, ich geometrickou zložitou a priestorovým rozlíšením vstupných dát [16, 17].



Obrázok 1: Princíp probabilistickej traktografie

Štvorce reprezentujú voxely, zelené zväzky predstavujú krížiac sa vlákna v jednotlivých voxeloch. Fialové čiary znázorňujú stopované dráhy z voxelu A do voxelu B. Prevzaté z prezentácie *Diffusion Tractography lecture*, dostupnej na <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/> [15].

2.3 Obojsmerná iteratívna parcelácia (Bidirectional Iterative Parcellation - BIP)

Obojsmerná iteratívna parcelácia je metóda spracovania difúzne vážených snímok, ktorá umožňuje presne identifikovať kortikálne regióny prepojené vybraným traktom bielej hmoty. Od iných metód spracovania DWI sa líši tým, že identifikuje prepojenú šedú hmotu na oboch koncoch traktu. Túto metódu uviedla v roku 2014 publikáciou v časopise *Neuroimage* americká neurovedkyňa Dianne Patterson [18].

Samotnej BIP predchádza spracovanie DWI snímok a výber traktu a jeho dvoch zakončení v kortexe. Zakončenia spravidla tvoria binárne masky určitých oblastí, o ktorých je známe, že sú prepojené konkrétnym zväzkom bielej hmoty. Taktiež je

potrebné vytvoriť tzv. inverznú masku, čo je binárna maska, ktorá vymedzuje voxely, v ktorých je povolené stopovanie. Sú to tie voxely, ktoré s najväčšou pravdepodobnosťou obsahujú vybraný trakt, s okolitým lemom, vid' obrázok 2. Inverzná maska je potrebná z dvoch dôvodov: 1) rovnaké miesta v kortexe môžu byť prepojené viacerými traktami, takže je potrebné zo stopovania eliminovať ostatné dráhy; 2) vyradením voxelov, o ktorých na základe anatomických informácií vieme, že neobsahujú vybraný trakt, výrazne znižuje výpočtový čas.

Iniciálne masky zakončení sú vybrané z určitého parcelačného atlasu s ohľadom na ich anatomické usporiadanie. Musia však byť dostatočne veľké, aby metóda BIP mohla byť použitá. V opačnom prípade by trakt a jeho reálne zakončenia neboli nájdené. Obojsmerná iteratívna parcelácia spočíva v opakovanom spúšťaní traktografie dovtedy, kým zakončenia už nebudú meniť svoju veľkosť. Napríklad, začneme zakončením A, ktoré tvorí *seed*. Spustíme traktografiu do zakončenia B, ktoré tvorí *target*, s použitím inverznej masky ako *stop* masky. Tie dráhy, ktoré dosiahnu zakončenie B, tvoria trakt a sú zachované. Podobne sú zachované iba tie voxely v *seede*, z ktorých vychádzali spomínané dráhy. Tieto voxely potom tvoria nové zakončenie A, ktoré slúži ako *target* pri ďalšej iterácii stopovania traktu zo zakončenia B. Tento proces sa opakuje tak dlho, až kým zakončenie A ani zakončenie B pri stopovaní nemení svoju veľkosť. Výsledkom metódy BIP sú finálne zakončenia (endpoints) a finálny trakt. Zakončenia reprezentujú konkrétne oblasti šedej hmoty, ktoré sú prepojené vláknami bielej hmoty vybraného traktu u daného subjektu [18].



Obrázok 2: Inverzná maska ľavého ILF

Inverzná maska (pre vylúčenie oblastí mimo záujmu zo stopovania) vyobrazená žltou farbou na anatomickom templáte v MNI priestore.

3. FUNKČNÁ KONEKTIVITA

Funkčná konektivita vychádza z funkčných fMRI dát, ktoré pozostávajú zo série funkčných skenov v čase. Tieto skeny zachytávajú vývoj BOLD (blood-oxygen-level-dependent) signálu počas kľudového stavu (resting-state) alebo počas vykonávania danej úlohy. Zobrazovanie metódou BOLD spočíva v hodnotení množstva kyslíku v krvi pomocou MRI na základe rôznych magnetických vlastností oxyhemoglobínu a deoxyhemoglobínu. Tento koncept je založený na tom, že pri aktivácii neurónov sa zvýšia ich metabolické nároky. Iniciálne sa teda mierne zníži množstvo oxyhemoglobínu, následne ale dôjde k zvýšeniu prívodu okysličenej krvi do mozgu vďaka autoregulačným mechanizmom. Toto zvýšenie oxyhemoglobínu je tak výrazné, že ho môžeme zachytiť pomocou fMRI [19].

Ľudský mozog v kľude je charakterizovaný organizovanými spontánnymi fluktuáciami vo fMRI dátach. Kľudová funkčná konektivita zachytáva vzťahy medzi časovým priebehom týchto fluktuácií a využíva sa na popis hlavných mozgových sietí a abnormalít v ich architektúre u neurodegeneratívnych ochorení. Je teda založená na koreláciách časových sérií spontánne generovaného BOLD signálu v jednotlivých voxeloch alebo oblastiach mozgu. Jej číselným predstaviteľom je Pearsonov korelačný koeficient. Sila konektivity je ovplyvňovaná vekom, pohlavím, medikáciou, a taktiež je modulovaná kognitívnymi funkciami, emóciami alebo spánkom. Funkčná konektivita hodnotí funkčnú prepojenosť oblastí mozgu, ale nemusí odpovedať konektivite štruktúrálnej, ktorá na rozdiel od konektivity funkčnej nevykazuje dynamické vlastnosti a nevypovedá o funkčnosti prepojení. Preto ani prítomnosť štruktúralného prepojenia neznamená prepojenie funkčné, a vice versa, prítomnosť prepojenia funkčného neznamená prítomnosť priameho štruktúralného prepojenia. Interpretácia funkčnej konektivity nie je vždy jednoznačná, pretože korelácia medzi časovými sériami nepopisuje kauzálnu súvislosť [20–22].

4. METÓDY PREDSPRACOVANIA DÁT

4.1 Predspracovanie DWI

4.1.1 Korekcia susceptibilných artefaktov

DWI snímky sú citlivé na artefakty, ktoré vznikajú kvôli rozdielom v magnetickej susceptibilite (χ) rôznych tkanív. Vyskytujú sa najmä v okolí kovových predmetov, rozhraní medzi kosťami, vzduchom a mäkkými tkanivami. Sú charakterizované geometrickým skreslením, a veľmi tmavými alebo svetlými oblasťami [23]. Na korekciu týchto artefaktov sa využívajú skeny s rovnakými parametrami a opačným fázovým kódovaním. S využitím informácie o akvizičných parametroch sa dá odhadnúť deformačné pole, ktoré maximalizuje podobnosť korigovaných obrazov na základe sumy štvorcov nad rozdielmi. Okrem deformačného poľa sa takýmto spôsobom dá odhadnúť aj pohyb medzi skenmi [24].

4.1.2 Korekcia Focaultových prúdov

Focaultove prúdy sú elektrické prúdy, ktoré v MRI vznikajú kvôli rýchlo sa meniacim gradientným a rádiovfrekvenčným poliám a spôsobujú nechcené časovo nekonštanté gradienty a posuny v hlavnom magnetickom poli. Ich zdrojom sú gradienty a rádiovfrekvenčné cievky. Na obrazoch sa prejavujú širokou škálou artefaktov, napr. ako geometrické distorzie, tiene, rozmazania [25]. Na korekciu Focaultových prúdov sa využívajú rôzne nástroje, pre podrobnosti vid' Yamada et al. [26].

4.1.3 Výpočet tenzorov

Pre výpočet tenzorov v každom voxeli sa na dáta aplikuje Diffusion Tensor Model, ktorý je vyjadrený ako:

$s_j = s_0 \exp(-b_j \mathbf{x}_j^T \mathbf{D} \mathbf{x}_j)$ [–] (4.1), kde s_j je signál nameraný po aplikovaní gradientu j so smerom \mathbf{x}_j a b -hodnotou b_j a s_0 je signál nameraný pri nulovej b hodnote.

Matica \mathbf{D} reprezentuje hľadaný tenzor [27, 28].

