



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Δ.Π.Μ.Σ. ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ

Υπολογιστικές Μέθοδοι Ανάλυσης
Αιτιότητας Δεδομένων Λειτουργικής
Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟΥ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΑΛΜΠΙΑΝΗ

Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Σιέττος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2016



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών
Δ.Π.Μ.Σ. ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ

Υπολογιστικές Μέθοδοι Ανάλυσης Αιτιότητας Δεδομένων Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟΥ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΑΛΜΠΑΝΗ

Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Σιέττος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την .

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

.....
Κωνσταντίνος Σιέττος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Δημήτριος Γκούσης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Νικόλαος Σμυρνής
Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

Αθήνα, Οκτώβριος 2016



Copyright © – All rights reserved. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.
Ευάγγελος Αλμπάνης, 2016.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα.

Το περιεχόμενο αυτής της εργασίας δεν απηχεί απαραίτητα τις απόψεις του Τμήματος, του Επιβλέποντα, ή της επιτροπής που την ενέκρινε.

ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΗΨΗΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας Εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης. Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων. Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η Διπλωματική Εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας.

(Υπογραφή)

.....

Ευάγγελος Αλμπάνης

Περίληψη

Η συνδεσιμότητα μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης μια συγκεκριμένης δραστηριότητας αποτελεί εδώ και αρκετά χρόνια αντικείμενο ενδεδειγμένης επιστημονικής έρευνας, το οποίο είναι κατ' εξοχήν διεπιστημονικό, μιας και για τη μελέτη του επιστρατεύονται εργαλεία από την ιατρική, τη μηχανική, τα μαθηματικά και τη φυσική. Η κατανόηση των διεργασιών που πραγματοποιούνται μέσα στον εγκέφαλο και τελικά η γραφική τους αναπαράσταση μέσω κυκλωματικών διαγραμμάτων, αποτέλεσε και αποτελεί σημαντικότερο στόχο για τους νευροεπιστήμονες, και όχι μόνο, ως προς την χαρτογράφηση της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Πέρα από την ανατομική συνδεσιμότητα που υπάρχει μεταξύ των διαφόρων νευρωνικών κόμβων του εγκεφάλου, έχουν εισαχθεί στην επιστημονική ορολογία έννοιες όπως η *ενεργή* και η *λειτουργική* συνδεσιμότητα, και οι οποίες προσπαθούν να ερμηνεύσουν στατιστικά την ροή της πληροφορίας ανάμεσα σε αυτούς τους κόμβους.

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την ενεργή και τη λειτουργική συνδεσιμότητα των περιοχών V1, V5 και SPC του εγκεφάλου μέσα στα πλαίσια του πειράματος: *προσήλωση κατά τη διάρκεια ορατής κίνησης*. Τα δεδομένα που αναλύσαμε προέρχονται από ακολουθίες τομογραφιών Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI). Η μελέτη μας έγινε τόσο συγκριτικά (μπεύσιανή σύγκριση ανάμεσα σε διαφορετικά μοντέλα), όσο και πρωτογενώς, δηλαδή εξαγάγαμε τις συσχετίσεις μεταξύ των περιοχών χωρίς να προϋπάρχει κάποιο μοντέλο. Είδαμε ότι και οι δύο αυτές μεθοδολογίες που αντιστοιχούν στην ενεργή και της λειτουργική συνδεσιμότητα, αντίστοιχα, έχουν δυνατά και αδύναμα σημεία γεγονός που ευνοεί τη συμπληρωματική χρήση των δύο προσεγγίσεων προκειμένου να υπάρξει μια απεικόνιση που να πλησιάζει όσο πιο κοντά γίνεται στην πραγματική νευροφυσιολογική λειτουργία, η οποία είναι εκ προοιμίου άγνωστη.

Abstract

Connectivity between brain regions activated during the performance of a task, is for many years an active research field, with a principal multidisciplinary character, since it incorporates tools from medicine, engineering, mathematics and physics. Understanding the neuronal processes inside the brain, and eventually, their graphical representation as neuronal circuits is of great importance for neuroscientists and other researchers interested in the mapping of human brain. Beyond the anatomical connectivity between different brain regions, the concepts of effective and functional connectivity have been introduced in order to describe statistically the flow of information from one neuronal knot to another.

In the present work we study both the effective and functional connectivity between regions V1,V5 and SPC of the human brain, in the frame of the experiment: *attention to visual motion*. The data we analyzed have been obtained using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) tomography. Our study encompasses Bayesian comparison between models, along with *model free* connectivity extraction. We concluded that both methodologies, corresponding to effective and functional connectivity respectively, have pros and cons, which in fact favors the complementary use of the two methods, for a better simulation of the real neuronal process, which is, in principle, unknown.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα καταρχήν να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Σιέττο Κωνσταντίνο για την επίβλεψη αυτής της διπλωματικής εργασίας και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον, και άγνωστο μέχρι πρότεινος για εμένα, αντικείμενο. Επίσης ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής τον καθηγητή κ. Δημήτριο Γκούση, καθώς επίσης και τον καθηγητή κ. Νικόλαο Σμυρνή για τη συμμετοχή τους επιτροπή και τη συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια της παρούσας εργασίας. Τέλος, ευχαριστώ τον Δρ. Παναγιώτη Αθανασόπουλο ο οποίος με παρότρυνε να ασχοληθώ με το εν λόγω αντικείμενο και για τη συνεργασία που είχαμε καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών στο πρόγραμμα *Εφαρμοσμένη Μηχανική*.

Ευάγγελος Αλμπάνης

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Abstract	3
Ευχαριστίες	5
1 Εισαγωγή	9
1.1 Νευρωνική Συνδεσιμότητα	9
1.2 Ο Μαγνητικός Συντονισμός ως ερευνητής του εγκεφάλου	11
1.2.1 Βλέποντας τη σκέψη	11
1.2.2 Η φυσική της τομογραφίας MRI	11
1.2.3 Αιμοδυναμική απόκριση BOLD	13
1.2.4 Σάρωση του εγκεφάλου με την τεχνική fMRI	13
1.3 Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα	14
1.4 Το αντικείμενο της εργασίας	15
2 Στατιστική ανάλυση δεδομένων fMRI	17
2.1 Ανάλυση παλινδρόμησης	17
2.1.1 Μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων	18
2.1.2 Βασικές υποθέσεις	19
2.1.3 Προσαρμογή ευθείας γραμμής με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων	20
2.1.4 Διαστήματα εμπιστοσύνης	21
2.1.5 Έλεγχοι υποθέσεων	22
2.1.6 F-έλεγχος και ανάλυση διακύμανσης	22
2.1.7 t-έλεγχος	22
2.2 Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο	23
2.2.1 Έλεγχος επάρκειας του μοντέλου	27
2.2.2 Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες (SPM)	28
3 Ενεργή και Λειτουργική συνδεσιμότητα	31
3.1 Μοντέλο Δυναμικής Αιτιότητας	32
3.2 Αιτιότητα Granger	36

3.2.1	Μερική G -αιτιότητα	38
3.2.2	Υπό όρους και κατά ζεύγη υπό όρους G -αιτιότητα	39
4	Προσήλωση κατά τη διάρκεια ορατής κίνησης	43
4.1	Το πείραμα	43
4.2	Ορίζοντας το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο	46
4.2.1	Εντοπισμός των περιοχών ενδιαφέροντος - Εξαγωγή των χρο- νοσειρών	47
4.3	Μελέτη ενεργής συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών ενδιαφέροντος	50
4.4	Μελέτη λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών ενδιαφέροντος	53
4.5	Συμπεράσματα	57
	Βιβλιογραφία	63

Κεφάλαιο **1**

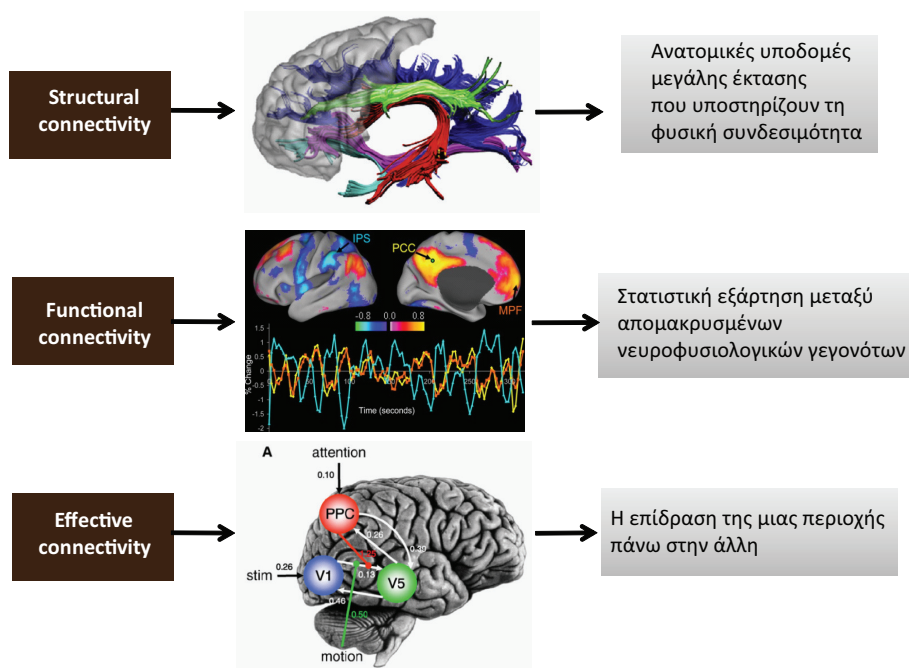
Εισαγωγή

Στην παρούσα εργασία εξετάζουμε διαφορετικούς υπολογιστικούς τρόπους και προσεγγίσεις για τη μελέτη της συνδεσιμότητας περιοχών του εγκεφάλου από δεδομένα λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI). Με τον όρο συνδεσιμότητα αναφερόμαστε είτε σε ένα δίκτυο ανατομικών συνδέσεων (οπότε μιλάμε για ανατομική συνδεσιμότητα), είτε σε στατιστικές εξαρτήσεις (οπότε μιλάμε για λειτουργική συνδεσιμότητα), είτε και αιτιακών αλληλεπιδράσεων (οπότε μιλάμε για ενεργή συνδεσιμότητα) ανάμεσα σε ξεχωριστές περιοχές ενός νευρωνικού συστήματος. Με τον όρο περιοχή μπορούμε είτε να αναφερόμαστε σε μεμονωμένους νευρώνες, είτε σε νευρωνικούς πληθυσμούς ή ακόμη και ανατομικά ξεχωριστές περιοχές του εγκεφάλου. Το δίκτυο της συνδεσιμότητας σχηματίζεται από δομικές συνδέσεις όπως συνάψεις, ή αναπαριστά στατιστικές ή αιτιακές σχέσεις οι οποίες μετριοούνται σαν συσχετίσεις, συνάφεια (coherence), ή ροή πληροφορίας. Η νευρωνική λειτουργία και κατ' επέκταση η νευρωνική κωδικοποίηση δεσμεύονται από τη συνδεσιμότητα. Για το λόγο αυτό η εγκεφαλική συνδεσιμότητα είναι πολύ κρίσιμη στο να φωτιστεί το πως οι νευρώνες και τα νευρωνικά δίκτυα επεξεργάζονται την πληροφορία [1].

1.1 Νευρωνική Συνδεσιμότητα

Πιο συγκεκριμένα τώρα, η ανατομική συνδεσιμότητα αναφέρεται σε ένα δίκτυο φυσικών ή δομικών συνδέσεων οι οποίες συνδέουν νευρωνικά στοιχεία ή συστάδες, καθώς επίσης οι συναφείς δομικές βιοφυσικές ιδιότητες τους περιλαμβάνονται σε παραμέτρους όπως η συναπτική δύναμη ή η αποτελεσματικότητά (effectiveness). Η φυσική μορφή των ανατομικών συνδέσεων είναι σχετικά σταθερή σε μικρές χρονικές κλίμακες (δευτερόλεπτα έως λεπτά). Για μεγαλύτερες χρονικές κλίμακες (ώρες ή ημέρες), οι δομικές συνδέσεις είναι πιθανό να υπόκεινται σε σημαντική μορφολογική αλλαγή και πλαστικότητα. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι, επί του παρόντος, μόνο επεμβατικές μελέτες εντοπισμού είναι σε θέση να αποδείξουν αδιαμφισβήτητα τις απευθείας αξονικές συνδέσεις.

Απο την άλλη πλευρά, η ενεργή (effective) συνδεσιμότητα βασίζεται πάνω σε δυνα-



Σχήμα 1.1: Οι τρεις διαφορετικές αλλά αλληλοσυμπληρούμενες προσεγγίσεις της συνδεσιμότητας περιοχών του εγκεφάλου.

μικές παρατηρήσεις (π.χ. αιμοδυναμική απόκριση) προκειμένου να μοντελοποιήσει τους υποκείμενους νευρωνικούς μηχανισμούς που πυροδοτούν αυτές τις αποκρίσεις. Αυτό γίνεται με πειραματικές μετρήσεις ύστερα από συστηματικές διαταραχές του συστήματος. Η στατιστική εξάρτηση μπορεί να εκτιμηθεί μέσω υπολογισμού της συσχέτισης ή της συνδιακύμανσης, της φασματικής συνοχής ή του κλειδώματος φάσης (phase-locking). Οι βασικές τεχνικές για την εξαγωγή ενεργής συνδεσιμότητας απαιτούν τον προσδιορισμό ενός μοντέλου συμπεριλαμβανομένων και των δομικών παραμέτρων.

Η λειτουργική (functional) συνδεσιμότητα περιγράφει δίκτυα με κατευθυντικά φαινόμενα από ένα νευρωνικό στοιχείο σε ένα άλλο. Επί της αρχής, σχέσεις αιτιώδους συνάφειας μπορούν να συναχθούν εφόσον το αίτιο πρέπει να προηγείται χρονικά των επιπτώσεων, μέσω της ανάλυσης χρονοσειρών. Αντίθετα από τη δομική συνδεσιμότητα, η λειτουργική, είναι αρκετά χρονοεξαρτώμενη. Τα στατιστικά μοτίβα μεταξύ των νευρωνικών στοιχείων μπορούν να διακυμαίνονται σε πολλαπλές χρονικές κλίμακες, μερικές τόσο μικρές όσο μερικές δεκάδες ms ($10^{-3}sec$). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα δεν κάνει καμία ρητή αναφορά σε ένα υποκείμενο δομικό μοντέλο, γι' αυτό και ονομάζεται *ελεύθερη μοντέλου*, όπως για παράδειγμα αυτές που αφορούν στην εφαρμογή του μέτρου αιτιότητας χρονοσειρών, όπως η αιτιότητα Granger ή η μεταφορά εντροπίας.

1.2 Ο Μαγνητικός Συντονισμός ως ερευνητής του εγκεφάλου

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging) ή εν συντομία fMRI είναι μια σχετικά πρόσφατη μέθοδος για την καταγραφή της λειτουργίας του εγκεφάλου. Στοχεύει στον εντοπισμό και τον καθορισμό της νευροβιολογικής συσχέτισης μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου (ή λειτουργικών μονάδων) οι οποίες ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια εκτέλεσης διαφόρων δραστηριοτήτων σε πραγματικό χρόνο. Επιπρόσθετα, επειδή η τεχνική fMRI είναι μη-επεμβατική και αρκετά ασφαλής, επιτρέπει τις επαναλαμβανόμενες καταγραφές στο ίδιο υποκείμενο, πράγμα το οποίο είναι χρήσιμο όταν κάποιος θέλει να δει, για παράδειγμα, τι ρόλο μπορεί να παίζει η εμπειρία ή η δομικές αλλαγές (λόγω ηλικίας λόγω χάρη) που επέρχονται στον εγκέφαλο, κατά την εκτέλεση μιας συγκεκριμένης δραστηριότητας.

1.2.1 Βλέποντας τη σκέψη

Η φιλοσοφία πίσω από τη μελέτη του εγκεφάλου με τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης μπορούμε να πούμε ότι βασίζεται στις πειραματικές παρατηρήσεις του βρετανού ψυχολόγου Charles Sherrington [2] τη δεκαετία του 1890, ο οποίος, μεταξύ άλλων, έδειξε ότι διεγείροντας ηλεκτρικά μια μικρή περιοχή του εγκεφάλου της γάτας, η οποία σχετίζεται με τη σκέψη, και η οποία διέγερση προσομοιάζει τη λειτουργία της περιοχής κατά τη διάρκεια της σκέψης, τότε ενισχύεται κατά πολύ η παροχή αίματος τοπικά. Με άλλα λόγια η επιπλέον παροχή αίματος εξασφαλίζει την απαραίτητη ποσότητα οξυγόνου στις περιοχές του εγκεφάλου που *εργάζονται σκληρότερα* κατά τη διαδικασία της σκέψης. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να μας οδηγήσει στην λεπτομερή χαρτογράφηση όλων των περιοχών, κατά περίπτωση, που σχετίζονται με τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η αυξημένη παροχή αίματος και οξυγόνου σε περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια ενός πειράματος π.χ. εκτέλεσης μαθηματικών υπολογισμών ή άκουσμα μουσικής μπορεί να φωτίσει το ποιες νευρωνικές περιοχές ή λειτουργικές μονάδες του εγκεφάλου παίζουν κάποιο ρόλο (έχουν αυξημένη συμμετοχή) στην εκτέλεση των εν λόγω λειτουργιών, αρκεί φυσικά να έχουμε τα απεικονιστικά εργαλεία ώστε να δούμε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου ως πιο *φωτεινές* ή πιο *σκοτεινές* σε σχέση με τον υπόλοιπο εγκέφαλο. Η τεχνική fMRI βρίσκει τη θέση της ακριβώς σε αυτό το σημείο.

1.2.2 Η φυσική της τομογραφίας MRI

Σε όλους μας η απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MR), ή αλλιώς Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός, είναι γνωστή για τις δυνατότητες της στην αποτύπωση ανατομικών πληροφοριών για περιοχές του σώματος, ως μια μη-επεμβατική και ακίνδυνη απεικονιστική μέθοδος. Το υποκείμενο τοποθετείται μέσα στον μαγνητικό τομογράφο, όπου υπό την επίδραση ενός ισχυρού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου (συνήθως από

1.5T έως 3T), παίρνουμε την ανατομική εικόνα για το μέρος του σώματος που μας ενδιαφέρει. Η φυσική του φαινομένου έχει να κάνει με το γεγονός ότι υπό αυτές τις συνθήκες οι πυρήνες υδρογόνου του σώματος (που βρίσκονται σχεδόν σε όλες τις ενώσεις: νερό, λίπος και άλλες οργανικές ενώσεις) προσανατολίζονται παράλληλα ως προς της μαγνητικές γραμμές του πεδίου και εκτελούν μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor). Η συχνότητα αυτή είναι χαρακτηριστική για κάθε άτομο. Επομένως, για δεδομένο εξωτερικό πεδίο κάθε τύπος ατομικού πυρήνα εκτελεί μεταπτωτική κίνηση με ορισμένη συχνότητα (ιδιοσυχνότητα), και συνεπώς η μεταπτωτική αυτή κίνηση αποτελεί ένα μέσο διερεύνησης των διαφόρων τύπων πυρήνων που εμπεριέχονται στο σώμα του εξεταζόμενου. Κατά την διάρκεια της εξέτασης τα πηνία ραδιοσυχνότητας (RF) του μαγνητικού τομογράφου εκπέμπουν ραδιοκύματα με συχνότητα ίση με αυτή της περιστροφής των πυρήνων. Οι πυρήνες απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια και αλλάζει η κατάσταση περιστροφής τους. Μετά από την διέγερση με παλμούς RF, ενώ οι τροχιές μεταπίπτουν στην αρχική τους κατάσταση, εκπέμπουν ένα αδύνατο σήμα ραδιοσυχνότητας στην συχνότητα Larmor (με μικρές αποκλίσεις). Το αδύναμο εκπεμπόμενο σήμα RF το οποίο λαμβάνουμε είναι το σήμα μαγνητικού συντονισμού. Το σήμα αυτό φθίνει με την πάροδο του χρόνου και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (Free Induction Decay). Έπειτα, με την εφαρμογή μετασχηματισμού Fourier στο FID (σήμα στο πεδίο του χρόνου) λαμβάνουμε το σήμα στην τελική του μορφή, δηλαδή στο πεδίο των συχνοτήτων.

Όπως είπαμε, όλες οι εικόνες MR παράγονται με τη χρήση μιας αλληλουχίας παλμών ΡΦ οι οποίοι διαρκούν συγκεκριμένα και απολύτως καθορισμένα χρονικά διαστήματα, και καταγράφονται στον υπολογιστή. Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές αλληλουχίες παλμών, ωστόσο όλες τους περιλαμβάνουν χρονικά διαστήματα που ονομάζονται TR και TE, τα οποία ρυθμίζονται έτσι ώστε να πετύχουμε την επιθυμητή αντίθεση. Μια πολύ σημαντική παράμετρος είναι η πυκνότητα πρωτονίων, μιας και η τεχνική MRI κάνει χρήση των φυσικών ιδιοτήτων των ατόμων του υδρογόνου, το οποίο αποτελεί το 75–80% του ανθρώπινου σώματος. Ιδιαίτερο ρόλο παίζουν δύο χαρακτηριστικοί χρόνοι που ονομάζονται χρόνος χαλάρωσης σπιν-πλέγματος (T_1) και χρόνος χαλάρωσης σπιν-σπιν (T_2). Οι χρόνοι αυτοί δηλώνουν όσο χρόνο παίρνει στον ιστό να επανέλθει σε ισορροπία μετά την διέγερση του με τον παλμό RF. Οι ιστοί ενός ανθρώπινου οργανισμού μπορούν, για λόγους ευκολίας, να χωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες: ρευστά, ιστοί βασισμένοι στο νερό, και λίπος. Τα ρευστά διαχωρίζονται από τους ιστούς βασισμένους στο νερό επειδή περιέχουν πολύ λίγα κύτταρα και έχουν αρκετά διαφορετική εμφάνιση στα φάσματα. Τα ρευστά έχουν συνήθως μεγάλους χρόνους T_1 (λ.χ. 1500 – 2000ms), οι ιστοί βασισμένοι στο νερό έχουν κάποιους μέσους χρόνους (λ.χ. 400 – 1200ms), ενώ οι ιστοί βασισμένοι στο λίπος έχουν συνήθως τους μικρότερους (λ.χ. 100 – 150ms). Οι χρόνοι T_2 είναι πάντοτε μικρότεροι από τους T_1 για κάθε δεδομένο ιστό. Στις εικόνες στις οποίες η αντίθεση βασίζεται στους χρόνους T_2 , οι

ιστοί με τους μεγαλύτερους χρόνους T_2 δίνουν σήμα υψηλότερης έντασης, δημιουργώντας έτσι μια φωτεινότερη περιοχή. Αντίθετα, οι εικόνες οι οποίες βασίζονται στην T_1 αντίθεση οι φωτεινές περιοχές (υψηλό σήμα) προέρχονται από περιοχές με μικρότερους χρόνους T_1 . Στην πράξη, επειδή το μαγνητικό πεδίο που διαπερνάει το υποκείμενο δεν είναι ποτέ τελείως ομοιογενές (για διάφορους λόγους) υπάρχει μια επιτάχυνση του χρόνου χαλάρωσης T_2 με αποτέλεσμα να μετράμε χρόνους χαλάρωσης τους οποίους ονομάζουμε T_2^* [3].

