



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ

Η μέθοδος της Δυναμικής Ανάλυσης Αιτιότητας (Dynamic Causal Modelling) για την Μοντελοποίηση και Ανάλυση της Λειτουργικής Διασυνδεσιμότητας της εγκεφαλικής λειτουργίας

Διπλωματική Εργασία

Χατζηνικόλας Σάββας

Επιβλέπων:

Σιέττος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2018



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ

Η μέθοδος της Δυναμικής Ανάλυσης Αιτιότητας (Dynamic Causal Modelling) για την Μοντελοποίηση και Ανάλυση της Λειτουργικής Διασυνδεσιμότητας της εγκεφαλικής λειτουργίας

Διπλωματική Εργασία

Χατζηνικόλας Σάββας

Επιβλέπων:

Σιέττος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την εξεταστική επιτροπή :

Κωνσταντίνος Σιέττος, Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Γεώργιος Ματσόπουλος, Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Νικόλαος Σμυρνής, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Αθήνα, Ιούλιος 2018

Copyright © Χατζηνικόλας Σάββας, 2018

Με επιφύλαξη κάθε δικαιώματος. All rights reserved

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. Ερωτήματα που αφορούν την χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας Κωνσταντίνο Σιέττο, που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον αντικείμενο καθώς και για την καθοδήγηση που μου παρείχε κατά την διάρκεια της εκπόνησης της. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που διαρκώς με στήριζε με κάθε τρόπο όλα αυτά τα χρόνια, αλλά και τους φίλους και συμφοιτητές μου που ήταν πάντα στο πλευρό μου.

Περίληψη

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε ανάλυση του μοντέλου δυναμικής αιτιότητας (DCM) για δεδομένα μαγνητικής απεικόνισης (fMRI), που είναι η βασικότερη μέθοδος προσέγγισης της ενεργής συνδεσιμότητας μεταξύ νευρωνικών περιοχών του εγκεφάλου. Περιγράφεται το μαθηματικό υπόβαθρο πάνω στο οποίο στηρίζεται και τα δύο βασικά συστατικά απ'τα οποία αποτελείται, το νευρωνικό και το αιμοδυναμικό μοντέλο. Παρουσιάζονται τα βασικά στατιστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου, με ιδιαίτερη αναφορά στο γενικό γραμμικό μοντέλο και στην Μπεϋσιανή εκτίμηση μη γραμμικών μοντέλων. Τέλος εφαρμόζεται μία ανάλυση σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) 3 υποκειμένων που αποκτήθηκαν κατά την διάρκεια πειράματος, με σκοπό να μοντελοποιηθεί και να διερευνηθεί η διαμόρφωση της ενεργής διαυνδεσιμότητας κατά την διάρκεια της προσήλωσης σε ορατή κίνηση, χρησιμοποιώντας το μοντέλο δυναμικής αιτιότητας. Παρουσιάζονται αναλυτικά τα βήματα της ανάλυσης αυτής ώστε να μπορούν να αποσαφηνιστούν κάποια βασικά στοιχεία που χρησιμοποιούνται στην επιστήμη της νευροαπεικονιστικής και για να συμπληρωθεί με αποτελεσματικό τρόπο η θεωρία του DCM. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται επίσης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, μέσω της οποίας αποκτώνται εικόνες ολόκληρου ή τμήματος του εγκεφάλου υποκειμένων, που είναι απαραίτητες για τις μελέτες νευροαπεικόνισης.

Abstract

This thesis presents an analysis of Dynamical Causal Modelling (DCM) for fMRI data, which is the most basic modeling methodology of effective connectivity between neural regions of the brain. There is a description of the mathematical background on which DCM is based and an analytic presentation of its two main components, the neuronal and hemodynamic model. Also the basic statistical tools used to estimate the model parameters are presented, with particular reference to the general linear model and the Bayesian estimation of nonlinear models. Finally an analysis is performed on fMRI data of 3 subjects, acquired during an experiment in order to investigate the modulation of effective connectivity during the attention in visual motion, using the dynamic causal model. The steps of this analysis are detailed to clarify some basic elements used in the neuroimaging science and to effectively supplement DCM theory. Particular reference is also made to magnetic resonance imaging, whereby images of all or part of the brain of subjects are acquired, which are necessary for neuroimaging studies.

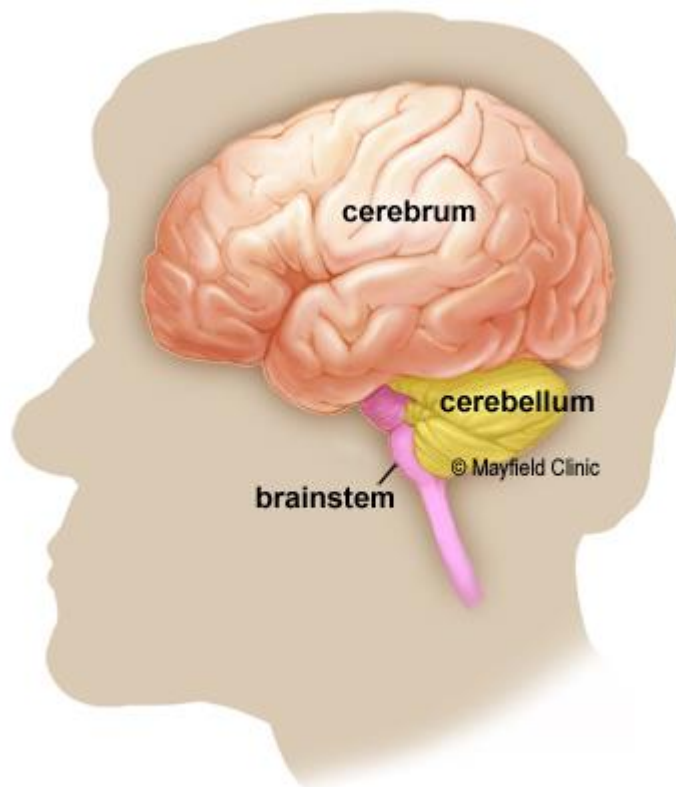
Πίνακας Περιεχομένων

1	Εισαγωγή.....	9
1.1	Ανθρώπινος εγκέφαλος – Ανατομία εγκεφάλου	9
1.2	Νευρωνική διασυνδεσιμότητα.....	12
2	Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	16
2.1	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός(ΠΜΣ)	16
2.2	Οι χρόνοι T_1 και T_2	19
2.3	Αλληλουχία ταχείας απεικόνισης.....	26
2.4	Σήμα εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος (BOLD).....	29
3	Στατιστική ανάλυση εγκεφαλικών σημάτων	32
3.1	Δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό	32
3.2	Γενικό γραμμικό μοντέλο.....	32
3.3	Έλεγχοι σημαντικότητας του γενικού γραμμικού μοντέλου	37
3.4	Στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση (SPM)	39
3.5	Μπεϋσιανή (Bayesian) εκτίμηση μη γραμμικών μοντέλων με θόρυβο	40
4	Μοντέλο δυναμικής αιτιότητας (DCM).....	44
4.1	Εισαγωγή.....	44
4.2	Μαθηματικό υπόβαθρο – Συστατικά του DCM.....	45
4.2.1	Νευρωνικό μοντέλο.....	46
4.2.2	Αιμοδυναμικό μοντέλο.....	48
4.2.3	Πλήρες μοντέλο – Συνδυασμός νευρωνικού και αιμοδυναμικού μοντέλου	53
4.3	Διαφορές με άλλες μεθόδους προσέγγισης της ενεργής διασυνδεσιμότητας.....	58
5	Εφαρμογή σε fMRI δεδομένα από πείραμα προσήλωσης κατά την διάρκεια της ορατής κίνησης.....	59
5.1	Εισαγωγή.....	59
5.2	Πειραματική Διαδικασία	59
5.3	Ορίζοντας το γενικό γραμμικό μοντέλο	61
5.4	Εντοπισμός περιοχών ενδιαφέροντος (ROIS)	67
5.5	Εφαρμογή DCM στις περιοχές ενδιαφέροντος-Μελέτη της ενεργής διασυνδεσιμότητας ..	72
6	Συμπεράσματα	81
	Βιβλιογραφία.....	83

1 Εισαγωγή

1.1 Ανθρώπινος εγκέφαλος – Ανατομία εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος είναι ένα μοναδικό και αξιοθαύμαστο όργανο, βάρους περίπου 1.5 κιλού που ελέγχει όλες τις λειτουργίες του σώματος, ερμηνεύει πληροφορίες από τον έξω κόσμο και ενσωματώνει την ουσία του νου και της ψυχής [1]. Η νοημοσύνη, η δημιουργικότητα, το συναίσθημα και η μνήμη είναι μερικά από τα πολλά πράγματα που διέπονται από τον εγκέφαλο. Προστετευόμενος μέσα στο κρανίο, ο εγκέφαλος αποτελείται από τρία κύρια μέρη: τον κυρίως εγκέφαλο (cerebrum), την παρεγκεφαλίδα (cerebellum) και το εγκεφαλικό στέλεχος (brainstem) (Εικόνα 1.1).

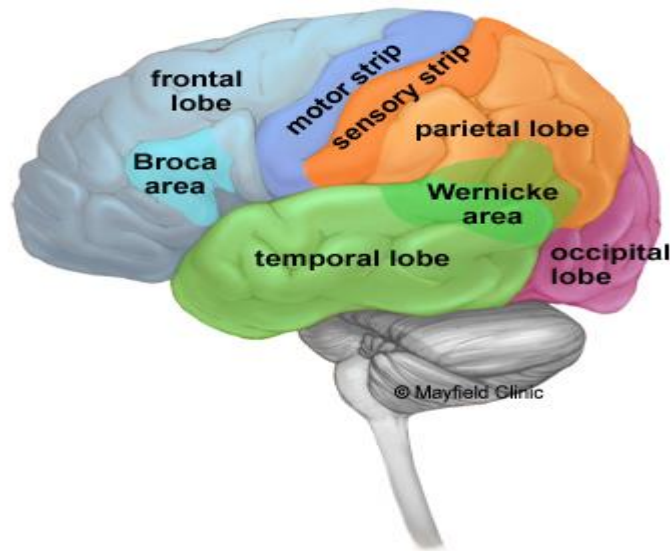


Εικόνα 1.1 Τα τρία κύρια μέρη του ανθρώπινου εγκεφάλου. Πηγή: [1]

Ο κυρίως εγκέφαλος είναι το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου. Εκτελεί υψηλότερες λειτουργίες όπως η ερμηνεία της αφής, της όρασης και της ακοής, καθώς επίσης ελέγχει τον λόγο, τον συλλογισμό, τα συναισθήματα, την εκμάθηση και τον λεπτό έλεγχο της κίνησης. Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται κάτω από τον κυρίως εγκέφαλο. Η λειτουργία της είναι να συντονίζει τις κινήσεις των μυών, να διατηρεί τη στάση του σώματος και την ισορροπία. Το εγκεφαλικό στέλεχος λειτουργεί σαν κέντρο μεταβίβασης που συνδέει τον κυρίως εγκέφαλο και την παρεγκεφαλίδα με τον νωτιαίο μυελό. Εκτελεί πολλές αυτόματες

λειτουργίες όπως είναι η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός, η θερμοκρασία του σώματος, οι κύκλοι εγρήγορησης και ύπνου, η πέψη, το φτέρνισμα, ο βήχας, ο έμετος και η κατάποση.

Ο εγκέφαλος χωρίζεται σε δύο ίσα μέρη: το δεξιό και το αριστερό ημισφαίριο. Αυτά συνδέονται μεταξύ τους με μια δέσμη ινών που ονομάζεται μεσολόβιο η οποία μεταδίδει μηνύματα από τη μια πλευρά στην άλλη. Κάθε ημισφαίριο ελέγχει την αντίθετη πλευρά του σώματος. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια έχουν διακεκριμένες σχισμές, οι οποίες διαιρούν τον εγκέφαλο σε λοβούς. Κάθε ημισφαίριο έχει 4 λοβούς: μετωπικός (frontal), κροταφικός (temporal), βρεγματικός (parietal) και ινιακός (occipital) (Εικόνα 1.2). Κάθε λοβός μπορεί να είναι χωρισμένος σε επιπλέον περιοχές όπου κάθε μία είναι υπεύθυνη για πολύ συγκεκριμένες λειτουργίες.



Εικόνα 1.2 Οι 4 λοβοί του εκάστοτε ημισφαιρίου. Πηγή: [1]

Ο κάθε λοβός είναι υπεύθυνος για τις εξής λειτουργίες-διεργασίες [1] :

Μετωπικός λοβός

- Προσωπικότητα, συμπεριφορά, συναισθήματα
- Κρίση, σχεδιασμός, επίλυση προβλημάτων
- Ομιλία: ομιλία και γραφή (περιοχή Broca)
- Μετακίνηση σώματος (λωρίδα κίνησης ή motor strip)
- Νοημοσύνη, συγκέντρωση, αυτογνωσία

Βρεγματικός λοβός

- Ερμηνεύει τη γλώσσα, τις λέξεις
- Αίσθηση αφής, πόνος, θερμοκρασία (αισθητική λωρίδα ή sensor strip)
- Ερμηνεύει σήματα από όραση, ακοή, κίνηση, αισθήσεις και μνήμη
- Χωρική και οπτική αντίληψη

Ινιακός λοβός

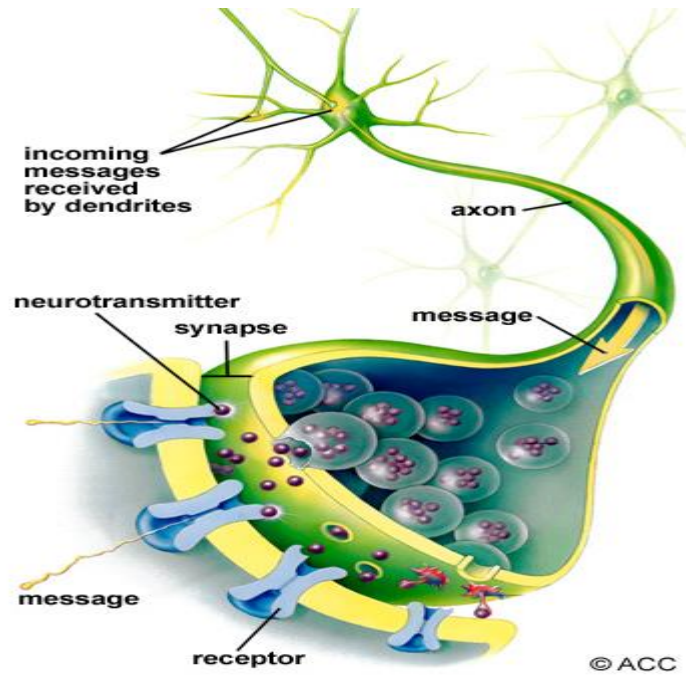
- Ερμηνεύει την όραση (χρώμα, φως, κίνηση)

Κροταφικός λοβός

- Κατανόηση της γλώσσας (περιοχή Wernicke)
- Μνήμη
- Ακρόαση
- Ακολουθία και οργάνωση

Ο εγκέφαλος, καθώς είναι ένα πολύπλοκο όργανο που εκτελεί αμέτρητες και σύνθετες λειτουργίες, περιέχει και βαθύτερες δομές. Είναι πολύ σημαντικό να κατανοήσουμε ότι κάθε λοβός του εγκεφάλου δεν λειτουργεί ξεχωριστά και ανεξαρτητα απ'τους υπόλοιπους. Υπάρχουν πολύ περίπλοκες σχέσεις και συνδέσεις μεταξύ των λοβών του εγκεφάλου και μεταξύ του δεξιού και του αριστερού ημισφαιρίου. Βασικός σκοπός της παρούσας εργασίας είναι διερευνήσουμε τέτοιου είδους διασυνδέσεις μεταξύ διαφόρων περιοχών , αλλά θα επανέλθουμε σ' αυτό αργότερα.