4.2 Predspracovanie fMRI

4.2.1 Hodnotenie miery pohybu a jeho korekcia

Na začiatku predspracovania je potrebné zarovnať skeny časovej série. Toto sa dá dosiahnuť pomocou registrácie jednotlivých skenov k referenčnému skenu, ktorý sa obyčajne volí ako prvý sken série. Pre lepšie výsledky sa tento proces môže opakovať s tým, že referenčný sken je priemer všetkých zarovnaných skenov v sérii. Samotná registrácia spočíva v stanovení rigidných transformácií medzi skenmi, ktoré sú následne využité k mapovaniu skenov do rovnakého priestoru subjektu. Transformačná matica je odhadnutá na základe minimalizácie sumy štvorcov nad rozdielmi medzi zarovnávaným a referenčným skenom. K hodnoteniu miery pohybu sa obvykle využíva 6 pohybových parametrov (translačné a rotačné pohyby) medzi jednotlivými skenmi, ktoré sú obsiahnuté v transformačnej matici [29]. Z týchto parametrov je možné vypočítať globálnu mieru pohybu, ktorá sa nazýva framewise displacement (FD) [30].

$$FD = |\Delta d_{ix}| + |\Delta d_{iy}| + |\Delta d_{iz}| + |\Delta \alpha_i| + |\Delta \beta_i| + |\Delta \gamma_i| \quad [\text{mm}] \quad (4.2), \text{ kde}$$

$\Delta d_{ix} = d_{(i-1)x} - d_{ix} \quad [\text{mm}] \quad (4.3)$, a rotačné parametre boli konvertované zo stupňov na milimetre tak, že sa vypočítal posun na povrchu gule s polomerom 50 mm (približná vzdialenosť kortexu od centra hlavy). Hodnota FD sa často využíva ako medzná hodnota pre vyradenie subjektov alebo skenov s nadmerným pohybom v danej sérii z analýzy [30].

4.2.2 Normalizácia

Aby bolo možné porovnávať subjektov medzi sebou, je nutné registrovať skeny jednotlivých subjektov k referenčnému anatomickému snímku. Tento proces sa nazýva priestorová normalizácia do spoločného priestoru. Najčastejšie sa využíva priestor MNI (Montreal Neurological Institute). Najprv je anatomický snímok subjektu registrovaný k referenčnému funkčnému skenu subjektu. Následne je koregistrovaný anatomický snímok registrovaný k referenčnému anatomickému snímku v MNI priestore, ktorý býva uložený v zdrojových súboroch softvérov pre spracovanie MRI dát. V tomto prípade už ale nejde o registráciu skenov rovnakého subjektu, preto sa využíva 12-parametrová afinná transformácia (translačné a rotačné pohyby, priblíženia/oddialenia a tangenciálne

posuny) v kombinácii s nelineárnou registráciou. Týmto sa získa deformačné pole, ktoré môže byť použité pre registráciu funkčných skenov subjektu do MNI priestoru [29].

4.2.3 Priestorové vyhladenie

Ďalším krokom je priestorové vyhladenie, ktoré značne zlepšuje pomer signálu k šumu a prispieva k normálnemu rozloženiu dát. Jeho podstatou je konvolúcia dát s 3D Gaussovským jadrom. Miera vyhladenia je popísaná parametrom *FWHM* (Full Width at Half Maximum), ktorý popisuje šírku jadra v polovici jeho výšky. *FWHM* sa väčšinou pohybuje okolo dvojnásobku veľkosti voxelu. Nevýhodou tohto kroku je zníženie priestorového rozlíšenia [31].

4.2.4 Odfiltrovanie šumu

Pred počítaním seed-based konektivity je vhodné dáta ešte očistiť od rušivých signálov. Za rušivé signály sú považované signály z WM a CSF, pretože by v nich nemali byť obsiahnuté signály neurálneho pôvodu, a teda reflektujú šum, ktorý kontaminuje aj signál z šedej hmoty, ktorý predstavuje signál záujmu. Ako reprezentačné signály WM/CSF môžu byť použité priemerné signály alebo prvé hlavné komponenty signálov z jednotlivých voxelov v maskách vybraných oblastí. Ďalšie rušivé signály sú parametre popisujúce pohyb, ktorých vplyv môže byť v dátach viditeľný aj napriek korekcii pohybu v prvom kroku predspracovania dát. Za rušivé signály sú taktiež považované nízkofrekvenčné zložky signálu, pretože vo fMRI býva šum na nízkych frekvenciách rozložený nerovnomerne. Pre ich potlačenie sa používa filter typu horný priepust. Signály z WM/CSF a pohybové parametre bývajú z dát odstránené pomocou všeobecného lineárneho modelu [32].

5. ŠTÚDIA

5.1 Náber dát

Kohorta subjektov pozostávala z 48 zdravých kontrol (healthy controls - HC), 23 pacientov s Parkinsonovou chorobou bez kognitívneho deficitu (PD-NC) a 21 pacientov s Parkinsonovou chorobou s miernou kognitívnou poruchou (PD-MCI), pre klinické a demografické údaje vid' Tabuľka 1. Všetci podstúpili klinické a neuropsychologické vyšetrenie, a vyšetrenie v MR na Stredoeurópskom technologickom inštitúte (CEITEC) Masarykovej univerzity v Brne. Anatomické T1 snímky, DWI a fMRI snímky boli získané pomocou 3T MR skeneru Siemens Prisma (Siemens Corp., Erlangen, Nemecko). Všetci PD pacienti boli vyšetrovaní v stave ON (na medikácii) bez dyskinézií. Každý subjekt podpísal informovaný súhlas a štúdia bola schválená miestnou etickou komisiou. Štúdia bola súčasťou grantu APGeM (Preclinical genotype-phenotype predictors of Alzheimer's disease and other dementias, číslo grantu 3056-00001) podporeného Norwegian Strategic Research Council a v Brne ju viedla prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

Tabuľka 1: Demografické a klinické charakteristiky skupín subjektov

	HC, n = 48	PD-NC, n = 23	PD-MCI, n = 21	HC vs PD-NC	HC vs PD-MCI	PD-NC vs PD-MCI
Vek* [roky]	66±8	61±9	65±11	p = 0,02	p = 0,73	p = 0,15
Pohlavie [% žien]	64,6	26,1	23,8	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,86
Vzdelanie* [roky]	16±3	16±3	14±3	p = 0,49	p = 0,04	p = 0,04
Pamäť – z-skóry*	0,62±0,46	0,24±0,74	-0,67±0,73	p = 0,04	p < 0,001	p < 0,001
Pozornosť – z-skóry*	-0,05±0,67	-0,27±0,91	-1,21±0,97	p = 0,26	p < 0,001	p < 0,01
Exekutívne funkcie – z-skóry*	0,62±0,78	0,36±0,68	-0,53±0,86	p = 0,23	p < 0,001	p < 0,001
Vizuospaciálne funkcie – z-skóry*	0,41±0,59	0,44±0,56	-0,07±0,82	p = 0,59	p = 0,03	p = 0,04
Jazykové funkcie – z-skóry*	0,47±0,39	0,32±0,63	-0,06±0,92	p = 0,89	p < 0,01	p = 0,09
LED* [mg]	-	816±533	862±486	-	-	p = 0,66
Čas od stanovenia diagnózy* [roky]	-	5±3	6±5	-	-	p = 0,99
UPDRS III*	-	18±9	17±9	-	-	p = 0,83
Škála Hoehn a Yahr*	-	2±0,5	2±0,5	-	-	p = 0,75

*priemer±smerodatná odchýlka; LED - levodopa equivalent dose; UPDRS III - Unified Parkinson's disease rating scale Part III (vyšetrenie motoriky); pri porovnaní skupín zobrazené p hodnoty z Mann-Whitney U-testu (v prípade pohlavia Chi-Square testu)

5.2 Neuropsychologické vyšetrenie

Komplexné neuropsychologické vyšetrenie hodnotilo globálne kognitívne funkcie (Mini-Mental State Examination), päť kognitívnych domén: pamäť (Rey-Osterriethova komplexná figúra: okamžité vybavenie, oddialené vybavenie a rekognícia; Wechslerová skúška pamäti – III: Zoznam slov I (okamžité vybavenie a skúška verbálneho učenia), Zoznam slov II (oddialené vybavenie), rekognícia; pozornosť/psychomotorické tempo (Stroopov test - časť slová, Stroopov test - časť farby a Test cesty časť A); exekutívne funkcie (Stroopov test časť farebné slová, Test cesty časť B, Test verbálnej fluencie: lexikálna, sémantická a test hodín); vizuospciálne funkcie (Rey-Osterriethova komplexná figúra: kópia, Batéria testov vizuálneho vnímania predmetov a priestoru (VOSP) – časť Siluety); jazykové funkcie (Screeningový test afázie, alexie a agrafie (Mississippi Aphasia Screening Test) – Receptívny, Expresívny a celkový index), funkčná nezávislosť jedinca (Functional Activities Questionnaire) a úroveň depresie (Geriatrická škála depresie).