1.2.3 Αιμοδυναμική απόκριση BOLD

Όπως είναι γνωστό, οι νευρώνες καταναλώνουν το οξυγόνο που μεταφέρουν οι αιμοσφαιρίνες των ερυθροκυττάρων από γειτονικά τριχοειδή αγγεία. Η τοπική αντίδραση σε αυτή την κατανάλωση οξυγόνου είναι μια αύξηση της ροής αίματος στις περιοχές αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας, που συμβαίνει με καθυστέρηση περίπου 1-5 δευτερολέπτων. Αυτή η αιμοδυναμική απόκριση γίνεται μέγιστη μετά τα 4-5 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια επιστρέφει στην φυσιολογική τιμή (συχνά ξεπερνώντας την ελαφρώς). Αυτή η απόκριση έχει ως συνέπεια τοπικές αλλαγές στις σχετικές συγκεντρώσεις οξυαιμοσφαιρίνης και δεοξυαιμοσφαιρίνης, και αλλαγή του όγκου του αίματος στην περιοχή μαζί με αυτή την αύξηση ροής. Η αιμοσφαιρίνη είναι διαμαγνητικό υλικό όταν είναι οξυγονωμένη, αυτό σημαίνει ότι δεν διαθέτει αδέσμευτα ηλεκτρόνια καθώς και πως η μαγνητική διπολική ροπή της είναι μηδέν. Αντίθετα, είναι παραμαγνητική όταν αποξυγονωθεί, που σημαίνει ότι διαθέτει αδέσμευτα ηλεκτρόνια και έχει σημαντική διπολική ροπή. Την παρατήρηση αυτή την έκανε το 1936 ο νομπελίστας χημικός Linus Pauling μαζί με τον φοιτητή του Charles Coryell κατά τη συστηματική τους μελέτη πάνω στη μοριακή δομή της αιμοσφαιρίνης. Το σημαντικό που πρέπει να συγγραφήσουμε λοιπόν είναι, ότι το σήμα μαγνητικού συντονισμού του αίματος αλλάζει (περίπου κατά 20%) ανάλογα με το επίπεδο οξυγόνωσης. Αυτά τα διαφορετικά σήματα μπορούν να ανιχνευθούν με χρήση κατάλληλης ακολουθίας παλμών Πυρηνικού Συντονισμού ως αυτό που ονομάζεται αντίθεση BOLD (εξαρτώμενη από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος) [4]. Υψηλότερο σήμα BOLD προκύπτει από τη μείωση της συγκέντρωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης εφόσον σ' αυτήν την περίπτωση η μαγνητική επιδεκτικότητα είναι πιο κοντά στη μαγνητική επιδεκτικότητα του ιστού. Συλλέγοντας δεδομένα σε ένα τομογράφο πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (MR) με παραμέτρους ευαίσθητες στην επιδεκτικότητα μπορούν να μετρηθούν αλλαγές στο σήμα BOLD. Αυτές οι αλλαγές εξαρτώνται τόσο από την αλλαγή στην εγκεφαλική ροή αίματος όσο και στην κατανάλωση οξυγόνου.

1.2.4 Σάρωση του εγκεφάλου με την τεχνική fMRI

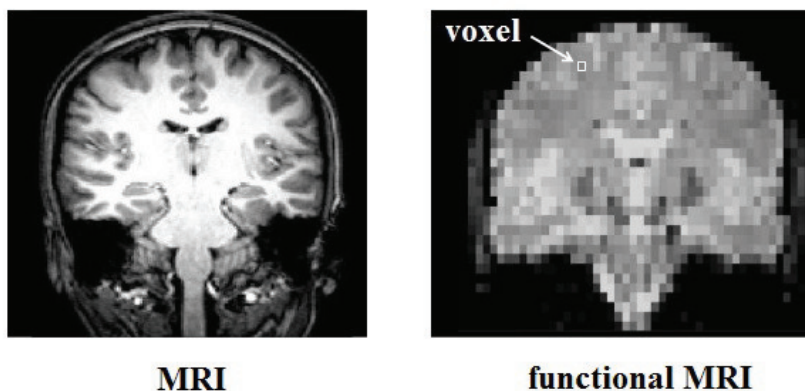
Η Επίπεδη Απεικόνιση Αντήχησης (EPI - T_2^* weighted gradient echo) είναι η μέθοδος που έχει επιλεγεί για την απεικόνιση BOLD. Σε αυτή γίνεται ένας συμβιβασ-

σμός ανάμεσα σε ταχύτητα και ευαισθησία. Στη διάρκεια ενός χτύπου (beep) λαμβάνουμε μια ολόκληρη εικόνα μιας τομής του εγκεφάλου. Η λήψη των εικόνων γίνεται συνεχόμενα καθώς το υποκείμενο εκτελεί διάφορες δραστηριότητες. Το χρονικό εύρος μιας εποχής (epoch) είναι τυπικά 30sec. Με την τεχνική σάρωσης fMRI EPI ουσιαστικά χαρτογραφούμε ολόκληρο τον εγκέφαλο, κατασκευάζοντας έτσι τρισδιάστατους (3Δ) χάρτες που αποτελούνται από δομικές μονάδες οι οποίες αποκαλούνται voxels. Κάθε voxel αναπαριστά τη δραστηριότητα μιας συγκεκριμένης περιοχής στο χώρο, ενώ το μέγεθός του είναι συνήθως 27mm^2 , δηλαδή αντιστοιχεί σε έναν κύβο ακμής 3mm. Η 3Δ χαρτογράφηση γίνεται από διαδοχικές 2Δ τομές οι οποίες, όπως είναι προφανές απέχουν μεταξύ τους απόσταση 3mm. Ένα τέτοιο παράδειγμα βλέπουμε στο Σχ.1.2. Οι εικόνες αυτές, όπως λαμβάνονται από το σαρωτή επιδέχονται (προ)επεξεργασίας για την ελάττωση του θορύβου και την αντιμετώπιση τυχόν γεωμετρικών παραμορφώσεων λόγω μετατοπίσεων του κρανίου. Η προεπεξεργασία των εικόνων περιλαμβάνει συνήθως τα εξής στάδια: Διόρθωση του χρόνου (εξάλειψη της χρονικής απόστασης που υπάρχει μεταξύ των διαδοχικών λήψεων μιας πλήρους σάρωσης), ευθυγράμμιση (διόρθωση τυχόν μικρών κινήσεων στο κρανίο), χωρική εξομάλυνση (ελαχιστοποίηση του θορύβου), χρονική εξομάλυνση (απομάκρυνση ανεπιθύμητων χρονικών συνιστωσών), και τέλος αντιστοίχιση-εγγραφή (αντιστοίχιση των λειτουργικών εικόνων και εγγραφή τους σε ένα ανατομικό πρότυπο αναφοράς). Ένα από τα πιο διαδεδομένα υπολογιστικά εργαλεία, το οποίο και εμείς χρησιμοποιήσαμε, για την υλοποίηση προ-επεξεργασίας εικόνων fMRI είναι το λεγόμενο SPM το οποίο μπορεί κάποιος να κατεβάσει δωρεάν από τη σελίδα [5].

1.3 Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα

Όπως είπαμε και στις προηγούμενες παραγράφους, η αυξημένη οξυγόνωση μιας περιοχής του εγκεφάλου υποκρύπτει μια νευρωνική λειτουργία. Η πληροφορία λοιπόν που παίρνουμε από την τεχνική fMRI είναι έμμεση και όχι άμεση ως προς την πραγματική λειτουργία των νευρώνων κατά την εκτέλεση μιας διαδικασίας. Και κυρίως έχουμε περισσότερη πληροφορία για το *που* εκτελείται κάποια νευρωνική διαδικασία, παρά για το *πως*. Για το λόγο αυτό πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στην ανάλυση των αποτελεσμάτων μας, μιας και ενδέχεται παρατηρούμενες αλλαγές στην αιμοδυναμική δραστηριότητα να προέρχονται από μη-νευρωνικές αλλαγές στο σώμα. Επίσης προσοχή θέλει το γεγονός ότι διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να έχουν, και συνήθως έχουν, διαφορετική αιμοδυναμική δραστηριότητα. Τέλος, ένα από τα βασικά του μειονεκτήματα είναι ότι δεν έχει πολύ καλή χρονική ανάλυση.

Από την άλλη πλευρά, η τεχνική fMRI έχει το σημαντικό πλεονέκτημα ότι είναι μη-επεμβατική μέθοδος, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να γίνονται πειράματα χωρίς κίνδυνο ακτινοβολίας, και για μεγάλα χρονικά διαστήματα, ενώ ταυτόχρονα, έχει πολύ καλή χωρική ανάλυση σε σχέση με άλλες μεθόδους καταγραφής όπως για παράδειγ-



Σχήμα 1.2: Αριστερά βλέπουμε μια εικόνα MRI για μια εγκάρσια τομή του εγκεφάλου. Δεξιά είναι μια αντίστοιχη εικόνα η οποία έχει αποκτηθεί με την τεχνική fMRI EPI όπου διακρίνονται εμφανώς τα αντίστοιχα voxels [6].

μα το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Ένα άλλο στοιχείο που μας ενδιαφέρει είναι ότι οι περισσότεροι τομογράφοι fMRI επιτρέπουν στους εξεταζόμενους τόσο να δέχονται εξωτερικά ερεθίσματα (οπτικά, ακοής, αφής κλπ), όσο και να επιδίδονται σε ελεγχόμενες ενέργειες, όπως πχ το χτύπημα των δακτύλων, το πάτημα ενός κουμπιού, τη χρήση χειριστηρίου κ.α. Μπορούμε συνεπώς να μελετήσουμε την εγκεφαλική λειτουργία ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων συνθηκών σχέψης και ενέργειας. Στο παράδειγμα που εμείς μελετήσαμε στην παρούσα εργασία, μας ενδιαφέρει η ενεργοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών που σχετίζονται με την προσήλωση κατά τη διάρκεια ορατής κίνησης, όπως θα δούμε παρακάτω.

1.4 Το αντικείμενο της εργασίας

Εμείς επιχειρήσαμε μια συνδυαστική μελέτη της ενεργούς συνδεσιμότητας τριών περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την εκτέλεση του πειράματος προσήλωση κατά τη διάρκεια ορατής κίνησης, φτιάχνοντας ουσιαστικά ένα νευρωνικό δίκτυο που προσομοιώνει αυτή τη λειτουργία. Η μελέτη αυτή βασίζεται στη στατιστική ανάλυση των σημάτων fMRI όπως θα περιγράψουμε στα αμέσως επόμενα κεφάλαια. Η ανάλυσή μας βασίστηκε σε δύο πολύ διαδεδομένες τεχνικές, την ανάλυση δυναμικής αιτιότητας (DCM) [7] και την αιτιότητα Granger [8] οι οποίες δρουν συμπληρωματικά η μία ως προς την άλλη, μιας και η κάθε μία έχει τα πλεονεκτήματά της αλλά και τα μειονεκτήματά της. Αυτό που πρέπει να έχουμε στο μυαλό μας είναι ότι η προσπάθεια

μας αυτή να μοντελοποιήσουμε την νευρωνική λειτουργία μπορεί να έχει τις ατέλειες που ήδη αναφέραμε ή να είναι μια απλούστευση της πραγματικότητας, ωστόσο παρέχει χρήσιμα συμπεράσματα και σίγουρα φωτίζει αρκετά τον πραγματικό μηχανισμό που κρύβεται πίσω από τις παρατηρούμενες αιμοδυναμικές μεταβολές.

Κεφάλαιο 2

Στατιστική ανάλυση δεδομένων fMRI

Ως γνωστόν, η πειραματική έρευνα στηρίζεται τόσο στο σχεδιασμό της πειραματικής διαδικασίας, όσο και στη διατύπωση υποθέσεων. Ο σωστός σχεδιασμός ενός πειράματος βοηθάει στην συλλογή δεδομένων τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε γενικεύσιμα συμπεράσματα μέσω των εργαλείων της στατιστικής. Τα συμπεράσματα αυτά επαληθεύουν ή απορρίπτουν τις αρχικές υποθέσεις. Μια αντίστοιχη διαδικασία ακολουθείται και στην ανάλυση των δεδομένων fMRI. Αρχικά σχεδιάζεται μια πειραματική διαδικασία με συγκεκριμένες εισόδους (ενεργοποιήσεις) και με τη χρήση των απεικονιστικών τεχνικών μετράμε τις αποκρίσεις των περιοχών του εγκεφάλου στο χρόνο. Προκειμένου να ξεχωρίσουμε ποιες περιοχές του εγκεφάλου ενεργοποιούνται από ποιο ερέθισμα, χρησιμοποιούμε τα στατιστικά εργαλεία που θα περιγράψουμε σε αυτό το κεφάλαιο. Στόχος μας είναι να εξάγουμε τους λεγόμενους Στατιστικούς Παραμετρικούς Χάρτες (SPM) του εγκεφάλου, οι οποίοι είναι ουσιαστικά 3D χάρτες του εγκεφάλου στους οποίους ξεχωρίζουν οι ενεργές από τις μη-ενεργές περιοχές, με βάση κάποιο κατώφλι ενεργοποίησης που έχουμε θέσει.

2.1 Ανάλυση παλινδρόμησης

Ξεκινάμε από την πιο απλή μέθοδο για τη μελέτη τυχόν σχέσης εξάρτησης μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών η οποία ονομάζεται ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis). Σκοπός αυτής της ανάλυσης είναι τελικά η διερεύνηση του αν είναι δυνατή η πρόβλεψη μιας από αυτές τις μεταβλητές μέσω των άλλων [9, 10]. Οι μεταβλητές αυτές θα πρέπει να είναι ποσοτικές, δηλαδή να εκφράζονται είτε σε κλίμακα διαστημάτων είτε σε αναλογική κλίμακα. Κάθε μεταβλητή έχει έναν αριθμό τιμών ή παρατηρήσεων ή περιπτώσεων. Η μεταβλητή που θέλουμε να εκτιμήσουμε ή να προβλέψουμε λέγεται εξαρτημένη ή αποκριτική (responsive) ή πραγματική ή παρατηρηθείσα (observed) ή μεταβλητή εξόδου (output variable) και οι μεταβλητές που θεωρούνται δεδομένες λέγονται ανεξάρτητες ή προβλέπουσες (predictors) ή παλινδρομούσες (regressors) ή μεταβλητές εισόδου.

Η σχέση που συνδέει την εξαρτημένη μεταβλητή με τις ανεξάρτητες είναι στατι-

στική και όχι συναρτησιακή. Στη στατιστική σχέση, για κάθε τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής υπολογίζεται μια θεωρητική τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής, ενώ η πραγματική τιμή της βρίσκεται μέσα σε ένα εύρος τιμών, το οποίο περιέχει τη θεωρητική τιμή. Στη συναρτησιακή σχέση, δηλαδή σε μια εξίσωση, κάθε τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής δίνει πάντα την ίδια τιμή στην εξαρτημένη μεταβλητή (μορφή $Y = f(X)$, όπου Y και X η εξαρτημένη και η ανεξάρτητη μεταβλητή αντίστοιχα). Ωστόσο, για ευκολία χρησιμοποιούμε τον όρο *εξισώσεις παλινδρόμησης*, παρόλο που δεν πρόκειται για εξίσωση αλλά για στατιστικό μοντέλο.

2.1.1 Μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων

Αν παραστήσουμε τα ζεύγη (X_i, Y_i) των παρατηρήσεων 2 μεταβλητών σε ένα σύστημα ορθογώνιων αξόνων, παρατηρούμε ότι προκύπτει μια διασπορά των σημείων που αντιστοιχούν στις μεταβλητές που εξετάζουμε. Η παράσταση αυτή των σημείων καλείται διάγραμμα διασποράς και μπορεί να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες για τη σχέση εξάρτησης που ενδεχομένως υπάρχει μεταξύ των μεταβλητών τις οποίες εξετάζουμε. Η απλούστερη περίπτωση παλινδρόμησης είναι η απλή γραμμική παλινδρόμηση (simple linear regression), κατά την οποία υπάρχει μόνο μια ανεξάρτητη μεταβλητή X και η εξαρτημένη μεταβλητή Y , η οποία μπορεί να προσεγγιστεί ικανοποιητικά από μία γραμμική συνάρτηση του X (παλινδρόμηση του Y πάνω στο X). Στο Σχ. 2.1 δίνεται ένα διάγραμμα διασποράς 5 σημείων και έχει χαραχτεί μια γραμμή (στην περίπτωσή μας ευθεία) που φαίνεται πως περνάει από το μέσο του νέφους των σημείων αυτών. Η ευθεία αυτή έχει τη μορφή

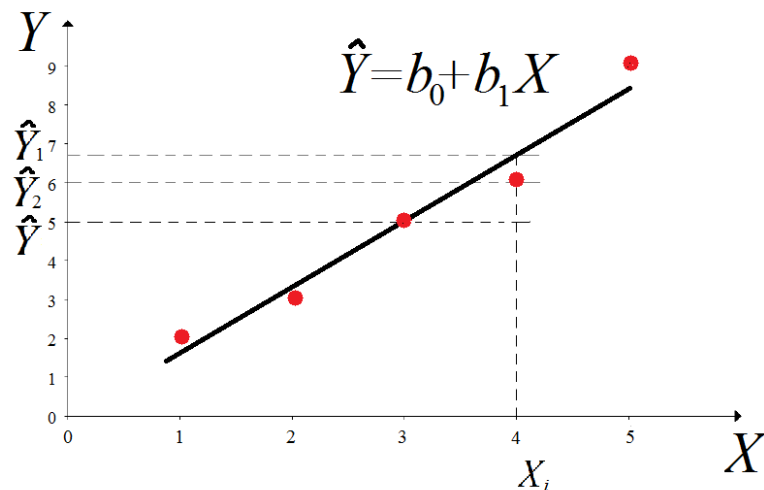
$$\hat{Y} = b_0 + b_1 X \quad (2.1)$$

όπου \hat{Y} είναι η εκτιμώμενη (estimated) ή προβλεφθείσα (predicted) ή προσαρμοσθείσα (fitted) ή θεωρητική ή αναμενόμενη τιμή του Y για δοσμένη τιμή της X . Η κάθε τιμή Y_i δίνεται από τη σχέση

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + e \quad (2.2)$$

όπου β_0 και β_1 είναι οι πραγματικοί συντελεστές παλινδρόμησης (regression coefficients) και e το σφάλμα ή υπόλοιπο, δηλαδή η διαφορά $|Y - \hat{Y}|$. Τα b_0 και b_1 στην ευθεία παλινδρόμησης είναι οι εκτιμητές των συντελεστών παλινδρόμησης β_0 και β_1 .

Αν η γραμμή παλινδρόμησης που φαίνεται πως περνάει από το μέσο του νέφους των τιμών ενός διαγράμματος διασποράς δεν είναι ευθεία, τότε θα πρέπει να εκτιμήσουμε μια γραμμή μη-γραμμικής παλινδρόμησης.



Σχήμα 2.1: Η ευθεία απλής γραμμικής παλινδρόμησης (μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων).

2.1.2 Βασικές υποθέσεις

Για να εφαρμόσουμε την ανάλυση παλινδρόμησης και να είναι στατιστικά έγκυρα τα αποτελέσματα που θα προκύψουν, θα πρέπει να ισχύουν ορισμένες υποθέσεις, τόσο για τα δεδομένα του δείγματος που θα χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση παλινδρόμησης, όσο και για τον πληθυσμό από τον οποίο πάρθηκε το δείγμα. Οι υποθέσεις αυτές είναι:

- Να ξέρουμε ότι η πραγματική εξίσωση το πληθυσμού, που συνδέει την εξαρτημένη μεταβλητή Y με την (τις) ανεξάρτητη (-τες) X είναι της μορφής που θέλουμε να προσαρμόσουμε.
- Οι τιμές της (των) X μεταβλητής (-ών) να είναι γνωστές σταθερές, όχι τυχαίες.
- Οι τιμές της Y να είναι τυχαίες (random).
- Οι τιμές της Y να είναι ασυσχέτιστες. (uncorrelated).
- Η διασπορά ή μεταβλητότητα ή διακύμανση (variance) της Y να είναι ομοιογενής, δηλαδή σταθερή, σε όλο το εύρος των τιμών της (των) X μεταβλητών.
- Αν, εκτός από την εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης, θέλουμε να εκτιμήσουμε διαστήματα εμπιστοσύνης ή να κάνουμε ελέγχους στατιστικών υποθέσεων (null hypotheses tests) με το t ή F κριτήριο, τότε οι τιμές της Y πρέπει επιπλέον να ακολουθούν την κανονική κατανομή και να είναι και ανεξάρτητες.

Όταν ικανοποιούνται οι 4 πρώτες υποθέσεις, τότε η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων δίνει τις άριστες ή τις πιο αποτελεσματικές (δηλαδή με τη μικρότερη διασπορά) και αμερόληπτες εκτιμήσεις των συντελεστών παλινδρόμησης β_i . Ένας εκτιμητής $\hat{\theta}$ λέγεται αμερόληπτος εκτιμητής μιας παραμέτρου θ , όταν η προσδοκώμενη τιμή του

είναι ίση με το θ . Με άλλα λόγια, αν πάρουμε όλα τα δυνατά δείγματα από έναν πληθυσμό (ή πολλά δείγματα) και υπολογίσουμε για το καθένα από αυτά το $\hat{\theta}$, τότε ο αριθμητικός μέσος όλων των $\hat{\theta}$ θα είναι ίσος με το θ (ή θα πλησιάζει το θ). Παρόλο που οι βασικές υποθέσεις ποτέ δεν πληρούνται με την αυστηρή στατιστική έννοια, τα αποτελέσματα που παίρνουμε με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων θα είναι έγκυρα, όταν οι υποθέσεις ικανοποιούνται κατά προσέγγιση και το μέγεθος του δείγματος είναι μεγάλο. Αν δε συμβαίνουν αυτά, τότε ίσως θα πρέπει να επανεξετάσουμε το μοντέλο παλινδρόμησης, να το απορρίψουμε ή να εφαρμόσουμε κάποια άλλη μέθοδο παλινδρόμησης, εκτός των συνηθισμένων ελαχίστων τετραγώνων. Η απευθείας εξέταση της εξαρτημένης μεταβλητής Y δεν είναι και τόσο χρήσιμη στην παλινδρόμηση, επειδή οι παρατηρήσεις παίρνουν τιμές που είναι συνάρτηση του επιπέδου μέτρησης της (των) ανεξάρτητης (-ών) μεταβλητής (-ών). Έτσι, η εξέτασή της γίνεται έμμεσα με την εξέταση των υπολοίπων (e). Μπορούμε, λοιπόν, να εκφράσουμε την 3η, 4η, 5η, και 6η υπόθεση ως εξής:

- Τα σφάλματα (υπόλοιπα) πρέπει να είναι τυχαία.
- Τα σφάλματα πρέπει να είναι ασυσχέτιστα.
- Η διακύμανση των υπολοίπων πρέπει να είναι ομοιογενής (σταθερή) σε όλο το εύρος των πραγματικών τιμών Y .
- Τα υπόλοιπα πρέπει να είναι ανεξάρτητα.

2.1.3 Προσαρμογή ευθείας γραμμής με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων ελαχιστοποιεί το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων, δηλαδή στην πιο απλή περίπτωση παλινδρόμησης, στην απλή γραμμική παλινδρόμηση, όπου η πραγματική ευθεία είναι η $Y = \beta_0 + \beta_1 X + e$ και η εκτιμηθείσα ευθεία η $\hat{Y} = b_0 + b_1 X$, οι εκτιμητές b_0 και b_1 υπολογίζονται ως εξής: Υπολογίζουμε το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων, για όλα τα πειραματικά σημεία n :

$$e = |Y - \hat{Y}| = |Y - (b_0 + b_1 X)| = |Y - b_0 - b_1 X| \Rightarrow \quad (2.3)$$

$$\sum_n e^2 = \sum_n (Y - b_0 - b_1 X)^2 \quad (2.4)$$

Βρίσκουμε τις μερικές παραγώγους του $\sum_n e^2$ ως προς b_0

$$\frac{\partial \sum_n e^2}{\partial b_0} = -2 \sum_n (Y - b_0 - b_1 X) \quad (2.5)$$

και ως προς b_1

$$\frac{\partial \sum_n e^2}{\partial b_1} = -2X \sum_n (Y - b_0 - b_1 X) \quad (2.6)$$

Μηδενίζοντας τις μερικές παραγώγους και λύνοντας το 2×2 σύστημα που προκύπτει, καταλήγουμε στις σχέσεις:

$$b_0 = \frac{[Y][X^2] - [X][XY]}{n[X^2] - [X]^2} \quad (2.7)$$

και

$$b_1 = \frac{n[XY] - [X][Y]}{n[X^2] - [X]^2} \quad (2.8)$$

όπου

$$[X] = \sum_n X \quad [Y] = \sum_n Y \quad [XY] = \sum_n XY \quad (2.9)$$

2.1.4 Διαστήματα εμπιστοσύνης

Για την εκτίμηση των διαστημάτων εμπιστοσύνης για τους συντελεστές παλινδρόμησης β_i μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι γενικές στατιστικές σχέσεις που ισχύουν για την εκτίμηση παραμέτρων του πληθυσμού. Έτσι, κάθε συντελεστής παλινδρόμησης παίρνει τιμές μέσα σε ένα κλειστό διάστημα που υπολογίζεται από τη σχέση:

$$b_i - t\left(\frac{\alpha}{2}, n - 2\right) s_{b_i} \leq \beta_i \leq b_i + t\left(\frac{\alpha}{2}, n - 2\right) s_{b_i} \quad (2.10)$$

όπου b_i ο εκτιμητής του συντελεστή παλινδρόμησης β_i , s_{b_i} το τυπικό σφάλμα εκτίμησης του συντελεστή β_i , $t\left(\frac{\alpha}{2}, n - 2\right)$ η τιμή της t (Student) κατανομής, για πιθανότητα ή επίπεδο σημαντικότητας $\frac{\alpha}{2}$ και $(n - p)$ βαθμούς ελευθερίας, p ο αριθμός συντελεστών παλινδρόμησης, και n το μέγεθος δείγματος (αριθμός παρατηρήσεων).