Αν κοιτάξουμε την δομή του εγκεφάλου από μικροσκοπική σκοπιά θα συναντήσουμε δύο ειδών κύτταρα, τους νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα. Υπάρχουν πολλά μεγέθη και σχήματα νευρώνων, αλλά όλα αποτελούνται από το κυτταρικό σώμα, τους δενδρίτες και τον άξονα. Ο νευρώνας μεταφέρει πληροφορίες μέσω ηλεκτρικών και χημικών σημάτων. Ένας νευρώνας που έχει διεγερθεί θα μεταδώσει την ενέργεια του στους νευρώνες μέσα στην περιοχή του. Οι νευρώνες μεταδίδουν την ενέργειά τους, ή «μιλούν», μεταξύ τους μέσω ενός μικρού κενού που ονομάζεται σύναψη. Ένας νευρώνας έχει πολλές διακλαδώσεις που ονομάζονται δενδρίτες, οι οποίοι δρουν σαν κεραίες που παίρνουν μηνύματα από άλλα νευρικά κύτταρα. Αυτά τα μηνύματα διαβιβάζονται στο σώμα του κυττάρου, το οποίο καθορίζει εάν το μήνυμα πρέπει να περάσει. Σημαντικά μηνύματα διαβιβάζονται στο άκρο του νευρικού άξονα όπου σάκοι που περιέχουν νευροδιαβιβαστές ανοίγουν μέσα σύναψη. Τα μόρια του νευροδιαβιβαστή διασχίζουν τη σύναψη και προσαρμόζονται σε ειδικούς υποδοχείς του νευρικού κυττάρου που λαμβάνει το μήνυμα, οι οποίοι το διεγείρουν για να το δεχθεί (Εικόνα 1.3). Τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι αυτά που παρέχουν στους νευρώνες την τροφή, την προστασία και τη δομική υποστήριξη. Υπάρχουν περίπου 10 έως 50 φορές περισσότερα νευρογλοιακά κύτταρα από τους νευρώνες.



Εικόνα 1.3 Οι νευρώνες ως διαβιβαστές μηνυμάτων. Πηγή: [1]

1.2 Νευρωνική διασυνδεσιμότητα

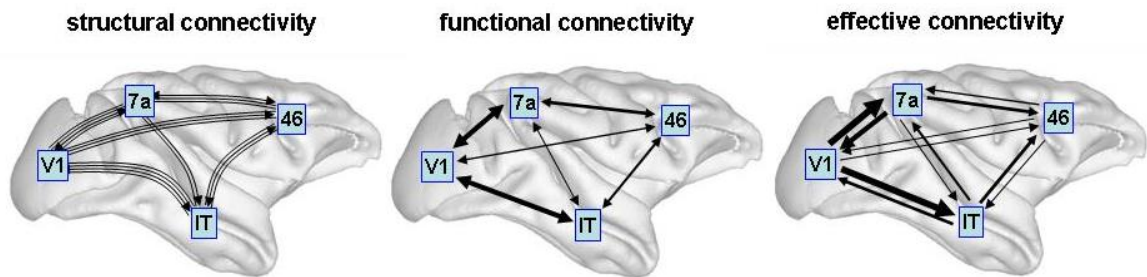
Οι έρευνες στον κλάδο της νευροεπιστήμης έχουν στραφεί τις τελευταίες δεκαετίες στην νευρωνική διασυνδεσιμότητα, δηλαδή στον τρόπο που συνδέονται οι νευρώνες μεταξύ τους, το πώς αλληλοεπηρεάζονται και πώς ανταλλάσσουν πληροφορία μεταξύ τους κατά την διάρκεια διαφόρων ενεργειών-διεργασιών του ανθρώπου. Ωστόσο καθώς ο εγκέφαλος αποτελείται από περίπου 10^{10} νευρώνες, η έρευνα στρέφεται στην συνδεσιμότητα μεταξύ ομάδων νευρώνων (εγκεφαλικές περιοχές) και όχι μεταξύ μεμονωμένων. Οι 3 κύριοι τύποι συνδεσιμότητας είναι [2]: η ανατομική (δομική), η λειτουργική και η ενεργή (Εικόνα 1.4).

Η **ανατομική διασυνδεσιμότητα** αναφέρεται σε ένα δίκτυο φυσικών ή δομικών (συναπτικών) συνδέσεων που συνδέει σύνολα νευρώνων ή νευρωνικών στοιχείων, καθώς και των σχετικών δομικών βιοφυσικών χαρακτηριστικών τους, εγκλεισμένων σε παραμέτρους όπως η συναπτική αντοχή ή η αποτελεσματικότητα [3]. Το φυσικό δίκτυο των ανατομικών συνδέσεων είναι σχετικά σταθερό σε μικρές χρονικές κλίμακες (δευτερόλεπτα έως λεπτά). Σε μεγαλύτερες χρονικές κλίμακες (ώρες έως ημέρες), οι δομικές συνδέσεις είναι πιθανό να υποστούν σημαντικές μορφολογικές αλλαγές και πλαστικότητα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι προς το παρόν μόνο οι επεμβατικές μελέτες ανίχνευσης είναι σε θέση να επιδείξουν ομόφωνα τις άμεσες αξονικές συνδέσεις.

Η **λειτουργική (functional) διασυνδεσιμότητα**, αντίθετα, είναι θεμελιωδώς στατιστική έννοια. Γενικά, η λειτουργική διασυνδεσιμότητα καταγράφει τις αποκλίσεις από τη στατιστική ανεξαρτησία μεταξύ των κατανεμημένων και συχνά απομακρυσμένων νευρωνικών μονάδων. Η στατιστική εξάρτηση μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση της

συσχέτισης ή της συνάφειας, της φασματικής συνοχής ή του κλειδώματος φάσης. Η λειτουργική διασυνδεσιμότητα συχνά υπολογίζεται μεταξύ όλων των στοιχείων ενός συστήματος, ανεξάρτητα από το αν αυτά τα στοιχεία συνδέονται με άμεσες δομικές συνδέσεις. Σε αντίθεση με την ανατομική διασυνδεσιμότητα, η λειτουργική εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το χρόνο. Τα στατιστικά μοτίβα μεταξύ των νευρωνικών στοιχείων κυμαίνονται σε πολλαπλές χρονικές κλίμακες, μερικές φορές τόσο μικρές όσο δεκάδες ή εκατοντάδες χιλιοστά του δευτερολέπτου. Πρέπει να σημειωθεί ότι η λειτουργική διασυνδεσιμότητα δεν κάνει καμία ρητή αναφορά σε συγκεκριμένες κατευθυντικές επιδράσεις ή σε ένα υποκείμενο δομικό μοντέλο.

Η **ενεργή (effective) διασυνδεσιμότητα** μπορεί να θεωρηθεί ως ένωση της δομικής και της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας, καθώς περιγράφει δίκτυα κατευθυντικών επιδράσεων ενός νευρικού στοιχείου έναντι άλλου. Κατ' αρχήν, οι αιτιώδεις επιδράσεις μπορούν να συναχθούν μέσω συστηματικών διαταραχών του συστήματος ή, εφόσον οι αιτίες πρέπει να προηγούνται χρονικά των αποτελεσμάτων, μέσω ανάλυσης χρονοσειρών. Ορισμένες τεχνικές για την εξαγωγή της ενεργής διασυνδεσιμότητας απαιτούν την προδιαγραφή ενός μοντέλου που περιλαμβάνει δομικές παραμέτρους.



Εικόνα 1.4 Τύποι συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Πηγή: [3]

Έχει παρατηρηθεί ότι η επιστημονική κοινότητα και οι έρευνες στον κλάδο της νευροεπιστήμης έχουν στραφεί τα τελευταία χρόνια κυρίως στην λειτουργική και στην ενεργή διασυνδεσιμότητα για την κατανόηση της λειτουργικής αρχιτεκτονικής του εγκεφάλου. Οπότε θεωρούμε απαραίτητη μία ανασκόπηση ώστε να αποσαφηνιστούν αυτές οι δύο έννοιες. Αρχικά θα καθιερώσουμε τις δύο διχοτόμους που πλαισιώνουν την διασυνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε πρακτικό και σε εννοιολογικό επίπεδο. Αυτές είναι ο **λειτουργικός διαχωρισμός (segregation)** και η **λειτουργική ολοκλήρωση (integration)** που στηρίζονται στην διάκριση ανάμεσα στην λειτουργική και την ενεργή διασυνδεσιμότητα [2].

Στα πρώτα στάδια της νευροεπιστήμης, οι ερευνητές ασχολήθηκαν κυρίως με τον εντοπισμό (localization) ανατομικών περιοχών που ήταν υπεύθυνες για μια συγκεκριμένη λειτουργία. Στη συνέχεια η έρευνα στράφηκε στον εντοπισμό της συνδεσιμότητας μεταξύ των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου, όταν άρχισε να διαπιστώνεται πως με την μέθοδο του εντοπισμού δεν μπορούσαν να εξηγηθούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διακεκριμένων ανατομικών περιοχών. Στα πλαίσια αυτά αναδύθηκε ο λειτουργικός διαχωρισμός που υποδεικνύει ότι η κάθε ανατομική περιοχή εξειδικεύεται σε ορισμένες πτυχές μιας λειτουργίας και ότι αυτή η εξιδίκευση είναι ανατομικά διαχωρισμένη μέσα στο φλοιό. Η περιοχή του εγκεφάλου που υποστηρίζει μία συγκεκριμένη λειτουργία, περιλαμβάνει επομένως πολλές εξειδικευμένες περιοχές, των οποίων η ένωση

διαμεσολαβείται από την λειτουργική ολοκλήρωση τους. Οπότε μία συγκεκριμένη λειτουργία του εγκεφάλου είναι προϊόν της ένωσης (ολοκλήρωσης) διαφόρων περιοχών που η κάθε μία είναι εξειδικευμένη σε διαφορετικές πτυχές της λειτουργίας (διαχωρισμός). Απ' αυτήν την σκοπιά, οι δύο αυτές έννοιες έχουν νόημα μόνο αν αντιμετωπίσουμε την μία σαν συμπλήρωμα της άλλης. Παρακάτω θα δούμε πως η διάκριση αυτή κατευθύνει την σκοπιά της μελέτης της διασυνδεσιμότητας, σε ενεργή και λειτουργική.

Η επιστήμη της νευροαπεικόνισης έχει σταθερά καθιερώσει τον λειτουργικό διαχωρισμό σαν την βάση της οργάνωσης του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ωστόσο η ολοκλήρωση των διαχωρισμένων περιοχών έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο δύσκολο να προσεγγιστεί. Ένας τρόπος για να χαρακτηρίσουμε την ολοκλήρωση είναι μέσω της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας, που βασίζεται συνήθως στις συσχετίσεις (correlations) μεταξύ των μετρούμενων σημάτων της νευρωνικής δραστηριότητας. Η λειτουργική διασυνδεσιμότητα καθορίζεται σαν στατιστική εξάρτηση μεταξύ των απομονομένων νευροφυσιολογικών γεγονότων. Ωστόσο οι συσχετίσεις μπορούν να εμφανιστούν με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα σε μετρήσεις με ηλεκτρόδια οι συσχετίσεις μπορούν να προκύψουν είτε σαν διεγέρσεις μικρής διάρκειας που προκαλούνται από μία κοινή εισροή (input) ή να αντανακλούν επαγόμενες διεγέρσεις που διαμεσολαβούνται από συναπτικές συνδέσεις [4].

Κατά κύριο λόγο, η ολοκλήρωση μέσα σ' ένα κατανομημένο σύστημα μπορεί να γίνει καλύτερα αντιληπτή μέσω της ενεργής διασυνδεσιμότητας. Η τελευταία αναφέρεται καθαρά στην επίδραση που ένα νευρωνικό σύστημα ασκεί σ' ένα άλλο, είτε σε συναπτικό επίπεδο είτε σε επίπεδο πληθυσμού. Οι Aertsen και Preibl (1991) [5] πρότειναν ότι η ενεργή διασυνδεσιμότητα θα έπρεπε να γίνεται αντιληπτή σαν το πειραματικό και χρονοεξαρτώμενο, απλούστερο δυνατό διάγραμμα κυκλώματος, που θα αναπαριστά τις παρατηρούμενες χρονικές σχέσεις μεταξύ των καταγεγραμμένων νευρώνων. Η συγκεκριμένη τοποθέτηση αναφέρεται σε δύο σημαντικά σημεία. Πρώτον ότι η ενεργή διασυνδεσιμότητα είναι **δυναμική** και δεύτερον βασίζεται σ' ένα **μοντέλο** αλληλεπιδράσεων ή σύζευξης. Με τον όρο δυναμική εννοείται πως οι επιδράσεις μεταξύ των νευρωνικών συστημάτων είναι χρονοεξαρτώμενες, δηλαδή η διέγερση μπορεί να κατανομηθεί στο σύστημα με την πάροδο του χρόνου και όχι απαραίτητα ακαριαία. Αυτό διαφοροποιεί σημαντικά και ποιοτικά την ενεργή διασυνδεσιμότητα απ' την λειτουργική. Θα επεκταθούμε παρακάτω σ' αυτήν την παρατήρηση.

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, η λειτουργική διασυνδεσιμότητα είναι ένα παρατηρήσιμο φαινόμενο που μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω μετρήσεων των στατιστικών εξαρτήσεων όπως οι συσχετίσεις (correlation), η συνοχή (coherence) και η μεταφορά εντροπίας (transfer entropy). Δεν βασίζεται πάνω σε κάποιο μοντέλο του πως η πληροφορία κατανέμεται μέσα στο νευρωνικό σύστημα. Αυτό επειδή η λειτουργική διασυνδεσιμότητα είναι θεωρητικό μέτρο πληροφορίας και είναι συνάρτηση μόνο των κατανομών πιθανότητας μεταξύ των παρατηρούμενων πολυμεταβλητών ενεργοποιήσεων. Επομένως δεν δίνει εξηγήσεις για τις συζεύξεις μεταξύ των νευρωνικών περιοχών, απλώς παρατηρεί κοινές και στατιστικά εξαρτώμενες ενεργοποιήσεις. Η μόνη σύγκριση μοντέλων που πραγματεύεται είναι μεταξύ της στατιστικής εξάρτησης και του μηδενικού (null) μοντέλου (υπόθεσης) της μη εξάρτησης.

Αντιθέτως η ενεργή διασυνδεσιμότητα αντιστοιχεί στην παράμετρο ενός μοντέλου το οποίο προσπαθεί να εξηγήσει τις παρατηρούμενες εξαρτήσεις που μας δίνει η λειτουργική συνδεσιμότητα. Μ' αυτήν την έννοια, η ενεργή διασυνδεσιμότητα ανταποκρίνεται στην διαισθητική παρατήρηση της σύζευξης και της κατευθυνόμενης αιτιώδους επιρροής και στηρίζεται αποκλειστικά σ' ένα μοντέλο αυτής της επιρροής. Αυτό είναι πολύ κρίσιμο καθώς σημαίνει πως η ανάλυση της ενεργής διασυνδεσιμότητας μπορεί να περιοριστεί στην σύγκριση μοντέλων. Για παράδειγμα, η σύγκριση ενός μοντέλου που περιέχει μία

συγκεκριμένη σύνδεση και ενός που δεν την περιέχει μπορεί να οδηγήσει σε συμπεράσματα σχετικά με την ύπαρξή της. Μ'αυτή την έννοια, η ανάλυση της ενεργής διασυνδεσιμότητας ανακεφαλαιώνει την επηστημονική επεξεργασία καθώς κάθε μοντέλο αντιστοιχεί σε μία εναλλακτική υπόθεση για το πώς τα παρατηρούμενα δεδομένα προκλήθηκαν. Τα διάφορα μοντέλα συγκρίνονται με βάση τη στατιστική τους αποδεικτικότητα, στηριζόμενα στα πραγματικά δεδομένα. Σκοπός είναι να βρεθεί εκείνο το μοντέλο που να έχει την μεγαλύτερη αποδεικτικότητα, δηλαδή αυτό που να μπορεί να εξηγήσει καλύτερα τα παρατηρούμενα δεδομένα. Επειδή όμως η αποδεικτικότητα είναι συνάρτηση του μοντέλου και των δεδομένων, αντίστοιχα και η ενεργή διασυνδεσιμότητα καθοδηγείται απ' το μοντέλο (υπόθεση) και τα δεδομένα.