Kognitívny úpadok bol skontrolovaný vo všetkých kognitívnych doménach. Subjekti, ktorí mali z-skóre pod 1,5 smerodatnej odchýlky v dvoch testoch v jednej doméne v porovnaní s normatívnymi dátami boli zaradení do kategórie MCI (mild cognitive impairment – mierna kognitívna porucha) [33]. Z-skóry jednotlivých domén boli vypočítané ako priemerné z-skóry jednotlivých testov danej domény.

5.3 MR sekvencie

Boli použité nasledujúce sekvencie: magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) T1-vážené obrazy s vysokým rozlíšením (240 sagitálnych rezov, hrúbka rezu = 1 mm, $TR = 2300$ ms, $TE = 2.36$ ms, $FA = 8^\circ$, $FOV = 256$ mm, veľkosť matice 256×256), sekvencia gradient-echo echo-planar imaging (200 skenov, 39 transverzálnych rezov, hrúbka rezu = 3 mm, $TR = 2080$ ms, $TE = 30$ ms, $FA = 90^\circ$, $FOV = 192$ mm, veľkosť matice 64×64) nameraná počas podmienky resting-state (zavreté oči, subjekti inštruovaní nehýbať sa a nezaspať), a DWI sekvencia s 30 nekolineárnymi smermi difúzie pre b-hodnoty 500, 1000, 2000 a 4000 s/mm^2 , 10 snímkami bez difúzneho váženia ($b = 0$ s/mm^2) a 3 snímkami s opačným fázovým kódovaním ($TR = 9300$ ms, $TE = 97$ ms, $FOV = 228$ mm, veľkosť matice $114 \times 114 \times 64$, veľkosť voxelu $2 \times 2 \times 2$ mm).

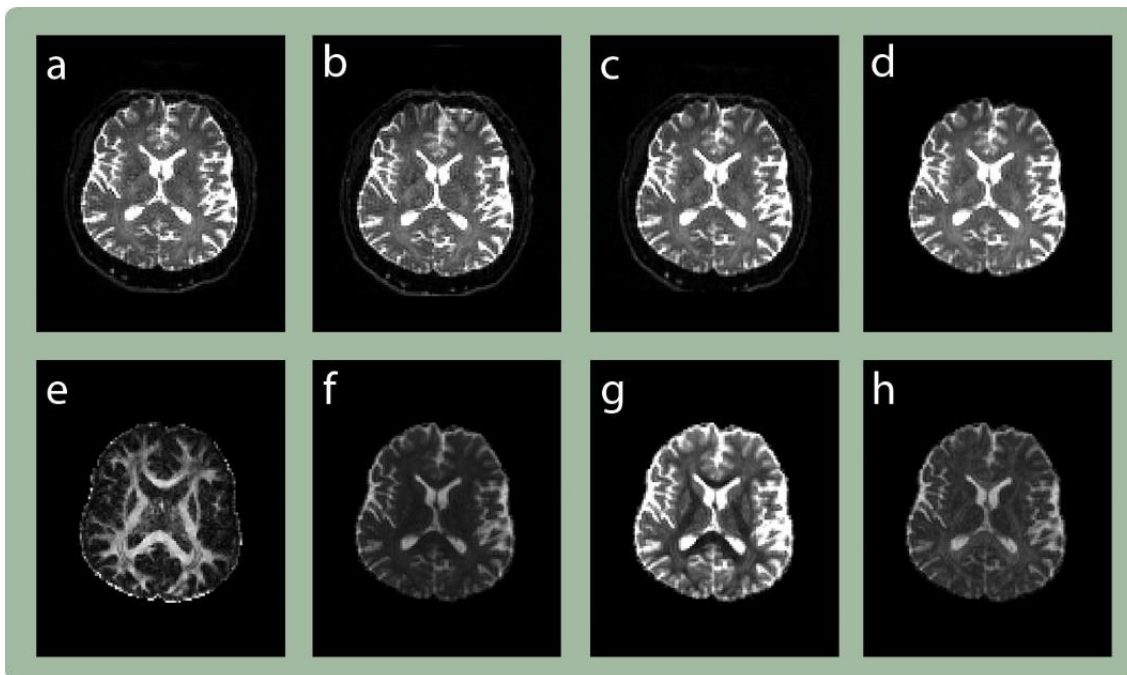
5.4 Výber oblastí záujmu

Pre účely tejto práce bol vybraný trakt fasciculus longitudinalis inferior (ILF) a jeho anatomické zakončenia boli definované ako lobus occipitalis (OL) a lobus temporalis anterior (ATL). Tento trakt bol vybraný na základe existujúcej literatúry, ktorá implikuje mikroštrukturálne zmeny v ILF u pacientov s Parkinsonovou chorobou a ich súvislosť s niektorými PD symptómami, najmä so zrakovo-priestorovými funkciami [34–38]. Podľa Haghshomar et al. [34] strata integrity ILF taktiež koreluje s trasom, depresiou, negatívnymi emóciami a deficitom v rozoznávaní farieb, a v neskorších štádiách PD súvisí so zhoršovaním kognitívnych funkcií.

5.5 Predspracovanie dát

5.5.1 DWI

Pre spracovanie DWI dát boli použité funkcie softvéru FMRIB Software Library (FSL) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). Najprv bol použitý nástroj TOPUP pre korekciu susceptibilných artefaktov pomocou b_0 skenov s opačným fázovým kódovaním [24]. Následne aplikovaný nástroj EDDY slúžil na korekciu na Foucaultove prúdy a pohybové artefakty [39]. Nástroj BET odstránil voxely, ktoré neobsahovali tkanivo mozgu [40], a výsledné masky boli po jednom skontrolované a v prípade potreby manuálne opravené. Pomocou funkcie DTIFIT boli namodelované tenzory pre každý voxel a vypočítané skalárne veličiny z nich odvodené, a to *FA*, *MD*, *RD* a *AD* [27]. Jednotlivé kroky predspracovania sú znázornené na obrázku 3.



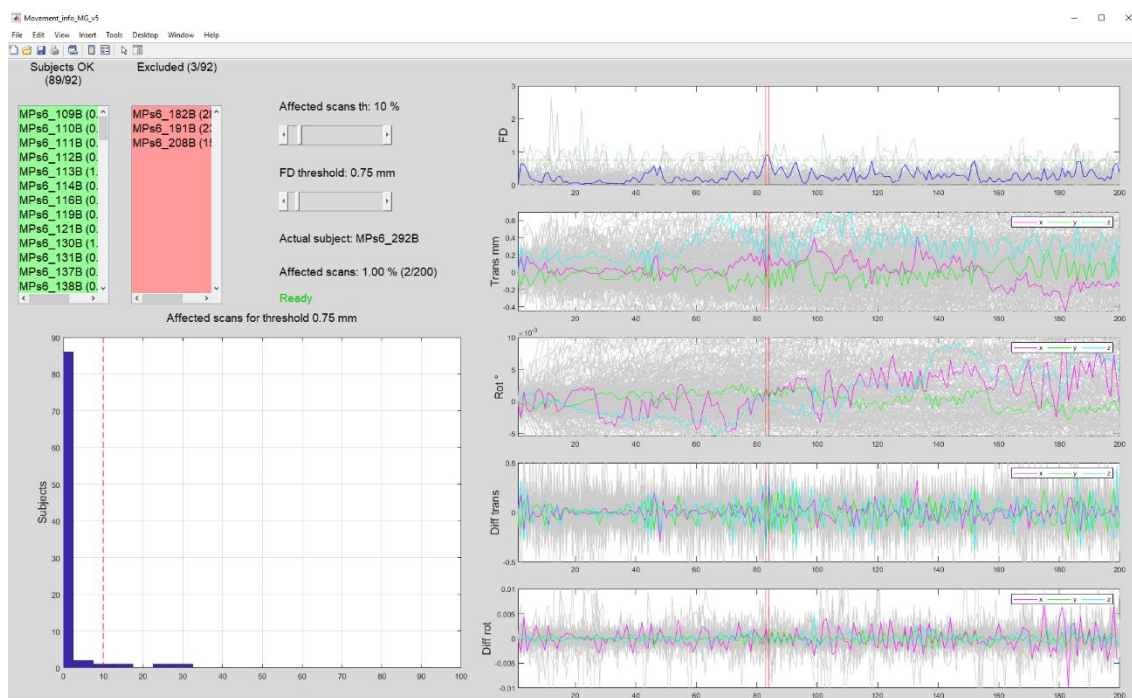
Obrázok 3: Predspracovanie DWI dát – ukážka jedného rezu subjektu

Originálne dáta s b -hodnotou = 0 s/mm² (a); originálne dáta s b -hodnotou = 0 s/mm² s opačným fázovým kódovaním P-A (b); dáta predspracované nástrojmi TOPUP a EDDY (c); dáta po úprave nástrojom BET (d); vypočítaná mapa FA (e); vypočítaná mapa MD (f); vypočítaná mapa RD (g); vypočítaná mapa AD (h).