Αν το διάστημα εμπιστοσύνης περιέχει την τιμή μηδέν, τότε ο συντελεστής παλινδρόμησης β_i δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το μηδέν (για πιθανότητα α). Συνεπώς, θα πρέπει να επανεξετάσουμε (ή να απορρίψουμε) το αντίστοιχο μοντέλο παλινδρόμησης. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημάνουμε πως, ενώ για την γραμμική παλινδρόμηση είναι ξεκάθαροι οι διάφοροι στατιστικοί έλεγχοι, στη μη γραμμική παλινδρόμηση τα πράγματα είναι συγκεχυμένα. Στη γραμμική παλινδρόμηση, όταν τα σφάλματα είναι τυχαία, έχουν ομοιογενή διασπορά και κατανέμονται κανονικά, οι εκτιμητές που παίρνονται με τη μέθοδο των ελάχιστων τετραγώνων έχουν ελάχιστη διασπορά και είναι αμερόληπτοι.

2.1.5 Έλεγχοι υποθέσεων

Παρακάτω περιγράφονται οι έλεγχοι υποθέσεων που μπορούν να γίνουν για τους συντελεστές παλινδρόμησης, με το F και το t κριτήριο. Και εδώ επισημαίνουμε πως, για τη μη γραμμική παλινδρόμηση, οι έλεγχοι αυτοί είναι προσεγγιστικοί.

2.1.6 F-έλεγχος και ανάλυση διακύμανσης

Για να ελεγχθεί αν ένα μοντέλο παλινδρόμησης είναι σημαντικό (significant), δηλαδή αν έστω και ένας συντελεστής παλινδρόμησης (εκτός του σταθερού όρου, αν υπάρχει) διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το μηδέν, υπολογίζουμε την ποσότητα F ως εξής:

$$F = \frac{\frac{\sum(\hat{Y}_i - \bar{Y})^2}{p-1}}{\frac{\sum(Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n-p}} \quad (2.11)$$

όπου Y η πραγματική τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής \hat{Y} η εκτιμηθείσα τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής, \bar{Y} ο μέσος όρος της εξαρτημένης μεταβλητής, n το μέγεθος του δείγματος, p ο αριθμός των συντελεστών παλινδρόμησης (αν πρόκειται για γραμμική παλινδρόμηση με σταθερό όρο $p = k + 1$).

Η μηδενική υπόθεση (null hypothesis) είναι

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots \beta_k = 0 \quad (2.12)$$

και η εναλλακτική της

$$H_1 : \beta_i \neq 0 \quad (2.13)$$

για τουλάχιστον ένα i . Αν $F \leq F(a, p, n - p)$ δεχόμαστε την H_0 , ενώ αν $F > F(a, p, n - p)$ δεχόμαστε την H_1 . Πολλά στατιστικά πακέτα, αντί να δίνουν την τιμή $F(a, p, n - p)$, υπολογίζουν τη σημαντικότητα (significance) του F , δηλαδή την πιθανότητα η κατανομή $F(a, p, n - p)$ να έχει τιμή μεγαλύτερη από το F που υπολογίστηκε. Σε αυτή την περίπτωση, αν (σημαντικότητα του F) $\leq a$ δεχόμαστε την H_1 , ενώ αν (σημαντικότητα του F) $< a$ δεχόμαστε την H_0 .

2.1.7 t-έλεγχος

Για να ελεγχθεί η σημαντικότητα οποιουδήποτε συντελεστή παλινδρόμησης β_i υπολογίζουμε την ποσότητα t ως εξής

$$t = \frac{\beta_i}{s_{\beta_i}} \quad (2.14)$$

Η μηδενική υπόθεση είναι

$$H_0 : \beta_i = 0 \quad (2.15)$$

και η εναλλακτική της

$$H_1 : \beta_i \neq 0 \quad (2.16)$$

Αν $|t| \leq t(a/2, n - p)$ δεχόμαστε την H_0 , ενώ αν $|t| > t(a/2, n - p)$ δεχόμαστε την H_1 .

2.2 Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο

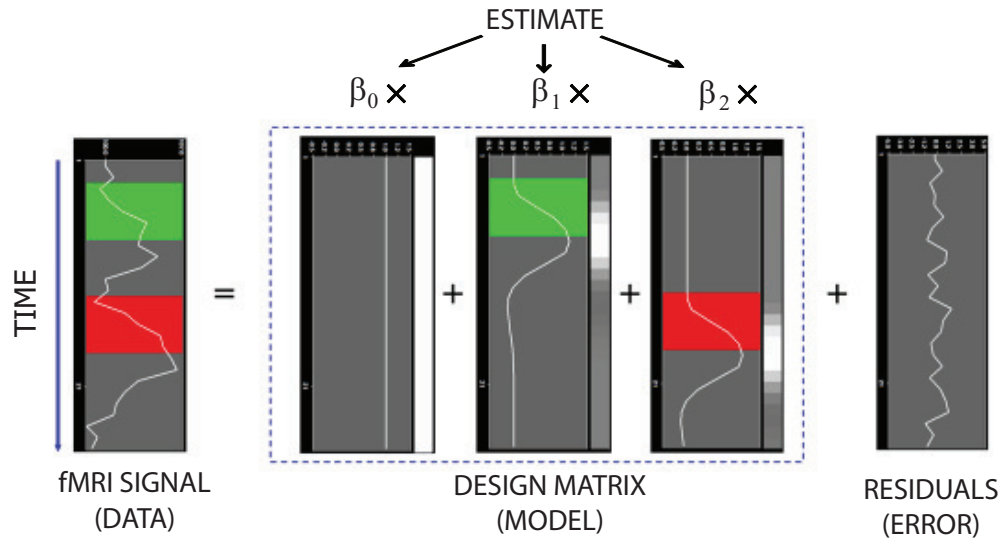
Η t -σύγκριση που περιγράψαμε για την εκτίμηση της διαφοράς δύο μέσων τιμών αποτελεί μια ειδική περίπτωση της ανάλυσης μιας ποιοτικής ανεξάρτητης μεταβλητής. Μια ποιοτική μεταβλητή ορίζεται από διακριτό φάσμα τιμών, όπως π.χ. ερέθισμα ενεργό και ερέθισμα μη-ενεργό. Αν ο σχεδιασμός ενός πειράματος περιλαμβάνει περισσότερες των δύο καταστάσεων ανά μεταβλητή, τότε μπορεί να εφαρμοστεί η λεγόμενη Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA), την οποία μπορεί να φανταστεί κανείς και σαν μια γενίκευση της t -σύγκρισης. Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (ΓΓΜ) από μαθηματικής άποψης είναι πανομοιότυπο με την ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης αλλά όμως η καταλληλότητά του εντοπίζεται περισσότερο στις πολλαπλές μεταβλητές, ποιοτικές και ποσοτικές. Το ΓΓΜ είναι κατάλληλο για την υλοποίηση οποιουδήποτε παραμετρικού στατιστικού τεστ με μία εξαρτημένη μεταβλητή, συμπεριλαμβανομένης κάθε παραγοντικής ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA), καθώς επίσης και προβλήματα που περιλαμβάνουν μίγμα ποιοτικών και ποσοτικών μεταβλητών (ανάλυση συνδιακύμανσης: ANCOVA). Εξαιτίας αυτής της ευελιξίας στην ενσωμάτωση πολλαπλών ποιοτικών και ποσοτικών ανεξάρτητων μεταβλητών, το ΓΓΜ έχει επικρατήσει ως το βασικό εργαλείο στην ανάλυση δεδομένων fMRI, ύστερα από την εισαγωγή του στην νευρο-απεικονιστική κοινότητα από τους Friston και συνεργάτες το 1994 και 1995 [11, 12, 13, 14]. Θα περιγράψουμε λοιπόν συνοπτικά το μαθηματικό υπόβαθρο του ΓΓΜ που χρειάζεται για τις αναλύσεις δεδομένων fMRI. Σημειώνουμε σε αυτό το σημείο ότι στην fMRI βιβλιογραφία ο όρος *Γενικό Γραμμικό Μοντέλο* αναφέρεται στην μονοπαραγοντική μορφή του, όπου ο όρος αυτός αναφέρεται όχι στον αριθμό των ανεξάρτητων, αλλά σε αυτόν των εξαρτημένων μεταβλητών. Πραγματοποιείται λοιπόν ξεχωριστή στατιστική ανάλυση για κάθε χρονοσειρά στοιχείου όγκου (voxel).

Από τη σκοπιά της ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης, το ΓΓΜ στοχεύει στο να εξηγήσει ή να προβλέψει τη συμπεριφορά μιας εξαρτημένης μεταβλητής αντιμετωπίζοντάς την σαν ένα γραμμικό συνδυασμό (σταθμισμένο άθροισμα) κάποιων συναρτήσεων αναφοράς. Η εξαρτημένη μεταβλητή αντιστοιχεί στη χρονική εξέλιξη των μετρούμενων fMRI σημάτων από ένα voxel, ενώ οι συναρτήσεις αναφοράς αντιστοιχούν σε αναμενόμενες (ιδανικές) χρονοσειρές fMRI ως αποκρίσεις σε διαφορετικές συνθήκες

του πειράματος. Οι συναρτήσεις αναφοράς καλούνται αλλιώς και εκτιμητές, ή παλινδομητές (regressors) ή συναρτήσεις βάσης. Ένα σύνολο από επιλεγμένους εκτιμητές σχηματίζει τον πίνακα σχεδίασης, ο οποίος ονομάζεται συνήθως και μοντέλο. Οι μεταβλητές εισόδου προκύπτουν από τη συνέλιξη βηματικών συναρτήσεων (box-car χρονοσειρών: έχουν τη τιμή 1 για το ερέθισμα ενεργό και την τιμή 0 για το ερέθισμα μη-ενεργό) και μιας τυπικής συνάρτησης αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF) [15]. Κάθε μεταβλητή εισόδου X λαμβάνει έναν συντελεστή βάρους b ο οποίος ποσοτικοποιεί την πιθανή συνεισφορά της στην πρόγνωση της χρονοσειράς Y ενός voxel. Η χρονοσειρά y του voxel μοντελοποιείται σαν το άθροισμα των καθορισμένων συναρτήσεων εισόδου, κάθε μια πολλαπλασιασμένη με το αντίστοιχο βάρος b . Από τη στιγμή όμως που αυτός ο γραμμικός συνδυασμός δεν θα αναπαράγει επακριβώς τα δεδομένα μας, λόγω των διακυμάνσεων του θορύβου, προσθέτουμε και μια τιμή σφάλματος e σύστημα των εξισώσεών μας το οποίο έχει n πειραματικά σημεία και m συναρτήσεις εισόδου

$$\begin{aligned}
 Y_1 &= b_0 + b_1 X_{11} + \dots + b_m X_{1m} + e_1 \\
 Y_2 &= b_0 + b_1 X_{21} + \dots + b_m X_{2m} + e_2 \\
 Y_3 &= b_0 + b_1 X_{31} + \dots + b_m X_{3m} + e_3 \\
 &\dots \\
 Y_n &= b_0 + b_1 X_{n1} + \dots + b_m X_{nm} + e_n
 \end{aligned} \tag{2.17}$$

όπου η ακολουθία Y όπως είπαμε αντιστοιχεί στη μετρούμενη χρονοσειρά από ένα voxel. Ο χρόνος τρέχει από το 1 προς το n . Η χρονική ακολουθία αυτή συνεπώς εξηγείται από το δεξί μέλος των εξισώσεων. Εδώ πρέπει να σημειώσουμε ότι η πρώτη μεταβλητή εισόδου (X_0) έχει τη σταθερή τιμή 1 γι'αυτό και δεν εμφανίζεται στις εξισώσεις. Ουσιαστικά η τιμή b_0 αντιπροσωπεύει το σήμα του υποβάθρου το οποίο είναι σταθερό και παρόλο που δεν μας δίνει κάποια χρήσιμη πληροφορία, είναι αναγκαίο να το συνυπολογίσουμε και αυτό στο μοντέλο μας. Οι υπόλοιπες συναρτήσεις εισόδου στο δεξί μέλος μοντελοποιούν τις *αναμενόμενες τιμές* για κάθε κατάσταση (condition). Για πολυ-παραμετρικά μοντέλα, οι συναρτήσεις βάσης θα πρέπει να οριστούν έτσι ώστε να κωδικοποιούν τα επίπεδα της κάθε κατάστασης προκειμένου να εκτιμήσουν τα κεντρικά φαινόμενα όσο και τις αλληλεπιδράσεις. Το βάρος b κάθε εκτιμητήρας ποσοτικοποιεί τη συνεισφορά της χρονοσειράς της στην *επεξήγηση* της χρονοσειράς του voxel. Παρόλο που η ακριβής ερμηνεία των τιμών b εξαρτάται από τις λεπτομέρειες του πίνακα σχεδίασης, μια μεγάλη θετική (αρνητική) τιμή υποδηλώνει ότι το voxel υπόκειται σε ισχυρή ενεργοποίηση (αδρανοποίηση) κατά τη διάρκεια της εν λόγω πειραματικής κατάστασης. Το σύνολο των τιμών b χαρακτηρίζει την *προτίμηση* του συγκεκριμένου voxel για μια ή περισσότερες πειραματικές καταστάσεις. Η τελευταία στήλη του συστήματος εξισώσεων περιλαμβάνει τις τιμές σφάλματος, οι οποίες αποκαλούνται συνήθως και υπόλοιπα, και μοντελοποιεί το σφάλμα ή το θόρυβο.



Σχήμα 2.2: Γραφική αναπαράσταση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου. Στο αριστερό σκέλος βλέπουμε την χρονοσειρά σήματος fMRI, ενώ στο δεξί σκέλος βλέπουμε τον πίνακα σχεδίασης επί τα αντίστοιχα βάρη β , όπου για να εξισωθεί με το πρώτο σκέλος πρέπει να θεωρήσουμε και έναν όρο σφάλματος (ή υπολοίπου) [16].

Το σύστημα εξισώσεων του ΓΓΜ μπορεί να εκφραστεί κομψά με τη χρήση πινάκων. Για το λόγο αυτό αναπαριστούμε τη χρονοσειρά του *voxel*, τις τιμές b και τα σφάλματα σαν διανύσματα, ενώ το υπόλοιπο σετ των συναρτήσεων βάσης σαν πίνακα

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ \dots \\ Y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & X_{11} & \dots & X_{1m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & X_{n1} & \dots & X_{nm} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_0 \\ \dots \\ b_m \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_1 \\ \dots \\ e_n \end{bmatrix} \quad (2.18)$$

Σε κλειστή μορφή η παραπάνω εξίσωση μπορεί να γραφεί

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{e} \quad (2.19)$$

Σε αυτή τη μορφή ο πίνακας \mathbf{X} είναι ο πίνακας σχεδίασης ο οποίος περιέχει τις συναρτήσεις βάσης στις στήλες του. Το Σχ. 2.2 δείχνει μια γραφική αναπαράσταση του ΓΓΜ. Οι χρονοσειρές του σήματος, οι συναρτήσεις βάσης και τα σφάλματα, είναι τοποθετημένα σε μορφή στήλης με τον χρόνο να τρέχει από πάνω προς τα κάτω όπως και στις αντίστοιχες εξισώσεις.

Με δεδομένες τις τιμές \mathbf{Y} και τον πίνακα σχεδίασης \mathbf{X} , θα πρέπει να βρούμε το καλύτερο δυνατό σετ τιμών \mathbf{b} έτσι ώστε το ΓΓΜ να ερμηνεύει τις πειραματικές μετρήσεις όσο το δυνατόν ακριβέστερα. Οι προβλεπόμενες από το μοντέλο χρονοσειρές $\hat{\mathbf{Y}}$ προκύπτουν από τη σχέση

$$\hat{\mathbf{Y}} = \mathbf{X}\mathbf{b} \quad (2.20)$$

Μια καλή προσαρμογή (fit) θα σήμαινε ότι τα \mathbf{b} έχουν επιλεγεί έτσι ώστε οι τιμές $\hat{\mathbf{Y}}$ να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις πραγματικές τιμές \mathbf{Y} . Με άλλα λόγια, το σφάλμα \mathbf{e} να ελαχιστοποιείται

$$\mathbf{e} = \mathbf{Y} - \mathbf{Xb} = \mathbf{Y} - \hat{\mathbf{Y}} \quad (2.21)$$

Από τη στιγμή όμως που το σφάλμα \mathbf{e} παίρνει τόσο θετικές όσο και αρνητικές τιμές, αλλά και για άλλους λόγους, είναι προτιμότερο να αναζητήσουμε την ελαχιστοποίηση του τετραγώνου $\mathbf{e}^T\mathbf{e}$, ή πιο σωστά, αθροίσματος των τετραγώνων από τη στιγμή που ο πίνακας έχει τη μορφή $\mathbf{e}^T\mathbf{e} = \sum e_i e_i$. Θα είναι λοιπόν

$$\mathbf{e}^T\mathbf{e} = (\mathbf{y} - \mathbf{Xb})^T(\mathbf{Y} - \mathbf{Xb}) \rightarrow \min \quad (2.22)$$

Οι \mathbf{b} που ελαχιστοποιούν το τετραγωνικό άθροισμα μπορούν συνεπώς να εξαχθούν από τη σχέση

$$\mathbf{b} = (\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}^T\mathbf{Y} \quad (2.23)$$

Ο πίνακας μέσα στις αγκύλες $\mathbf{X}^T\mathbf{X}$ λέγεται και πίνακας διακύμανσης-συνδιακύμανσης, ενώ ο αντίστροφός του $(\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}$ παίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στον υπολογισμό των \mathbf{b} αλλά και στις συγκρίσεις σημαντικότητας, όπως θα δούμε παρακάτω. Το υπόλοιπο κομμάτι $\mathbf{X}^T\mathbf{Y}$ είναι ένα διάνυσμα του οποίου το κάθε στοιχείο είναι ένα βαθμωτό μέγεθος (συνδιακύμανση) μιας συνάρτησης βάσης με την μετρούμενη χρονοσειρά του voxel.

Μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων είναι το ότι η διακύμανση της μετρούμενης χρονοσειράς μπορεί να αποσυντεθεί στο άθροισμα δύο όρων: της διακύμανσης των εκτιμώμενων τιμών και της διακύμανσης των υπολοίπων

$$Var(\mathbf{Y}) = Var(\hat{\mathbf{Y}}) + Var(\mathbf{e}) \quad (2.24)$$

Από τη στιγμή που η διακύμανση μιας χρονοσειράς ενός voxel είναι δεδομένη, η ελαχιστοποίηση της διακύμανσης του σφάλματος με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων αντιστοιχεί στην μεγιστοποίηση της διακύμανσης των τιμών που ερμηνεύονται από το μοντέλο. Το τετράγωνο του παράγοντα πολλαπλής συσχέτισης R παρέχει ένα μέτρο του ποσοστού διακύμανσης των δεδομένων το οποίο το μοντέλο μπορεί να ερμηνεύσει

$$R^2 = \frac{Var(\hat{\mathbf{Y}})}{Var(\mathbf{Y})} = \frac{Var(\hat{\mathbf{Y}})}{Var(\hat{\mathbf{Y}}) + Var(\mathbf{e})} \quad (2.25)$$

Οι τιμές του συντελεστή R κυμαίνονται από 0 (δεν ερμηνεύει το μοντέλο καθόλου διακύμανση) μέχρι 1 (όλη η διακύμανση ερμηνεύεται από το μοντέλο). Ένας συντελεστής $R = 0.7$, για παράδειγμα, αντιστοιχεί σε μια εξήγηση της διακύμανσης της τάξης του 49% (0.7×0.7).

2.2.1 Έλεγχος επάρκειας του μοντέλου

Πρέπει να σημειώσουμε ότι αν ο πίνακας σχεδίασης, δηλαδή το μοντέλο μας, δεν περιλαμβάνει όλες τις σχετικές συναρτήσεις βάσης (predictors) τότε τυχόν μεγάλες μεταβολές στη χρονοσειρά του voxel που σχετίζονται με κάποια μη-προβλεπόμενη κατάσταση, θα ερμηνεύονται από τις τιμές των υπολοίπων αντί του μοντέλου. Είναι λοιπόν σημαντικό ο πίνακας σχεδίασης να κατασκευάζεται με όλες τις καταστάσεις-ερεθίσματα που ενδέχεται να παίζουν κάποιο ρόλο. Στην περίπτωση κατά την οποία έχουν μοντελοποιηθεί όλα τα πιθανά φαινόμενα τότε θα πρέπει τα υπόλοιπα να αντικατοπτρίζουν μόνο τυχαίες διακυμάνσεις του θορύβου (λευκό θόρυβο). Σε αντίθετη περίπτωση, η γραφική απεικόνιση των υπολοίπων θα αναδείξει διακυμάνσεις στις χαμηλές συχνότητες, αντί για μια σταθερή χρονοσειρά θορύβου. Είναι λοιπόν αυτή η γραφική απεικόνιση ένας πρώτος έλεγχος σχετικά με το αν όλα έχουν πάει καλά με το μοντέλο μας.

Για έναν πιο συστηματικό τρόπο επάρκειας του μοντέλου μας, ο συντελεστής R παίζει καθοριστικό ρόλο στον υπολογισμό του πόσο καλή είναι η προσαρμογή των δεδομένων. Μπορεί λοιπόν ο συντελεστής R να αναχθεί σε μια στατιστική F με $m - 1$ βαθμούς ελευθερίας στον παρονομαστή και $n - m$ στον αριθμητή

$$F_{n-1, n-m} = \frac{R^2(n-m)}{(1-R^2)(m-1)} \quad (2.26)$$

Μια σχετικά υψηλή τιμή του F υποδηλώνει ότι μια ή περισσότερες πειραματικές καταστάσεις επηρεάζουν σημαντικά τις τιμές της χρονοσειράς.

Παρόλο όμως που η στατιστική F μπορεί να μας πει αν το μοντέλο που εφαρμόζουμε ερμηνεύει ή όχι τη χρονοσειρά ενός voxel δεν μπορεί να μας υποδείξει ποια επιμέρους πειραματική κατάσταση διαφέρει σημαντικά από τις άλλες. Συγκρίσεις μεταξύ των καταστάσεων μπορούν να κωδικοποιηθούν σαν αντιθέσεις, οι οποίες είναι γραμμικοί συνδυασμοί τιμών \mathbf{b} που αντιστοιχούν στη μηδενική υπόθεση. Για να ελέγξουμε για παράδειγμα, εάν η ενεργοποίηση για μια συγκεκριμένη κατάσταση αποκλίνει σημαντικά από το υπόβαθρο, η μηδενική υπόθεση θα είναι $H_0 : \mathbf{b}^{(1)} = 0$. Αντίστοιχα, για να ελέγξουμε αν η ενεργοποίηση για την κατάσταση 1 είναι σημαντικά διαφορετική από αυτή για μία κατάσταση 2, η μηδενική υπόθεση είναι ο ισχυρισμός ότι οι τιμές b των δύο καταστάσεων δεν διαφέρουν, $H_0 : \mathbf{b}^{(1)} = \mathbf{b}^{(2)} \Rightarrow \mathbf{b}^{(1)} - \mathbf{b}^{(2)} = 0$. Με παρόμοιο τρόπο μπορεί να ελεγχθεί το κατά πόσον η μέση τιμή των καταστάσεων 1 και 2 διαφέρει από μια κατάσταση 3, $H_0 : (\mathbf{b}^{(1)} + \mathbf{b}^{(2)})/2 = \mathbf{b}^{(3)} \Rightarrow \mathbf{b}^{(1)} + \mathbf{b}^{(2)} - 2\mathbf{b}^{(3)} = 0$. Οι πολλαπλασιαστικές σταθερές των \mathbf{b} συνήθως γράφονται και σαν ένα διάνυσμα αντίθεσης \mathbf{c} . Στο τελευταίο παράδειγμα, το διάνυσμα αντίθεσης είναι $\mathbf{c} = [+1 +1 - 2]$. Η μηδενική υπόθεση θα είναι τότε $\mathbf{c}^T \mathbf{b} = 0$. Στη γενική περίπτωση κατά την οποία έχουμε k συναρτήσεις βάσης, μια τέτοια σύγκριση μπορεί να γραφεί στα πλαίσια της t στατιστικής με $n - m$ βαθμούς ελευθερίας

$$t = \frac{\mathbf{c}^T \mathbf{b}}{\sqrt{\text{Var}(\mathbf{e}) \mathbf{c}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}} \quad (2.27)$$

Ο αριθμητής σε αυτή την εξίσωση είναι ένα βαθμωτό μέγεθος το οποίο προκύπτει από το εσωτερικό γινόμενο των διανυσμάτων \mathbf{c} και \mathbf{b} . Ο παρονομαστής ουσιαστικά είναι το τυπικό σφάλμα της ποσότητας $\mathbf{c}^T \mathbf{b}$, δηλαδή η διαφοροποίηση από την εκτίμηση λόγω διακυμάνσεων του θορύβου.