Τα μοντέλα αυτά με τα οποία πραγματεύεται η ενεργή διασυνδεσιμότητα ονομάζονται γεννητικά (**generative**), εξαιτίας της διαδικασίας με την οποία παράγονται, καθώς οδηγούνται απ' τις αιτίες στις συνέπειες. Φτιάχνουν δηλαδή ένα κύκλωμα που να προσομοιώνει από που ξεκινάει η πληροφορία (ενεργοποίηση νευρώνων) και με ποιο τρόπο κατανέμεται (αιτία) ώστε να οδηγήσει στα εμπειρικά δεδομένα με τον καλύτερο δυνατό τρόπο (συνέπειες). Προσπαθούν δηλαδή να εξηγήσουν πώς λειτουργεί ο εγκέφαλος. Σε αντίθεση, η λειτουργική διασυνδεσιμότητα κατευθύνεται απ' τις συνέπειες στις αιτίες. Αυτό γιατί ασχολείται κυρίως με προβλήματα **ταξινόμησης**, στα οποία καθιερώνεται μια χαρτογράφηση απ' τα δεδομένα απεικόνισης (φυσιολογικές συνέπειες) σε μία διαγνωστική τάξη (κατηγορική αιτία). Δεν γίνεται καμία υπόθεση για την εγκεφαλική σύζευξη σε τέτοιου είδους προβλήματα, αλλά ασχολούνται με την ταξινόμηση των υποκειμένων (subjects), στηριζόμενα σε μετρήσεις της κατανεμημένης εγκεφαλικής δραστηριότητας.

Υπάρχουν διάφορα γεννητικά (generative) μοντέλα που πραγματεύονται την προσέγγιση της ενεργής διασυνδεσιμότητας. Ορισμένα απ' αυτά είναι τα δομικά μοντέλα εξισώσεων (Structural Equation Modelling) [6], τα μοντέλα παλινδρόμησης (Regression Models), π.χ. ψυχο-φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις [2], τα μοντέλα χρονοσειρών, π.χ. αιτιότητα Granger [7]. Εμείς στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με ένα εναλλακτικό και ίσως το πιο αντιπροσωπευτικό μοντέλο της ενεργής διασυνδεσιμότητας που είναι το **Μοντέλο Δυναμικής Αιτιότητας (Dynamical Causal Modeling)**. Το DCM παρουσιάστηκε πρώτη φορά το 2002 για δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) από τον Friston [8]. Το μαθηματικό υπόβαθρο και η εφαρμογή του DCM για δεδομένα fMRI έχει από τότε διαμορφωθεί και επεκταθεί ραγδαία. Ωστόσο έχει διαμορφωθεί και σε άλλες τεχνικές μετρήσεων της εγκεφαλικής δραστηριότητας όπως στα EEG και MEG. Εμείς θα επικεντρωθούμε στο DCM για fMRI.

2 Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

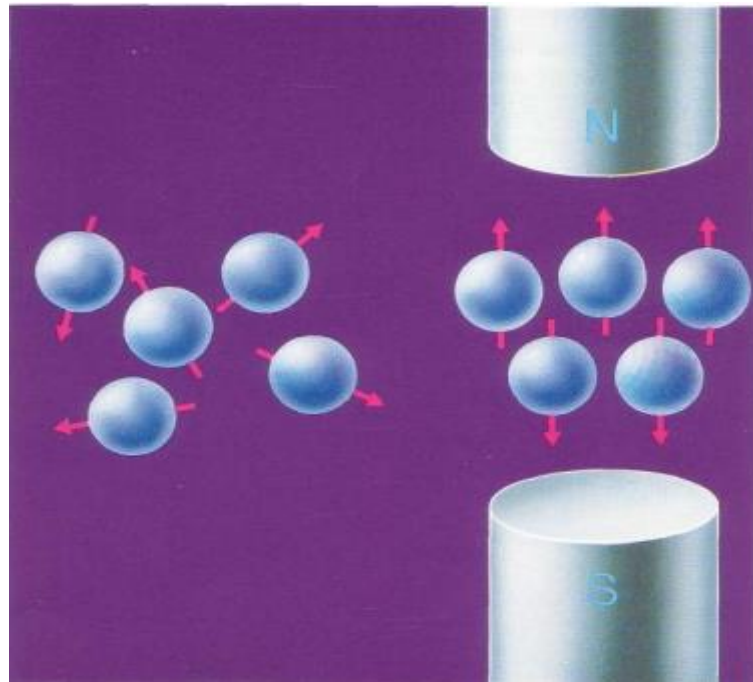
Ένα βασικό εργαλείο που χρησιμοποιούμε για να μελετήσουμε την λειτουργία του εγκεφάλου είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, που βασίζεται κυρίως στο φαινόμενο του **πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού**, το οποίο θα μελετήσουμε παρακάτω. Ουσιαστικά είναι η μέθοδος με την οποία αποκτούμε εικόνες του εγκεφάλου του πειραματιζόμενου, κατά την διάρκεια των ενεργειών που καλείται να πραγματοποιήσει, οι οποίες μας δείχνουν πιο φωτεινές τις περιοχές που ενεργοποιήθηκαν και πιο σκοτεινές αυτές που δεν ενεργοποιήθηκαν. Έτσι αποκτώντας επαρκή αριθμό από τέτοιες εικόνες κατά την διάρκεια του πειράματος, μπορούμε να προχωρήσουμε σε στατιστική ανάλυση για να συμπεράνουμε ποιες περιοχές έχουν ενεργοποιηθεί ανάλογα με τ' εξωτερικό ερέθισμα και κατ'επέκταση να προσδιορίσουμε και την ενεργή συνδεσιμότητα. Σ' αυτό το κεφάλαιο θα ασχοληθούμε με την φυσική που κρύβεται πίσω απ' αυτή τη μέθοδο απεικόνισης, ώστε να είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε πως προκύπτουν τα δεδομένα που θα μελετήσουμε και να μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις κατάλληλες μεθόδους ανάλογα με την περίπτωση.

Γενικότερα, για να αποτυπώσουμε εικόνες του ανθρώπινου σώματος, στηρίζομαστε στα ηλεκτρικά φορτία που υπάρχουν μέσα σ' αυτό. Όπως όλοι γνωρίζουμε, οποιαδήποτε μορφή ύλης αποτελείται από άτομα, που αποτελούνται με την σειρά τους από έναν πυρήνα (πρωτόνια και νετρόνια) και από τα ηλεκτρόνια που περιστρέφονται γύρω απ' αυτόν. Υπάρχουν μέθοδοι αποτύπωσης εικόνων που στηρίζονται στα αρνητικά φορτισμένα ηλεκτρόνια, όπως οι ακτινογραφικές εικόνες, όπου η πληροφορία προέρχεται απ' την εξασθένιση των ακτίνων X πάνω σ' αυτά. Αντίθετα, υπάρχουν μέθοδοι που χρησιμοποιούν πληροφορία απ' τον πυρήνα και συγκεκριμένα απ' τα θετικά φορτισμένα πρωτόνια. Μία τέτοια είναι και η μέθοδος του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού που θα περιγράψουμε παρακάτω.

2.1 Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός(ΠΜΣ)

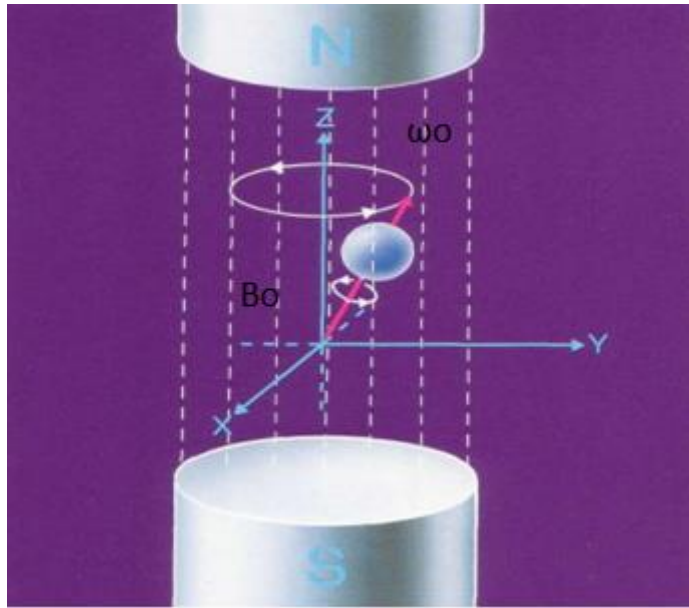
Κάθε πρωτόνιο εκτελεί μία περιστροφική κίνηση γύρω απ' τον εαυτό του, δηλαδή γύρω απ' τον άξονα που περνάει από τους δύο πόλους του. Καθώς τα πρωτόνια είναι θετικά φορτισμένα, αυτά τα φορτία περιστρέφονται ακριβώς με τον ίδιο τρόπο και έτσι δημιουργούν ηλεκτρικό ρεύμα [9]. Το επαγόμενο αυτό ρεύμα λοιπόν δημιουργεί ένα μαγνητικό πεδίο κάθετο με την κίνησή του, δηλαδή με φορά παράλληλη του άξονα περιστροφής του πρωτονίου. Επομένως κάθε πρωτόνιο έχει το δικό του μαγνητικό πεδίο. Στην γενική περίπτωση τα πρωτόνια είναι προσανατολισμένα σε τυχαίες κατευθύνσεις. Όταν όμως έκτηθεί το υποκείμενο σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο (π.χ. στον μαγνητικό τομογράφο) τότε όλα τα πρωτόνια ευθυγραμμίζονται παράλληλα με τη φορά του (Εικόνα 2.1). Ωστόσο μπορούν να ευθυγραμμιστούν, είτε ομόρροπα είτε αντίρροπα με αυτή την φορά. Γενικότερα τα περισσότερα «επιλέγουν» την πρώτη εκδοχή, καθώς απαιτείται λιγότερη ενέργεια για να ευθυγραμμιστούν ομόρροπα, παρά αντίρροπα. Παρόλ' αυτά, η

διαφορά στο νούμερο μεταξύ των δύο κατηγοριών είναι πολύ μικρή (της τάξεως του $7 \times 10^{-5} \%$).



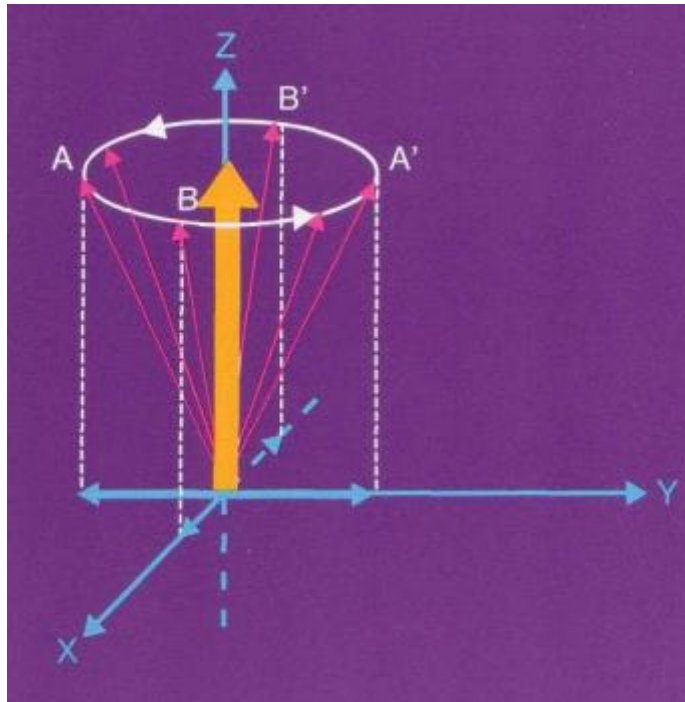
Εικόνα 2.1 Συμπεριφορά των πρωτονίων όταν εκτεθούν σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Πηγή: [9]

Πρέπει να τονίσουμε επιπλέον ότι ο άξονας περιστροφής των πρωτονίων δεν παραμένει σταθερός, αλλά εκτελεί και αυτός μία περιστροφική κίνηση (δηλαδή το πρωτόνιο περιστρέφεται με τρόπο παρόμοιο με αυτόν της σβούρας). Η κίνηση αυτή του πρωτονίου ονομάζεται μεταπτωτική, με την έντασή της να εξαρτάται από το εξωτερικά επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο και δίνεται απ' την εξίσωση *Larmor* : $\omega_0 = \gamma B_0$ (Εικόνα 2.2). Το ω_0 είναι η μεταπτωτική συχνότητα (Hz), B_0 είναι η ένταση του εξωτερικά επιβαλλόμενου πεδίου (Tesla) και γ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος (για πρωτόνια είναι περίπου ίσος με 42.5 MHz/T).



Εικόνα 2.2 Η μεταπτωτική κίνηση του πρωτονίου. Πηγή: [9]

Φανταζόμαστε τώρα ένα ορθοκανονικό σύστημα αξόνων (xyz) με τον άξονα z να κατευθύνεται προς την φορά του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και με τους άλλους δύο άξονες να σχηματίζουν το κάθετο επίπεδο σ' αυτό, όπως βλέπουμε στην (Εικόνα 2.3). Όπως αναφέραμε και παραπάνω, υπάρχουν πρωτόνια που έχουν ευθυγραμμιστεί ομόρροπα με το εξωτερικό πεδίο (θετικά του z) και άλλα αντίρροπα (αρνητικά του z). Καθώς υπάρχουν πάρα πολλά πρωτόνια μέσα στο ανθρώπινο σώμα που έχουν επηρεαστεί και περιστρέφονται σύμφωνα με την εξίσωση του Larmor (με πολύ μεγάλη ταχύτητα, περίπου 42×10^6 περιστροφές/sec), για κάθε ένα που είναι στραμμένο προς τα αρνητικά του άξονα z , υπάρχει ένα αντίστοιχο που είναι στραμμένο προς τα θετικά και έχει ακριβώς αντίθετη κατεύθυνση σε κάθε στιγμή της περιστροφής τους. Οπότε τα μαγνητικά τους πεδία αναιρούνται. Ωστόσο, καθώς αυτά που είναι ομόρροπα με την φορά του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, είναι περισσότερα, τότε υπάρχουν κάποια που «περισσεύουν», οπότε το μαγνητικό τους πεδίο παραμένει. Όμως και αυτά, δεν βρίσκονται στην ίδια φάση, οπότε αναιρούνται οι x και y συνιστώσες των μαγνητικών τους πεδίων. Καταλήγουμε λοιπόν πως όλες οι συνιστώσες του μαγνητικού πεδίου που δημιουργούν τα πρωτόνια εξουδετερώνονται, εκτός απ' αυτήν που έχει κατεύθυνση στα θετικά του άξονα του z (δηλαδή στην κατεύθυνση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου) (Εικόνα 2.3). Αυτή την συνιστώσα θα θέλαμε να μετρήσουμε, ωστόσο δεν μπορούμε να το κάνουμε απευθείας καθώς αυτή έχει την ίδια φορά με το εξωτερικό πεδίο B_0 .