5.5.2 FMRI

Resting-state fMRI dáta boli spracované pomocou softvéru Matlab 2019a (MathWorks, Inc.) a SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Jednotlivé skeny boli najprv zarovnané k priemernému skenu pomocou odhadnutých 6 pohybových parametrov. Zároveň bol použitý nástroj Unwarp, ktorý z dát odstránil variabilitu spôsobenú nehomogenitou magnetického poľa. Snímky boli ďalej priestorovo normalizované do MNI priestoru s využitím deformačného poľa, ktoré vzniklo registráciou T1-vážených snímok k referenčnému obrazu. Normalizované snímky boli priestorovo vyhladené Gaussovským jadrom s *FWHM* rovným 5 mm. Na konci prebehla kontrola pohybových artefaktov s použitím parametru framewise displacement (*FD*) [30]. Subjekti, ktorí mali viac než 10% skenov s $FD > 0.75$ mm alebo aspoň jeden sken s $FD > 3$ mm, boli vyradení (3 HC), vid' obrázok 4. Okrem toho podstúpili časové série funkčných skenov proces s názvom scrubbing, kedy boli skeny s $FD > 75$ mm odstránené [30]. Veľmi nízke frekvencie reprezentujúce prevažne drift boli potlačené filtrom typu

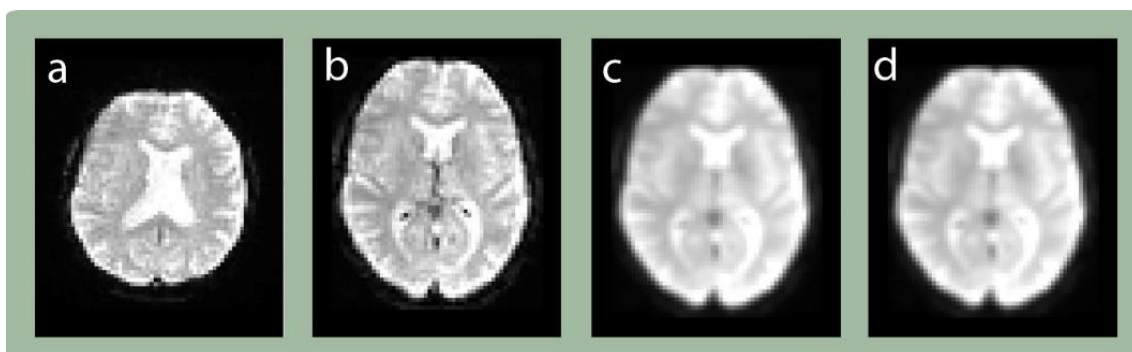
horný priepust s medznou frekvenciou 1/128 Hz. Ďalšie šumové zložky spojené s pohybom a signály z bielej hmoty a mozgomiešneho moku boli potlačené pomocou regresie všeobecným lineárnym modelom s nasledujúcimi regresormi: šesť pohybových parametrov, *FD*, reprezentatívne signály z bielej hmoty a mozgomiešneho moku. Jednotlivé kroky predspracovania sú znázornené na obrázku 5.



Obrázok 4: Hodnotenie pohybových parametrov

Zobrazenie pohybových parametrov pomocou nástroja *Movement_info_MG_v5*, dostupného

z https://stage.nitrc.org/projects/movement_info?fbclid=IwAR0DemyMEzgKfVhY9VcLrigf8TO0TdemM2xgBcUJB6s7v_JpOm5T7OPvZD0.



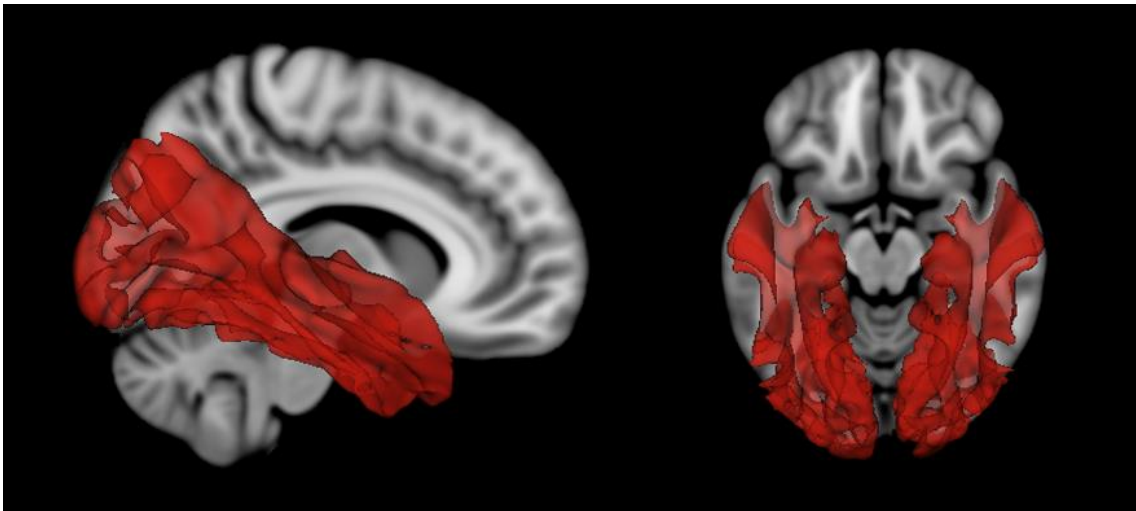
Obrázok 5: Predspracovanie fMRI dát – ukážka jedného rezu subjektu

Originálne kľudové fMRI dáta (a); dáta po zarovnaní a normalizácii (b); vyhladené dáta (c); dáta po odstránení rušivých signálov (d).

5.6 Spracovanie dát a štatistika

5.6.1 DWI

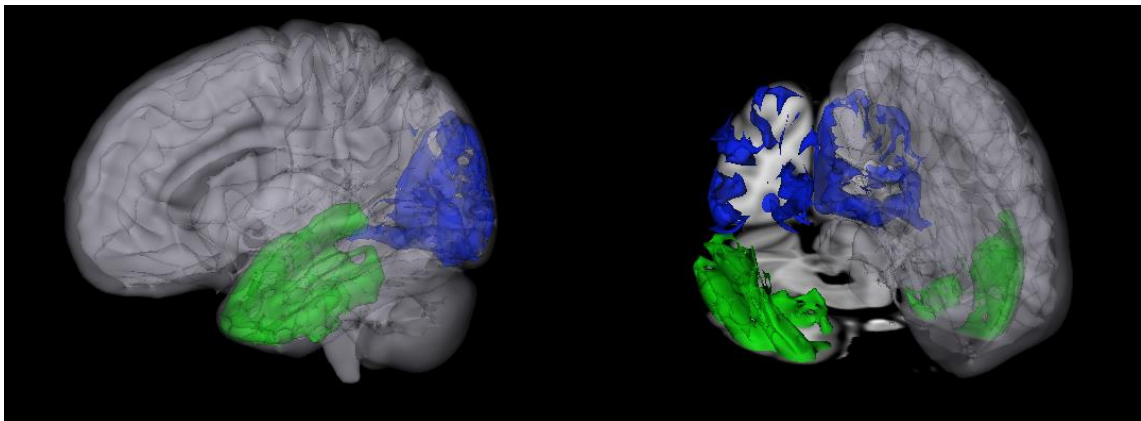
Na modelovanie krížiacich sa vlákien bol použitý nástroj BEDPOSTX s odporúčanými nastaveniami [17, 41]. Pomocou metódy BIP bol vysegmentovaný bilaterálny ILF spolu s jeho finálnymi zakončeniami v šedej hmote. Iniciálne masky *seedov* boli stiahnuté z bitbucket úložiska autorky metódy BIP (<https://bitbucket.org/dpat/>). Inverzné masky boli vytvorené ručne na základe výsledkov experimentálnych traktografií bez obmedzenia maskou. Pre probabilistickú traktografiu bola využitá GPU verzia nástroja PROBTRACKX [42]. Finálne trakty boli naprahované na 5% rozsahu hodnôt vypočítanej pravdepodobnosti P_{AB} pre každý voxel, boli binarizované a vynásobené binarizovanou vysegmentovanou bielou hmotou mozgu, vid' Obrázok 6. Endpointy boli vynásobené binarizovanou vysegmentovanou šedou hmotou mozgu a bola vypočítaná ich veľkosť. Na záver boli vypočítané priemerné hodnoty FA, MD, RD a AD pre každý trakt u každého subjektu.