2.2.2 Στατιστικοί Παραμετρικοί Χάρτες (SPM)

Οι στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες (Statistical Parametric Maps: SPM) είναι χωρικά εκτεταμένες στατιστικές διαδικασίες για τον έλεγχο υποθέσεων που αφορά τοπικές ενεργοποιήσεις και φαινόμενα σε δεδομένα νευροαπεικόνισης. Το πλέον καθιερωμένο είδος SPM [11, 12, 13, 14] βασίζεται σε γραμμικά μοντέλα, όπως για παράδειγμα η μέθοδος ANCOVA, οι έλεγχοι συσχέτισης και τα t -τέστ. Θεωρώντας λοιπόν όλα τα προηγούμενα σαν ειδικές περιπτώσεις του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου, είναι εφικτό να εντάξουμε κάτω από ένα ενοποιημένο πλαίσιο. Αυτή η προσέγγιση φέρνει κοντά δύο καλά καθιερωμένα θεωρητικά σχήματα, το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο και τα Γκαουσιανά πεδία, και μας παρέχει ένα ενιαίο και απλό σχήμα για την ανάλυση απεικονιστικών δεδομένων. Στους SPM θεωρούμε voxels τα οποία παίρνουν τιμές, στην μηδενική υπόθεση, με βάση μια γνωστή κατανομή (συνήθως Γκαουσιανή). Η μηδενική υπόθεση συνήθως είναι το ότι δεν υπάρχουν σημαντικές ενεργοποιήσεις ή συσχετίσεις μεταξύ των αισθητηριο-κινητικών (sensorimotor) παραμέτρων και της κεντρικής φυσιολογίας. Χειριζόμαστε τους SPM σαν ομαλές (smooth) πολυδιάστατες στατιστικές διαδικασίες με ένα κατώφλι έτσι ώστε η πιθανότητα να πάρουμε μια ενεργοποιηθείσα περιοχή κατά τύχη (στο σύνολο του SPM) να είναι σχετικά μικρή (π.χ. 0.05). Οι μέθοδοι για την επιλογή του απαραίτητου κατωφλίου βρίσκονται στις Αναφ. [17, 18]. Αρχικά αναλύουμε το κάθε voxel με τη χρήση κάποιου μονοπαραγοντικού στατιστικού παραμετρικού τέστ. Η στατιστική που προκύπτει συναθροίζεται σε μια εικόνα, η οποία πλέον ερμηνεύεται σαν μια χωρικά εκτεταμένη στατιστική διαδικασία. Η ανάλυσή μας ονομάζεται SPM{Z} η οποία βασίζεται στις τιμές του κατωφλίου p . Επειδή η πιθανότητα κάποια περιοχή του SPM να περάσει το κατώφλι κατά τύχη είναι μεγάλη στις αναλύσεις της fMRI απεικόνισης, έχουν αναπτυχθεί δύο καθιερωμένοι τρόποι για τη διόρθωση που πρέπει να γίνει με βάση την πληθώρα των voxels και την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους. Αυτές οι διορθώσεις βασίζονται είτε στο ύψος Z , είτε στη χωρική έκταση n της τοπικής απόκλισης (voxel ή συστοιχίες που ξεπερνούν το κατώφλι). Οι προσεγγίσεις κατανομής για αυτές τις διορθώσεις μπορούν να βρεθούν σε λεπτομερή ανάλυση στις Αναφ. [17, 18, 19]. Οι δύο αυτοί τρόποι διόρθωσης περιγράφονται παρακάτω.

Η τιμή p βασισμένη στο Z , τη μεγαλύτερη τιμή σε μια περιοχή

Η πιθανότητα να πάρουμε τουλάχιστον ένα voxel με τιμή Z έστω u ή μεγαλύτερη, σε ένα δεδομένο D -διάστατο SPM $\{Z\}$ όγκου S [$P_S(Z > u)$] είναι ίδια με την πιθανότητα η μεγαλύτερη τιμή Z να είναι μεγαλύτερη από u [$P(Z_{max} > u)$]. Αυτή είναι ίδια με την πιθανότητα να βρούμε το λιγότερο μια περιοχή πάνω από το u . Έτσι λοιπόν, η βασική ιδέα εδώ είναι ότι η πιθανότητα να πάρουμε τουλάχιστον μια περιοχή πάνω από u και ο αναμενόμενος αριθμός περιοχών τείνουν να εξισωθούν για μεγάλες τιμές του u .

$$\begin{aligned} P_S(Z > u) &= P(Z_{max} > u) = P(m \geq 1) \leq E\{m\} \\ &\simeq S \cdot (2\pi)^{-(D+1)/2} W^{-D} u^{D-1} e^{-u^2/2} \end{aligned} \quad (2.28)$$

όπου m είναι ο αριθμός των περιοχών, και $E\{m\}$ ο αναμενόμενος αριθμός μεγίστων. Το W είναι ένα μέτρο χωρικής εξομάλυνσης (smoothness) το οποίο σχετίζεται με το πλήρες εύρος στο ήμισυ του ύψους (FWHM: full width at half maximum) του SPM [17, 18]. Συνεπώς το πρόβλημα ανάγεται στην εύρεση του αναμενόμενου αριθμού εστιών στο u .

Η τιμή p βασισμένη στο n , το μέγεθος μιας περιοχής

Η πιθανότητα να πάρουμε μία ή περισσότερες περιοχές μεγέθους k ή μεγαλύτερες σε ένα δεδομένο SPM $\{Z\}$ με κατώφλι u (έστω SPM $_u\{Z\}$) και όγκου S [$P_S(n > k)$] είναι ίση με την πιθανότητα η μεγαλύτερη περιοχή να αποτελείται k ή περισσότερα voxels [$P(n_{max} > k)$]. Η έκφραση αυτής της πιθανότητας βασίζεται σε έναν αριθμό προσεγγίσεων κατανομής οι οποίες είναι γνωστές εκ των προτέρων, καθώς και την υπόθεση ότι το $n^{2/D}$ έχει μια εκθετική κατανομή.

$$P(n_{max} \geq k) = 1 - e^{-E\{m\} \exp(-\zeta k^{2/D})} \quad (2.29)$$

όπου

$$\zeta = [\Gamma(D/2 + 1)(E\{m\}/S)\Phi(-u)]^{(2/D)} \quad (2.30)$$

Η ποσότητα $\Phi(-u)$ είναι το ολοκλήρωμα του μοναδιαίας Γκαουσιανής κατανομής το οποίο υπολογίζεται στο κατώφλι που έχει επιλεγεί ($-u$). Η Εξ. 2.29 μας δίνει την πιθανότητα να βρούμε τουλάχιστον μια περιοχή με k ή περισσότερα voxles σε ένα SPM $\{Z\}$. Το κατώφλι u πρέπει να επιλεγεί από εμάς, έτσι ώστε να βελτιστοποιείται η ευαισθησία.

Δύο βασικές πτυχές των δεδομένων MRI που πρέπει να έχουμε υπόψη μας και οι οποίες σχετίζονται άμεσα στην ανίχνευση σημαντικών συσχετίσεων είναι ότι:

1. Η αιμοδυναμική απόκριση σε μια αισθητήρια είσοδο είναι παροδική, με καθυστέρηση και διασπορά στο χρόνο.

2. Επειδή τα διαστήματα δειγματοληψίας μερικών τεχνικών MRI είναι συνήθως πολύ μικρότερα από τις χρονικές σταθερές των αιμοδυναμικών αλλαγών, οι χρονοσειρές που προκύπτουν μπορεί να εμφανίζουν σημαντική αυτοσυσχέτιση.

Το πρόβλημα που έχουμε να αντιμετωπίσουμε είναι η κατασκευή SPM με κατώφλι τέτοιο ώστε να μπορούν να ταυτοποιηθούν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ μιας παραμέτρου εισόδου (ερέθισμα) και της τοπικής αιμοδυναμικής απόκρισης.

Κεφάλαιο **3**

Ενεργή και Λειτουργική συνδεσιμότητα

Όπως συζητήσαμε και στην εισαγωγή, στην παρούσα εργασία θα μας απασχολήσουν δύο κατηγορίες συνδεσιμότητας περιοχών του εγκεφάλου, η λειτουργική (functional) και η ενεργή (effective) συνδεσιμότητα. Η λειτουργική συνδεσιμότητα αναφέρεται αποκλειστικά σε στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ δύο νευρωνικών συστημάτων, ενώ η ενεργή συνδεσιμότητα από την άλλη πλευρά αναφέρεται στην επίδραση που εξασκεί το ένα νευρωνικό σύστημα πάνω στο άλλο. Αυτή η διάκριση είναι ιδιαίτερα κρίσιμη όταν έχουμε να κάνουμε με αναλύσεις πάνω σε χρονοσειρές νευροαπεικόνισης. Επειδή η λειτουργική συνδεσιμότητα ορίζεται με όρους στατιστικών εξαρτήσεων, είναι η διαδικασία που κρύβεται πίσω από την ανίχνευση (εξαγωγή συμπεράσματος) μιας λειτουργικής σύνδεσης, χωρίς καμία δέσμευση για το πώς προκαλείται αυτή η σύνδεση. Με άλλα λόγια, ελέγχουμε για εξαρτήσεις μεταξύ δύο ή περισσότερων χρονοσειρών, προκειμένου να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση για στατιστική ανεξαρτησία. Αυτό είναι ισοδύναμο με τον υπολογισμό της αμοιβαίας πληροφορίας και τον έλεγχο για σημαντικές αποκλίσεις από το μηδέν. Στην πιο απλή του περίπτωση αυτό περιλαμβάνει την εκτίμηση τυχόν συσχετίσεων (συγκεκριμένα μοτίβα) που χαρακτηρίζουν νευρωνικά δίκτυα του εγκεφάλου. Μια σημαντική διαφοροποίηση που υπάρχει μέσα στη λειτουργική συνδεσιμότητα βασίζεται στο αν οι αποκρίσεις είναι ακαριαίες ή αν αντικατοπτρίζουν μια βαθύτερη υποκείμενη δυναμική διαδικασία η οποία προκαλεί αυτές τις συνέπειες. Αυτή είναι και η διάκριση μεταξύ κατευθυντικής και μη-κατευθυντικής λειτουργικής συνδεσιμότητας. Εμείς θα επικεντρωθούμε στην κατευθυντική λειτουργική συνδεσιμότητα, βασικός εκπρόσωπος της οποίας είναι η Αιτιότητα Granger (Granger Causality: GC). Αυτό συμβαίνει γιατί οι συνδέσεις στον εγκέφαλο είναι ισχυρά κατευθυντικές και εκτενώς αμοιβαίες. Όπως θα δούμε, η GC και οι παρεμφερείς μέθοδοι όπως η μεταφορά εντροπίας (TE) βασίζονται στην εύρεση μιας στατιστικής εξάρτησης μεταξύ μιας τοπικής μέτρησης νευρωνικής δραστηριότητας και μετρήσεων δραστηριότητας αλλού σε παρελθοντικό χρόνο.

Η λειτουργική συνδεσιμότητα λοιπόν θεωρεί εξαρτήσεις μεταξύ μετρούμενων νευροφυσιολογικών αποκρίσεων. Αντιθέτως, η ενεργή συνδεσιμότητα έχει να κάνει με αφανείς νευρωνικές καταστάσεις οι οποίες πυροδοτούν τις μετρούμενες αποκρίσεις. Ε-

ίναι ιδιαίτερα κρίσιμο το γεγονός ότι η ενεργή συνδεσιμότητα είναι πάντα κατευθυντική και βασίζεται σε ένα σαφές παραμετρικό μοντέλο αιτιακών επιδράσεων, το οποίο συνήθως εκφράζεται με εξισώσεις διαφορών (διακριτού χρόνου) ή διαφορικές εξισώσεις (συνεχούς χρόνου). Η πλέον εμβληματική μέθοδος ενεργής συνδεσιμότητας είναι το Μοντέλο Δυναμικής Αιτιότητας (Dynamic Casual Modeling). Σε αυτό το πλαίσιο, η αιτιότητα είναι εγγενής στο σχεδιασμό του μοντέλου, όπου διακυμάνσεις στις κρυφές νευρωνικές καταστάσεις προκαλούν αλλαγές σε άλλες. Οι παράμετροι των DCM αντιστοιχούν στην ενεργή συνδεσιμότητα, συνήθως δηλούμενες ως συναπτική πυκνότητα (synaptic density) ή παραμέτρους σύζευξης, οι οποίες βελτιστοποιούνται προσαρμόζοντας το μοντέλο στα δεδομένα. Η ενεργή συνδεσιμότητα αναφέρεται συνεπώς σε μοντέλα: κατά κάποιο τρόπο αναζητεί το πιο απλό διάγραμμα κυκλώματος το οποίο να επεξηγεί τις παρατηρηθείσες αποκρίσεις.

3.1 Μοντέλο Δυναμικής Αιτιότητας

Το Μοντέλο Δυναμικής Αιτιότητας (DCM: Dynamic Casual Modeling) είναι μια μέθοδος για να κάνουμε υποθέσεις σχετικά με νευρωνικές διεργασίες οι οποίες κρύβονται πίσω από τις μετρούμενες χρονοσειρές των δεδομένων fMRI. Η γενική ιδέα έχει να κάνει με την εκτίμηση των παραμέτρων ενός εύλογου και ρεαλιστικού νευρωνικού συστήματος (μοντέλου) έτσι ώστε το προβλεπόμενο σήμα το οποίο είναι εξαρτώμενο από το Επίπεδο Οξυγόνου στο Αίμα (BOLD) να αντιστοιχεί όσο καλύτερα γίνεται με το μετρούμενο σήμα BOLD. Το προβλεπόμενο BOLD σήμα υπολογίζεται από τη μετατροπή του νευρωνικού δυναμικού μοντέλου σε αιμοδυναμικές αποκρίσεις.

Το DCM αποτελείται από δύο ξεχωριστά επίπεδα. Το πρώτο επίπεδο είναι το σήμα των αιμοδυναμικών αποκρίσεων που μετράμε, ενώ το κρυφό επίπεδο, το οποίο δεν είναι παρατηρήσιμο από την απεικόνιση fMRI, αντιπροσωπεύει ένα απλό μοντέλο νευρωνικής δυναμικής σε ένα σύστημα k -συζευγμένων περιοχών του εγκεφάλου. Κάθε στοιχείο i του συστήματος αναπαρίσταται από μια μεταβλητή κατάστασης z_i , και η δυναμική του συστήματος περιγράφεται από την αλλαγή του νευρωνικού διανύσματος κατάστασης με το χρόνο. Οι μεταβλητές νευρωνικής κατάστασης δεν αντιστοιχούν απευθείας σε καμία συνήθη νευροφυσιολογική μέτρηση, αλλά αναπαριστούν έναν συνολικό δείκτη της νευρωνικής πληθυσμιακής δυναμικής στις αντίστοιχες περιοχές. Σημαντικό όμως είναι το γεγονός ότι, το DCM σχηματοποιεί το πως η νευρωνική δυναμική του συστήματος καθοδηγείται από εξωγενείς διαταραχές οι οποίες προκαλούνται από πειραματικά ελεγχόμενες εξωτερικές διεγέρσεις. Οι διαταραχές αυτές περιγράφονται σαν εξωτερικές είσοδοι (inputs) u οι οποίες εισέρχονται στο σύστημα με δύο διαφορετικούς τρόπους: Μπορούν να εξάγουν αποκρίσεις μέσω άμεσης επίδρασης σε συγκεκριμένες περιοχές (καθοδηγούμενη διέγερση), ή μπορεί να αλλάζουν τη δύναμη της σύζευξης μεταξύ περιοχών (ρυθμιστική διέγερση).

Συνοψίζοντας, το DCM περιγράφει τη χρονική εξέλιξη του διανύσματος νευρωνικής

κατάστασης, σαν συνάρτηση της παρούσας κατάστασης, της εισόδου u και κάποιων παραμέτρων που καθορίζουν τη λειτουργική αρχιτεκτονική και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου σε ένα νευρωνικό επίπεδο n :

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \\ \vdots \\ \dot{z}_k \end{bmatrix} = \dot{\mathbf{z}} = \partial \mathbf{z} / \partial t = \mathbf{F}(\mathbf{z}, \mathbf{u}, \theta^n) \quad (3.1)$$

Σε αυτή τη νευρωνική εξίσωση κατάστασης, η κατάσταση z και οι εισοδοί u είναι χρονοεξαρτώμενες, ενώ οι λοιπές παράμετροι είναι χρονοανεξάρτητες. Στο DCM, η \mathbf{F} έχει την κάτωθι διγραμμική μορφή:

$$\dot{\mathbf{z}} = \mathbf{A}\mathbf{z} + \sum_{j=1}^m u_j \mathbf{B}_j \mathbf{z} + \mathbf{C}\mathbf{u} \quad (3.2)$$

Οι παράμετροι αυτής της διγραμμικής εξίσωσης νευρωνικής κατάστασης, $\theta^n = A, B_1, B_2, \dots, B_m, C$, μπορούν να εκφραστούν σαν μερικές παράγωγοι της \mathbf{F} :

$$\mathbf{A} = \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{z}} = \frac{\partial \dot{\mathbf{z}}}{\partial \mathbf{z}} \quad (3.3)$$

$$\mathbf{B}_j = \frac{\partial^2 \mathbf{F}}{\partial \mathbf{z} \partial u_j} = \frac{\partial}{\partial u_j} \frac{\partial \dot{\mathbf{z}}}{\partial \mathbf{z}} = \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial u_j} \quad (3.4)$$

$$\mathbf{C} = \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{u}} \quad (3.5)$$

Αυτές οι παράμετροι περιγράφουν τη φύση των τριών αιτιακών συνιστωσών οι οποίες βρίσκονται πίσω από το δυναμικό νευρωνικό μοντέλο μας:

- Ανεξάρτητη από το γενικό πλαίσιο ενεργή συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου, διαμεσολαυούμενη από ανατομικές συνδέσεις ($k \times k$ πίνακας \mathbf{A}),
- Εξαρτημένες από το γενικό πλαίσιο μεταβολές στην ενεργή συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου, παρακινούμενες από τη j -στη είσοδο u_j ($k \times k$ πίνακες \mathbf{B}_j), και
- Άμεσες επιδράσεις-είσοδοι στο σύστημα που παρακινεί τη νευρωνική λειτουργία ($k \times m$ πίνακας \mathbf{C}).

Όπως θα δούμε παρακάτω, οι εκ των υστέρων κατανομές αυτών των παραμέτρων μπορούν να μας δώσουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση που έχουν οι διαφορετικοί μηχανισμοί στον καθορισμό της δυναμικής του συστήματος. Σημειώνουμε εδώ ότι η διάκριση μεταξύ καθοδηγούμενης και ρυθμιστικής διέγερσης είναι νευροφυσιολογικά ορθή, οι καθοδηγούμενες διεγέρσεις εμφανίζουν τα αποτελέσματά τους μέσω

άμεσων αποκρίσεων των συνάψεων στη συγκεκριμένη περιοχή, ενώ από την άλλη οι ρυθμιστικές διεγέρσεις αλλάζουν τις αποκρίσεις των συνάψεων στη συγκεκριμένη περιοχή που είναι όμως αποτέλεσμα διεγέρσεων άλλων περιοχών. Το DCM συνδυάζει αυτό το μοντέλο της νευρωνικής δυναμικής με μια βιοφυσικά εύλογη και ένα πειραματικά νομιμοποιημένο αιμοδυναμικό μοντέλο, το οποίο περιγράφει τη μετατροπή της νευρωνικής λειτουργίας σε μια απόκριση BOLD. Αυτό είναι το λεγόμενο «μοντέλο του μπαλονιού», το οποίο αρχικά διατυπώθηκε από τον *Buxton* και συνεργάτες [20] και στη συνέχεια επεκτάθηκε [21]. Εν κατακλείδι, αποτελείται από ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει τη σχέση μεταξύ τεσσάρων μεταβλητών αιμοδυναμικών καταστάσεων, χρησιμοποιώντας πέντε παραμέτρους (θ^h). Πιο συγκεκριμένα, οι αλλαγές στην νευρωνική λειτουργία εξάγουν αγγειοδιασταλτικά σήματα τα οποία οδηγούν σε αύξηση της ροής του αίματος, και συνεπώς σε αλλαγές του όγκου του αίματος v και των συστατικών της δεοξυαιμοσφαιρίνης [21].

Συνδυάζοντας τις νευρωνικές και αιμοδυναμικές καταστάσεις σε ένα κοινό διάνυσμα-παραμέτρο κατάστασης $\theta = [\theta^n, \theta^h]^T$, παίρνουμε το πλήρες ορθό (*forward*) μοντέλο το οποίο ορίζεται από τις νευρωνικές και αιμοδυναμικές καταστατικές εξισώσεις:

$$\dot{x} = F(x, u, \theta) \quad (3.6)$$

$$Y = \lambda(x) \quad (3.7)$$

Για δεδομένο σετ παραμέτρων θ και εισόδων u , συνολική εξίσωση κατάστασης μπορεί να ολοκληρωθεί και να περάσει μέσα από τη μη γραμμικότητα της εξόδου λ για να δώσει μια προβλεπόμενη αιμοδυναμική (BOLD) απόκριση $h(u, \theta)$. Αυτό μπορεί να επεκταθεί σε ένα μοντέλο παρατήρησης το οποίο περιλαμβάνει το σφάλμα παρατήρησης e , καθώς επίσης και συνδεδεμένα γεγονότα X (όπως για παράδειγμα τάσεις χαμηλής συχνότητας από τον σαρωτή)

$$Y = h(u, \theta) + X\beta + e \quad (3.8)$$

Αυτός ο φορμαλισμός είναι η βάση για την εκτίμηση των νευρωνικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων από τα μετρούμενα (BOLD) δεδομένα, χρησιμοποιώντας μια πλήρως μπεύσιανή προσέγγιση με εμπειρικά δεδομένα για τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και συντηρητικές εκ των προτέρων εκτιμήσεις σμίχρυνσης για τις παραμέτρους νευρωνικής σύζευξης. Λεπτομέρειες για το σχήμα εκτίμησης παραμέτρων, το οποίο βασίζεται σε ένα σχήμα ανοδικής βαθμίδας Fisher με συστηματοποίηση Levenburg-Marquardt, ενσωματωμένο σε ένα αλγόριθμο βελτιστοποίησης της προσδοκίας, μπορούν να βρεθούν στην Αναφ. [22].

Μπευσιανή επιλογή μοντέλου

Ένα γενικό πρόβλημα το οποίο συναντάμε σε κάθε προσέγγιση μέσω ενός μοντέλου είναι το ερώτημα σχετικά με την επιλογή αυτού του μοντέλου: Με δεδομένες κάποιες παρατηρήσεις, ποιο από τα εναλλακτικά μοντέλα που είναι διαθέσιμα είναι το βέλτιστο; Αυτό το πρόβλημα δεν είναι τετριμμένο μιας και η επιλογή δεν μπορεί να γίνει μόνο συγκρίνοντας τη σχετική προσαρμογή των ανταγωνιζόμενων μοντέλων. Πρέπει να παρθεί υπόψη και η σχετική πολυπλοκότητα των μοντέλων, όπως εκφράζεται για παράδειγμα από τον αριθμό των ελεύθερων παραμέτρων του κάθε μοντέλου.

Είναι σημαντικό επίσης να ληφθεί υπόψη η πολυπλοκότητα του μοντέλου, επειδή υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ προσαρμογής (fit) του μοντέλου και γενίκευσης (δηλαδή πόσο καλά εξηγεί το μοντέλο τις διαφορετικές συλλογές δεδομένων οι οποίες προκύπτουν από την ίδια υποκείμενη διαδικασία). Καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ελεύθερων παραμέτρων, η προσαρμογή του μοντέλου αυξάνεται μονοτονικά ενώ πέρα από ένα σημείο η γενικευσιμότητα του μοντέλου μειώνεται. Ο λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι η υπερ-προσαρμογή (overfitting): ένα υπερβολικά πολύπλοκο μοντέλο, σε κάποιο σημείο, θα αρχίσει να προσαρμόζει και το θόρυβο μιας συγκεκριμένης συλλογής δεδομένων, με αποτέλεσμα να είναι πολύ λιγότερο γενικεύσιμο σε πολλαπλές εκφάνσεις της ίδιας υποκείμενης διαδικασίας.