Εικόνα 2.3 Η εξουδετέρωση της x και y συνιστώσας του μαγνητικού πεδίου. Πηγή: [9]

Για τον λόγο αυτόν ακολουθούμε την εξής διαδικασία. Στέλνουμε ένα ραδιοπαλμό με συχνότητα ίση με αυτήν της μετάπτωσης (ω_0), ώστε να μπορεί να προσδώσει ενέργεια στα περιστρεφόμενα πρωτόνια (συντονισμός). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα κάποια να αλλάξουν φορά, οπότε θα εξουδετερώσουν το μαγνητικό πεδίο κάποιων άλλων και θα μειωθεί το διαμήκες μαγνητικό πεδίο. Ωστόσο, τα υπόλοιπα θα έρθουν στην ίδια φάση, με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί και μία συνιστώσα του μαγνητικού πεδίου στον άξονα y. Αυτή πλέον μπορεί να μετρηθεί, καθώς διαχωρίζεται απ' το εξωτερικά επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο. Η εγκάρσια αυτή συνιστώσα, περιστρέφεται με την μεταπτωτική συχνότητα, δημιουργώντας έτσι ένα ηλεκτρικό ρεύμα ίδιας συχνότητας που μπορεί πλέον να ανιχνευθεί από μία κεραία.

2.2 Οι χρόνοι T_1 και T_2

Δύο πολύ βασικοί παράγοντες που αξιοποιούνται για την μαγνητική απεικόνιση είναι ο χρόνος που χρειάζεται η διαμήκης μαγνητική συνιστώσα να επανέλθει στην αρχική της κατάσταση (T_1), όταν σταματήσουμε την εκπομπή του ραδιοπαλμού και αντίστοιχα ο χρόνος που χρειάζεται η εγκάρσια συνιστώσα να μηδενιστεί (T_2). Στην πραγματικότητα οι δύο αυτοί χρόνοι δεν αντιστοιχούν στους τελικούς χρόνους, αλλά εκφράζουν μία σταθερά χρόνου που μας δηλώνει πόσο γρήγορα γίνονται αυτές οι διαδικασίες. Συγκεκριμένα ο T_1 είναι ο χρόνος που χρειάζεται ώστε η διαμήκης συνιστώσα να φτάσει στο 67% της αρχικής της τιμής και ο T_2 είναι ο χρόνος που χρειάζεται ώστε η εγκάρσια συνιστώσα να φτάσει στο 37% της τιμής που είχε πριν σταματήσει ο ραδιοπαλμός. Ο T_1 είναι γενικότερα μεγαλύτερος από τον T_2 κατά τάξης μεγέθους. Επίσης οι δύο διαδικασίες που αναφέρθηκαν πραγματοποιούνται ανεξάρτητα, οπότε μελετούνται και ξεχωριστά.

Ουσιαστικά όταν σταματήσουμε να εκπέμπουμε τον ραδιοπαλμό, τα πρωτόνια που είχαν απορροφήσει ενέργεια απ' αυτόν και είχαν αντιστρέψει το μαγνητικό τους πεδίο, αρχίζουν σιγά σιγά να την χάνουν, με μορφή θερμικής ενέργειας που μεταφέρεται στο περιβάλλον τους (στα γειτονικά τους πρωτόνια). Αυτή την ενέργεια όπως έχουμε πει, την χρησιμοποίησαν για να αντιστρέψουν το μαγνητικό τους πεδίο, οπότε αυτό έχει ως αποτέλεσμα να ευθυγραμμίζονται και πάλι ομόρροπα μ' αυτό και να αυξάνεται έτσι η διαμήκης συνιστώσα του μαγνητικού πεδίου. Ωστόσο αυτό δεν γίνεται ακαριαία για όλα τα πρωτόνια, αλλά είναι μια διαδικασία που γίνεται κλιμακωτά.

Γενικότερα ο T_1 εξαρτάται από την σύσταση του ιστού, μέσα στον οποίο βρίσκονται τα πρωτόνια, το περιβάλλον τους και την ένταση του εξωτερικά επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου. Είναι γνωστό ότι το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από πολλών ειδών ιστούς, που ο καθένας έχει διαφορετικού τύπου μοριακή σύσταση. Οπότε τα μόρια μέσα σ' αυτούς κινούνται με διαφορετικό τρόπο. Έτσι για παράδειγμα, το γεγονός ότι τα μόρια του νερού κινούνται πολύ ραγδαία, εμποδίζει τα πρωτόνια να μεταφέρουν θερμική ενέργεια σ' αυτά, με αποτέλεσμα να καθυστερήσουν να κατέβουν ενεργειακό επίπεδο και να στραφούν ομόρροπα με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Αυτό οδηγεί σ' έναν υψηλότερο χρόνο T_1 . Αντίθετα τα μόρια του λίπους κινούνται πιο αργά, οπότε τα πρωτόνια μπορούν ευκολότερα να «ξεφορτωθούν» την ενέργειά τους στο περιβάλλον και αυτό οδηγεί σ' ένα χαμηλότερο χρόνο T_1 . Γενικότερα όταν τα πρωτόνια του περιβάλλοντος έχουν συχνότητα πιο κοντά στην συχνότητα του Larmor, τότε έχουμε μικρότερους χρόνους T_1 , καθώς τα πρωτόνια μας μπορούν να μεταφέρουν σ' αυτά ευκολότερα την ενέργεια τους, αφού κινούνται με παρόμοιο τρόπο, ενώ έχουμε μεγαλύτερους χρόνους, όταν τα πρωτόνια του περιβάλλοντος κινούνται με συχνότητες μακριά απ' την συχνότητα του Larmor. Επίσης, το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο επηρεάζει την συχνότητα μετάπτωσης των πρωτονίων, καθώς είναι ανάλογη μ' αυτό. Οπότε ένα υψηλότερης έντασης μαγνητικό πεδίο οδηγεί σε μεγαλύτερη συχνότητα περιστροφής των πρωτονίων, που τα δυσκολεύει στο να μεταφέρουν θερμική ενέργεια στο περιβάλλον τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα μεγαλύτερο T_1 .

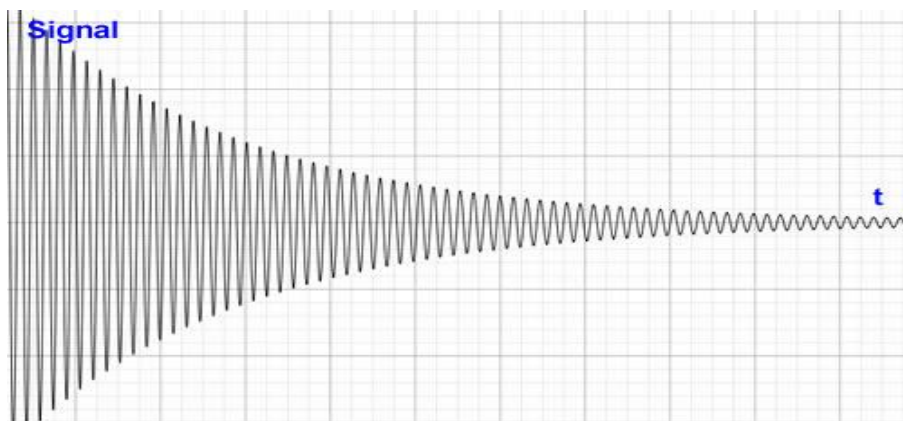
Ωστόσο, όταν αφαιρέσουμε τον ραδιοπαλμό, εκτός απ' το ότι τα πρωτόνια που είχαν αντιστραφεί επιστρέφουν στην κατεύθυνση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, τα υπόλοιπα που είχαν μείνει ομόρροπα, αρχίζουν να βγαίνουν εκτός φάσης. Αυτό συμβαίνει για δύο λόγους. Πρώτον το εξωτερικό πεδίο που επιβάλλεται, στην πραγματικότητα δεν είναι ομοιογενές, αλλά διαφέρει ελάχιστα από σημείο σε σημείο. Αυτό οδηγεί σε διαφορετική συχνότητα μετάπτωσης των διαφόρων πρωτονίων. Δεύτερον υπάρχουν εσωτερικές ανομοιογένειες καθώς τα γειτονικά νουκλεόνια των πρωτονίων, που έχουν και αυτά μικρά μαγνητικά πεδία τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους, επηρεάζουν τα πρωτόνια και αυτό οδηγεί σε διαφορετικές συχνότητες Larmor. Οπότε δεν περιστρέφονται όλα τα πρωτόνια ακριβώς με τον ίδιο τρόπο και για το σκοπό αυτό στάλθηκε ο ραδιοπαλμός που θα προσδώσει ενέργεια σ' αυτά και θα τα συντονίσει. Όταν αφαιρεθεί επομένως ο παλμός αυτός, τα πρωτόνια δεν έχουν κανένα λόγο να βρίσκονται σε φάση και αυτό οδηγεί σε σταδιακή μείωση της εγκάρσιας συνιστώσας του μαγνητικού πεδίου (καθώς αλληλοανερρούνται οι y συνιστώσες τους).

Ο χρόνος T_2 επηρεάζεται κυρίως από τις ανομοιογένειες του ιστού μέσα στον οποίο βρισκόμαστε. Τα μόρια γενικά, έχουν και αυτά δικό τους μαγνητικό πεδίο καθώς κινούνται. Ωστόσο μέσα στον ιστό δεν περιστρέφονται όλα με τον ίδιο τρόπο, οπότε υπάρχουν διακυμάνσεις σ' αυτά τα πεδία. Όταν αυτά κινούνται πολύ γρήγορα, όπως για παράδειγμα τα μόρια του νερού, τότε αυτές οι διακυμάνσεις αλληλοανερραίνονται σ' ένα βαθμό και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην υπάρχουν σημαντικές ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο από μέρος σε μέρος. Αυτό καθυστερεί επομένως την απώλεια φάσης των

πρωτονίων και επομένως και την μείωση της εγκάρσιας μαγνητικής συνιστώσας. Δηλαδή έχουμε ένα υψηλότερο χρόνο T_2 . Αντιθέτως σε ιστούς που υπάρχουν μεγάλα μόρια που κινούνται πιο αργά, αυτές οι διακυμάνσεις στα μαγνητικά τους πεδία δεν αναιρούνται μεταξύ τους και αυτό οδηγεί σε μεγαλύτερες ανομοιογένειες μέσα στον ιστό, οπότε έχουμε γρηγορότερη απώλεια φάσης. Άρα έχουμε ένα μικρότερο χρόνο T_2 .

Αντιλαμβανόμαστε ότι ανάλογα με τον ιστό που υπάρχει στο σημείο του υποκειμένου που εξετάζουμε, έχουμε και διαφορετικούς χρόνους T_1 και T_2 . Κατά κάποιον τρόπο, γνωρίζοντας εκ των προτέρων την τιμή της έντασης του εξωτερικού πεδίου που επιβάλλουμε, μπορούμε να προσδιορίσουμε τι ιστός βρίσκεται στο σημείο του υποκειμένου που εξετάζουμε, μετρώντας τα T_1 , T_2 αφού αυτά είναι ίδια χαρακτηριστικά του εκάστοτε ιστού. Στη συνέχεια θα παρουσιάσουμε την διαδικασία που ακολουθείται για να προσδιοριστούν αυτοί οι χρόνοι.

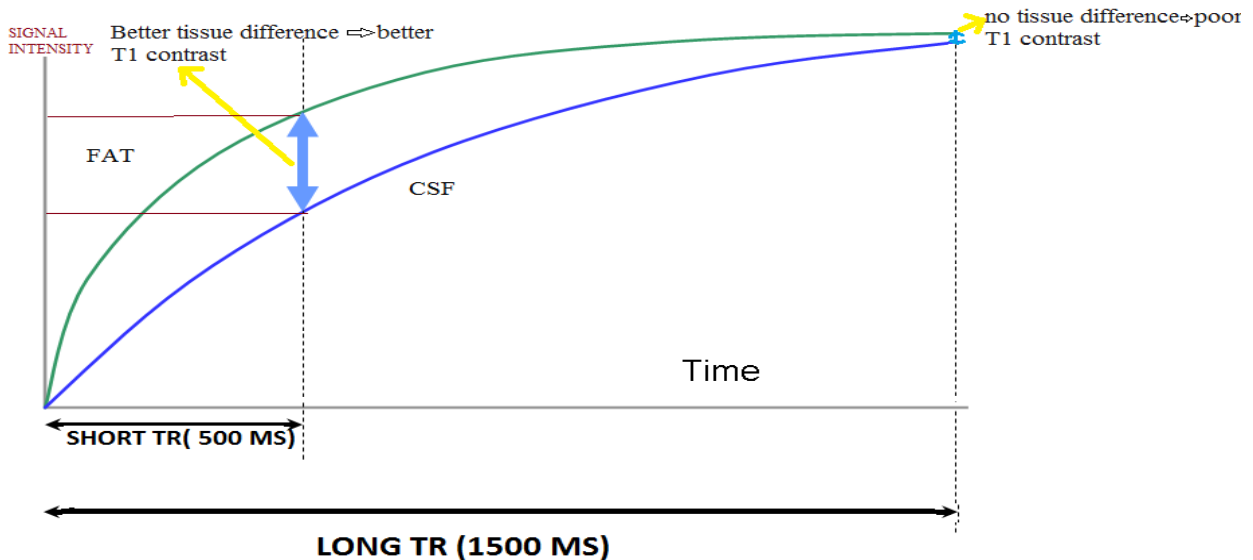
Επιστρέφουμε αρχικά στην εκπομπή του ραδιπαλμού που προσδίδει ενέργεια στα πρωτόνια. Ουσιαστικά ο παλμός αυτός έχει συγκεκριμένη συχνότητα και διάρκεια ώστε να στείλει ακριβώς τα μισά πρωτόνια προς την αντίθετη κατεύθυνση και να μηδενίσει τη διαμήκη μαγνητική συνιστώσα. Επομένως η συνιστώσα αυτή μετατρέπεται εξ'ολοκλήρου σε κάθετη και ο παλμός αυτός ονομάζεται 90° παλμός. Οπότε ακριβώς μετά την εκπομπή του παλμού αυτού, έχουμε την μέγιστη ένταση σήματος που λαμβάνει η κεραία μας, η οποία μειώνεται σιγά σιγά καθώς η εγκάρσια συνιστώσα μειώνεται, έχοντας πάντα την ίδια συχνότητα όπως βλέπουμε και στην (Εικόνα 2.4).



Εικόνα 2.4 Το ηλεκτρικό σήμα που λαμβάνει η κεραία μετά τον 90° παλμό. Πηγή: <https://www.info-radiologie.ch/décroissance-libre-induction.php>

Στη συνέχεια, μετά από χρόνο **TR** (time to repeat), από την στιγμή του πρώτου παλμού στέλνουμε έναν δεύτερο 90° παλμό, ο οποίος εκτρέπει και πάλι την διαμήκη συνιστώσα σε εγκάρσια. Αυτός ο χρόνος είναι πολύ κρίσιμος, καθώς ανάλογα με την τιμή του, θα μπορεί να οδηγήσει σε εικόνες που διαχωρίζουν τους διαφορετικούς ιστούς στο σημείο που μελετάμε. Ένα αρκετά μεγάλο TR θα οδηγούσε στην πλήρη αποκατάσταση της διαμήκης συνιστώσας, όλων των ιστών, οπότε θα λαμβάναμε ίδιας έντασης σήμα από παντού. Αυτό γιατί όταν στείλουμε τον δεύτερο παλμό, η διαμήκης συνιστώσα θα είχε επανέλθει στην αρχική της κατάσταση σ'όλους τους ιστούς, οπότε η εγκάρσια που θα προκύψει θα είναι σχεδόν ίδια παντού, με αποτέλεσμα να μην διαφοροποιείται το σήμα μας. Ωστόσο ένα μικρότερο TR θα μπορούσε να εκμεταλλευτεί τους διαφορετικούς χρόνους T_1 , των διαφόρων ιστών (Εικόνα 2.5). Αυτό γιατί θα υπάρχουν διαφοροποιήσεις

στη διαμήκη συνιστώσα των ιστών, καθώς δεν την ανακτούν όλοι με την ίδια ταχύτητα (διαφορετικά T_1). Οπότε οι διαφορετικού μέτρου διαμήκεις συνιστώσες θα αποτυπωθούν σε διαφορετικού μέτρου εγκάρσιες συνιστώσες μετά την αποστολή και του δεύτερου παλμού, με αποτέλεσμα να λάβουμε σήματα διαφορετικής έντασης ανάλογα με την δομή του κάθε ιστού που βρίσκεται στο σημείο. Οπότε με αυτό τον τρόπο μπορούμε να αποτυπώσουμε εικόνες που να μας δείχνουν την διαφορετική σύσταση του σημείου που μελετάμε, βασισμένοι στις διαφοροποιήσεις στα T_1 μεταξύ των διαφόρων ιστών, και γι αυτό τον λόγο ονομάζονται **T_1 -βεβαρημένες**.