Obrázok 6: Ukážka finálnych masiek traktov ILF

5.6.2 FMRI

V náväznosti na výsledky BIP boli vytvorené binárne masky finálnych zakončení bilaterálnych traktov ILF u každého subjektu, ktoré boli následne registrované z natívneho priestoru DWI snímok subjektu do priestoru MNI pomocou SPM12. Finálne masky endpointov sú vyobrazené na obrázku 7. Z registrovaných masiek boli extrahované priemerné časové priebehy signálu, bol vypočítaný Pearsonov korelačný koeficient medzi signálmi výsledných masiek zakončení pre ľavý a pravý ILF osobitne u každého subjektu a tieto koeficienty boli konvertované na z hodnoty s použitím Fisherovej r-to-z transformácie [43]. Výsledné hodnoty ďalej slúžili ako miera funkčnej konektivity.



Obrázok 7: Ukážka finálnych masiek endpointov ILF

zelený - endpoint ATL; modrý – endpoint OL

5.6.3 Štatistika

Dáta boli adjustované na vek a pohlavie pomocou všeobecného lineárneho modelu a rozdiely medzi skupinami boli hodnotené pomocou Mann-Whitney U testu. Spearmanove parciálne korelácie boli vypočítané medzi parametrami štrukturálnej konektivity, ktoré sa signifikantne líšili medzi skupinami, a funkčnou konektivitou. Vek, pohlavie a levodopa equivalent dose (LED) slúžili ako kovariáty. Hladina významnosti bola určená ako $\alpha = 0.05$ a False Discovery Rate (FDR) [44] bola použitá pre korekciu na mnohonásobné testovanie. Na záver boli pre účely interpretácie výsledkov exploratívne vypočítané Spearmanove parciálne korelácie (s odstránením vplyvu vyššie spomínaných kovariátov) medzi parametrami štrukturálnej a funkčnej konektivity ILF traktov, ktoré sa

líšili medzi skupinami, a exekutívnymi a vizuospeciálnymi z-skórami u skupiny PD-MCI.

5.7 Výsledky

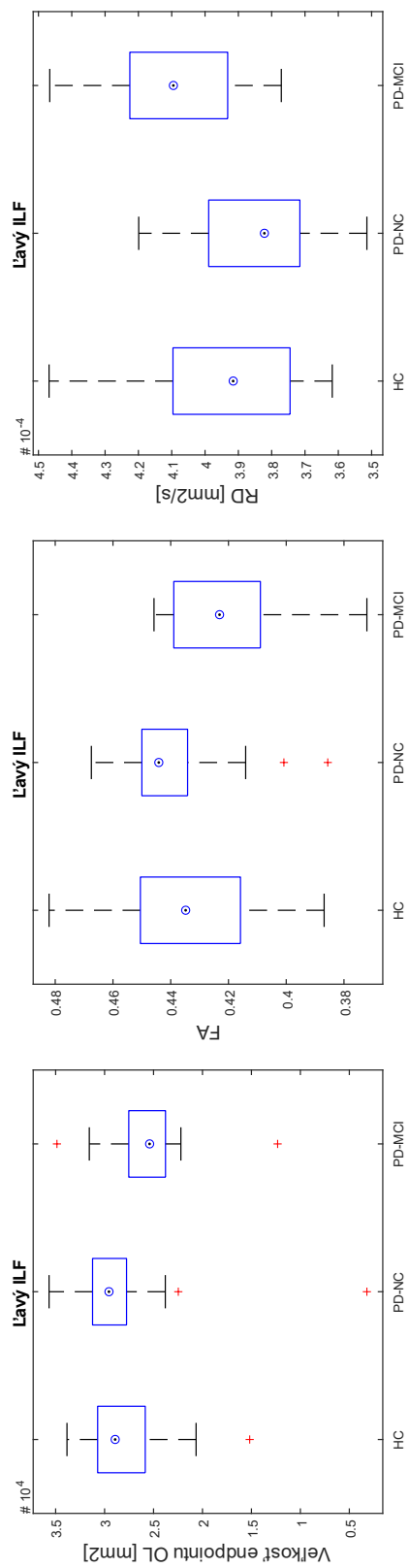
5.7.1 Štruktúrálna konektivita

Skupina PD-MCI mala signifikantne nižšiu FA a vyššiu RD oproti skupine PD-NC v bilaterálnom trakte ILF. V ľavom ILF sa PD-MCI svojou vyššou RD signifikantne odlišovali aj od skupiny HC. Navyše, PD-MCI mali signifikantne menší OL endpoint v porovnaní s PD-NC aj HC. V pravom ILF mala skupina PD-MCI taktiež signifikantne vyššiu MD ako skupina PD-NC. Pre detailné výsledky vid' Tabuľka 2 a obrázok 8 a 9. Výsledky exploratívnych korelácií sa nachádzajú v Tabuľke 3.

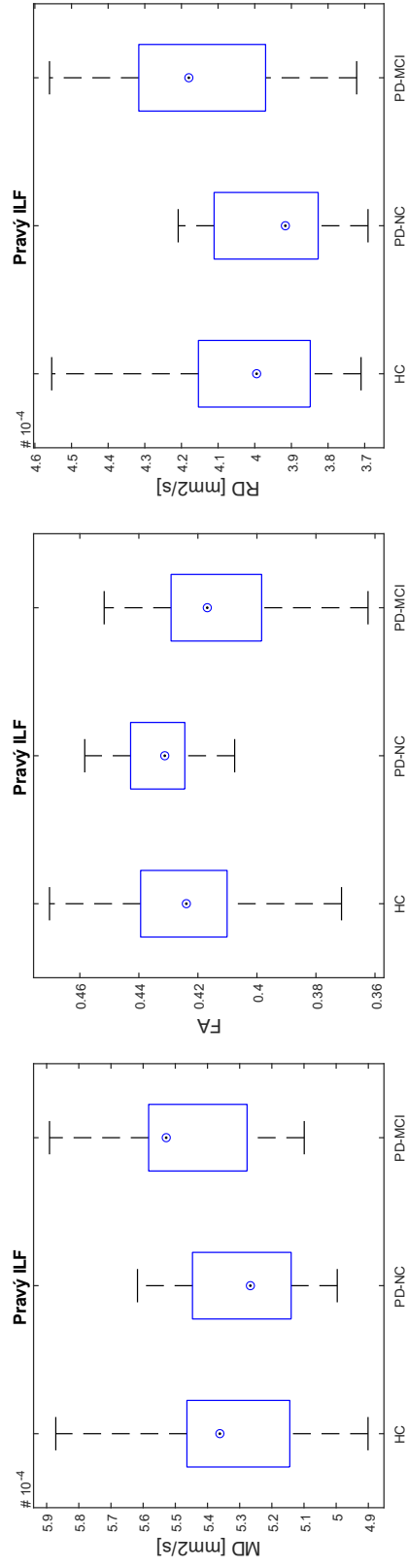
Tabuľka 2: Rozdiely v parametroch štruktúrálnej konektivity traktov ILF medzi skupinami

		Veľkosť endpointu OL	Veľkosť endpointu ATL	MD	FA	RD	PD
Ľavý ILF	HC vs PD-NC	0,717	0,944	0,31	0,243	0,407	0,455
	HC vs PD-MCI	0,002*	0,269	0,031	0,072	0,011*	0,247
	PD-NC vs PD-MCI	0,002*	0,374	0,005	0,004*	0,002*	0,091
Pravý ILF	HC vs PD-NC	0,512	1	0,489	0,055	0,209	0,966
	HC vs PD-MCI	0,381	0,569	0,088	0,199	0,07	0,258
	PD-NC vs PD-MCI	0,252	0,641	0,023*	0,009*	0,01*	0,29

*tabuľka obsahuje p hodnoty z Mann-Whitney U testov, p hodnoty menšie ako 0.05 sú vyznačené červenou farbou, hodnoty označené * sú signifikantné po FDR korekcii*



Obrázok 8: Rozdiely v parametroch štruktúrálnej konektivity ľavého traktu ILF



Obrázok 9: Rozdiely v parametroch štruktúrálnej konektivity pravého traktu ILF

Tabuľka 3: Exploratívne korelácie medzi parametrami štruktúrálnej konektivity traktov a vybranými neuropsychologickými skórami u PD-MCI