Επομένως, η απάντηση στο ερώτημα *ποιό είναι το βέλτιστο μοντέλο* μπορεί να επαναδιατυπωθεί πιο εύστοχα ως *ποιό είναι το μοντέλο που ισορροπεί καλύτερα ανάμεσα στην προσαρμογή και την πολυπλοκότητα*. Στο μπευσιανό πλαίσιο, η τελευταία ερώτηση μπορεί να εκφραστεί συγκρίνοντας τη μαρτυρία $p(y|m)$ διαφορετικών μοντέλων. Σύμφωνα με το θεώρημα του Μπέυς:

$$p(\theta|Y, m) = \frac{p(Y|\theta, m)p(\theta|m)}{p(Y|m)} \quad (3.9)$$

Η μαρτυρία του μοντέλου μπορεί να θεωρηθεί σαν μια σταθερά κανονικοποίησης για το γινόμενο της πιθανοφάνειας των δεδομένων και την εκ των προτέρων πιθανότητα των παραμέτρων, επομένως

$$p(Y|m) = \int p(\theta|Y, m)p(\theta|m)d\theta \quad (3.10)$$

Εδώ, ο αριθμός των ελεύθερων παραμέτρων, όπως επίσης και η συναρτησιακή μορφή, λαμβάνονται υπόψη στην ολοκλήρωση. Δυστυχώς, στη γενική περίπτωση, αυτό το ολοκλήρωμα δεν μπορεί να υπολογιστεί αναλυτικά, οπότε χρειάζεται να εφαρμοστεί μια προσέγγιση. Μια τέτοια προσέγγιση που χρησιμοποιείται από το Μοντέλο Δυναμικής Αιτιότητας είναι η προσέγγιση Laplace [23]. Έτσι λοιπόν, δύο μοντέλα μπορούν να συγκριθούν μέσω του παράγοντα Μπέυς:

$$BF_{ij} = \frac{p(Y|m_i)}{p(Y|m_j)} \quad (3.11)$$

Παραδείγματος χάρη, με δεδομένες ομοιόμορφες εκ των προτέρων πιθανότητες στα μοντέλα, η εκ των υστέρων πιθανότητα για το μοντέλο i είναι μεγαλύτερη από 0.95 αν το BF_{ij} είναι πάνω επί είκοσι.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια στιβαρή διαδικασία απόφασης μεταξύ ανταγωνιστικών υποθέσεων οι οποίες αντιπροσωπεύουν διαφορετικά Μοντέλα Δυναμικής Αιτιότητας. Αυτές οι υποθέσεις μπορούν να σχετίζονται με οποιοδήποτε μέρος της δομής του συστήματος, π.χ. το μοτίβο των ενδογενών συνδέσεων (πίνακας A) ή ποιες εισοδοί επηρεάζουν το σύστημα και σε ποιο σημείο εισάγονται (πίνακας C). Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι αυτή η σύγκριση είναι έγκυρη μόνο όταν τα δεδομένα y είναι τα ίδια για όλα τα μοντέλα. Αυτό σημαίνει ότι στο Μοντέλο Δυναμικής Αιτιότητας για σήματα fMRI, όπου τα διανύσματα δεδομένων προκύπτουν από μια αλληλουχία χρονοσειρών σε όλες τις περιοχές του μοντέλου, μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους μόνο μοντέλα που περιέχουν τις ίδιες περιοχές. Επομένως, η επιλογή του μοντέλου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μας δείξει αν μια συγκεκριμένη περιοχή πρέπει να συμπεριληφθεί στο μοντέλο ή όχι.

3.2 Αιτιότητα Granger

Σε αντίθεση τώρα με το DCM και την ενεργή συνδεσιμότητα όπου χρειάζεται να κάνουμε πολύ σαφείς υποθέσεις σχετικά με το μηχανισμό ενεργοποίησης των παρατηρούμενων δεδομένων, τα διανυσματικά μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης (Vector Autoregressive: VAR) στα οποία βασίζεται και η λεγόμενη αιτιότητα Granger με την οποία θα ασχοληθούμε σε αυτή την ενότητα, είναι αρκετά γενικά, με την έννοια ότι δεν κάνουν καθόλου υποθέσεις σχετικά με το μηχανισμό που προκάλεσε τα μετρούμενα δεδομένα, πέρα από το αν υπάρχει κάποιο VAR μοντέλο εν τέλει. Η Αιτιότητα Granger, όπως είπαμε και στην αρχή, είναι το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα λειτουργικής σύνδεσης. Το 1969 ο Granger εισήγαγε την έννοια της G -αιτιότητας σαν ένα φορμαλισμό, σε όρους γραμμικής παλινδρόμησης, της ιδέας των Wiener και Akaike ότι μια χρονοσειρά $\mathbf{Y}^{(2)}$ προκαλεί μια χρονοσειρά $\mathbf{Y}^{(1)}$, αν η γνώση της $\mathbf{Y}^{(2)}$ μας βοηθάει στο να προβλέψουμε το μέλλον της $\mathbf{Y}^{(1)}$ [24, 25, 8]. Σύμφωνα με τη G -αιτιότητα, η $\mathbf{Y}^{(2)}$ προκαλεί την $\mathbf{Y}^{(1)}$ αν η συμπερίληψη παρελθοντικών παρατηρήσεων της $\mathbf{Y}^{(2)}$ μειώνει το σφάλμα πρόβλεψης της $\mathbf{Y}^{(1)}$ σε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης των $\mathbf{Y}^{(1)}$ και $\mathbf{Y}^{(2)}$, συγκρινόμενο με ένα μοντέλο το οποίο περιλαμβάνει μόνο παρελθοντικές παρατηρήσεις της $\mathbf{Y}^{(1)}$. Η πιο συνηθισμένη υλοποίηση του Granger βασίζεται στη γραμμική διανυσματική αυτοπαλινδρόμηση μιας χρονοσειράς. Πιο συγκεκριμένα, έστω ότι έχουμε τις χρονοσειρές $\mathbf{Y}^{(1)}$ και $\mathbf{Y}^{(2)}$ (μήκους T και οι δύο) οι οποίες να είναι σχετικά στάσιμες. Μπορούν να περιγραφούν από ένα διδιάστατο μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης:

$$Y_t^{(1)} = \sum_{j=1}^p A_{11,j} Y_{t-j}^{(1)} + \sum_{j=1}^p A_{12,j} Y_{t-j}^{(2)} + e_t^{(1)} \quad (3.12)$$

$$Y_t^{(2)} = \sum_{j=1}^p A_{21,j} Y_{t-j}^{(1)} + \sum_{j=1}^p A_{22,j} Y_{t-j}^{(2)} + e_t^{(2)} \quad (3.13)$$

όπου p είναι ο μέγιστος αριθμός παρατηρήσεων χρονικής υστέρησης που εισάγονται στο μοντέλο ($p < T$). Ο πίνακας \mathbf{A} περιλαμβάνει τους συντελεστές του μοντέλου, ενώ τα $e_t^{(1)}, e_t^{(2)}$ είναι τα υπόλοιπα (σφάλματα της πρόβλεψης) για κάθε χρονοσειρά. Ο πίνακας συνδιακύμανσης των υπολοίπων είναι:

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \Sigma_{11} & \Sigma_{12} \\ \Sigma_{21} & \Sigma_{22} \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

όπου $\Sigma_{11} = \text{cov}(\mathbf{e}^{(1)}, \mathbf{e}^{(1)})$, $\Sigma_{22} = \text{cov}(\mathbf{e}^{(2)}, \mathbf{e}^{(2)})$, $\Sigma_{12} = \text{cov}(\mathbf{e}^{(1)}, \mathbf{e}^{(2)})$ και $\Sigma_{21} = \text{cov}(\mathbf{e}^{(2)}, \mathbf{e}^{(1)})$. Τώρα για παράδειγμα, από τη μορφή της χρονοσειράς 3.12 μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η εξάρτηση της $\mathbf{Y}^{(1)}$ (με δεδομένο ότι εξαρτάται από το ίδιο της το παρελθόν) από το παρελθόν της $\mathbf{Y}^{(2)}$ είναι ενσωματωμένη στους συντελεστές $A_{12,j}$. Συνεπώς αν οι συντελεστές αυτοί ($A_{12,j}$) είναι όλοι μηδέν (για κάθε j) τότε αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει καμία υπό όρους εξάρτηση (conditional dependence) της $\mathbf{Y}^{(1)}$ από το παρελθόν της $\mathbf{Y}^{(2)}$. Σε αυτή τη περίπτωση έχουμε την περιορισμένη (reduced) παλινδρόμηση, η οποία σε αντίθεση με την πλήρη παλινδρόμηση (Εξ. 3.12), εξαιρεί το ιστορικό της $\mathbf{Y}^{(2)}$ και συνεπώς έχει τη μορφή

$$Y_t^{(1)} = \sum_{j=1}^p A'_{11,j} Y_{t-j}^{(1)} + e_t'^{(1)} \quad (3.15)$$

έτσι ώστε η $\mathbf{Y}^{(1)}$ να εξαρτάται πλέον μόνο από το δικό της παρελθόν. Μπορούμε λοιπόν να εισάγουμε ένα μέτρο $\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(1)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(2)}}$ το οποίο ποσοτικοποιεί το κατά πόσον το μοντέλο της πλήρους παλινδρόμησης (Εξ. 3.12) είναι καλύτερο από αυτό της περιορισμένης (Εξ. 3.15). Η θεωρία της Μέγιστης Πιθανοφάνειας (Maximum Likelihood) [26] εξοπλίζει με το κατάλληλο θεωρητικό πλαίσιο για την ανάλυση των παραμετρικών μοντέλων. Σε αυτό το πλαίσιο, ένα κατάλληλο μέτρο σύγκρισης για εμφωλευμένα (nested) μοντέλα όπως αυτά των Εξ. 3.12 και 3.15, είναι το λογαριθμικό. Ουσιαστικά πρόκειται για ένα στατιστικό έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης για μηδενική αιτιότητα

$$H_0 : A_{12,1} = A_{12,2} = \dots = A_{12,p} = 0 \quad (3.16)$$

στην Εξ. 3.12. Αυτή η ανάλυση θα οδηγήσει τελικά στον ορισμό της στατιστικής για τη G -αιτιότητα, σαν ένα κατάλληλο λογαριθμικό μέτρο της πιθανοφάνειας. Ορίζουμε λοιπόν την G -αιτιότητα από την $\mathbf{Y}^{(2)}$ στην $\mathbf{Y}^{(1)}$ ως

$$\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)}} = \ln \frac{|\Sigma'_{11}|}{|\Sigma_{11}|} \quad (3.17)$$

οπου Σ_{11} και Σ'_{11} είναι οι πίνακες συνδιακύμανσης για τους όρους σφάλματος (υπόλοιπα) των μοντέλων 3.12 και 3.15 αντίστοιχα. Μια ερμηνευτική δυνατότητα της 3.17 είναι ότι η γενικευμένη διακύμανση ενός μοντέλου παλινδρόμησης μπορεί να ιδωθεί ως ένα μέτρο του σφάλματος πρόβλεψης του μοντέλου. Υπό αυτή την οπτική, η G -αιτιότητα ποσοτικοποιεί τη μείωση του σφάλματος πρόβλεψης όταν το παρελθόν της διαδικασίας $\mathbf{Y}^{(2)}$ εντάσσεται μέσα στις επεξηγηματικές μεταβλητές του μοντέλου παλινδρόμησης της διαδικασίας $\mathbf{Y}^{(1)}$.

3.2.1 Μερική G -αιτιότητα

Οι μέθοδοι για την εξαγωγή συμπερασμάτων μέσω χρονοσειρών όπως είναι η G -αιτιότητα, έχουν το αδύνατο σημείο ότι μπορεί να καταλήξουν σε πλασματικά συμπεράσματα κάτω από την επίδραση εξωγενών ή μη μετρούμενων παραγόντων. Μια απόπειρα αντιμετώπισης αυτού του προβλήματος είναι η εισαγωγή της λεγόμενης *μερικής G -αιτιότητας* [27]. Η ιδέα βασίζεται πάνω στο σενάριο της *μερικής συνοχής* (partial coherence), ότι η επιρροή των εξωγενών ή/και των μη μετρούμενων μεταβλητών πάνω σε ένα σύστημα θα αντικατοπτρίζεται από συσχετίσεις μεταξύ των υπολοίπων ενός MVAR μοντέλου των μετρούμενων μεταβλητών. Η *μερική G -αιτιότητα* ορίζεται ως

$$\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)}}^P = \ln \frac{\Sigma'_{11} - \Sigma'_{12} \Sigma'_{22}^{-1} \Sigma'_{21}}{\Sigma_{11} - \Sigma_{12} \Sigma_{22}^{-1} \Sigma_{21}} \quad (3.18)$$

Πρέπει εδώ να σημειώσουμε όμως ότι η αναλογία με την *μερική συνοχή* δεν είναι πλήρης. Ενώ η *μερική συνοχή* απευθείας απομακρύνει την επίδραση γνωστών εξωτερικών μεταβλητών από μια αμιγώς δισδιάστατη μέτρηση (*συνοχή*), η *μερική G -αιτιότητα* ελέγχει για την επιρροή άγνωστων μεταβλητών σε μια πολυδιάστατη (πολυμεταβλητή) μέτρηση (G -αιτιότητα) έμμεσα δια της επίδρασής τους στη συνδιακύμανση των υπολοίπων. Για το λόγο αυτό, η *μερική G -αιτιότητα* θα απομακρύνει τα ίχνη των εξωγενών/μη μετρούμενων μεταβλητών μόνο στην περίπτωση όπου αυτές οι μεταβλητές θα έχουν ισοδύναμη επίδραση σε όλα τα μέρη του μετρούμενου συστήματος. Ωστόσο, υπολογιστικές μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμη και όταν αυτό το κριτήριο δεν ικανοποιείται απόλυτα, η *μερική G -αιτιότητα* μπορεί να δώσει σχετικά καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την κλασική G -αιτιότητα σε κάποιες περιπτώσεις [27]. Σε κάθε περίπτωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά με την G -αιτιότητα για την επαλήθευση ή όχι της ύπαρξης επίδρασης από εξωγενείς και άλλους παράγοντες πάνω στις μετρούμενες χρονοσειρές.

3.2.2 Υπό όρους και κατά ζεύγη υπό όρους G -αιτιότητα

Η χωρίς όρους στατιστική G -αιτιότητας που περιγράψαμε προηγουμένως έχει το μη επιθυμητό χαρακτηριστικό ότι αν υπάρχουν από κοινού εξαρτήσεις των $\mathbf{Y}^{(1)}$ και $\mathbf{Y}^{(2)}$ με ένα τρίτο σετ μεταβλητών, έστω $\mathbf{Y}^{(3)}$, τότε μπορεί να αναφερθούν πλασματικές εξαρτήσεις. Αν για παράδειγμα δεν υπάρχει απευθείας αιτιακή σύνδεση της μορφής $\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)}$, αλλά όμως υπάρχουν εξαρτήσεις (πιθανών καθυστερημένες) της $\mathbf{Y}^{(1)}$ και της $\mathbf{Y}^{(2)}$ από την $\mathbf{Y}^{(3)}$, τότε ενδέχεται να αναφερθεί πλασματική $\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)}$ αιτιακή σύνδεση. Αυτές οι πλασματικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να εξαλειφθούν αφαιρώντας τους όρους της κοινής αλληλεπίδρασης, με δεδομένο ότι είναι διαθέσιμοι από τα δεδομένα. Αν όμως υπάρχουν εξαρτήσεις από άγνωστους (εξωγενείς) παράγοντες ή μη καταγεγραμμένων (καθυστερημένων) μεταβλητών, τότε είναι εν γένει αδύνατο να εξαλειφθεί η πιθανή τους αρνητική επίδραση στην αιτιακή συμπερασματολογία, παρόλο που έχουν γίνει προσπάθειες να μετριάσει η επίδρασή τους (βλ. μερική G -αιτιότητα).

Για να περιγράψουμε τώρα την υπό όρους G -αιτιότητα, ας θεωρήσουμε ότι ο χώρος των γνωστών, καταγεγραμμένων μεταβλητών χωρίζεται σε τρεις από κοινού κατανεμημένες (αλληλεξαρτημένες) πολυπαραμετρικές μεταβλητές

$$\mathbf{U}_t = \begin{pmatrix} \mathbf{Y}^{(1)} \\ \mathbf{Y}^{(2)} \\ \mathbf{Y}^{(3)} \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

και επιθυμούμε να εξαλείψουμε κάθε κοινή επίδραση της $\mathbf{Y}^{(3)}$ ως προς την εξαγωγή συμπεράσματος για την αιτιακή επίδραση της $\mathbf{Y}^{(2)}$ πάνω στην $\mathbf{Y}^{(1)}$. Αντίστοιχα λοιπόν θα έχουμε για την πλήρη και την περιορισμένη παλινδρόμηση

$$Y_t^{(1)} = \sum_{j=1}^p A_{11,j} Y_{t-j}^{(1)} + \sum_{j=1}^p A_{12,j} Y_{t-j}^{(2)} + \sum_{j=1}^p A_{13,j} Y_{t-j}^{(3)} + e_t^{(1)} \quad (3.20)$$

$$Y_t^{(2)} = \sum_{j=1}^p A'_{11,j} Y_{t-j}^{(1)} + \sum_{j=1}^p A'_{13,j} Y_{t-j}^{(3)} + e_t'^{(1)} \quad (3.21)$$

οι οποίες θυμίζουν τις 3.12 και 3.15, με τη διαφορά όμως ότι πλέον και οι δύο εξισώσεις παλινδρόμησης περιλαμβάνουν τη μεταβλητή $\mathbf{Y}^{(3)}$ η οποία σε αυτή την περίπτωση είναι αυτή που θέτει τους όρους στην υπό όρους G -αιτιότητα. Η μηδενική υπόθεση που πρέπει να ελεγχθεί είναι ακόμη η 3.16 και η αιτιότητα $\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)}$ υπό τον όρο της $\mathbf{Y}^{(3)}$, η οποία γράφεται $\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(1)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(2)} | \mathbf{Y}^{(3)}}$, είναι

$$\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)} | \mathbf{Y}^{(3)}} = \ln \frac{|\Sigma'_{11}|}{|\Sigma_{11}|} \quad (3.22)$$

αλλά τώρα η ενσωμάτωση της $\mathbf{Y}^{(3)}$ και στις δύο παλινδρομήσεις λαμβάνει υπόψη το συνδυασμένο φαινόμενο. Μπορούμε λοιπόν να αναγνώσουμε την πληροφορία που μας δίνει

η ποσότητα $\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(1)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(2)} | \mathbf{Y}^{(3)}}$ ως εξής: ο βαθμός στον οποίο το παρελθόν της $\mathbf{Y}^{(2)}$ βοηθάει στην πρόγνωση της $\mathbf{Y}^{(1)}$, περισσότερο και πάνω από το βαθμό που η $\mathbf{Y}^{(1)}$ προβλέπεται ήδη από το ίδιο της το παρελθόν μαζί και με το παρελθόν της $\mathbf{Y}^{(3)}$. Σημειώνουμε εδώ ότι στη γενική περίπτωση οι μεταβλητές $\mathbf{Y}^{(i)}$ μπορούν να είναι πολυμεταβλητές, δηλαδή η κάθε μία από αυτές να είναι μια συλλογή μεταβλητών [8].

Μια περίπτωση ειδικού ενδιαφέροντος είναι η λεγόμενη υπό όρους κατά ζεύγη G -αιτιότητα. Με δεδομένο ένα χώρο μεταβλητών \mathbf{U} που περιλαμβάνει n (γνωστές και καταγεγραμμένες) από κοινού κατανεμημένες μονοπαραγοντικές διαδικασίες U_{1t}, \dots, U_{nt} , είναι πολύ συχνά ενδιαφέρον να υπολογίσει κανείς τις G -αιτιότητες ανάμεσα σε ζεύγη μεταβλητών U_i, U_j για $i \neq j$. Οι παραδοσιακές δισδιάστατες ανά ζεύγη G -αιτιότητες είναι οι $\mathcal{F}_{U_j \rightarrow U_i}$. Από τη στιγμή όμως που αυτές είναι επιρρεπείς σε πλασματικά γεγονότα εξαιτίας αμοιβαίων εξαρτήσεων, όπως εξηγήσαμε προηγουμένως, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούμε τις ανά ζεύγη υπό όρους αιτιότητες

$$\mathcal{G}_{i,j}(\mathbf{U}) = \mathcal{F}_{U_j \rightarrow U_i | \mathbf{U}_{[ij]}} \quad (3.23)$$

όπου ο δείκτης $[ij]$ δηλώνει την παράλειψη της i -στής και j -στής μεταβλητής από τον πολυπαραμετρικό χώρο \mathbf{U} . Δηλαδή εξαιρούμε όλες τις άλλες αμοιβαίες εξαρτήσεις πλην των i και j . Οι ποσότητες $\mathcal{G}_{i,j}(\mathbf{U})$ για $i \neq j$ μπορούν να εκφραστούν σαν κατευθυντικά γραφήματα, τα οποία ονομάζονται και γραφήματα G -αιτιότητας.

Τάξη του μοντέλου

Η εκτίμηση πολυμεταβλητών μοντέλων αυτοπαλινδρόμησης απαιτεί ως παράμετρο τον αριθμό των χρονικών μετρήσεων (p) ώστε να συμπεριλάβει την τάξη του μοντέλου (model order). Αν οι χρονικές μετρήσεις είναι πολύ λίγες τότε η αναπαράσταση των δεδομένων μας θα είναι αρκετά φτωχή, ενώ από την άλλη πλευρά, πάρα πολλές μετρήσεις θα δημιουργήσουν πρόβλημα στην εκτίμηση του μοντέλου. Σαν αρχή λοιπόν για την εκτίμηση της τάξης ενός μοντέλου έχουμε την ελαχιστοποίηση ενός κριτηρίου το οποίο ισορροπεί μεταξύ της διακύμανσης που μπορεί το μοντέλο να υπολογίσει και του αριθμού των συντελεστών που πρέπει να εκτιμηθούν. Η μέθοδος που χρησιμοποιούμε εμείς και βασίζεται στα υπολογιστικά εργαλεία της Αναφ. [8], χρησιμοποιεί δύο κριτήρια: Το κριτήριο πληροφορίας του Akaike (AIC) [28] καθώς και το Μπεϋσιανό κριτήριο πληροφορίας BIC [29]. Για n αριθμό μεταβλητών είναι:

$$\text{AIC}(p) = \ln(\det(\Sigma)) + \frac{2pn^2}{T} \quad (3.24)$$

$$\text{BIC}(p) = \ln(\det(\Sigma)) + \frac{\ln(T)pn^2}{T} \quad (3.25)$$

Το κριτήριο BIC χρησιμοποιείται πιο συχνά σε εφαρ. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η τάξη του μοντέλου που καθορίζεται από το ελάχιστο BIC/AIC είναι πολύ

μεγάλη ώστε να είναι εφικτός ο υπολογισμός, ή σε περιπτώσεις όπου το BIC/AIC δεν καταλήγει σε ένα ελάχιστο μέσα στο δεδομένο εύρος τιμών, τότε μπορεί να επιλεγεί μια μικρότερη τάξη μοντέλου με την προϋπόθεση ότι το BIC/AIC δεν εμφανίζει ουσιώδεις μειώσεις σε ανώτερες τάξεις [30].

Στατιστική σημαντικότητα

Σαν επόμενο στάδιο θα πρέπει να εδραιώσουμε την στατιστική σημαντικότητα της υπολογισθείσας αιτιότητας σε σύγκριση με τη μηδενική υπόθεση (3.16) και αν είναι επιθυμητό να υπολογίσουμε διαστήματα εμπιστοσύνης για το μέτρο της. Όπως ισχύει για τους ελέγχους πιθανοφάνειας, η καθιερωμένη θεωρία μεγάλου δείγματος [31] μπορεί να εφαρμοστεί στους εκτιμητές της G -αιτιότητας τόσο στην περίπτωση που έχουμε υπό όρους, όσο και άνευ όρων, αιτιότητα. Αν η διάσταση της $\mathbf{Y}^{(1)}$ είναι $\dim(\mathbf{Y}^{(1)}) = n_1$, και αντίστοιχα για τις άλλες δύο $\dim(\mathbf{Y}^{(2)}) = n_2$, $\dim(\mathbf{Y}^{(3)}) = n_3$ (με $n_1 + n_2 + n_3 = n$), τότε η διαφορά στον αριθμό των παραμέτρων ανάμεσα στο πλήρες (3.20) και το περιορισμένο μοντέλο (3.21) είναι $d = pn_1n_2$. Έτσι λοιπόν, με βάση τη μηδενική υπόθεση (3.16) για μηδενική αιτιότητα, $(m - p)\hat{\mathcal{F}}_{\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)} | \mathbf{Y}^{(3)}}(\mathbf{u})$, ο εκτιμητής της G -αιτιότητας κανονικοποιημένος στο μέγεθος του δείγματος έχει μια ασυμπτωτική $\chi^2(d)$ κατανομή. Σύμφωνα με την εναλλακτική υπόθεση ο κανονικοποιημένος εκτιμητής έχει μια ασυμπτωτική μη κεντρική- $\chi^2(d; \nu)$ κατανομή, με παράμετρο μη-κεντρικότητα $\nu = (m - p)\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)} | \mathbf{Y}^{(3)}}$ ίση με την κανονικοποιημένη αιτιότητα.