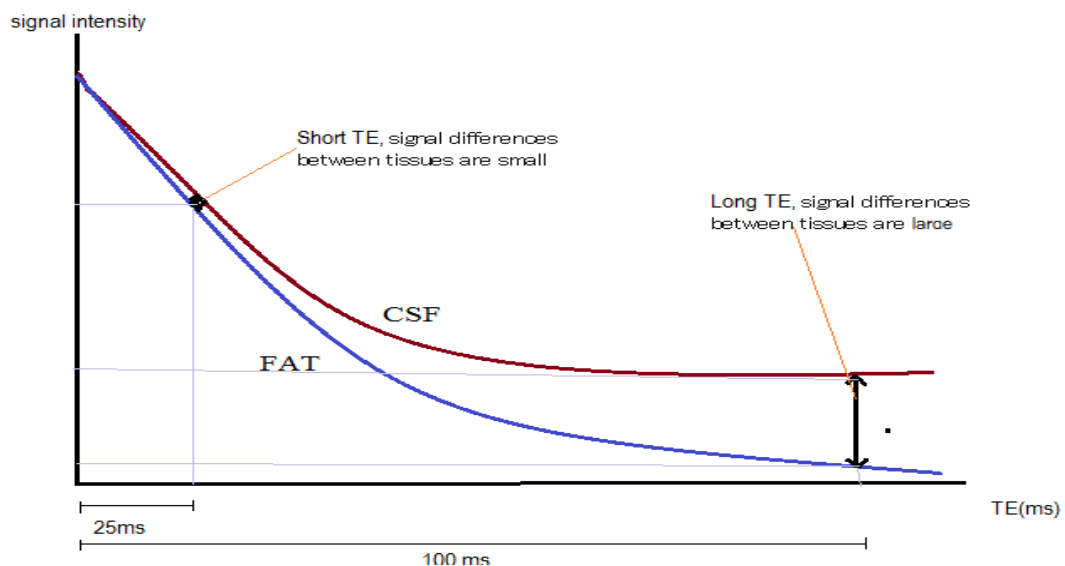


Εικόνα 2.5 T_1 αντίθεση μεταξύ δύο διαφορετικών ιστών. Πηγή:
<https://mrimaster.com/characterise%20physics.html>

Μπορούμε ωστόσο να χρησιμοποιήσουμε μία διαφορετική αλληλουχία παλμών απ' αυτήν που μόλις περιγράψαμε, ώστε να αποκτήσουμε διαφορετικών εντάσεων σήματα και να αποτυπώσουμε ρεαλιστικά μία εικόνα του υποκειμένου. Αρχικά στέλνουμε πάλι ένα 90° παλμό, ο οποίος εκτρέπει την διαμήκη συνιστώσα του μαγνητικού πεδίου εξ' ολοκλήρου σε κάθετη. Μετά από χρόνο $TE/2$ από την εκπομπή του πρώτου παλμού, στέλνουμε έναν 180° παλμό ο οποίος έχει την ιδιότητα να αντιστρέφει την φορά περιστροφής των πρωτονίων που περιστρέφονται γύρω απ' τον άξονα z. Έτσι αυτά που κινούνται με πιο αργή ταχύτητα θα βρίσκονται μπροστά απ' αυτά που κινούνται γρηγορότερα. Επομένως μετά από χρόνο ακριβώς $TE/2$, τα πρωτόνια θα βρίσκονται και πάλι σε φάση, με αποτέλεσμα να μεγαλώσει και πάλι η εγκάρσια συνιστώσα και να λάβουμε ένα υψηλότερης έντασης σήμα. Με την διαδικασία αυτή, εξουδετερώνουμε ουσιαστικά τις επιδράσεις που έχει η ανομοιογένεια του εξωτερικά επιβαλλόμενου πεδίου στο σήμα μας. Αυτό γιατί η ανομοιογένεια αυτή προσδίδει διαφορετική συχνότητα περιστροφής στα πρωτόνια από σημείο σε σημείο με αποτέλεσμα να βγαίνουν γρηγορότερα απ' την φάση τους. Έτσι δεν μπορούμε να γνωρίζουμε αν η διαφορές στις εντάσεις του σήματος προκαλούνται λόγω των διαφορετικών T_2 που έχουν οι διαφορετικοί ιστοί (εσωτερική ανομοιογένεια) ή λόγω της ανομοιογένειας του εξωτερικά επιβαλλόμενου πεδίου (εξωτερική ανομοιογένεια). Ωστόσο με την αποστολή του 180° παλμού, η ένταση του σήματος που θα λαμβάνουμε κατά τον χρόνο TE (time to echo) (αφού η αλληλουχία αυτή των παλμών ονομάζεται "spin echo pulse sequence") θα εξαρτάται αποκλειστικά από τις διαφορές στις συστάσεις μεταξύ των ιστών, οι οποίες θα καθορίζουν πόσα πρωτόνια είναι σε φάση την στιγμή εκείνη. Οι διαφορές στην συχνότητα περιστροφής των

πρωτονίων (λόγω της εξωτερικής ανομοιογένειας) δεν θα παίζει ρόλο, καθώς όσο και αν απομακρύνθηκαν τα πρωτόνια, μετά από χρόνο TE (από τον πρώτο παλμό) θα βρίσκονται και πάλι σε φάση καθώς αυτά θα διατηρήσουν την ίδια ταχύτητα περιστροφής, απλώς απ' την αντίθετη κατεύθυνση. Έτσι το πόσα πρωτόνια πλέον θα είναι σε φάση θα οφείλεται στις εσωτερικές ανομοιογένειες του κάθε ιστού. Έτσι για την συγκεκριμένου τύπου απεικόνιση βασιζόμαστε στις διαφορές μεταξύ των T_2 των διαφορετικών ιστών, οπότε οι εικόνες που προκύπτουν ονομάζονται **T_2 -βεβαρημένες**.

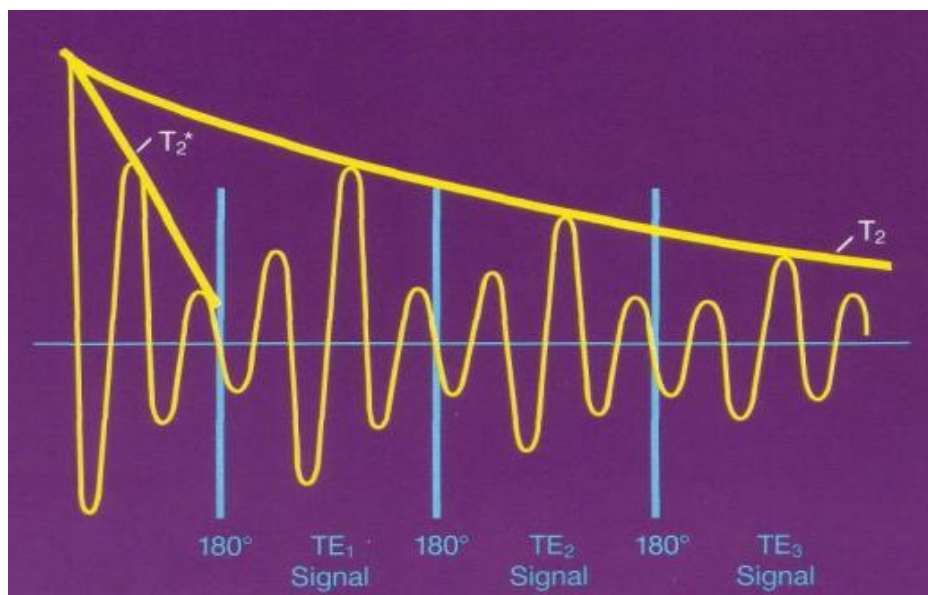
Αντιλαμβανόμαστε ότι η παράμετρος TE είναι επίσης σημαντική για την ένταση του σήματος που θα λάβουμε. Σ' αυτό το σημείο πρέπει να επισημάνουμε ότι μετά από χρόνο TE που θα λάβουμε το σήμα μας από ένα συγκεκριμένο ιστό, θα είναι μειωμένο σε σχέση με την στιγμή αμέσως μετά την εκπομπή του 90° παλμού. Αυτό γιατί παρόλο που εξαλείφουμε τις εξωτερικές ανομοιογένειες, φέρνοντας ξανά σε φάση τα πρωτόνια, αυτά δεν είναι ίδια στο πλήθος με αυτά που ήταν σε φάση την στιγμή αμέσως μετά τον 90° παλμό, καθώς επιδρούν οι εσωτερικές ανομοιογένειες (T_2 -επιδράσεις) και έτσι αυτά μειώνονται. Οπότε έχουμε ένα χαμηλότερης έντασης σήμα. Αν επιλέξουμε λοιπόν ένα αρκετά μικρό TE για να λάβουμε ένα ισχυρότερο σήμα, τότε δεν θα έχουν προλάβει να δράσουν οι T_2 -επιδράσεις (που είναι διαφορετικές για κάθε ιστό) και επομένως δεν θα μπορούμε να αποτυπώσουμε τις διάφορες συστάσεις απ' τις οποίες αποτελείται το σημείο που εξετάζουμε, καθώς θα έχουμε μεν μεγαλύτερο σήμα από παντού, αλλά δεν θα διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους διαφορετικούς ιστούς. Επομένως θέλουμε να επιλέξουμε ένα μεγαλύτερο TE που θα τονίσει αυτές τις διαφορές στα T_2 των ιστών, αλλά όχι τόσο μεγάλο που να μειωθεί πολύ το σήμα και να χαθεί η διακριτική μας ικανότητα, λόγω του θορύβου (Εικόνα 2.6).



Εικόνα 2.6 T_2 αντιθέσεις μεταξύ δύο διαφορετικών ιστών. Πηγή: <https://mrimaster.com/characterise%20physics.html>

Ωστόσο μπορούμε να αποτυπώσουμε εικόνες του υποκειμένου χρησιμοποιώντας τις T_2^* -επιδράσεις ή την διαφορετική πυκνότητα των πρωτονίων στα διάφορα σημεία. Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, όταν στείλουμε έναν 180° παλμό επαναφέρουμε σε φάση

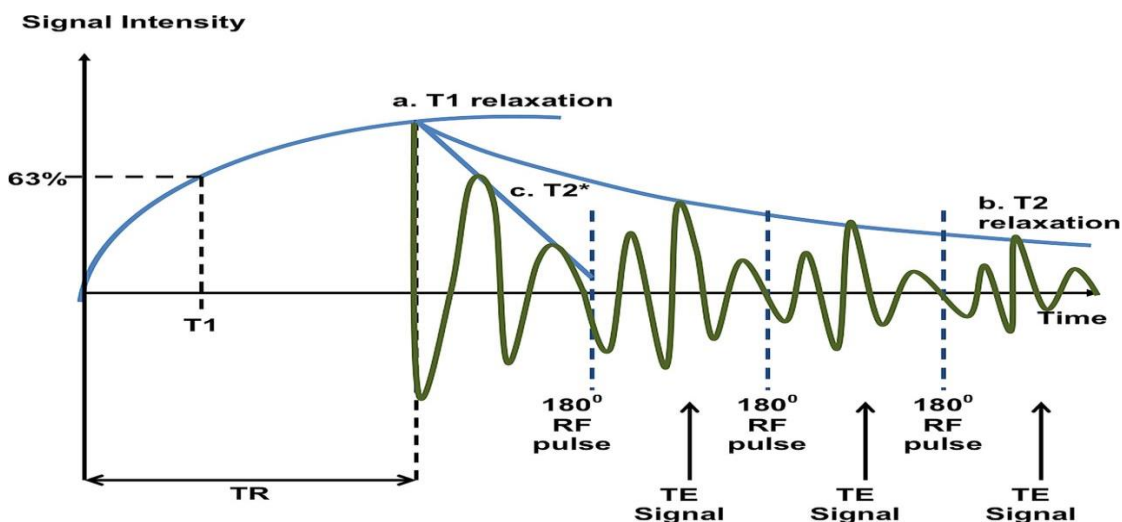
τα περιστρεφόμενα πρωτόνια και αυξάνουμε και πάλι το σήμα μας, έχοντας ως ανώτατο όριο ωστόσο την T_2 καμπύλη (το σήμα μας μειώνεται με την πάροδο του χρόνου καθώς επιδρούν οι T_2 -επιδράσεις). Αν εμείς δεν στείλουμε τον τελευταίο παλμό, τότε είναι σαφές ότι το σήμα θα χαθεί γρηγορότερα (Εικόνα 2.7), καθώς θα επιδρούν και οι εσωτερικές και οι εξωτερικές ανομοιογένειες, οπότε θα βγουν γρηγορότερα απ'τη φάση τα πρωτόνια. Ονομάζουμε αυτό το χρόνο T_2^* (Εικόνα 2.7). Μπορούμε να κάνουμε επομένως την μέτρηση του σήματος στο διάστημα πριν απ'αυτό τον χρόνο και να διακρίνουμε τις διαφορετικές εντάσεις απ'τα διάφορα σημεία. Οι εικόνες που θα προκύψουν ονομάζονται T_2^* -βεβαρημένες. Επίσης μπορούμε να αξιοποιήσουμε την διαφορετική πυκνότητα πρωτονίων για την μαγνητική απεικόνιση. Με απλά λόγια, δεν υπάρχει σ'όλα τα σημεία του υποκείμενου ο ίδιος αριθμός πρωτονίων. Επομένως, περισσότερα πρωτόνια οδηγούν σε μεγαλύτερο σήμα, ενώ σημεία με λιγότερα πρωτόνια μας δίνουν χαμηλότερης έντασης σήμα. Αυτές οι εικόνες ονομάζονται **βεβαρημένες από την πρωτονιακή πυκνότητα**.



Εικόνα 2.7 Οι T_2^* επιδράσεις στο σήμα. Πηγή: [9]

Από τα παραπάνω αντιλαμβανόμαστε ότι υπάρχουν διάφοροι παράμετροι που επηρεάζουν το σήμα μας και έχουμε την δυνατότητα να καθορίσουμε τις περισσότερες απ'αυτές ώστε αποτυπώσουμε τις εικόνες με την αντίστοιχη βαρύτητα που επιθυμούμε. Όπως αναφέραμε σημαντικοί παράμετροι είναι ο χρόνος μετά τον 90° που θα μετρήσουμε το σήμα, το TR και το TE. Αλλάζοντας κατάλληλα αυτές τις παραμέτρους θα πάρουμε διαφορετικού τύπου εικόνες.

Επανερχόμαστε ξανά στη στιγμή αμέσως μετά την εκπομπή του πρώτου 90° παλμού. Στη συνέχεια εφαρμόζουμε την εξής αλληλουχία (TR – 90° – TE/2 – 180° – TE/2 – μέτρηση του σήματος), η οποία γίνεται πιο κατανοητή απ'την ακόλουθη εικόνα (Εικόνα 2.8).