		Exekutívne funkcie	Vizuospaciálne funkcie
Ľavý ILF	Veľkosť endpointu OL	0,27 (0,271)	0,07 (0,768)
	FA	0,23 (0,369)	0,18 (0,483)
	RD	0,18 (0,475)	-0,22 (0,38)
Pravý ILF	MD	0,19 (0,45)	-0,52 (0,027)
	FA	-0,19 (0,439)	0,26 (0,295)
	RD	0,18 (0,478)	-0,42 (0,085)

u neuropsychologických testov korelované z-skóry; tabuľka obsahuje hodnoty korelačných koeficientov, v zátvorke sú p hodnoty; p hodnoty menšie ako 0.05 sú vyznačené červenou farbou

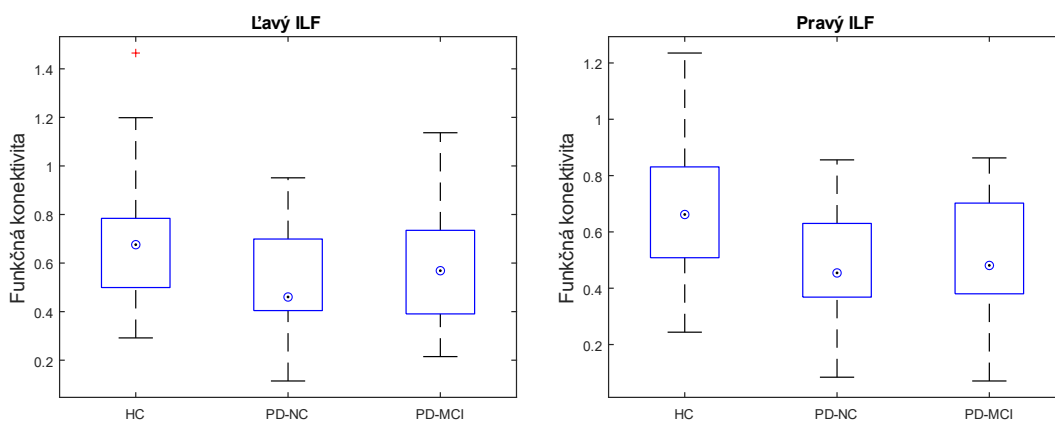
5.7.2 Funkčná konektivita

Funkčná konektivita ľavého aj pravého traktu bola signifikantne znížená u PD-NC v porovnaní so zdravými kontrolami. V pravom trakte mala signifikantne zníženú konektivitu oproti HC aj skupina PD-MCI. Pre detailné výsledky vid' Tabuľka 4 a obrázok 10. Funkčná konektivita ľavého ILF v skupine PD-MCI negatívne korelovala s jeho MD a RD ($R = -0,62, p = 0,006$; $R = -0,65, p = 0,003$), vid' Obrázok 11. Výsledky exploratívnych korelácií sa nachádzajú v Tabuľke 5.

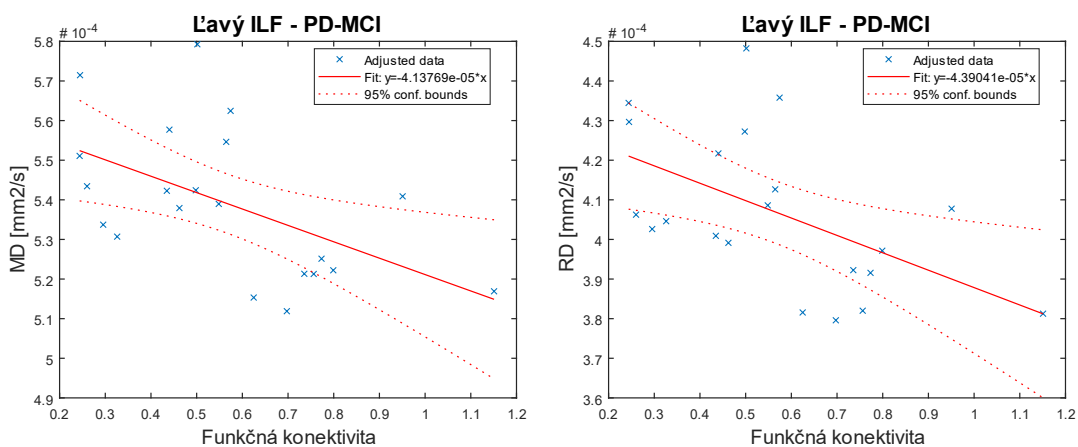
Tabuľka 4: Rozdiely vo funkčnej konektivite ILF traktov medzi skupinami

		fMRI konektivita
Ľavý ILF	HC vs PD-NC	0,002
	HC vs PD-MCI	0,09
	PD-NC vs PD-MCI	0,29
Pravý ILF	HC vs PD-NC	0,003
	HC vs PD-MCI	0,028
	PD-NC vs PD-MCI	0,375

tabuľka obsahuje p hodnoty z Mann-Whitney U testov, signifikantné hodnoty ($p < 0.05$) sú vyznačené červenou farbou



Obrázok 10: Rozdiely vo funkčnej konektivite traktov ILF



Obrázok 11: Korelácie medzi funkčnou a štruktúrnou konektivitou ľavého ILF

Tabuľka 5: Exploratívne korelácie medzi funkčnou konektivitou traktov a vybranými neuropsychologickými skórami u PD-MCI

	Exekutívne funkcie	Vizuospaciálne funkcie
Ľavý ILF	-0,05 (0,841)	0,5 (0,035)
Pravý ILF	-0,18 (0,47)	0,53 (0,024)

u neuropsychologických testov korelované z-skóry; tabuľka obsahuje hodnoty korelačných koeficientov, v zátvorke sú p hodnoty; p hodnoty menšie ako 0.05 sú vyznačené červenou farbou

6. DISKUSIA

Fasciculus longitudinalis inferior je hlavný trakt, ktorý prepája okcipitálne a predné temporálne laloky. Je zapojený do širokej škály procesov, prispieva k vizuálnemu rozoznávaniu objektov, miest a tvárí, čítaniu, lexikálnemu a sémantickému spracovaniu, vizuálnej pamäti, zrakovo-priestorovým funkciám, intelektuálnym schopnostiam a regulácii emócií [45]. Z literatúry je známe, že mikroštrukturálna strata integrity ILF u pacientov s PD súvisí s kognitívnym deficitom, a to najmä v exekutívnych a vizuospeciálnych funkciách, pracovnej pamäti a sémantickej fluencii. Ďalej je u týchto pacientov asociovaná s depresiou, poruchou v rozoznávaní farieb a poruchou čuchu, a so vznikom parkinsonského trasu [34].

Pretože porucha exekutívnych, a najmä zrakovo-priestorových funkcií predikuje vznik demencie u PD, porovnávali sme mikroštruktúrnú integritu a funkčnú konektivitu ILF medzi HC a rôznymi skupinami PD pacientov s kognitívnou poruchou a bez nej. Hlavným výsledkom práce je nález mikroštruktúrneho poškodenia ľavého aj pravého ILF traktu iba u PD-MCI skupiny v porovnaní s PD-NC (a HC), ktoré sa prejavilo znížením frakčnej anizotropie a zvýšením priemernej a radiálnej difuzivity traktov. Negatívna korelácia MD pravého ILF so z-skórmí vizuospeciálnych funkcií potvrdzuje jeho dôležitosť pre tieto funkcie v skupine PD-MCI. Ďalším významným výsledkom je nález zníženia funkčnej konektivity obojstranného ILF už u skupiny PD-NC v porovnaní s HC, teda u PD skupiny, ktorá zatiaľ žiadnym deficitom kognitívnych funkcií netrpí, a ďalej potom aj u PD-MCI oproti HC. Záporná korelácia medzi MD a RD ľavého ILF a jeho funkčnou konektivitou naznačuje, že pokles funkčnej konektivity v týchto traktoch je patologický, a súvisí so zhoršenou mikroštruktúrou traktu. Kladná korelácia medzi funkčnou konektivitou a zrakovo-priestorovými funkciami u pacientov PD-MCI podporuje súvislosť medzi funkčnými zmenami traktu a špecifickou kognitívnou deterioráciou.

Ďalším zaujímavým nálezom je menšia veľkosť okcipitálneho endpointu ľavého traktu ILF v skupine PD-MCI v porovnaní s HC aj PD-NC. Po dopočítaní objemov šedej hmoty v maske okcipitálneho laloku u všetkých subjektov nad rámec tejto práce, a štatistickým porovnaním, nebol nájdený rozdiel medzi skupinami. Preto môžeme predpokladať, že zmenšenie okcipitálneho endpointu súvisí s porušením mikroštruktúry traktu, a nie

s atrofiou okcipitálnych lalokov v skupine PD-MCI. Inými slovami, zmeny v mikroštruktúre traktu bielej hmoty predchádzajú atrofiu šedej hmoty v okcipitálnom laloku. Longitudinálna štúdia by mohla overiť, či významnejšie štrukturálne a/alebo funkčné postihnutie ILF bude predikovať konverziu do demencie u PD-MCI alebo rýchlejšiu konverziu z PD-NC do PD-MCI. Longitudinálne sledovanie by tiež mohlo preukázať, či narušená integrita a funkčná konektivita ILF bude súvisieť so zvýšeným rizikom halucinácií a ilúzií u PD-MCI [46, 47].