Στην περίπτωση ενός μονοδιάστατου αιτιατού στόχου (π.χ. $\dim(\mathbf{Y}^{(1)}) = n_1 = 1$) μια εναλλακτική ασυμπτωτική κατανομή είναι διαθέσιμη για τη στατιστική R^2 -τύπου $\exp(\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)} | \mathbf{Y}^{(3)}}) - 1$: δηλαδή, με βάση τη μηδενική υπόθεση, το $\exp(\mathcal{F}_{\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)} | \mathbf{Y}^{(3)}}) - 1$ κανονικοποιημένο με d_2/d_1 έχει μια ασυμπτωτική $F(d_1, d_2)$ κατανομή, όπου $d_1 = pn_2$ και $d_2 = m - p(n + 1)$, ενώ με βάση την εναλλακτική υπόθεση μια ασυμπτωτική μη κεντρική κατανομή- $F(d_1, d_2; \nu)$ όπου πάλι το ν είναι ίσο με την κανονικοποιημένη τιμή της αιτιότητας. Για σχετικά μικρά δείγματα, είναι συνήθως προτιμότερη η F -κατανομή.

Από τη στιγμή που η G -αιτιότητα είναι μη-αρνητική, το $\hat{\mathcal{F}}_{\mathbf{Y}^{(2)} \rightarrow \mathbf{Y}^{(1)} | \mathbf{Y}^{(3)}}(\mathbf{u})$ θα είναι εν γένει θετικά προκατειλημμένο, και συνεπώς για την εναλλακτική υπόθεση οι μη κεντρικές ασυμπτωτικές κατανομές θα είναι πιο ακριβείς όσο η πραγματική αιτιότητα είναι κοντά στο μηδέν [31, 32].

Για πολύ μικρά δείγματα, οι θεωρητικές ασυμπτωτικές κατανομές ενδέχεται να μην είναι επαρκώς ακριβείς, και έτσι εμπειρικές μη παραμετρικές κατανομές μπορεί να είναι προτιμότερες για στατιστικές εκτιμήσεις. Για το λόγο αυτό, το υπολογιστικό πακέτο που χρησιμοποιούμε (Ανάφ. [8]) πραγματοποιεί μεταθετικούς ελέγχους (permutation test) [33] και μη παραμετρικές ρουτίνες bootstrap [34] για τον έλεγχο της σημαντικότητας και τον υπολογισμό διαστημάτων εμπιστοσύνης αντίστοιχα.

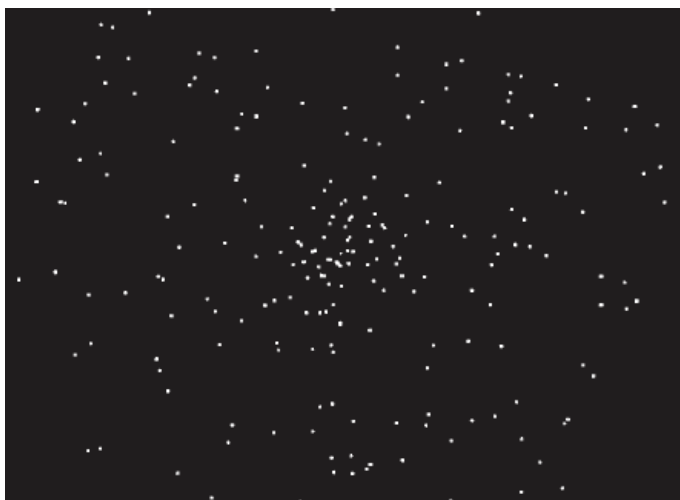
Κεφάλαιο 4

Προσήλωση κατά τη διάρκεια ορατής κίνησης

Η αντίληψη της κίνησης από τον εγκέφαλο είναι ένα θέμα πολύ μεγάλης σημασίας. Οδηγώντας για παράδειγμα τη νύχτα, όλη η πληροφορία σχετικά με ένα προπορευόμενο όχημα ανάγεται μόνο σε δύο κόκκινα πίσω φώτα. Η επακόλουθη ακτινική κίνηση δεν είναι παρά μια δισδιάστατη προβολή της κίνησης σε βάθος. Η ταχύτητα των δύο ακτινικά κινούμενων κόκκινων κουκίδων επιτρέπει σε κάποιον να υπολογίσει πόσο γρήγορα κάποιος πλησιάζει το άλλο αμάξι. Ωστόσο, το βάθος της διεργασίας έχει να κάνει με το αν ο παρατηρητής είναι ο οδηγός ή κάποιος επιβάτης του αμαξιού. Και οι δυο τους βλέπουν την ίδια εικόνα αλλά όμως ο οδηγός πρέπει να δίνει ιδιαίτερη προσοχή στα πίσω φώτα και την φωτεινή ροή που αυτά δημιουργούν. Αυτό το παράδειγμα δείχνει πως η οπτική παρατήρηση μπορεί να είναι με ή χωρίς προσήλωση, όπως συμβαίνει με τον οδηγό και τον επιβάτη, αντίστοιχα. Τα οπτικά ερεθίσματα έχουν πολυμεταβλητότητα (π.χ. χρώμα, σχήμα, κίνηση κλπ.) και συνεπώς είναι απαραίτητος ένας μηχανισμός που να υπολογίζει τη σχετική βαρύτητα (σημαντικότητα) του καθενός [35, 36]. Στο ανωτέρω παράδειγμα μόνο η ταχύτητα των οπτικά παρατηρήσιμων κινούμενων σημείων είναι εξέχουσα, ενώ το χρώμα τους είναι πρακτικά αδιάφορο. Η εφαρμογή που θα μελετήσουμε σε αυτό το κεφάλαιο, βασιζόμενοι στη θεωρία που αναπτύξαμε έχει να κάνει με την προσήλωση κατά τη διάρκεια ορατής κίνησης σε δεδομένα fMRI. Οι εικόνες fMRI είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα της Αναφ. [37] και αποκτήθηκαν από τον Christian Buchel στη δημοσίευση [38]. Τα αρχεία έχουν υποστεί όλη την απαραίτητη προ-επεξεργασία μέσω του υπολογιστικού πακέτου SPM (Statistical Parametric Mapping) [39]. Εμείς επαναλάβαμε ολόκληρη τη διαδικασία της προ-επεξεργασίας για λόγους επαλήθευσης αλλά και εξοικείωσης με το λογισμικό.

4.1 Το πείραμα

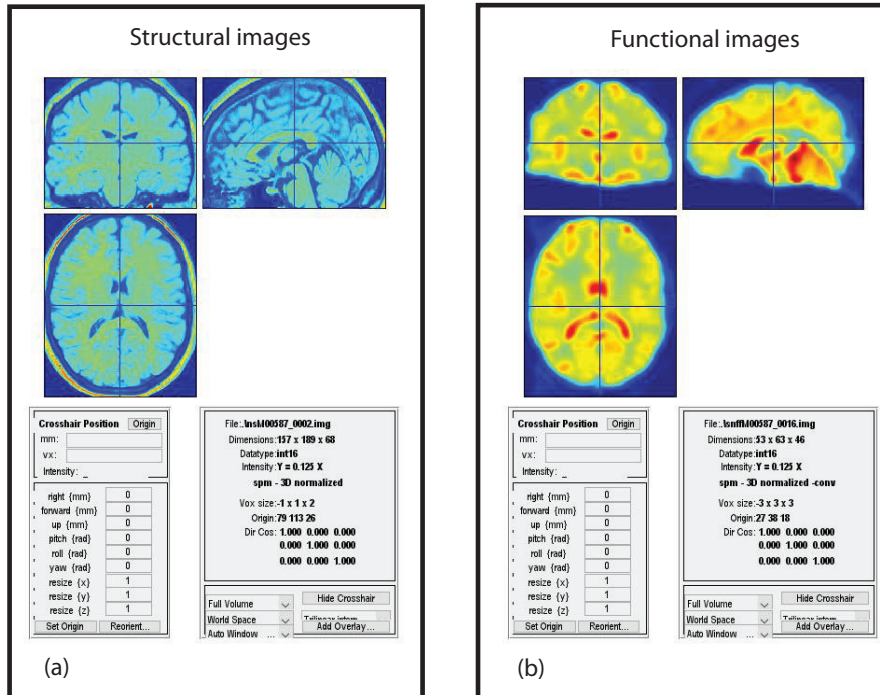
Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει επικρατήσει η άποψη ότι η προσήλωση ρυθμίζει τη συνδεσιμότητα μεταξύ κατανεμημένων εγκεφαλικών περιοχών και παρεμβάλλεται στην



Σχήμα 4.1: Το οπτικό ερέθισμα όπως το έβλεπαν τα υποκείμενα του πειράματος. 250 λευκές κουκίδες κινούμενες ακτινικά από ένα σταθερό σημείο προς τα άκρα της οθόνης, κατά τη διάρκεια των περιόδων της προσήλωσης και μη προσήλωσης. Κατά τη στατική περίοδο μόνο το σταθερό σημείο ήταν ορατό [38].

επεξεργασία της ορατής κίνησης [38, 23]. Αυτά τα συμπεράσματα βασίστηκαν σε αποτελέσματα που προέκυψαν από την πειραματική διαδικασία που θα περιγράψουμε. Τα υποκείμενα του πειράματος παρακολουθούσαν μια οθόνη υπολογιστή η οποία είτε θα έδειχνε μια στατική εικόνα, στατικές κουκίδες, είτε κινούμενη εικόνα, κουκίδες που απομακρύνονται ακτινικά με σταθερή ταχύτητα απομάκρυνσης. Σε ορισμένες περιόδους κατά τη διάρκεια της κινούμενης εικόνας, τα υποκείμενα έπρεπε να προσέξουν για τυχόν αλλαγές στην ταχύτητα των κουκίδων (τέτοιες αλλαγές όμως δεν υπήρχαν), ενώ σε άλλες περιόδους έπρεπε απλά να παρακολουθούν τις κουκίδες. Για τους σκοπούς της ανάλυσης μας σε αυτή την εργασία μπορούμε να θεωρήσουμε τρεις πειραματικές μεταβλητές: την φωτεινή κατάσταση (photic) στην οποία οι κουκίδες βρίσκονται στην οθόνη, την κατάσταση κίνησης (motion) στην οποία οι κουκίδες κινούνται, και η οποία είναι υποσύνολο της πρώτης, και τέλος την κατάσταση προσήλωσης (attention) κατά την οποία τα υποκείμενα προσέχουν για τυχόν αλλαγές στην ταχύτητα των κουκίδων, και η οποία αποτελεί υποσύνολο της δεύτερης μεταβλητής.

Το πείραμα πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός ολόσωμου μαγνητικού τομογράφου Magnetom VISION (Siemens, Erlangen) πεδίου 2 Tesla, εξοπλισμένου με ένα πηνίο εγκεφάλου. Πάρθηκαν με συνεχόμενη λήψη τομές εικόνων του εγκεφάλου fMRI ακολουθίας T2* ($T_E = 40\text{ms}$, $90\text{ms}/\text{image}$, $64 \times 64\text{pixels}$ [$19.2 \times 19.2\text{cm}$]) με την τεχνική EPI (Echo Planar Imaging) και με αξονικό προσανατολισμό των τομών. Η επιλογή της T2* ακολουθίας έγινε προκειμένου να ενισχυθεί η αντίθεση BOLD. Η χωρική έκταση των δεδομένων που αποκτήθηκαν καλύπτουν ολόκληρο τον εγκέφαλο εκτός από το κάτω μισό της παρεγκεφαλίδας και το περισσότερο από το κάτω κομμάτι των χροταφικών λοβών (32 τομές, πάχος τομής 3mm, 9,6cm οπτικό πεδίο) Ο ενεργός ρυθμός επανάληψης λήψης εικόνων ήταν 3,22s.



Σχήμα 4.2: Εικόνες fMRI από το σετ του πειράματος προσήλωση κατά της διάρκεια ορατής κίνησης [37], και που επεξεργαστήκαμε στατιστικά για την εξαγωγή των χρονοσειρών

Τα υποκείμενα σαρώθηκαν κατά τη διάρκεια τεσσάρων εκτελέσεων του πειράματος, κάθε μια διάρκειας 5min και 22s. Εκατό πλήρεις όγκοι από εικόνες αποκτήθηκαν για κάθε πειραματική εκτέλεση. Κάθε πειραματική κατάσταση διήρκεσε 32,2s, το οποίο αντιστοιχεί σε 10 όγκους ανά κατάσταση. Κατά τη διάρκεια όλων των πειραματικών καταστάσεων τα υποκείμενα κοίταζαν ένα στερεωμένο σημείο (μέγεθος $0, 3^\circ$) στο μέσον μιας διάφανης οθόνης. Οι εικόνες προβάλλονταν από την πίσω πλευρά στην οθόνη μέσω ενός LCD βίντεο-προβολέα. Στις καταστάσεις των *κινούμενων κουκίδων*, 250 λευκές κουκίδες (μέγεθος $0, 1^\circ$) απομακρύνονταν ακτινικά από το σταθερό σημείο στο κέντρο, σε τυχαίες διευθύνσεις προσεγγίζοντας τα άκρα της οθόνης, με σταθερή ταχύτητα $4, 7^\circ/s$, όπου και εξαφανίζοντουσαν (Εικ. 4.1). Η ενεργή περιοχή ήταν κυκλική με διάμετρο 17° , ενώ ο ρυθμός ανανέωσης της εικόνας είχε ρυθμιστεί στα $67/s$. Αυτές οι πληροφορίες είναι χρήσιμες στην ανάλυση των πειραματικών δεδομένων που θα κάνουμε μέσω του υπολογιστικού κώδικα SPM και χρειάζεται να εισαχθούν σαν παράμετροι σε κάποια στάδια της ανάλυσης. Όποιος όμως ενδιαφέρεται για ακόμη περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την πειραματική προετοιμασία και εκτέλεση μπορεί να ανατρέξει στη σχετική αναφορά [38].

Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν τέσσερις καταστάσεις: *Στερεωμένη* (fixation), *Προσήλωση* (attention), *Μη προσήλωση* (no attention), και *Στατική* (stationary). Κατά τη διάρκεια της προσήλωσης και της μη προσήλωσης οι λευκές κουκίδες ξεκινούσαν από το κεντρικό σταθερό σημείο της οθόνης και κατευθύνονταν προς τα άκρα της, με τον τρόπο που περιγράψαμε προηγουμένως. Κατά τη διάρκεια της στερεωμένης

κατάστασης η οθόνη ήταν μαύρη και μόνο το κεντρικό σταθερό σημείο ήταν ορατό. Η διαφορά ανάμεσα στις οπτικές καταστάσεις κίνησης (προσήλωσης και μη προσήλωσης) έχει να κάνει μόνο με τις ακριβείς οδηγίες που δίνονταν στα υποκείμενα. Στην κατάσταση προσήλωσης η εντολή ήταν *παρατηρείστε τυχόν αλλαγές*, ενώ κατά τη διάρκεια της μη προσήλωσης η εντολή ήταν *απλά κοιτάτε*. Οι προφορικές εντολές είχαν μαγνητοφωνηθεί και αναπαράγονταν 10s πριν ξεκινήσει η κάθε κατάσταση.

4.2 Ορίζοντας το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο

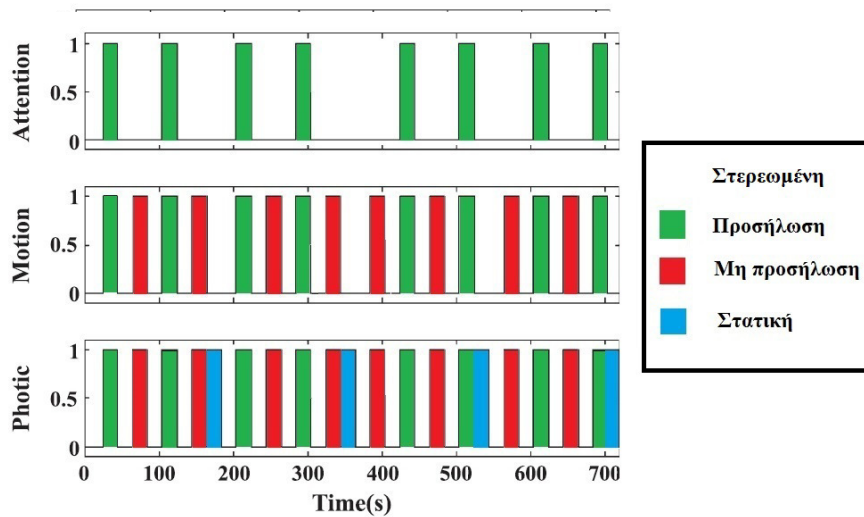
Τώρα θέλουμε να στήσουμε το μαθηματικό μας μοντέλο. Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (ΓΓΜ) το οποίο ορίσαμε στο θεωρητικό κομμάτι της εργασίας μας, ουσιαστικά θα αποτελέσει τη βάση πάνω στην οποία θα στηριχθεί η εξαγωγή των περιοχών του εγκεφάλου που δείχνουν σημαντική ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια διαφόρων σταδίων του πειράματος. Είναι λοιπόν πολύ βασικό να οριστούν ορθά όλες οι εισοδοί του μοντέλου και στη συνέχεια να υπολογιστεί ο πίνακας σχεδίασης. Όπως είπαμε ήδη το παρόν πείραμα αποτελείται από 4 καταστάσεις:

- *Στερεωμένη* (fixation)
- *Προσήλωση* (attention)
- *Μη προσήλωση* (no attention)
- *Στατική* (stationary)

Σε αυτό το παράδειγμα θέλουμε να χρησιμοποιήσουμε τον ίδιο Πίνακα Σχεδίασης για το ΓΓΜ και το Μοντέλο Δυναμικής Αιτιότητας (DCM) που θα χρησιμοποιήσουμε αμέσως μετά, οπότε αναδιατάσσουμε τις παλινδρομούσες ώστε να πάρουμε τις ακόλουθες τρεις περιπτώσεις

1. Photic: Συμπεριλαμβάνει όλες τις καταστάσεις με οπτικό ερέθισμα.
2. Motion: Περιλαμβάνει όλες τις καταστάσεις με κινούμενες κουκίδες.
3. Attention: Προσήλωση στις κινούμενες κουκίδες

Αυτές οι τρεις καταστάσεις θα χρησιμοποιηθούν ως μεταβλητές εισόδου στο ΓΓΜ που θα φτιάξουμε. Αυτές είναι οι τρεις μεταβλητές, οι οποίες μοντελοποιούνται σαν βηματικές συναρτήσεις με μοναδιαία ένταση, όπως φαίνεται στο Σχ. 4.3. Στο ίδιο σχήμα, με διαφορετικά χρώματα φαίνονται οι αντίστοιχες 4 πειραματικές καταστάσεις. Όπως θα προσέξατε οι μεταβλητές εισόδου είναι μόνο τρεις, ενώ οι πειραματικές καταστάσεις τέσσερις. Αυτό το κάνουμε γιατί θέλουμε ο πίνακας σχεδίας που θα ορίσουμε τώρα για το ΓΓΜ να χρησιμοποιηθεί, ο ίδιος, και για την Ανάλυση Δυναμικής Αιτιότητας (DCM) που θα δούμε παρακάτω.



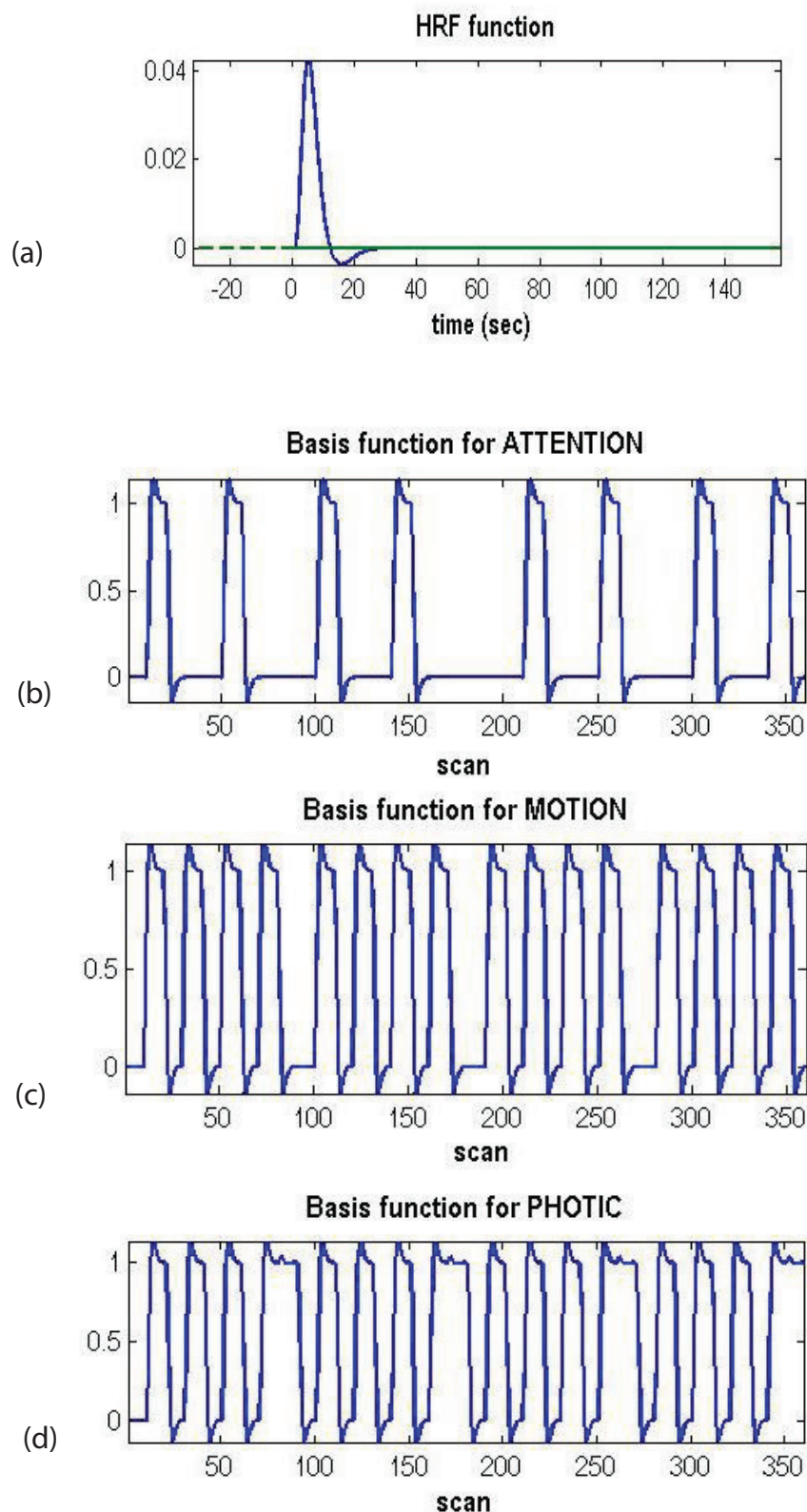
Σχήμα 4.3: Μεταβλητές εισόδου του πειράματος: Attention, Motion, Photic.

Στην πραγματικότητα, όπως είχαμε αναφέρει και στο Κεφ. 1, οι μεταβλητές εισόδου που τελικά χρησιμοποιούνται στο ΓΓΜ δεν είναι αυτούσιες οι βηματικές συναρτήσεις του Σχ. 4.3, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η αιμοδυναμική απόκριση. Έτσι, οι συναρτήσεις βάσης οι οποίες χρησιμοποιούνται στο ΓΓΜ είναι ουσιαστικά η συνέλιξη των βηματικών συναρτήσεων που υποδεικνύουν την έναρξη των περιόδων διέγερσης (Σχ. 4.3) με την αιμοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου η οποία μοντελοποιείται, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, με τη χρήση της Κανονικής Συνάρτησης Αιμοδυναμικής Απόκρισης (Canonical HRF), η μορφή της οποίας φαίνεται στο Σχ. 4.4(a). Το προϊόν αυτής της συνέλιξης για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά, το οποίο θα χρησιμοποιηθεί σαν είσοδος στο ΓΓΜ, φαίνεται στο Σχ 4.4(b-d).