Εικόνα 2.8 Οι T_1 , T_2 , T_2^* επιδράσεις στο σήμα, ανάλογα με τις τιμές TR και TE. Πηγή: Curie et al. 2013

Ανάλογα τώρα με τις τιμές που θα δώσουμε στα TR και TE θα πάρουμε διαφορετικού τύπου εικόνες. Συγκεκριμένα :

Μεγάλο TR και μικρό TE

Όταν περιμένουμε αρκετό χρόνο μέχρι να στείλουμε τον 90° παλμό, τότε οι διαφορές μεταξύ των ιστών στους χρόνους T_1 δεν θα παίζουν ιδιαίτερο ρόλο καθώς θα έχει σχεδόν επανέλθει η διαμήκης συνιστώσα σ'όλα τα σημεία του υποκειμένου. Έτσι θα έχουμε παντού σχεδόν τις ίδιες εγκάρσιες συνιστώσες του μαγνητικού πεδίου. Στη συνέχεια για μικρό TE, οι διαφορές στους χρόνους T_2 δεν θα παίζουν σημαντικό ρόλο μεταξύ των ιστών, καθώς δεν θα έχουμε αισθητές διαφορές στην εγκάρσια συνιστώσα στα διάφορα σημεία και επομένως ούτε στην ένταση του σήματος. Οπότε οι εικόνες δεν θα είναι ούτε T_1 -βεβαρημένες, ούτε T_2 -βεβαρημένες, αλλά θα πάρουμε εικόνες βεβαρημένες από την πρωτονιακή πυκνότητα.

Μεγάλο TR και μεγάλο TE

Αντίστοιχα και σ'αυτή την περίπτωση οι T_1 διαφορές μεταξύ των ιστών δεν θα επηρεάσουν το σήμα μας. Ωστόσο το μεγάλο TE θα δώσει την δυνατότητα στους διαφορετικούς T_2 χρόνους μεταξύ των ιστών να παρουσιάσουν διαφορές στην ένταση του σήματος από τα διάφορα σημεία. Επομένως λαμβάνουμε μία T_2 -βεβαρημένη εικόνα.

Μικρό TR και μικρό TE

Σ'αυτή την περίπτωση το μικρό TR θα δώσει την δυνατότητα στους διαφορετικούς T_1 χρόνους μεταξύ των ιστών να παίζουν τον ρόλο τους, οπότε η εγκάρσια συνιστώσα θα διαφέρει από σημείο σε σημείο. Στη συνέχεια με το μικρό TE, οι διαφορές μεταξύ των T_2 δεν θα μπορούν να γίνουν εμφανείς στην ένταση του σήματος. Οπότε μ'αυτό τον τρόπο παίρνουμε T_1 -βεβαρημένες εικόνες.

Πολύ μικρό TR και πολύ μεγάλο TE

Αυτός ο συνδυασμός είναι μόνο θεωρητικός καθώς δεν χρησιμοποιείται στην πράξη. Αυτό γιατί με ένα πολύ μικρό TR θα έχουμε αρκετά μικρού μέτρου διαμήκη συνιστώσα από τα διάφορα σημεία που θα εκτραπεί σε εγκάρσια. Άρα θα ξεκινήσουμε με ένα αρκετά μικρής έντασης σήμα, που θα γίνει ακόμα μικρότερο λόγω του πολύ μεγάλου TE. Οπότε θα έχουμε ένα ελάχιστο ποσοστό σήματος που δεν θα μπορεί να διακριθεί από τον θόρυβο και επομένως δεν θα έχουμε καθόλου διακριτική ικανότητα.

2.3 Αλληλουχία ταχείας απεικόνισης

Παρόλο που η παραπάνω αλληλουχία παλμών που περιγράψαμε μας δίνει ρεαλιστικές απεικονίσεις του υποκειμένου που εξετάζεται, είναι σ'ένα βαθμό χρονοβόρα. Αυτό αντικειμενικά προκαλεί κάποια προβλήματα. Αρχικά περιορίζεται ο αριθμός των υποκειμένων που μπορούν να εξεταστούν. Για να βγάλουμε ωστόσο στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα απ'την έρευνά μας, είναι σαφές ότι χρειάζεται ένα ικανοποιητικού μεγέθους δείγμα, γεγονός που απαιτεί αρκετούς εξεταζόμενους. Επίσης η μεγάλη διάρκεια εξέταση, καθιστά αδύνατο ώστε το υποκείμενο να μην κάνει περιττές κινήσεις, γεγονός που οδηγεί σε εικόνες που είναι επηρεασμένες απ'αυτές. Επιπλέον υπάρχουν και αναπόφευκτες ενέργειες, όπως η αναπνοή και ο χτύπος της καρδιάς, που μειώνουν ακόμα περισσότερο την αντικειμενικότητα των δεδομένων μας. Είναι επομένως απαραίτητο να μειωθεί η διάρκεια της διαδικασίας λήψης των εικόνων του υποκειμένου. Ο βασικότερος παράγοντας που καθορίζει τον χρόνο λήψης της εικόνας, είναι ο TR. Είναι ο χρόνος δηλαδή που χρειάζεται να περιμένουμε μέχρι να στείλουμε τον 90° παλμό μετά τον μηδενισμό της διαμήκης συνιστώσας. Επίσης πρέπει να τονίσουμε ότι η ταχύτητα λήψης των εικόνων εξαρτάται και από άλλους δύο σημαντικούς παράγοντες. Ένας είναι ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Ουσιαστικά πολλές φορές δεν ακούμαστε σε μία μέτρηση, καθώς υπάρχουν παρεμβολές λόγω του θορύβου. Οπότε μετράμε αρκετές φορές το σήμα μας και υπολογίζουμε ένα μέσο όρο αυτού, που έχει την καλύτερη αναλογία σχετικά με τον θόρυβο. Ο δεύτερος παράγοντας είναι η ανάλυση της εικόνας που θέλουμε να λάβουμε. Είναι σαφές ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ανάλυση, τόσο περισσότερο χρόνο χρειάζεται για να αποτυπωθεί η εικόνα μας. Αυτό γιατί η μεγαλύτερη ανάλυση οδηγεί σε μειωμένο μέγεθος του στοιχειώδους εικονοστοιχείου και επομένως έχουμε μεγαλύτερο αριθμό αυτών στην εικόνα μας. Οπότε ο συνολικός χρόνος που απαιτείται για την λήψη της εικόνας είναι : $TR \times (\text{αριθμό μετρήσεων του σήματος}) \times (\text{αριθμό των εικονοστοιχείων})$.

Επομένως εμείς εστιάζουμε στην ελάττωση κατά το δυνατόν του TR, ώστε να επιταχύνουμε την διαδικασία απεικόνισης, διατηρώντας τις άλλες δύο παραμέτρους σταθερές. Αυτό με την σειρά του οδηγεί σε κάποια επιπλέον προβλήματα. Αρχικά ένα αρκετά μικρό TR σε συνεχόμενες αλληλουχίες της παραπάνω μορφής, δεν μας επιτρέπει να χρησιμοποιήσουμε ένα 180° παλμό. Αυτό γιατί χρειάζεται κάποιος χρόνος ώστε να μεταφερθεί αυτός ο παλμός στα περιστρεφόμενα πρωτόνια και να δράσει. Η μικρή χρονική απόσταση μεταξύ των 90° παλμών (εξαιτίας του μικρού TR) ωστόσο, δεν αφήνει περιθώρια στον 180° παλμό να επιτύχει τα επιθυμητά αποτελέσματα. Επιπλέον, η μείωση του TR οδηγεί σε μικρότερη αποκατάσταση της διαμήκης συνιστώσας μεταξύ των 90° παλμών. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε μία διαρκώς μειωμένη εγκάρσια συνιστώσα (στην οποία εκτρέπεται η διαμήκης), με αποτέλεσμα ένα χαμηλής έντασης σήμα. Οπότε με την μείωση του TR, δεν είναι εφικτό πλέον να εφαρμόσουμε την παραπάνω αλληλουχία

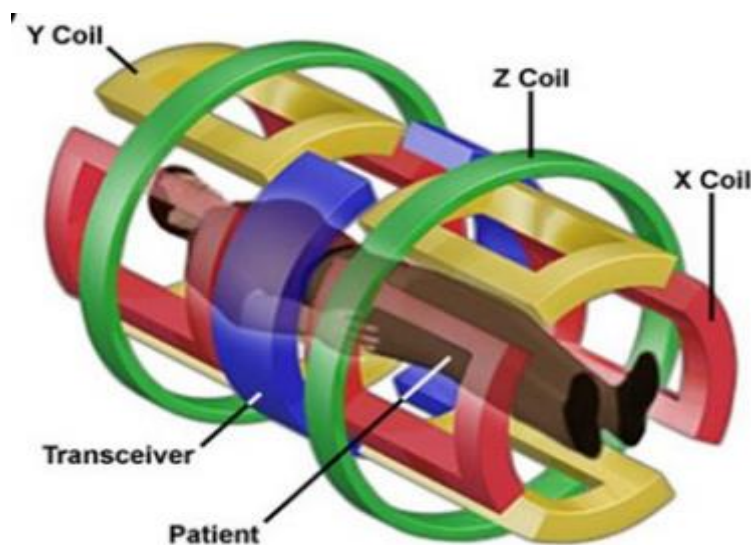
παλμών. Οπότε εφαρμόζεται μία διαφορετική διαδικασία για να επιτευχθεί η επιθυμητή μείωση του χρόνου.

Αρχικά η αδυναμία χρήσης ενός 180° , ξεπερνιέται χρησιμοποιώντας ένα νέο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο το οποίο διαρκεί για μικρό χρονικό διάστημα και ονομάζεται **μαγνητικό πεδίο κλίσης**. Ουσιαστικά αυτό προκαλεί επιπλέον ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο του σημείου που μελετάται με αποτέλεσμα τα πρωτόνια να βγουν γρηγορότερα εκτός φάσης και να χαθεί το σήμα. Στη συνέχεια, εφαρμόζουμε το ίδιο μαγνητικό πεδίο, ίδιας έντασης αλλά αντίθετης κατεύθυνσης. Έτσι τα γρηγορότερα περιστρεφόμενα πρωτόνια, κινούνται πλέον πιο αργά και το αντίστροφο. Οπότε αυτά ξαναέρχονται σε φάση και αυτό οδηγεί σε μία αύξηση του σήματος. Αυτή η διαδικασία διαρκεί πολύ λιγότερο απ'ότι η μετάδοση ενέργειας του 180° παλμού στα πρωτόνια.

Το δεύτερο πρόβλημα αντιμετωπίζεται χρησιμοποιώντας έναν διαφορετικό παλμό από τον 90° . Χρησιμοποιούμε συνήθως έναν 10° - 35° , με τον οποίο δεν εκτρέπεται ολόκληρη η διαμήκης συνιστώσα σε κάθετη, αλλά ένα ποσοστό αυτής. Έτσι υπάρχει πάντα ένα «απόθεμα» της διαμήκους συνιστώσας, που μπορεί να αξιοποιηθεί απ'τον επόμενο παλμό ώστε να δημιουργήσει μία εγκάρσια συνιστώσα που θα μας δώσει το σήμα. Με αυτό τον τρόπο δεν έχουμε μία διαρκή μείωση της διαμήκους συνιστώσας, που προκαλεί συνεχή μείωση της έντασης του σήματος.

Σ' αυτό το σημείο μπορούμε να αναφέρουμε ότι οι εικόνες που προκύπτουν απ' αυτή την αλληλουχία ταχείας απεικόνισης είναι **T_2^* -βεβαρημένες**, αφού πλέον δεν χρησιμοποιούμε την αλληλουχία των 180° παλμών που παρατήνουν την εξασθένιση του σήματος. Επιπλέον μία τακτική που χρησιμοποιείται για την εξοικονόμηση χρόνου είναι η πολλαπλή απεικόνιση κομματιών. Ουσιαστικά κατά την διάρκεια αναμονής του χρόνου TR, μπορούμε να ξεκινήσουμε μία αλληλουχία παλμών και σε άλλα κομμάτια του υποκειμένου για να κάνουμε παράλληλες μετρήσεις.

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας για την ρεαλιστική απεικόνιση του υποκειμένου είναι η **χωρική ανάλυση**. Ουσιαστικά θέλουμε να προσδιορίσουμε όσο το δυνατόν με μεγαλύτερη ακρίβεια από ποιο σημείο προήλθε το σήμα μας. Όταν το υποκείμενο εισέλθει στο μαγνητικό τομογράφο, εφόσον υπάρχει ένα σταθερής έντασης μαγνητικό πεδίο, τότε τα πρωτόνια σε ολόκληρο το σώμα έχουν την ίδια συχνότητα μετάπτωσης.

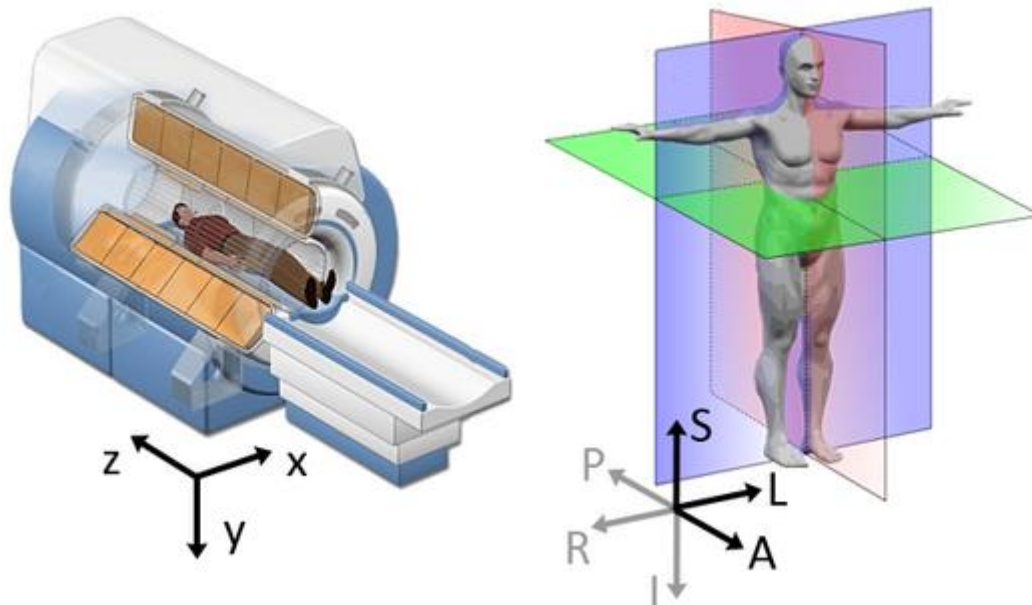


Εικόνα 2.9 Ο μαγνητικός τομογράφος και τα πηνία κλίσης. Πηγή:

https://www.researchgate.net/figure/a-Schematic-illustration-of-the-MRI-system-where-the-main-components-are-indicated_fig6_318658798

Εφαρμόζεται λοιπόν ένα νέο μαγνητικό πεδίο κλίσης, από ένα πηνίο κλίσης (Εικόνα 2.9), το οποίο διαφοροποιεί ουσιαστικά το επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο κατά μήκος του σώματος του υποκειμένου. Με αυτό τον τρόπο χωρίζεται το υποκείμενο σε διαφορετικά κομμάτια (slices) , καθένα απ'το οποία περιέχει πρωτόνια με διαφορετική συχνότητα Larmor. Το νέο αυτό μαγνητικό πεδίο δεν είναι απαραίτητο να εφαρμόζεται παράλληλα με το σώμα, ώστε να το διαχωρίζει σε κάθετα κομμάτια, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορες γωνίες, ανάλογα με το είδος των κομματιών που θέλουμε να μελετήσουμε. Εφαρμόζοντας στη συνέχεια ένα νέο μαγνητικό πεδίο κλίσης, κάθετα στο προηγούμενο, διαχωρίζεται το εκάστοτε κομμάτι σε νέα κομμάτια, καθώς πλέον έχουμε διαφορετικές συχνότητες μετάπτωσης των πρωτονίων κατά μήκους αυτού. Οπότε με την εφαρμογή των δύο αυτών επιπλέον πεδίων κλίσης, χωρίζουμε το σώμα σε δύο άξονες, έχοντας κατά μήκος του καθενός διαφορετικής συχνότητας περιστρεφόμενα πρωτόνια. Για να πάρουμε την πλήρη χωρική πληροφορία που χρειαζόμαστε, πρέπει να διαφοροποιήσουμε το σήμα μας και ως προς τον άξονα που είναι κάθετος σ'αυτούς. Εφαρμόζουμε παράλληλα μ'αυτόν ένα τρίτο μαγνητικό πεδίο κλίσης μικρής διάρκειας. Κατά την ενεργοποίησή του, τα πρωτόνια που βρίσκονται κατά μήκους αυτού, αποκτούν διαφορετική συχνότητα μετάπτωσης (όπως και στις προηγούμενες δύο περιπτώσεις). Ωστόσο, μετά το κλείσιμο του πεδίου αυτού, τα πρωτόνια επανακτούν την ίδια συχνότητα, αλλά βρίσκονται πλέον εκτός φάσης.