7. ZÁVER

Táto práca sa zaoberá hodnotením štrukturálnej a funkčnej konektivity u pacientov s Parkinsonovou chorobou v porovnaní so zdravými kontrolami a vzťahom konektivity ku klinickým ukazovateľom štádia Parkinsonovej choroby a kognitívnemu výkonu. V rámci bakalárskej práce bola popísaná problematika výpočtov štrukturálnej a funkčnej konektivity, a dáta z oboch modalít (fMRI a DWI) boli predspracované. Ďalej bola popísaná kohorta subjektov a metodika náberu a predspracovania dát. Na predspracovaných DWI dátach bola spustená obojsmerná iteratívna traktografia s cieľom vysegmentovať ľavý a pravý fasciculus longitudinalis inferior a jeho zakončenia v šedej hmote u všetkých subjektov, ktoré ďalej slúžili ako oblasti záujmu pre hodnotenie funkčnej konektivity. Vypočítané parametre konektivity (funkčnej aj štrukturálnej) boli štatisticky porovnané medzi skupinami, a parametre štrukturálnej konektivity boli korelované s funkčnou konektivitou a vybranými kognitívnymi skórami. Na záver boli výsledky diskutované s ohľadom na dostupnú literatúru.

Pre zhrnutie, našli sme poškodenú mikroštruktúru ILF traktov u skupiny PD-MCI a pokles funkčnej konektivity traktov už u skupiny PD-NC, a ďalej tiež u skupiny PD-MCI. U PD-MCI koreloval pokles funkčnej aj štrukturálnej konektivity so zhoršením zrakovo-priestorových funkcií. Limitáciami tejto práce je relatívne malý počet subjektov, a exploratívne korelácie parametrov konektivity s neuropsychologickými skórami, u ktorých nebola urobená korekcia na mnohonásobné testovanie. Potvrdenie výsledkov na inej kohorte a ďalšie longitudinálne štúdie by mohli ukázať, či by konektivita ILF traktov mohla slúžiť ako marker kognitívneho úpadku u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Literatúra

- [1] DUBOVÝ, Petr a Radim JANČÁLEK. *Základy neuroanatomie a nervových drah*. 2010. ISBN 978-80-210-4707-5.
- [2] RADHAKRISHNAN, Divya M. a Vinay GOYAL. *Parkinson's disease: A review* [online]. 2018. ISSN 19984022. Dostupné z: doi:10.4103/0028-3886.226451
- [3] STACY, Mark a Ariane PARK. *Dopamine-induced nonmotor symptoms of parkinson's disease* [online]. 2011. ISSN 20420080. Dostupné z: doi:10.4061/2011/485063
- [4] POEWE, W., S. GAUTHIER, D. AARSLAND, J. B. LEVERENZ, P. BARONE, D. WEINTRAUB, E. TOLOSA a B. DUBOIS. *Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia* [online]. 2008. ISSN 13685031. Dostupné z: doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01869.x
- [5] LANSKEY, Juliette H., Peter MCCOLGAN, Anette E. SCHRAG, Julio ACOSTA-CABRONERO, Geraint REES, Huw R. MORRIS a Rimona S. WEIL. *Can neuroimaging predict dementia in Parkinson's disease?* [online]. 2018. ISSN 14602156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awy211
- [6] LEYLAND, Louise-Ann, Fion D. BREMNER, Ribeya MAHMOOD, Sam HEWITT, Marion DURTESTE, Molly R.E. CARTLIDGE, Michelle M.-M. LAI, Luke E. MILLER, Ayse P. SAYGIN, Pearse A. KEANE, Anette E. SCHRAG a Rimona S. WEIL. *Visual tests predict dementia risk in Parkinson disease. Neurology: Clinical Practice* [online]. 2020, **10**(1). ISSN 2163-0402. Dostupné z: doi:10.1212/cpj.0000000000000719
- [7] PYATIGORSKAYA, Nadya, Cécile GALLEA, Daniel GARCIA-LORENZO, Marie VIDAILHET a Stéphane LEHERICY. *A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease* [online]. 2014. ISSN 17562864. Dostupné z: doi:10.1177/1756285613511507
- [8] CERASA, Antonio, Fabiana NOVELLINO a Aldo QUATTRONE. *Connectivity Changes in Parkinson's Disease* [online]. 2016. ISBN 1534-6293 (Electronic)1528-4042 (Linking). Dostupné z: doi:10.1007/s11910-016-0687-9
- [9] YANG, Changxia, Zhiwei GUO, Haitao PENG, Guoqiang XING, Huaping CHEN, Morgan A. MCCLURE, Bin HE, Lin HE, Fei DU, Liangwen XIONG a Qiwen MU. *Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis* [online]. 2018. ISSN 21623279. Dostupné z: doi:10.1002/brb3.1132
- [10] LEWITT, Peter A., Nir LIPSMAN a Jeffrey H. KORDOWER. *Focused ultrasound opening of the blood-brain barrier for treatment of Parkinson's disease. Movement Disorders* [online]. 2019. ISSN 15318257. Dostupné z: doi:10.1002/mds.27722
- [11] HAGMANN, Patric, Lisa JONASSON, Philippe MAEDER, Jean Philippe THIRAN, J. Van WEDEEN a Reto MEULI. *Understanding diffusion MR imaging techniques: From scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. Radiographics* [online]. 2006. ISSN 02715333. Dostupné z: doi:10.1148/rg.26si065510
- [12] SOARES, José M., Paulo MARQUES, Victor ALVES a Nuno SOUSA. *A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. Frontiers in Neuroscience* [online]. 2013. ISSN 16624548. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2013.00031
- [13] ALEXANDER, Andrew L., Jee Eun LEE, Mariana LAZAR a Aaron S. FIELD.

- Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics* [online]. 2007. ISSN 19337213. Dostupné z: doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011
- [14] TROMP, Do. DTI Scalars (FA , MD , AD , RD) - How does it relation to brain structure? *The Winnower* [online]. 2016. Dostupné z: doi:10.15200/WINN.146119.94778
- [15] *Diffusion Tractography* [online]. Dostupné z: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/fdt2.pdf>
- [16] PARKER, Geoffrey J.M., Hamied A. HAROON a Claudia A.M. WHEELER-KINGSHOTT. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2003. ISSN 10531807. Dostupné z: doi:10.1002/jmri.10350
- [17] BEHRENS, T. E.J., H. Johansen BERG, S. JBABDI, M. F.S. RUSHWORTH a M. W. WOOLRICH. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage* [online]. 2007. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.018
- [18] PATTERSON, Dianne K., Cyma VAN PETTEN, Pélagie M. BEESON, Steven Z. RAPCSAK a Elena PLANTE. Bidirectional iterative parcellation of diffusion weighted imaging data: Separating cortical regions connected by the arcuate fasciculus and extreme capsule. *NeuroImage* [online]. 2014. ISSN 10959572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2014.08.032
- [19] EKSTROM, Arne. *How and when the fMRI BOLD signal relates to underlying neural activity: The danger in dissociation* [online]. 2010. ISSN 01650173. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainresrev.2009.12.004
- [20] BISWAL, Bharat B., Maarten MENNES, Xi Nian ZUO, Suril GOHEL, Clare KELLY, Steve M. SMITH, Christian F. BECKMANN, Jonathan S. ADELSTEIN, Randy L. BUCKNER, Stan COLCOMBE, Anne Marie DOGONOWSKI, Monique ERNST, Damien FAIR, Michelle HAMPSON, Matthew J. HOPTMAN, James S. HYDE, Vesa J. KIVINIEMI, Rolf KÖTTER, Shi Jiang LI, Ching Po LIN, Mark J. LOWE, Clare MACKAY, David J. MADDEN, Kristoffer H. MADSEN, Daniel S. MARGULIES, Helen S. MAYBERG, Katie MCMAHON, Christopher S. MONK, Stewart H. MOSTOFISKY, Bonnie J. NAGEL, James J. PEKAR, Scott J. PELTIER, Steven E. PETERSEN, Valentin RIEDL, Serge A.R.B. ROMBOUTS, Bart RYPMA, Bradley L. SCHLAGGAR, Sein SCHMIDT, Rachael D. SEIDLER, Greg J. SIEGLE, Christian SORG, Gao Jun TENG, Juha VEIJOLA, Arno VILLRINGER, Martin WALTER, Lihong WANG, Xu Chu WENG, Susan WHITFIELD-GABRIELI, Peter WILLIAMSON, Christian WINDISCHBERGER, Yu Feng ZANG, Hong Ying ZHANG, F. Xavier CASTELLANOS a Michael P. MILHAM. Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 2010. ISSN 00278424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0911855107
- [21] ROGERS, Baxter P., Victoria L. MORGAN, Allen T. NEWTON a John C. GORE. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2007. ISSN 0730725X. Dostupné z: doi:10.1016/j.mri.2007.03.007
- [22] VALSASINA, Paola, Milagros Hidalgo DE LA CRUZ, Massimo FILIPPI a Maria A. ROCCA. *Characterizing rapid fluctuations of resting state functional*