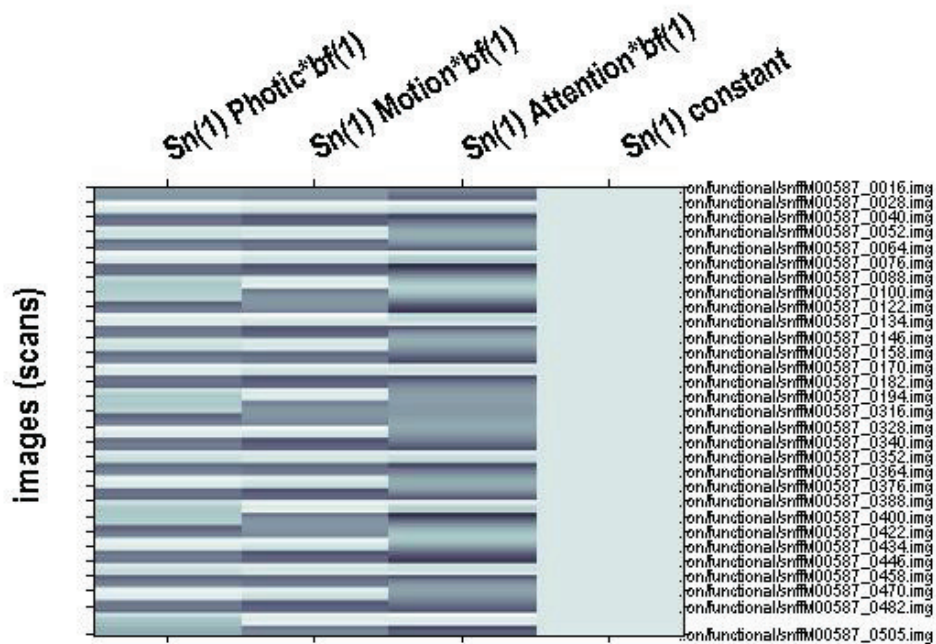
Με τα μέχρι τώρα δεδομένα είμαστε έτοιμοι να προχωρήσουμε στον υπολογισμό του πίνακα σχεδίασης. Ο πίνακας σχεδίασης που υπολογίζουμε φαίνεται στο Σχ. 4.5. Στον κατακόρυφο άξονα είναι όλες οι πειραματικές εικόνες fMRI, ενώ στον οριζόντιο άξονα είναι οι μεταβλητές εισόδου που ορίσαμε (βλέπουμε ότι υπάρχει και μια σταθερή μεταβλητή επιπλέον η οποία αντιστοιχεί στο υπόβαθρο). Οι περίοδοι διέγερσης αντιστοιχούν σε ανοιχτόχρωμα διαστήματα, ενώ οι περίοδοι ελέγχου σε σκουρόχρωμα. Με τον υπολογισμό του πίνακα σχεδίασης ολοκληρώθηκε ο σχεδιασμός του ΓΓΜ. Μπορούμε λοιπόν να προχωρήσουμε στην Στατιστική Παραμετρική Χαρτογράφηση (SPM) του εγκεφάλου και στην εξαγωγή των περιοχών που συμμετέχουν σε αυτή την εγκεφαλική λειτουργία.

4.2.1 Εντοπισμός των περιοχών ενδιαφέροντος - Εξαγωγή των χρονοσειρών

Από τη στιγμή που έχουμε υπολογίσει το ΓΓΜ θα πρέπει να ορίσουμε τις t -συγκρίσεις οι οποίες εξετάσουν για Photic, Motion, και Attention, αντίστοιχα. Αυτές



Σχήμα 4.4: (a) Κανονική Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης (Canonical HRF). Η συνέλιξη αυτής της συνάρτησης με κάθε μία διέγερση (Σχ. 4.3) μας δίνει τις συναρτήσεις βάσης για κάθε μεταβλητή: (b) Attention, (c) Motion, και (d) Photic. Οι (b-d) αποτελούν ουσιαστικά τη μοντελοποίηση της απόκρισης σήματος BOLD.

**Design description:****Basis functions :** HRF

Number of sessions : 1
Trials per session : 3
Interscan interval : 3.22 {s}
High pass Filter : [min] Cutoff: 128 {s}
Global calculation : mean voxel value
Grand mean scaling : session specific
Global normalisation : None

Design Matrix

Σχήμα 4.5: Πίνακας σχεδίασης (Design matrix). Στον κατακόρυφο άξονα είναι οι πειραματικές εικόνες fMRI (σήματα), ενώ στον οριζόντιο άξονα είναι οι μεταβλητές που ορίσαμε. Οι περίοδοι διέγερσης αντιστοιχούν σε ανοιχτόχρωμα διαστήματα, ενώ οι περίοδοι ελέγχου σε σκουρόχρωμα.

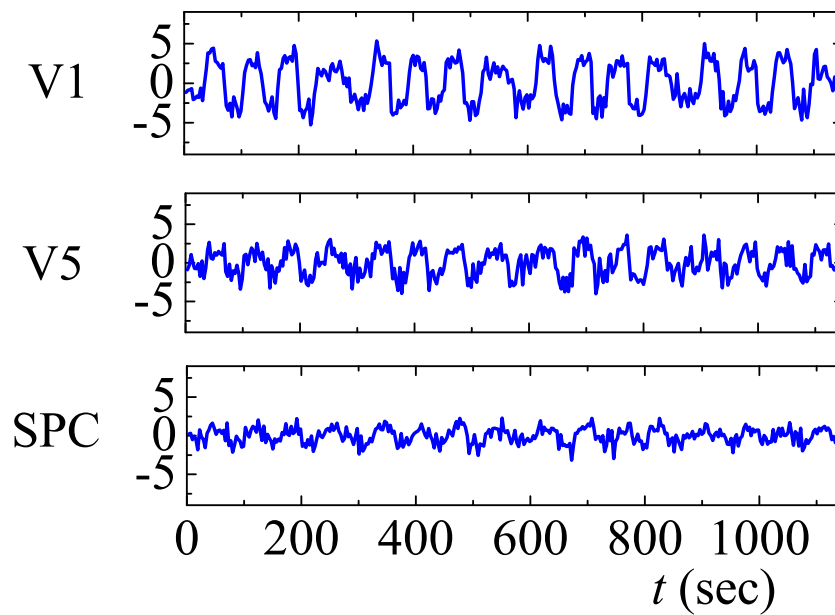
οι συγκρίσεις εξυπηρετούν στην εύρεση περιοχών που παρουσιάζουν αξιόλογη διαφοροποίηση λόγω οπτικής διέγερσης (π.χ. V1 (Primary Visual Cortex), κίνησης (π.χ. V5 (Middle Temporal Visual Area) και προσήλωσης (π.χ. V5 και SPC – Superior Parietal Cortex). Επειδή η V5 δείχνει να επηρεάζεται τόσο από τη κίνηση όσο και από την προσήλωση, είναι χρήσιμο να επικαλύψουμε την σύγκριση-κίνησης με την σύγκριση-προσήλωσης όταν εξάγουμε τη χρονοσειρά της V5. Επειδή μάλιστα η οπτική διέγερση έχει να κάνει με ακτινικώς κινούμενες κουκίδες, μπορεί να προβλεφθεί η εμπλοκή των περιοχών αυτών του εγκεφάλου (V1, V5 και SPC) με βάση προηγούμενες μελέτες που έχουν γίνει [38, 40]. Η περιοχή V1 συμπίπτει με την *πληκτραία αύλακα* (calcarine fissure) [41], ενώ η θέση της περιοχής V5 είναι σε συμφωνία και με προηγούμενες νευροαπεικονιστικές μελέτες [41, 42, 43]. Η θέση της περιοχής SPC είναι παρόμοια με αυτή προηγούμενων πειραμάτων προσήλωσης με τομογραφία PET (Positron Emission Tomography) [44, 45, 46]. Εμείς θα μοντελοποιήσουμε τη συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών V1, V5 και SPC του εγκεφάλου. Από το σετ μετρήσεων για ένα υποκείμενο εξάγουμε τις χρονοσειρές για τις τρεις αυτές περιοχές.

Κάθε περιοχή ορίστηκε μέσω της χρήσης μιας περιοχής ενδιαφέροντος Region Of Interest (ROI) με διάμετρο 8mm και κέντρο το voxel με τον μεγαλύτερο βαθμό σημαντικότητας ($P < 0.05$) όπως προέκυψε μέσα από τις στατιστικές συγκρίσεις. Για κάθε περιοχή εξήχθη μία αντιπροσωπευτική χρονοσειρά η οποία φαίνεται στο Σχ. 4.6. Οι χρονοσειρές αυτές εξήχθησαν με βάση το πρωτεύον ιδιοδιάνυσμα από το σύνολο των voxels που απαρτίζουν την περιοχή. Αυτή η τεχνική είναι παρεμφερής με την χρήση της χρονοσειράς πρώτης κύριας συνιστώσας της περιοχής ενδιαφέροντος στην Ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG) [47].

Όλες οι χρονοσειρές είναι προσαρμοσμένες κατάλληλα (π.χ. γενικός μέσος, συνιστώσες χαμηλών συχνοτήτων) μετά την εφαρμογή του ΓΓΜ με προβλέπουσες συγκεκριμένων καταστάσεων [13]. Από τη στιγμή που το πρωτόκολλο λήψης εικόνων χρησιμοποιεί αξονικές τομές με φθίνουσα σειρά, τα σήματα στις διάφορες τομές μετρήθηκαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Ένας TR 3,2s για 32 τομές και ένα κατακόρυφο οπτικό πεδίο 9,6cm οδηγούν σε μια χρονική υστέρηση συλλογής των δεδομένων περίπου 2s. Για να διορθωθεί αυτό, έγινε παρεμβολή (interpolation) και επανασυλλογή των δεδομένων. Αυτό μπορεί να ιδωθεί σαν μια μετακίνηση της χρονοσειράς πίσω ή μπροστά στο χρόνο έτσι ώστε να διώξουμε τεχνητές χρονικές διαφορές.

4.3 Μελέτη ενεργής συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών ενδιαφέροντος

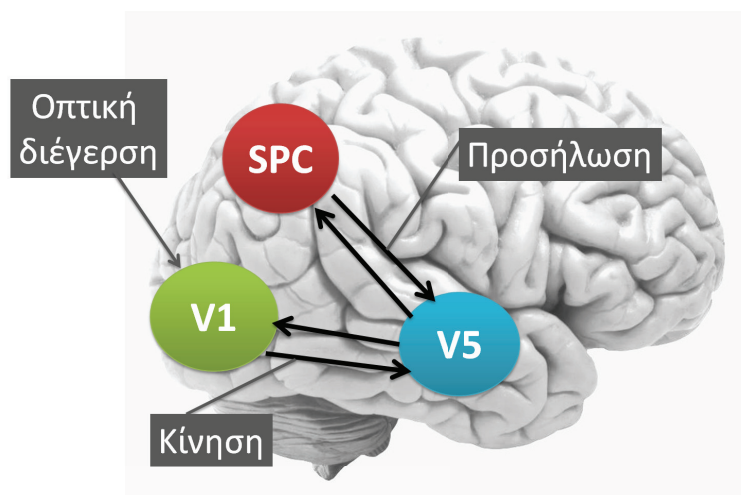
Τώρα μπορούμε να προχωρήσουμε στην μελέτη της ενεργής συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών ενδιαφέροντος που εντοπίσαμε προηγουμένως (V1, V5 και SPC). Αυτό θα γίνει με τη χρήση του Μοντέλου Δυναμικής Αιτιότητας (DCM), το οποίο



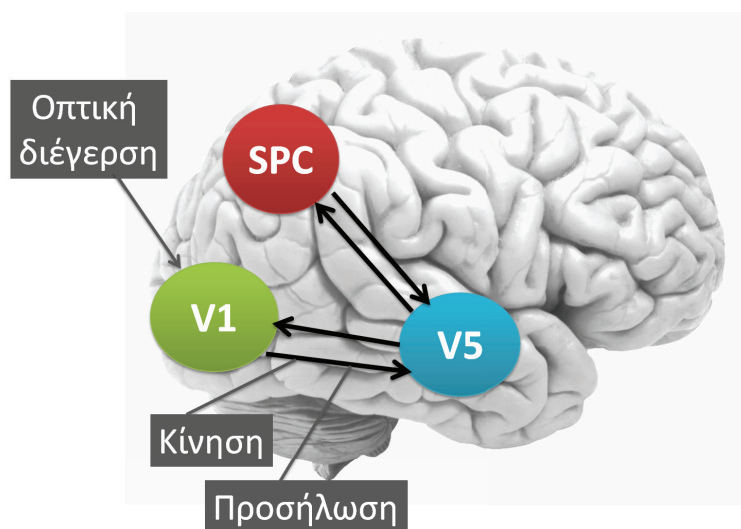
Σχήμα 4.6: Τα γραφήματα δείχνουν τις χρονοσειρές fMRI που παίρνουμε για τις περιοχές V1, V5 και SPC.

θα υπολογίσουμε με τη χρήση του ελεύθερου λογισμικού SPM [37].Τ Στόχος αυτού του μοντέλου είναι η εκτίμηση και η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη συνδεσιμότητα μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου και πως αυτές οι συνδέσεις ρυθμίζονται ή επηρεάζονται από ρυθμιζόμενες αλλαγές μέσω της πειραματικής διαδικασίας. Η βασική ιδέα είναι να σχεδιάσουμε ένα ρεαλιστικό νευρωνικό μοντέλο αλληλοεπιδρώντων εγκεφαλικών περιοχών (κόμβων). Διαισθητικά, αυτή η προσέγγιση θεωρεί ένα πείραμα σαν μια σχεδιασμένη διαταραχή της νευρωνικής δυναμικής η οποία διαδίδεται και κατανέμεται διαμέσου ενός συστήματος συζευγμένων ανατομικών κόμβων έτσι ώστε να αλλάξει την τοπική νευρωνική λειτουργία. Αυτές οι αλλαγές προκαλούν, μέσω ενός μοντέλου βασισμένου στις μετρήσεις, αποκρίσεις οι οποίες χρησιμεύουν στην ταυτοποίηση της αρχιτεκτονικής αλλά και των χαρακτηριστικών χρόνων του συστήματος σε νευρωνικό επίπεδο.

Για την υλοποίηση του DCM χρειαζόμαστε δύο συστατικά: έναν πίνακα σχεδίασης και τις χρονοσειρές των περιοχών ενδιαφέροντος. Ο πίνακας σχεδίασης που θα χρησιμοποιήσουμε θα είναι ο ίδιος με αυτόν του ΓΓΜ. Το DCM δεν απαιτεί ο πίνακας σχεδίασης να είναι μέρος ενός μοντέλου εκτίμησης απαραίτητα, αρκεί να υπολογιστεί κάποιος. Αφού έχουμε υπολογίσει τις εισόδους μέσω του πίνακα σχεδίασης, αλλά και τις χρονοσειρές, είμαστε έτοιμοι να οικοδομήσουμε το DCM. Θα εξετάσουμε ένα παρεμφερές μοντέλο σε σχέση με αυτό που χρησιμοποίησαν στην Ανάφ. [38]. Στο παράδειγμά μας εδώ, όπως είπαμε, θα κατασκευάσουμε ένα ιεραρχικά δομημένο σύστημα το οποίο περιλαμβάνει τις περιοχές V1, V5 και SPC. Στο σύστημα αυτό θα υπάρχουν αμφίδρομες συνδέσεις μεταξύ V1-V5 και V5-SPC, αλλά όχι μεταξύ V1-SPC. Θα υποθέσουμε επιπλέον ότι η V1 καθοδηγείται από κάποιες μορφές οπτικού ερεθίσματος



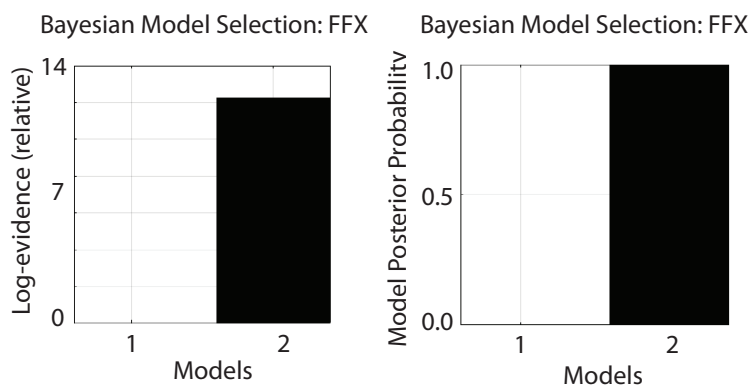
Σχήμα 4.7: DCM με ρύθμιση λόγω προσήλωσης στην ανάστροφη κατεύθυνση.



Σχήμα 4.8: DCM με ρύθμιση λόγω προσήλωσης στην ορθή κατεύθυνση.

(απευθείας είσοδος Photic). Οι αποκρίσεις που σχετίζονται με κίνηση μπορούν να εξηγηθούν σαν μια αύξηση της επιρροής της V1 πάνω στη V5 όταν τα ερεθίσματα κινούνται (Motion: ρυθμιστική διέγερση πάνω στη σύνδεση V1 → V5). Η προσήλωση αυξάνει την επίδραση της SPC πάνω στη V5 (Attention: ρυθμιστική διέγερση πάνω στη σύνδεση SPC → V5). Αυτό το DCM φαίνεται στο Σχ. 4.7.

Στη συνέχεια ορίζουμε ένα εναλλακτικό μοντέλο, το οποίο θα πρέπει να συγκρίνουμε με το προηγούμενο, έτσι ώστε να καταλήξουμε στο πιο από τα δύο είναι πιθανό να συμβαίνει και στην πραγματικότητα. Η αλλαγή την οποία κάνουμε είναι ότι πλέον η προσήλωση ρυθμίζει το σύνδεσμο V1 → V5 (και όχι τον SPC → V5 όπως στο προηγούμενο). Στο Σχ. 4.8 βλέπουμε το προτεινόμενο εναλλακτικό μοντέλο. Έχουμε ορίσει λοιπόν δύο μοντέλα DCM τα οποία διαφέρουν μόνο κατά την εφαρμογή της προσήλωσης. Ανάμεσα στα δύο μοντέλα θα επιλεγεί το καλύτερο με βάση το κριτήριο του Μπέυς. Από τη σύγκριση λοιπόν μεταξύ των 2 μοντέλων προκύπτει ότι το δεύ-



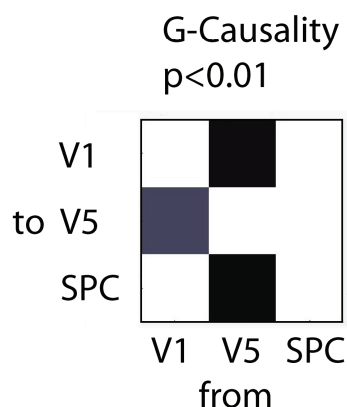
Σχήμα 4.9: Μπεϋσιανή επιλογή μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου μοντέλου, του Σχ. 4.7 και του Σχ. 4.8 αντίστοιχα. Είναι εμφανές ότι το δεύτερο μοντέλο υπερिशύχει του πρώτου.

τερο είναι καλύτερο από το πρώτο, όπως βλέπουμε και από το Σχ. 4.9. Αντίστοιχα συμπεράσματα μπορεί να βρει κάποιος και στην Ανάφ. [37].

Η ανάλυση που κάναμε μέχρι εδώ έχει να κάνει με την ενεργή (effective) σύνδεση μεταξύ των περιοχών. Όπως ήδη έχουμε πει, η σύνδεση αυτή γίνεται μεταξύ μη-εμφανών νευρωνικών καταστάσεων οι οποίες προκαλούν όμως τα σήματα που μετράμε (διακυμάνσεις κρυφών νευρωνικών καταστάσεων προκαλούν αλλαγές σε άλλες). Το πρόβλημα εδώ είναι ότι θεωρήσαμε εξ αρχής δύο μοντέλα τα οποία να είναι παρεμφερή, και στη συνέχεια αποφανθήκαμε ποιο από τα δύο είναι καλύτερο με βάση το κριτήριο του Μπέϋς. Όπως καταλαβαίνουμε αυτό δεν σημαίνει ότι το δεύτερο μοντέλο, που τελικά επιλέξαμε, είναι και το πραγματικό (ή το καλύτερο από όλα τα δυνατά μοντέλα) και ακριβώς αυτή είναι και η βασική αδυναμία της μεθόδου που βασίζεται στο DCM. Ότι δηλαδή πρέπει εμείς να έχουμε κάποιου είδους *πρότερη γνώση* προκειμένου να προτείνουμε κάποια σχετικά ισοδύναμα μοντέλα, και να αποφανθούμε ποιο από αυτά τα συγκεκριμένα μοντέλα υπερिशύχει, χωρίς όμως να έχουμε καμία εξασφάλιση σχετικά με το τι πραγματικά συμβαίνει. Μέσα λοιπόν σε αυτό το Μπεϋσιανό πλαίσιο, η σύγκριση μεταξύ των μοντέλων μας δίνει μια *σχετική* γνώση όπου τα λιγότερο πιθανά μοντέλα απορρίπτονται έναντι των περισσότερο πιθανών. Μπορεί άραγε να υπάρξει κάποια μεθοδολογία που να μην απαιτεί καμία πρότερη γνώση από μέρους μας, καθώς επίσης και να μην είναι *σχετική* η πληροφορία που θα πάρουμε (δηλαδή να μην συγκρίνουμε τα μοντέλα μεταξύ τους, αλλά η σύγκριση να γίνεται ως προς τη μηδενική υπόθεση); Αυτό το ερώτημα θα μας απασχολήσει στην αμέσως επόμενη παράγραφο.

4.4 Μελέτη λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών ενδιαφέροντος

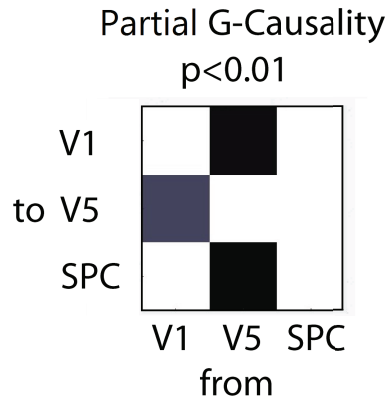
Η λειτουργική συνδεσιμότητα στοχεύει στην εύρεση στατιστικών συσχετίσεων μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών, όπου αυτές οι συσχετίσεις μπορούν να είναι



Σχήμα 4.10: Πίνακας G -αιτιότητας (Conditional Granger Causality). Επειδή οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των περιοχών (V1, V5, SPC) είναι κατευθυντικές, στον οριζόντιο άξονα έχουμε την περιοχή που ξεκινάει η ροή της αιτιότητας (πληροφορίας), ενώ στον κατακόρυφο την περιοχή που καταλήγει.

είτε μη-κατευθυντικές, όπως για παράδειγμα στη *συσχέτιση* (correlation) ή τη *συνοχή* (coherence), ή κατευθυντικές, όπως στη G -αιτιότητα και την *μεταφορά εντροπίας* (transfer entropy) [48, 49]. Από τη στιγμή που η λειτουργική συνδεσιμότητα είναι απλώς περιγραφή των δεδομένων, κάνει τις ελάχιστες δυνατές υποθέσεις σχετικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς. Σε αντίθεση λοιπόν με την ενεργή συνδεσιμότητα και το DCM που ήδη εξετάσαμε, όπου στοχεύουν μέσα από συγκρίσεις μεταξύ παρεμφερών μοντέλων στην εύρεση ενός κυκλωματικού διαγράμματος το οποίο να ερμηνεύει τα πειραματικά δεδομένα, η λειτουργική αιτιότητα δεν προϋποθέτει την ύπαρξη κανενός μοντέλου και το κυκλωματικό διάγραμμα προκύπτει από την ανάλυση μόνο των χρονοσειρών.