Με την εφαρμογή αυτών των τριών πεδίων κλίσης, πετυχαίνουμε ουσιαστικά να λαμβάνουμε σήματα διαφορετικής συχνότητας από τα διάφορα σημεία του υποκειμένου και τα σήματα που είναι ίδιας συχνότητας, θα φτάνουν στην κεραία μας με διαφορετική φάση. Βασιζόμενοι στη συνέχεια σ'ένα μαθηματικό εργαλείο που ονομάζεται «Μετασχηματισμός Fourier» και με την χρήση ενός υπολογιστή, μπορούμε να υπολογίσουμε τα σήματα διαφορετικής έντασης και φάσης που λαμβάνουμε. Καθώς το κάθε σήμα αντιστοιχεί σε διαφορετικό σημείο του υποκειμένου, είμαστε σε θέση πλέον να προχωρήσουμε στην αποτύπωση της εικόνας. Η στοιχειώδης χωρική μονάδα στην οποία μπορούμε να αναλύσουμε το υποκείμενο ονομάζεται **voxel**. Είναι ουσιαστικά ένας κύβος που χαρακτηρίζεται από τρεις συντεταγμένες (x,y,z) στο εκάστοτε κομμάτι που εξετάζουμε και το μέγεθος της ακμής του καθορίζει την διακριτική μας ικανότητα (1mm-5mm).



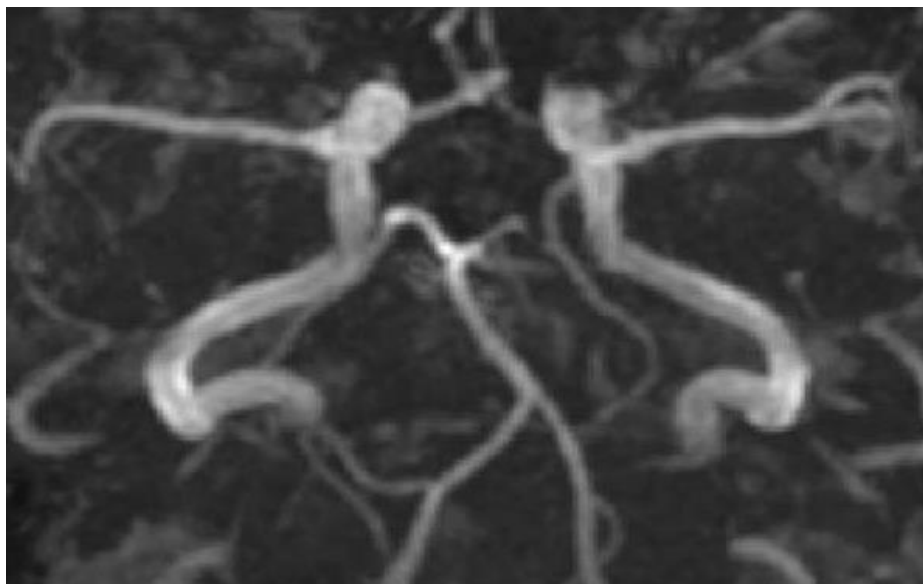
Εικόνα 2.10 Το σύστημα συντεταγμένων της απεικόνισης. Πηγή: https://www.slicer.org/wiki/File:Coordinate_sytems.png

Στην (Εικόνα 2.10) εικόνα βλέπουμε ένα παράδειγμα συστήματος συντεταγμένων της απεικόνισης. Στη δεξιά εικόνα γίνεται αντιληπτή η χρήση των τριών μαγνητικών πεδίων κλίσης. Θεωρώντας ότι το πρώτο πεδίο κλίσης εφαρμόζεται παράλληλα στο μπλε επίπεδο, τότε η τομή του πράσινου με το σώμα του υποκειμένου αποτελεί ένα κομμάτι που περιέχει πρωτόνια συγκεκριμένης συχνότητας Larmor. Στη συνέχεια εφαρμόζεται και το δεύτερο πεδίο κλίσης παράλληλα με το πράσινο επίπεδο, οπότε η τομή αυτών των δύο επιπέδων με το σώμα του υποκειμένου περιέχει πρωτόνια που έχουν την ίδια συχνότητα Larmor. Για να διαχωριστεί το κάθε σημείο της παραπάνω τομής, εφαρμόζεται το πεδίο κλίσης μικρής διάρκειας παράλληλα με το κόκκινο επίπεδο, οπότε τα πρωτόνια αυτής της τομής έχουν πλέον ίδια συχνότητα αλλά διαφορετική φάση. Έτσι επιτυγχάνεται η χωρική ανάλυση της μαγνητικής απεικόνισης.

2.4 Σήμα εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος (BOLD)

Η απεικόνιση αντίθεσης που εξαρτάται από το επίπεδο οξυγόνου του αίματος ή η απεικόνιση αντίθεσης BOLD (Blood-Oxygenation-level-dependent imaging) είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται στη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) για την παρατήρηση διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, ώστε να διαπιστωθεί αν είναι ενεργές σε οποιαδήποτε δεδομένη στιγμή. Από τη δεκαετία του 1890, χάρη στον Sherrington [10] ήταν γνωστό ότι αλλαγές στην αιμοδυναμική του εγκεφάλου συνδέονται στενά με τη νευρωνική δραστηριότητα. Οι νευρώνες καταναλώνουν το οξυγόνο που μεταφέρουν οι αιμοσφαιρίνες των ερυθροκυττάρων από γειτονικά τριχοειδή αγγεία [11]. Η τοπική αντίδραση σε αυτή την κατανάλωση οξυγόνου είναι μια αύξηση της ροής του αίματος στις περιοχές αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας, η οποία ονομάζεται αιμοδυναμική απόκριση (Εικόνα 2.11). Η αύξηση αυτή πραγματοποιείται για να μεταφερθεί η απαραίτητη γλυκόζη στην περιοχή των νευρώνων που έχουν ενεργοποιηθεί, καθώς αυτοί δεν έχουν εσωτερικά αποθέματα ενέργειας και συμβαίνει με καθυστέρηση

περίπου 1-5 δευτερόλεπτα απ' τη στιγμή της ενεργοποίησης. Αυτή η αιμοδυναμική απόκριση γίνεται μέγιστη μετά από 4-5 δευτερόλεπτα (μετά την ενεργοποίηση) και στη συνέχεια επιστρέφει στην φυσιολογική της τιμή (συχνά ξεπερνώντας την ελαφρώς). Αυτή η απόκριση έχει ως συνέπεια τοπικές αλλαγές στις σχετικές συγκεντρώσεις οξυαιμοσφαιρίνης και δεοξυαιμοσφαιρίνης, καθώς το αίμα που εισέρχεται στην περιοχή είναι πλούσιο σε οξυγόνο. Αντίθετα οι ενεργοί νευρώνες απελευθερώνουν διοξείδιο του άνθρακα κατά την διαδικασία του μεταβολισμού. Ωστόσο το οξυγόνο που μεταφέρεται δεν καταναλώνεται εξ'ολοκλήρου, ενώ η αυξημένη ροή αραιώνει την δεοξυαιμοσφαιρίνη και την απομακρίνει με μεγαλύτερη ταχύτητα. Έτσι, παρά την ενεργοποίηση των νευρώνων και την απελευθέρωση διοξειδίου του άνθρακα (δεοξυαιμοσφαιρίνη), εν τέλει αυξάνεται η περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο (οξυαιμοσφαιρίνη) στις περιοχές ενεργοποίησης. Ακριβώς σ' αυτό το γεγονός βασίζεται η συγκεκριμένη διαδικασία για την εξαγωγή του σήματος BOLD, καθώς η αιμοσφαιρίνη είναι διαμαγνητικό υλικό όταν είναι οξυγονωμένη, δηλαδή όχι ευαίσθητη στο επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο και επομένως δεν διαταράσσει το σήμα μας, ενώ είναι παραμαγνητικό υλικό όταν αποξυγονωθεί και κατ' επέκταση επηρεάζει το σήμα. Αυτό θα οδηγήσει σε μία ανακατασκευασμένη εικόνα με πιο φωτεινά pixels στις περιοχές που ενεργοποιήθηκαν (πιο δυνατό σήμα) και πιο σκοτεινά σ' αυτές που φαινομενικά δεν ενεργοποιήθηκαν (αλλοιωμένο σήμα) [12]. 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 (ΠΣ). Συλλέγοντας δεδομένα σε ένα τομογράφο πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (MRI) με παραμέτρους ευαίσθητες στην μαγνητική επιδεκτικότητα, μπορούν να μετρηθούν αλλαγές στο σήμα BOLD.



Εικόνα 2.11 Αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο. Μπορούν να ανιχνευτούν αλλαγές στην αιματική ροή και να χρησιμεύσουν ως δείκτες της νευρωνικής δραστηριότητας. Πηγή: <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=897>

Η απόδειξη της έννοιας της απεικόνισης αντίθεσης σε αίμα-οξυγόνο οφείλεται στον Seiji Ogawa και τους συνεργάτες του [12], μετά από ένα πείραμα που κατέδειξε ότι μια αλλαγή της οξυγόνωσης του αίματος θα μπορούσε να ανιχνευθεί με μαγνητική τομογραφία. Στα πειράματα του Ogawa, πραγματοποιείται απεικόνιση ενός κομματιού του εγκεφάλου τρωκτικών, με βάση την αντίθεση BOLD, για διάφορα συστατικά του αέρα. Τα πειράματα έδειξαν ότι όταν η περιεκτικότητα του αερίου αναπνοής σε οξυγόνο άλλαξε σταδιακά, η αντίθεση αυτών των εικόνων άλλαξε σταδιακά. Ο Ogawa πρότεινε και απέδειξε ότι η οξυαιμοσφαιρίνη και η δεοξυαιμοσφαιρίνη είναι η κύρια συμβολή αυτής της διαφοράς. Άλλοι αξιοσημείωτοι πρωτοπόροι του BOLD fMRI είναι ο Kenneth Kwong και οι συνεργάτες του, οι οποίοι χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά την τεχνική σε ανθρώπους το 1992 [13].

3 Στατιστική ανάλυση εγκεφαλικών σημάτων

Ένας κύριος στόχος των λειτουργικών μετρήσεων μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) είναι ο εντοπισμός των νευρικών συσχετίσεων των αισθητήριων, κινητικών και γνωστικών διεργασιών. Η ανάλυση στατιστικών δεδομένων που βασίζεται σε υποθέσεις είναι ένα σημαντικό εργαλείο για τον εντοπισμό εκείνων των περιοχών του εγκεφάλου που παρουσιάζουν αυξημένες ή μειωμένες αποκρίσεις σε συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες σε σύγκριση με άλλες (π.χ. συνθήκες ελέγχου). Λόγω της παρουσίας φυσιολογικών και φυσικών διακυμάνσεων του θορύβου, οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των συνθηκών μπορεί να συμβούν απλά τυχαία. Σκοπός της ανάλυσης στατιστικών δεδομένων είναι να εκτιμηθεί ρητά η επίδραση της μεταβλητότητας της μέτρησης (διακυμάνσεις του θορύβου) στις εκτιμώμενες διαφορές των συνθηκών. Δηλαδή αν είναι πολύ απίθανο το παρατηρούμενο αποτέλεσμα να είναι μόνο αποτέλεσμα διακυμάνσεων του θορύβου, τείνουμε να δεχτούμε ότι το παρατηρούμενο αποτέλεσμα αντανακλά μια πραγματική διαφορά μεταξύ των συνθηκών. Στις τυποποιημένες αναλύσεις fMRI, αυτή η αξιολόγηση εκτελείται ανεξάρτητα για την χρονική πορεία (χρονοσειρά) του κάθε voxel. Οι ληφθείσες στατιστικές τιμές - μία για κάθε voxel - αποτελούν έναν τρισδιάστατο στατιστικό χάρτη. Σε πιο σύνθετες αναλύσεις, κάθε voxel θα περιέχει πολλές στατιστικές τιμές που αντανακλούν τις εκτιμώμενες επιδράσεις πολλαπλών συνθηκών.

3.1 Δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό

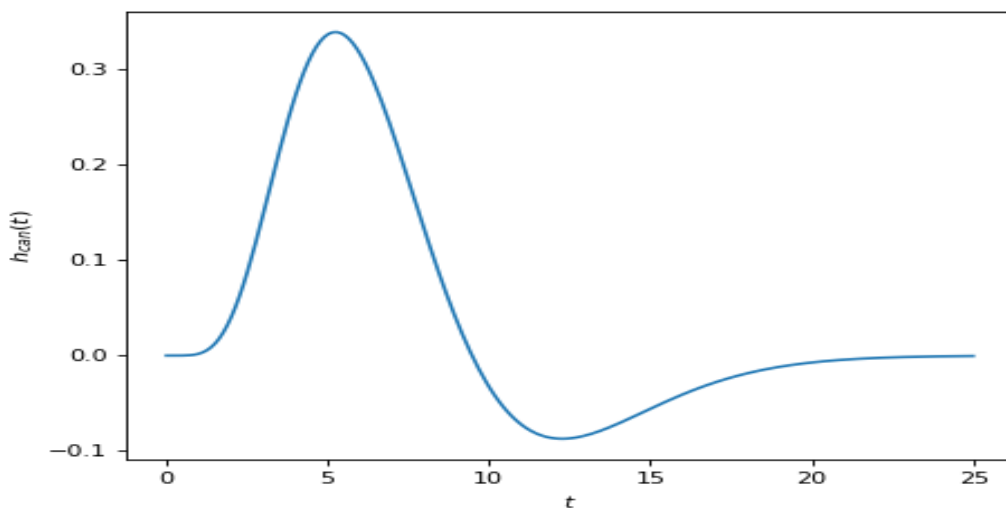
Όταν έχουμε στη διάθεσή μας δεδομένα από κάποιο πείραμα που έχει γίνει (δηλαδή χρονοσειρές μετρούμενων BOLD σημάτων του εγκεφάλου ή κάποιων περιοχών αυτού), έχουμε σαν βασικό σκοπό να βρούμε αρχικά ποιες περιοχές (voxels) έχουν ενεργοποιηθεί κατά την διάρκεια κάποιων διεργασιών-ενεργειών (event-related) που γίνονται απ' το εξεταζόμενο υποκείμενο, κατά την διάρκεια του πειράματος. Για το σκοπό αυτό, θέλουμε να προσδιορίσουμε την αναμενόμενη απόκριση που θα έπρεπε να έχει ένα voxel που ενεργοποιείται από μία συγκεκριμένη ενέργεια του υποκειμένου. Προσπαθούμε δηλαδή να «μιμηθούμε» όσο καλύτερα μπορούμε την χρονοσειρά αυτού του πρότυπου voxel και στη συνέχεια να τη συγκρίνουμε με την πραγματική (μετρούμενη) χρονοσειρά των voxels. Όταν βρίσκουμε voxels που έχουν μετρούμενη χρονοσειρά αρκετά κοντά στην αναμενόμενη, συμπεραίνουμε ότι αυτά έχουν ενεργοποιηθεί από την συγκεκριμένη ενέργεια του υποκειμένου. Το βαθμό ομοιότητας των χρονοσειρών, που θα μας καθορίσει ότι το voxel όντως έχει διεγερθεί από την συγκεκριμένη ενέργεια, θα μας τον δώσει η στατιστική ανάλυση που βασίζεται στον έλεγχο υποθέσεων, όπως προαναφέραμε. Ένα βασικό στατιστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται, είναι το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο [14].