- connectivity in demyelinating, neurodegenerative, and psychiatric conditions: From static to time-varying analysis* [online]. 2019. ISSN 1662453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2019.00618
- [23] ELSTER, A. D. Sellar susceptibility artifacts: Theory and implications. *American Journal of Neuroradiology*. 1993. ISSN 01956108.
- [24] ANDERSSON, Jesper L.R., Stefan SKARE a John ASHBURNER. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: Application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage* [online]. 2003. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/S1053-8119(03)00336-7
- [25] AHN, C. B. a Z. H. CHO. Analysis of the Eddy-Current Induced Artifacts and the Temporal Compensation in Nuclear Magnetic Resonance Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging* [online]. 1991. ISSN 1558254X. Dostupné z: doi:10.1109/42.75610
- [26] YAMADA, Haruyasu, Osamu ABE, Takashi SHIZUKUIISHI, Junko KIKUTA, Takahiro SHINOZAKI, Ko DEZAWA, Akira NAGANO, Masayuki MATSUDA, Hiroki HARADOME a Yoshiki IMAMURA. Efficacy of distortion correction on diffusion imaging: Comparison of FSL eddy and eddy-correct using 30 and 60 directions diffusion encoding. *PLoS ONE* [online]. 2014. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0112411
- [27] BASSER, Peter J., James MATTIELLO a Denis LEBIHAN. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* [online]. 1994. ISSN 10641866. Dostupné z: doi:10.1006/jmrb.1994.1037
- [28] O'DONNELL, Lauren J. a Carl Fredrik WESTIN. *An introduction to diffusion tensor image analysis* [online]. 2011. ISSN 10423680. Dostupné z: doi:10.1016/j.nec.2010.12.004
- [29] FRISTON, Karl. Experimental Design and Statistical Parametric Mapping. In: *Human Brain Function: Second Edition* [online]. 2003. ISBN 9780122648410. Dostupné z: doi:10.1016/B978-012264841-0/50033-0
- [30] POWER, Jonathan D., Kelly A. BARNES, Abraham Z. SNYDER, Bradley L. SCHLAGGAR a Steven E. PETERSEN. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage* [online]. 2012, **59**(3), 2142–2154. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.018
- [31] MIKL, Michal, Radek MAREČEK, Petr HLUŠTÍK, Martina PAVLICOVÁ, Aleš DRASTICH, Pavel CHLEBUS, Milan BRÁZDIL a Petr KRUPA. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2008. ISSN 0730725X. Dostupné z: doi:10.1016/j.mri.2007.08.006
- [32] BARTOŇ, Marek, Radek MAREČEK, Lenka KRAJČOVIČOVÁ, Tomáš SLAVÍČEK, Tomáš KAŠPÁREK, Petra ZEMÁNKOVÁ, Pavel ŘÍHA a Michal MIKL. Evaluation of different cerebrospinal fluid and white matter fMRI filtering strategies—Quantifying noise removal and neural signal preservation. *Human Brain Mapping* [online]. 2019. ISSN 10970193. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.24433
- [33] LITVAN, Irene, Jennifer G. GOLDMAN, Alexander I. TRÖSTER, Ben A. SCHMAND, Daniel WEINTRAUB, Ronald C. PETERSEN, Brit MOLLENHAUER, Charles H. ADLER, Karen MARDER, Caroline H. WILLIAMS-GRAY, Dag AARSLAND, Jaime KULISEVSKY, Maria C.

- RODRIGUEZ-OROZ, David J. BURN, Roger A. BARKER a Murat EMRE. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders* [online]. 2012, **27**(3), 349–356. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.24893
- [34] HAGHSHOMAR, Maryam, Mahsa DOLATSHAHI, Farzaneh Ghazi SHERBAF, Hossein Sanjari MOGHADDAM, Mehdi Shirin SHANDIZ a Mohammad Hadi AARABI. *Disruption of inferior longitudinal fasciculus microstructure in Parkinson's disease: A systematic review of diffusion tensor imaging studies* [online]. 2018. ISSN 16642295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2018.00598
- [35] DUNCAN, Gordon W., Michael J. FIRBANK, Alison J. YARNALL, Tien K. KHOO, David J. BROOKS, Roger A. BARKER, David J. BURN a John T. O'BRIEN. Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease? *Movement Disorders* [online]. 2016. ISSN 15318257. Dostupné z: doi:10.1002/mds.26312
- [36] HALL, Julie M., Kaylena A. EHGOETZ MARTENS, Courtney C. WALTON, Claire O'CALLAGHAN, Peter E. KELLER, Simon J.G. LEWIS a Ahmed A. MOUSTAFA. *Diffusion alterations associated with Parkinson's disease symptomatology: A review of the literature* [online]. 2016. ISSN 18735126. Dostupné z: doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.026
- [37] CHIANG, Pi Ling, Hsiu Ling CHEN, Cheng Hsien LU, Pei Chin CHEN, Meng Hsiang CHEN, I. Hsiao YANG, Nai Wen TSAI a Wei Che LIN. White matter damage and systemic inflammation in Parkinson's disease. *BMC Neuroscience* [online]. 2017. ISSN 14712202. Dostupné z: doi:10.1186/s12868-017-0367-y
- [38] JALAKAS, Mattis, Sebastian PALMQVIST, Sara HALL, Daniel SVÄRD, Olof LINDBERG, Joana B. PEREIRA, Danielle VAN WESTEN a Oskar HANSSON. A quick test of cognitive speed can predict development of dementia in Parkinson's disease. *Scientific Reports* [online]. 2019. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-51505-1
- [39] ANDERSSON, Jesper L.R. a Stamatios N. SOTIROPOULOS. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage* [online]. 2016. ISSN 10959572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.019
- [40] SMITH, Stephen M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* [online]. 2002. ISSN 10659471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.10062
- [41] JBABDI, Saad, Stamatios N. SOTIROPOULOS, Alexander M. SAVIO, Manuel GRAÑA a Timothy E.J. BEHRENS. Model-based analysis of multishell diffusion MR data for tractography: How to get over fitting problems. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2012, **68**(6). ISSN 07403194. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.24204
- [42] HERNANDEZ-FERNANDEZ, Moises, Istvan REGULY, Saad JBABDI, Mike GILES, Stephen SMITH a Stamatios N. SOTIROPOULOS. Using GPUs to accelerate computational diffusion MRI: From microstructure estimation to tractography and connectomes. *NeuroImage* [online]. 2019, **188**. ISSN 10959572. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.015
- [43] FISHER, R. A. Frequency distribution of the values of the correlation coefficient in samples of an indefinitely large population. *Biometrika*. 1915, **10**, 507–521.
- [44] BENJAMINI, Yoav a Yosef HOCHBERG. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal*

- Statistical Society: Series B (Methodological)* [online]. 1995, **57**(1). ISSN 0035-9246. Dostupné z: doi:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
- [45] HERBET, Guillaume, Ilyess ZEMMOURA a Hugues DUFFAU. *Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses* [online]. 2018. ISSN 16625129. Dostupné z: doi:10.3389/fnana.2018.00077
- [46] SHINE, James M., Glenda M. HALLIDAY, Moran GILAT, Elie MATAR, Samuel J. BOLITHO, Maria CARLOS, Sharon L. NAISMITH a Simon J.G. LEWIS. The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping* [online]. 2014, **35**(5), 2206–2219. ISSN 10970193. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.22321
- [47] PERAZA, Luis R., David NESBITT, Rachael A. LAWSON, Gordon W. DUNCAN, Alison J. YARNALL, Tien K. KHOO, Marcus KAISER, Michael J. FIRBANK, John T. O'BRIEN, Roger A. BARKER, David J. BROOKS, David J. BURN a John Paul TAYLOR. Intra- and inter-network functional alterations in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping* [online]. 2017, **38**(3), 1702–1715. ISSN 10970193. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.23499