Με λίγα λόγια, και με βάση τα όσα είπαμε στο θεωρητικό μέρος, η G -αιτιότητα μας μας λέει κατα πόσον μια μεταβλητή μπορεί να είναι το G -αίτιο μιας άλλης μεταβλητής, με δεδομένο ότι το αίτιο προηγείται χρονικά του αιτιατού. Συνεπώς, μια VAR ανάλυση των χρονοσειρών μπορεί να μας δείξει την κατεύθυνση και την ένταση μιας ροής της πληροφορίας. Αυτή η ροή της πληροφορίας που έχει συγκεκριμένη κατεύθυνση κάθε φορά, θα απεικονιστεί με βέλη τα οποία θα συνδέουν τους κόμβους (περιοχές του εγκεφάλου) του κυκλωματικού διαγράμματος Granger που θα φτιάξουμε. Αυτό που κάνουμε εδώ είναι να χρησιμοποιήσουμε τις χρονοσειρές που ήδη έχουμε εξάγει (Σχ. 4.6) και πάνω σε αυτές να εφαρμόσουμε αιτιότητα Granger. Οι υπολογισμοί μας θα λάβουν χώρα, αφού προσαρμόσουμε κατάλληλα τους κώδικες GCCA: Granger Causal Connectivity Analysis [25] και MVGC: Multivariate Granger Causality [50] στο σύστημα τριών κόμβων που θέλουμε να μελετήσουμε. Σαν πρώτο βήμα πρέπει να είναι ο υπολογισμός της τάξης του μοντέλου, όπου για να γίνει χρειάζεται να επιλέξουμε ένα κριτήριο πάνω στο οποίο θα βασιστούμε. Πρέπει να διαλέξουμε λοιπόν ανάμεσα στο κριτήριο BIC (Εξ. 3.25) και το κριτήριο AIC (Εξ. 3.24). Από τους υπολογισμούς μας προκύπτει ότι το κριτήριο AIC συγκλίνει σε τάξη μοντέλου ίση με 12, ενώ το κριτήριο BIC σε τάξη

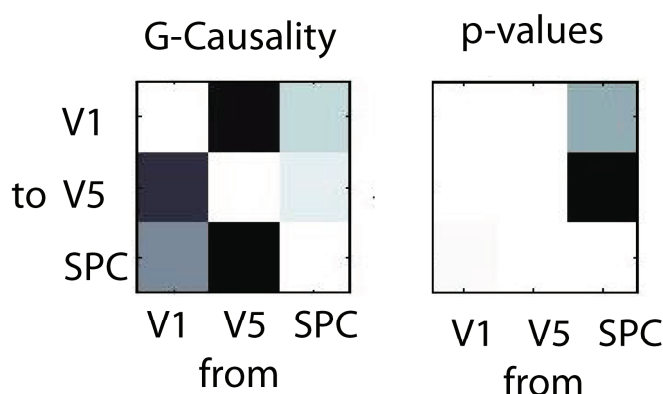


Σχήμα 4.11: Πίνακας μερικής G -αιτιότητας (Partial Granger Causality). Επειδή οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των περιοχών (V1, V5, SPC) είναι κατευθυντικές, στον οριζόντιο άξονα έχουμε την περιοχή που ξεκινάει η ροή της αιτιότητας (πληροφορίας), ενώ στον κατακόρυφο την περιοχή που καταλήγει.

μοντέλου 2, οπότε είναι προτιμότερο να χρησιμοποιήσουμε το δεύτερο. Άλλωστε είναι γνωστό ότι στην περίπτωση των δεδομένων fMRI όπου ο ρυθμός συλλογής τους είναι αργός, η τάξη του μοντέλου θα πρέπει να είναι σχετικά μικρή, 1 ή 2 το πολύ [51].

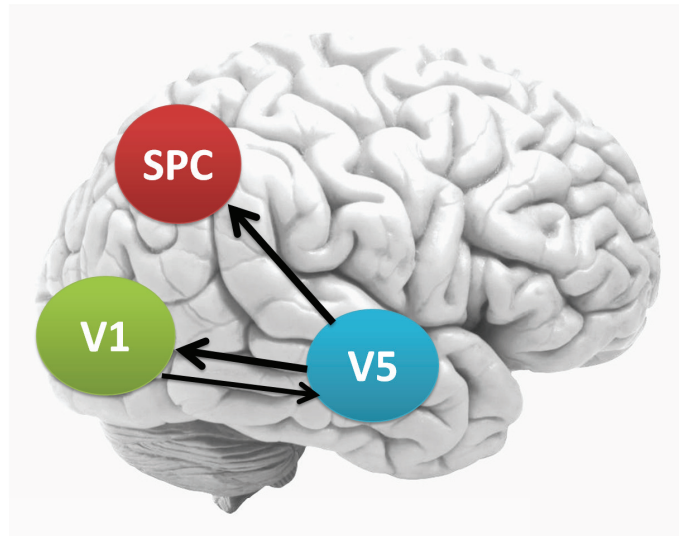
Στη συνέχεια προχωρούμε στην ανάλυση της G -αιτιότητας υπό συνθήκες (conditional) για τις τρεις περιοχές ενδιαφέροντος (χρονοσειρές). Τα αποτελέσματά μας φαίνονται στο Σχ. 4.10. Το κατώφλι σημαντικότητας P έχει τεθεί στο 0,01, ενώ οι πιο ισχυρές αλληλεπιδράσεις φαίνονται πιο σκουρόχρωμες. Αυτό που προκύπτει είναι ότι οι σημαντικές αλληλεπιδράσεις είναι τρεις, η $V1 \rightarrow V5$, η $V5 \rightarrow V1$ και η $V1 \rightarrow SPC$. Προτού όμως τις απεικονίσουμε σε κυκλωματικό διάγραμμα θέλουμε να βεβαιωθούμε ότι δεν υπεισέρχεται η επίδραση κάποιου εξωγενούς ή μη μετρούμενης μεταβλητής. Αυτό θα γίνει με τη βοήθεια της μερικής G -αιτιότητας (Partial Granger Causality) η οποία βασίζεται στη φιλοσοφία της μερικής συνοχής (Partial Coherence) ότι δηλαδή τυχόν τέτοιες εξωγενείς επιδράσεις θα μπορούν να εντοπιστούν σαν συσχετίσεις μεταξύ των υπολοίπων μιας MVAR διαδικασίας. Ο πίνακας που προκύπτει φαίνεται στο Σχ. 4.11 και είναι ουσιαστικά πανομοιότυπος με αυτόν του Σχ. 4.10, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι δεν εντοπίστηκε κάποια εξωγενής/άλλη μη μετρούμενη επίδραση πάνω στις χρονοσειρές μας. Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε, με βάση και τη θεωρία μας, η κάθε αλληλεπίδραση έχει και ένα σχετικό βάρος το οποίο θα μπορούσαμε να πούμε ότι αντικατοπτρίζει το πόσο ισχυρή είναι η κάθε αλληλεπίδραση.

Αν θέλουμε να είμαστε πιο ακριβείς στη στατιστική μας ανάλυση θα ήταν χρήσιμο να μελετήσουμε τις λεγόμενες τιμές p (p -values) οι οποίες βασίζονται στη θεωρητική (ασυμπτωτική) μηδενική υπόθεση. Η απαίτηση για τη μη ύπαρξη φαινομένου ονομάζεται μηδενική υπόθεση και η πιθανότητα ονομάζεται p -value. Με άλλα λόγια, όσο πιο μικρή τιμή έχει η p -value τόσο λιγότερο εύλογη είναι η μηδενική υπόθεση. Συνεπώς, τόσο πιο πιθανό είναι να υπάρχει κάποιο πραγματικό φαινόμενο. Αντιστρόφως, όσο πιο μεγάλη είναι η p -value τόσο πιο κοντά είμαστε στην εκπλήρωση της μηδενικής υπο-



Σχήμα 4.12: Ανάλυση σημαντικότητας (significance) των G -συνδέσεων μεταξύ των περιοχών V1, V5, και SPC.

θέσεως. Με αυτή τη λογική, στο Σχ. 4.12 δείχνουμε αριστερά τον πίνακα G -αιτιότητας (χωρίς κατώφλι αυτή τη φορά) και δεξιά τις p -values. Αυτό που παρατηρούμε είναι ότι πράγματι οι p -values για τις συνδέσεις $SPC \rightarrow V1$ και $SPC \rightarrow V5$ είναι σημαντικές, πράγμα που σημαίνει ότι έχουμε μεγάλη βεβαιότητα ότι αυτές δεν παρουσιάζουν φαινόμενο. Δικαίως λοιπόν μένουν κάτω από το κατώφλι και εμφανίζονται ως ανενεργές στον πίνακα G -αιτιότητας (Σχ. 4.10). Από την άλλη πλευρά όμως παρατηρούμε ότι η σύνδεση $V1 \rightarrow SPC$ αν και δεν περνάει το κατώφλι που έχουμε ορίσει (0.01), το οποίο είναι εύλογο, παρόλα αυτά η p -value είναι χαμηλή (εμφανίζεται με ανοιχτό γκρι στο Σχ. 4.12) γεγονός που πρέπει να μας δημιουργήσει υποψίες σχετικά με την ύπαρξη ή όχι αυτής της σύνδεσης και με την βεβαιότητα με την οποία μπορούμε να πούμε κάτι τέτοιο. Σε κάθε περίπτωση πάντως αυτό σημαίνει ότι η σύνδεση αυτή είναι αρκετά ασθενής, συνεπώς ο ρόλος της δεν είναι σημαντικός, οπότε επιλέγουμε (αφού δεν περνάει και το κατώφλι) να μην την απεικονίσουμε στο τελικό κυκλωματικό διάγραμμα του Σχ. 4.13 διατηρώντας ωστόσο τις επιφυλάξεις μας, μέχρι τουλάχιστον να γίνει χρήση άλλων εργαλείων (π.χ. ενεργή συνδεσιμότητα), κατάλληλων να προβούν σε ένα συμπέρασμα σχετικά με αυτή την *αμφιλεγόμενη* σύνδεση. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της ανάλυσης Granger είναι ότι από μόνη της δεν μπορεί να μας δώσει πληροφορία για το ποια περιοχή δέχεται αρχικά το εξωτερικό φωτεινό ερέθισμα ή κάποια ρυθμιστική διέγερση. Για την ανάλυση DCM είχαμε προϋποθέσει ότι ξεκινάει από την περιοχή V1. Αυτό όμως δεν είναι προφανές από το κυκλωματικό διάγραμμα που προέκυψε από την ανάλυση Granger. Θα μπορούσε δηλαδή να ισχύει κάλλιστα και ότι η αρχικά κινητοποιούσα περιοχή είναι η V5, η οποία δίνει την πληροφορία στις άλλες δύο περιοχές, ενώ δέχεται ανατροφοδότηση από τη V1. Αυτό το σενάριο βέβαια απορρίπτεται λόγω των γνώσεων που ήδη έχουμε για τις περιοχές αυτές. Χρειαζόμαστε λοιπόν συνδυασμό της ανάλυσης λειτουργικής συνδεσιμότητας με άλλες μεθόδους όπως η ενεργή συνδεσιμότητα προκειμένου να έχουμε *συμπληρωματικές* πληροφορίες οι οποίες θα μας



Σχήμα 4.13: Σχηματικό διάγραμμα λειτουργικής σύνδεσης μεταξύ των περιοχών V1, V5, και SPC μέσω ανάλυσης Granger.

δώσουν μια εικόνα όσο το δυνατόν γίνεται πιο κοντά στην πραγματικότητα. Επιπλέον πληροφορίες λοιπόν μπορούμε να πάρουμε ερευνητικά είτε με συμπληρωματικές αναλύσεις μεταξύ λειτουργικής και ενεργής συνδεσιμότητας (στα πλαίσια της δοκιμής και σφάλματος) είτε ακόμη και με νέες κλινικές μελέτες και διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους όπως η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG), η τομογραφία ποζιτρονίων (PET) κ.α.

4.5 Συμπεράσματα

Σε αυτό το κεφάλαιο μελετήσαμε συγκριτικά την ενεργή και τη λειτουργική συνδεσιμότητα των περιοχών V1, V5 και SPC του εγκεφάλου μέσα στα πλαίσια του πειράματος *προσήλωση κατά τη διάρκεια ορατής κίνησης*. Στόχος της μελέτης αυτής δεν ήταν μόνο ο εντοπισμός των περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την εκτέλεση αυτού του πειράματος, αλλά κυρίως η μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ των περιοχών αυτών, δηλαδή η συνδεσιμότητά τους. Αυτό είναι ένα αντικείμενο που βρίσκεται διαρκώς στην αιχμή της ερευνητικής δραστηριότητας και συνδέει κλάδους όπως αυτούς της ιατρικής, των μαθηματικών, της μηχανικής, της φυσικής κ.α. [52, 53]. Στο κομμάτι της ενεργής συνδεσιμότητας θεωρήσαμε δύο παρεμφερή μοντέλα με αμφίδρομες συνδέσεις μεταξύ των περιοχών V1 και V5 και μεταξύ των V5 και SPC, αλλά καθόλου συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών V1 και SPC. Η διαφορά βρισκόταν στο που επιδρά ο ρυθμιστικός ρόλος της *προσήλωσης*, αν δηλαδή παίζει κάποιο ρόλο κατά τη ροή της πληροφορίας από την περιοχή SPC στη V5 (μοντέλο 1) ή στη ροή της πληροφορίας από την περιοχή V1 στη V5 (μοντέλο 2). Τελικά μέσω μπεϋσιανής σύγκρισης προέκυψε ότι πιθανότερο μοντέλο ανάμεσα στα δύο είναι το δεύτερο. Αυτό που μας περιγράφει αυτό το μοντέλο είναι ότι η οπτική πληροφορία εισέρχεται στην

περιοχή V1 η οποία με τη σειρά κινητοποιεί την περιοχή V5. Η κίνηση των κουκίδων παίζει ρυθμιστικό ρόλο στη σύνδεση V1 → V5. Ωστόσο η προσήλωση στην κίνηση των κουκίδων παίζει και αυτή ρυθμιστικό ρόλο επάνω στην ίδια ακριβώς σύνδεση. Άρα λοιπόν η προσήλωση και η ορατή κίνηση επηρεάζουν τον ίδιο σύνδεσμο και επομένως μπορούμε να αναμένουμε, αν το μοντέλο αυτό ισχύει, ότι υπάρχει διαφορά όταν είμαστε προσηλωμένοι στην παρατήρηση μιας ορατής κίνησης (π.χ. κίνηση κουκίδων) σε σχέση με το όταν δεν είμαστε προσηλωμένοι και απλώς κοιτάμε. Λέμε, αν ισχύει το μοντέλο αυτό γιατί όπως εξηγήσαμε και στη θεωρία, η μπεϋσιανή σύγκριση δεν μας λέει αν το μοντέλο μας είναι το πραγματικό, αλλά μόνο αν είναι πιο πιθανό από αυτό με το οποίο το συγκρίνουμε. Αυτό είναι εν γένει και το βασικό μειονέκτημα της ενεργής συνδεσιμότητας. Από την άλλη πλευρά, η λειτουργική συνδεσιμότητα (ανάλυση της *G*-αιτιότητας) ξεκινάει από τελείως άλλη αφετηρία: δεν προϋποθέτει τίποτα περισσότερο από την ύπαρξη δραστηριότητας στις περιοχές αυτές. Αυτό που παίρνουμε σαν αποτέλεσμα είναι κατευθυντικές συνδέσεις μεταξύ των περιοχών, αυτή τη φορά με συγκεκριμένη βαρύτητα και όχι ισοδύναμες όπως θεωρεί το DCM, αλλά όμως δεν μπορεί να μας δώσει πληροφορία για τις ρυθμιστικές επιδράσεις που μπορεί να έχει η κίνηση και η προσήλωση. Αυτό που μπορεί να κάνει όμως είναι να φωτίσει το δρόμο για ακόμη πιο στοχευμένη μοντελοποίηση και επαναπροσέγγιση της ενεργής αιτιότητας. Έτσι, στο παράδειγμα που μελετήσαμε προκύπτουν αμφίδρομες συνδέσεις μεταξύ των περιοχών V1 και V5, αλλά μονόδρομη κατευθυντική σύνδεση V5 → SPC, κάτι που στο μοντέλο DCM είχαμε θεωρήσει ότι είναι αμφίδρομη. Ωστόσο, πρέπει κανείς να έχει πάντοτε υπόψη ότι οι προσεγγίσεις αυτές αποτελούν ως επί το πλείστον στατιστικές συνδέσεις μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου, χωρίς να είναι απαραίτητο ότι αντικατοπτρίζουν τους πραγματικούς νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς. Ένα δεύτερο σημαντικό κομμάτι των συμπερασμάτων, είναι ότι είδαμε στην πράξη πλέον τα πλεονεκτήματα και τις αδυναμίες των δύο προσεγγίσεων (ενεργής και λειτουργικής συνδεσιμότητας) έτσι ώστε να αποκομίσουμε εμπειρία πάνω στην εφαρμογή τους σε πραγματικά πειραματικά δεδομένα fMRI. Η διαφορετικότητα μεταξύ των μεθόδων ενεργούς (DCM) και λειτουργικής (*G*-αιτιότητα) συνδεσιμότητας αναδεικνύει το λόγο για τον οποίο οι μέθοδοι αυτοί πρέπει να λειτουργούν περισσότερο συμπληρωματικά και λιγότερο ανταγωνιστικά. Λόγω δηλαδή του ότι κάνουν άλλες υποθέσεις και επιτρέπουν διαφορετικές περιγραφές, είναι καλό να αξιοποιούμε κριτικά την πληροφορία που μας δίνουν και να επαναπροσεγγίζουμε το πρόβλημα με βάση μια καλύτερη φυσική διαίσθηση που προκύπτει από τις εναλλακτικές προσεγγίσεις, γνωρίζοντας ασφαλώς τα προτερήματα και τις αδυναμίες της κάθε μιας.

Βιβλιογραφία

- [1] http://www.scholarpedia.org/article/Brain_connectivity.
- [2] http://en.wikipedia.org/wiki/Charles_Scott_Sherrington.
- [3] Donald W McRobbie, Elizabeth A Moore, Martin J Graves και Martin R Prince. *MRI from Picture to Proton*. Cambridge university press, 2007.
- [4] A. R. Kay S. Ogawa, T. M. Lee και D. W. Tank. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, 1990.
- [5] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>.
- [6] <http://www.slideshare.net/KatharinaSeidlRathko/introduction-to-fmri>.
- [7] Karl J Friston, Lee Harrison και Will Penny. *Dynamic causal modelling*. *Neuroimage*, 19(4):1273–1302, 2003.
- [8] L. Barnett και A. K. Seth. *The MVGC multivariate Granger causality toolbox: a new approach to Granger-causal inference*. *Journal of neuroscience methods*, 223:50–68, 2014.
- [9] Κ. Κιτικίδου. *Εισαγωγή στην παλινδρόμηση*. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.
- [10] Κ. Χριστοδουλίδης. *Ανάλυση και παρουσίαση πειραματικών αποτελεσμάτων*. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Ε.Μ.Π.
- [11] Karl J Friston, Andrew P Holmes, Keith J Worsley, J P Poline, Chris D Frith και Richard SJ Frackowiak. *Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach*. *Human brain mapping*, 2(4):189–210, 1994.
- [12] Karl J Friston, Peter Jezzard και Robert Turner. *Analysis of functional MRI time-series*. *Human brain mapping*, 1(2):153–171, 1994.
- [13] K.J. Friston, A.P. Holmes, J B. Poline, P.J. Grasby, S.C.R. Williams, R.S.J. Frackowiak και R. Turner. *Analysis of fMRI Time-Series Revisited*. *NeuroImage*, 2(1):45 – 53, 1995.

- [14] Keith J Worsley και Karl J Friston. *Analysis of fMRI time-series revisited—again*. *Neuroimage*, 2(3):173–181, 1995.
- [15] Darren R Gitelman, William D Penny, John Ashburner και Karl J Friston. *Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution*. *Neuroimage*, 19(1):200–207, 2003.
- [16] <http://www.brainvoyager.com/bvqx/doc/UsersGuide/StatisticalAnalysis/TheGeneralLinearModel.html>.
- [17] Karl J Friston, CD Frith, PF Liddle και RSJ Frackowiak. *Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 11(4):690–699, 1991.
- [18] Keith J Worsley, Alan C Evans, S Marrett και P Neelin. *A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 12(6):900–918, 1992.
- [19] Karl J Friston, Keith J Worsley, RSJ Frackowiak, John C Mazziotta και Alan C Evans. *Assessing the significance of focal activations using their spatial extent*. *Human brain mapping*, 1(3):210–220, 1994.
- [20] Richard B Buxton, Eric C Wong και Lawrence R Frank. *Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model*. *Magnetic resonance in medicine*, 39(6):855–864, 1998.
- [21] Karl J Friston, Andrea Mechelli, Robert Turner και Cathy J Price. *Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics*. *NeuroImage*, 12(4):466–477, 2000.
- [22] Karl J Friston, A Bastos, Vladimir Litvak, Klaas E Stephan, P Fries και Rosalyn J Moran. *DCM for complex-valued data: cross-spectra, coherence and phase-delays*. *Neuroimage*, 59(1):439–455, 2012.
- [23] A. Mechelli W. D. Penny, K. E. Stephan και K. J. Friston. *Modelling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models*. *Neuroimage*, 23:Σ264–Σ274, 2004.
- [24] CWJ Granger και P Newbold. *Spurious regressions in econometrics*. *Journal of econometrics*, 2:111–20, 1974.
- [25] Anil K Seth. *A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis*. *Journal of neuroscience methods*, 186(2):262–273, 2010.
- [26] Anthony WF Edwards. *Likelihood, expanded ed*, 1992.

- [27] Shuixia Guo, Anil K Seth, Keith M Kendrick, Cong Zhou και Jianfeng Feng. *Partial Granger causality—eliminating exogenous inputs and latent variables. Journal of neuroscience methods*, 172(1):79–93, 2008.
- [28] Hirotugu Akaike. *A new look at the statistical model identification. IEEE transactions on automatic control*, 19(6):716–723, 1974.
- [29] Gideon Schwarz και others. *Estimating the dimension of a model. The annals of statistics*, 6(2):461–464, 1978.
- [30] Andrea Brovelli, Mingzhou Ding, Anders Ledberg, Yonghong Chen, Richard Nakamura και Steven L Bressler. *Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(26):9849–9854, 2004.
- [31] Abraham Wald. *Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the number of observations is large. Transactions of the American Mathematical society*, 54(3):426–482, 1943.
- [32] John Geweke. *Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series. Journal of the American statistical association*, 77(378):304–313, 1982.
- [33] Marti J Anderson και John Robinson. *Permutation tests for linear models. Australian & New Zealand Journal of Statistics*, 43(1):75–88, 2001.
- [34] Bradley Efron και B Efron. *The jackknife, the bootstrap and other resampling plans*, τόμος 38. SIAM, 1982.
- [35] Michael I Posner. *Attention: the mechanisms of consciousness. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(16):7398–7403, 1994.
- [36] Michael I Posner και Steven E Petersen. *The attention system of the human brain*. 1989.
- [37] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data/attention/>.
- [38] C. Buchel και K. J. Friston. *Modulation of connectivity in visual pathways by attention: Cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. Cerebral Cortex*, 7:768–778, 1997.
- [39] J. T. Ashburner S. J. Kiebel W. D. Penny, K. J. Friston και T. E. Nichols. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic press, 2007.

- [40] Christian Büchel, Oliver Josephs, Geraint Rees, Robert Turner, Chris D Frith και Karl J Friston. *The functional anatomy of attention to visual motion. A functional MRI study. Brain*, 121(7):1281–1294, 1998.
- [41] Semir Zeki, JD Watson, CJ Lueck, Karl J Friston, C Kennard και RS Frackowiak. *A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. The Journal of neuroscience*, 11(3):641–649, 1991.
- [42] John DG Watson, Ralph Myers, Richard SJ Frackowiak, Joseph V Hajnal, Roger P Woods, John C Mazziotta, Stewart Shipp και Semir Zeki. *Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. Cerebral cortex*, 3(2):79–94, 1993.
- [43] Roger B Tootell, John B Reppas, Kenneth K Kwong, Rafael Malach, Richard T Born, Thomas J Brady, Bruce R Rosen και John W Belliveau. *Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. The Journal of Neuroscience*, 15(4):3215–3230, 1995.
- [44] Maurizio Corbetta, Francis M Miezin, Susan Dohmeyer, Gordon L Shulman και Steven E Petersen. *Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. The Journal of Neuroscience*, 11(8):2383–2402, 1991.
- [45] JT Coull, CD Frith, R Sx J Frackowiak και PM Grasby. *A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. Neuropsychologia*, 34(11):1085–1095, 1996.
- [46] Rik Vandenberghe, Patrick Dupont, Bormans De Bruyn, Guy Bormans, J Michiels, Luc Mortelmans και GA Orban. *The influence of stimulus location on the brain activation pattern in detection and orientation discrimination. Brain*, 119(4):1263–1276, 1996.
- [47] PK Sadasivan και D Narayana Dutt. *SVD based technique for noise reduction in electroencephalographic signals. Signal Processing*, 55(2):179–189, 1996.
- [48] Clive WJ Granger. *Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. Econometrica: Journal of the Econometric Society*, σελίδες 424–438, 1969.
- [49] Thomas Schreiber. *Measuring information transfer. Physical review letters*, 85(2):461, 2000.
- [50] Lionel Barnett και Anil K Seth. *The MVGC multivariate Granger causality toolbox: a new approach to Granger-causal inference. Journal of neuroscience methods*, 223:50–68, 2014.

- [51] Anil K Seth, Adam B Barrett και Lionel Barnett. *Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging*. *The Journal of Neuroscience*, 35(8):3293–3297, 2015.
- [52] Constantinos Siettos και Jens Starke. *Multiscale modeling of brain dynamics: from single neurons and networks to mathematical tools*. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 8(5):438–458, 2016.
- [53] Constantinos I Siettos και Nikolaos Smyrnis. *Reaction time as a stochastic process implemented by functional brain networks*. *Cognitive Neuroscience*, σελίδες 1–2, 2016.