3.2 Γενικό γραμμικό μοντέλο

Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (ΓΓΜ) είναι μαθηματικά πανομοιότυπο με μια ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, αλλά τονίζει την καταλληλότητά του τόσο για πολλαπλές ποιοτικές όσο και για πολλαπλές ποσοτικές μεταβλητές [14]. Είναι κατάλληλο για την εφαρμογή οποιουδήποτε παραμετρικού στατιστικού ελέγχου με μία εξαρτημένη μεταβλητή, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε σχεδιαστικού παράγοντα ANOVA

καθώς και σχεδίων με ένα συνδυασμό ποιοτικών και ποσοτικών μεταβλητών (ανάλυση συνδιασποράς ANCOVA). Λόγω της ευελιξίας του να ενσωματώσει πολλαπλές ποσοτικές και ποιοτικές ανεξάρτητες μεταβλητές, το ΓΓΜ έχει γίνει το βασικό εργαλείο για την ανάλυση δεδομένων fMRI μετά την εισαγωγή του στην κοινότητα νευροεικόνισης από τους Friston και τους συνεργάτες [15], [16]. Πρέπει να τονίσουμε ότι στον τομέα του fMRI, το γενικό γραμμικό μοντέλο αναφέρεται στην μονοπαραγοντική του μορφή. Ο όρος αυτός αναφέρεται στον αριθμό των εξαρτημένων μεταβλητών (μεταβλητές απόκρισης) και όχι σ' αυτό των ανεξάρτητων (επεξηγηματικών). Όπως προαναφέρθηκε, εφαρμόζουμε μία ξεχωριστή στατιστική ανάλυση για την χρονοσειρά του κάθε voxel, οπότε έχουμε κάθε φορά μία εξαρτημένη μεταβλητή.

Από τη σκοπιά της ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης, το ΓΓΜ στοχεύει να «εξηγήσει» ή να «προβλέψει» τη μεταβολή μιας εξαρτώμενης μεταβλητής μέσω του γραμμικού συνδυασμού (σταθμισμένου ποσού) αρκετών συναρτήσεων αναφοράς. Η εξαρτημένη μεταβλητή αντιστοιχεί στην παρατηρούμενη χρονοσειρά fMRI ενός voxel και οι συναρτήσεις αναφοράς αντιστοιχούν στις χρονοσειρές των αναμενόμενων (ιδεατών) fMRI αποκρίσεων για διαφορετικές συνθήκες του πειραματικού παραδείγματος. Οι συναρτήσεις αναφοράς ονομάζονται επίσης παράγοντες πρόβλεψης, παλινδρομητές ή επεξηγηματικές μεταβλητές. Ένα σύνολο καθορισμένων τέτοιων συναρτήσεων αναφοράς σχηματίζει τον **πίνακα σχεδίασης (design matrix)**, που ονομάζεται επίσης μοντέλο. Μία συνάρτηση αναφοράς λαμβάνεται τυπικά με την συνέλιξη μίας συνάρτησης boxcar με μία τυπική συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF ενός γαμμα). Η συνάρτηση boxcar είναι ουσιαστικά μία χρονοσειρά, που παίρνει την τιμή “1” στα χρονικά σημεία, όπου η μοντελοποιημένη συνθήκη (ενέργεια, διεργασία του υποκειμένου) εμφανίζεται και “0” σ' όλα τα υπόλοιπα χρονικά σημεία. Η συγκεκριμένη συνάρτηση μπορεί να παρομοιαστεί με ένα διακόπτη που «ανοίγει» (1) όταν εμφανιστεί η συγκεκριμένη συνθήκη και είναι «κλειστός» (0) σ' όλες τις υπόλοιπες στιγμές. Η συνάρτηση HRF (Hemodynamic Response Function) (Εικόνα 3.1) είναι αυτή που προσομοιώνει την αιμοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου σαν αντίδραση σε κάποια νευρωνική δραστηριότητα [17].

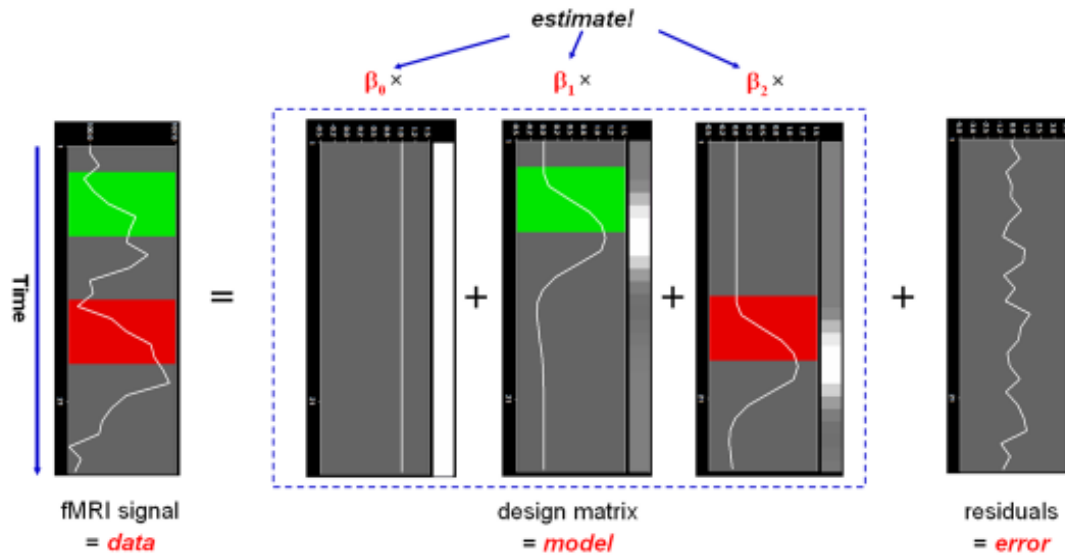


Εικόνα 3.1 Η κανονική συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF). Πηγή: http://nipy.org/nipy/users/glm_spec.html

Κάθε συνάρτηση αναφοράς (X) παίρνει ένα σχετικό συντελεστή (b), ο οποίος ποσοτικοποιεί τη δυναμική συνεισφορά της στην εξήγηση της χρονοσειράς y του voxel. Η χρονοσειρά (y) του voxel διαμορφώνεται επομένως ως το άθροισμα των καθορισμένων συναρτήσεων αναφοράς, η κάθε μία πολλαπλασιασμένη με το αντίστοιχο b της. Δεδομένου ότι αυτός ο γραμμικός συνδυασμός δεν εξηγεί τέλεια τα δεδομένα λόγω διακυμάνσεων του θορύβου, προστίθεται μια τιμή σφάλματος (e) στο σύστημα των εξισώσεων με n χρονικά σημεία και p συναρτήσεις αναφοράς (πειραματικές συνθήκες).

$$\begin{aligned}
 y_1 &= b_0 + b_1X_{11} + \dots \dots \dots + b_pX_{1p} + e_1 \\
 y_2 &= b_0 + b_2X_{21} + \dots \dots \dots + b_pX_{2p} + e_2 \\
 y_3 &= b_0 + b_3X_{31} + \dots \dots \dots + b_pX_{3p} + e_3 \\
 &\vdots \qquad \qquad \qquad \vdots \qquad \qquad \qquad \vdots \qquad \qquad \qquad \vdots \\
 y_n &= b_0 + b_nX_{n1} + \dots \dots \dots + b_pX_{np} + e_n
 \end{aligned}$$

Η μεταβλητή απόκρισης y αντιστοιχεί στα δεδομένα μας, δηλαδή στις μετρούμενες χρονοσειρές από κάθε voxel. Ο χρόνος τρέχει από πάνω προς τα κάτω (δηλαδή η y_1 είναι η μέτρηση μας την χρονική στιγμή 1, η y_2 είναι η μέτρηση την χρονική στιγμή 2 κ.ο). Η χρονοσειρά του voxel (αριστερή στήλη) εξηγείται από τους όρους στη δεξιά πλευρά της εξίσωσης. Η πρώτη στήλη στη δεξιά πλευρά αντιστοιχεί στο συντελεστή b_0 της πρώτης συνάρτησης αναφοράς X_0 . Ουσιαστικά αυτή η συνάρτηση παίρνει την τιμή 1 σε κάθε χρονική στιγμή, οπότε ονομάζεται «σταθερή». Δεδομένου ότι ο πολλαπλασιασμός με το 1 δεν αλλάζει την τιμή του b_0 , η X_0 δεν εμφανίζεται ρητά στην εξίσωση. Μετά την εκτίμηση των παραμέτρων (θα το αναλύσουμε στη συνέχεια), η τιμή του b_0 τυπικά αντιπροσωπεύει το βασικό επίπεδο σήματος ή επίπεδο σήματος αναφοράς. Ενώ η τιμή του b μας δίνει κάποια ιδιαίτερη πληροφορία, είναι σημαντικό να συμπεριληφθεί η σταθερή συνάρτηση αναφοράς σε ένα πίνακα σχεδίασης αφού επιτρέπει στις υπόλοιπες συναρτήσεις αναφοράς να μοντελοποιούν μικρές διακυμάνσεις που είναι σχετικές με την εκάστοτε κατάσταση που μοντελοποιούν, ως αυξήσεις ή μειώσεις γύρω από το επίπεδο σήματος αναφοράς. Οι άλλες συναρτήσεις αναφοράς μοντελοποιούν την αναμενόμενη χρονοσειρά της εκάστοτε πειραματικής κατάστασης. Για πολυπαραγοντικούς σχεδιασμούς, οι συναρτήσεις αναφοράς μπορούν να οριστούν ώστε να κωδικοποιούν τους συνδυασμούς των επιπέδων των καταστάσεων προκειμένου να εκτιμηθούν τα κύρια αποτελέσματα και τα αποτελέσματα λόγω αλληλεπίδρασης. Ο συντελεστής b_i της i συνάρτησης αναφοράς, ποσοτικοποιεί τη συνεισφορά της χρονοσειράς της στην εξήγηση της χρονοσειράς του voxel. Ενώ η ακριβής ερμηνεία των τιμών b εξαρτάται από τις λεπτομέρειες του πίνακα σχεδίασης, μία μεγάλη θετική (αρνητική) τιμή, τυπικά υποδεικνύει ότι το voxel εμφανίζει ισχυρή ενεργοποίηση (απενεργοποίηση) κατά τη διάρκεια της μοντελοποιημένης πειραματικής κατάστασης. Όλες οι τιμές b μαζί χαρακτηρίζουν μια «προτίμηση» των voxels για μία ή περισσότερες πειραματικές καταστάσεις. Η τελευταία στήλη του συστήματος εξισώσεων περιέχει τιμές σφάλματος, που ονομάζονται επίσης υπόλοιπα (residuals), σφάλματα πρόβλεψης ή θόρυβος. Αυτές οι τιμές σφάλματος ποσοτικοποιούν την απόκλιση της μετρούμενης χρονοσειράς του voxel από την προβλεπόμενη χρονοσειρά, που είναι ο γραμμικός συνδυασμός των συναρτήσεων αναφοράς.



Εικόνα 3.2 Γραφική αναπαράσταση του Γενικού γραμμικού μοντέλου. Πηγή: [14]

Το παραπάνω σύστημα εξισώσεων θα μπορούσε να εκφραστεί πιο κομψά με την χρήση πινάκων. Για το σκοπό αυτό γράφουμε την χρονοσειρά του voxel, τους συντελεστές b και τα σφάλματα σαν διανύσματα και τις συναρτήσεις αναφοράς σαν πίνακα, όπως βλέπουμε παρακάτω :

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & X_{11} & \dots & \dots & \dots & X_{1p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & X_{n1} & \dots & \dots & \dots & X_{np} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_0 \\ \vdots \\ b_p \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_1 \\ \vdots \\ e_n \end{bmatrix}$$

Η παραπάνω εξίσωση μπορεί να γραφτεί στην απλή μορφή :

$$Y = Xb + e$$

Σε αυτή τη μορφή ο πίνακας X αναπαριστά τον πίνακα σχεδίασης (design matrix) που περιέχει τις προβλεπόμενες χρονοσειρές σαν διανύσματα στήλες. Η (Εικόνα 3.2) μας δείχνει μία γραφική αναπαράσταση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου. Οι χρονοσειρές του σήματος, οι συναρτήσεις αναφοράς και τα υπόλοιπα είναι τοποθετημένα σε μορφή στήλης, με τον χρόνο να τρέχει από πάνω προς τα κάτω όπως και στο σύστημα εξισώσεων. Με δεδομένες τις μετρήσεις Y και τον πίνακα σχεδίασης X , πρέπει να βρούμε εκείνο το σύνολο b , ώστε το ΓΓΜ να εξηγεί όσο το δυνατόν καλύτερα τα δεδομένα μας. Οι χρονοσειρές που προβλέπονται πλέον απ' το μοντέλο μας είναι της μορφής:

$$\hat{Y} = Xb$$

Μία καλή προσαρμογή του μοντέλου θα σήμαινε ότι επιλέξαμε εκείνες τις τιμές του b που οδηγούν τις προβλεπόμενες τιμές \hat{Y} όσο το δυνατόν πιο κοντά στις μετρούμενες Y . Δηλαδή η διαφορά $Y - \hat{Y}$ να ελαχιστοποιείται. Όμως $Y - \hat{Y} = Y - Xb = e$. Άρα θέλουμε ελαχιστοποιήσουμε τα σφάλματα e . Μια καλή ιδέα γι' αυτό θα ήταν να βρούμε τις τιμές b που να ελαχιστοποιούν το άθροισμα των σφαλμάτων. Ωστόσο επειδή τα σφάλματα περιέχουν και θετικές και αρνητικές τιμές (αλλά και για άλλους λόγους της στατιστικής εκτίμησης), το ΓΓΜ εκτιμά τις τιμές του b που ελαχιστοποιούν το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων (μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων). Σε διανυσματική μορφή αυτό γράφεται ως $e^T e = e_1 e_1 + e_2 e_2 + \dots e_n e_n$. Άρα :

$$e^T e = (Y - Xb)^T (Y - Xb) \rightarrow \min$$

Τα b εκείνα που ελαχιστοποιούν αυτό το άθροισμα προκύπτουν από την παρακάτω εξίσωση :

$$b = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

Ο πίνακας $X^T X$ ονομάζεται πίνακας διακύμανσης-συνδιασποράς. Ο αντίστροφος αυτού $(X^T X)^{-1}$ παίζει σημαντικό ρόλο, όχι μόνο για την εκτίμηση των τιμών του b αλλά και για τον έλεγχο της σημαντικότητας των αντιθέσεων (όπως θα δούμε παρακάτω). Τέλος ο όρος $X^T Y$ αντιστοιχεί σ' ένα διάνυσμα που έχει τόσο στοιχεία, όσες και οι συναρτήσεις αναφοράς. Κάθε στοιχείο αυτού του διανύσματος αποτελείται από ένα βαθμωτό γινόμενο μίας προβλεπόμενης χρονοσειράς με την παρατηρούμενη χρονοσειρά.

Μία ενδιαφέρουσα ιδιότητα που αξιοποιεί η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων είναι ότι η διασπορά των μετρούμενων χρονοσειρών μπορεί να διασπαστεί στο άθροισμα της διασποράς των προβλεπόμενων τιμών και της διασποράς των σφαλμάτων.

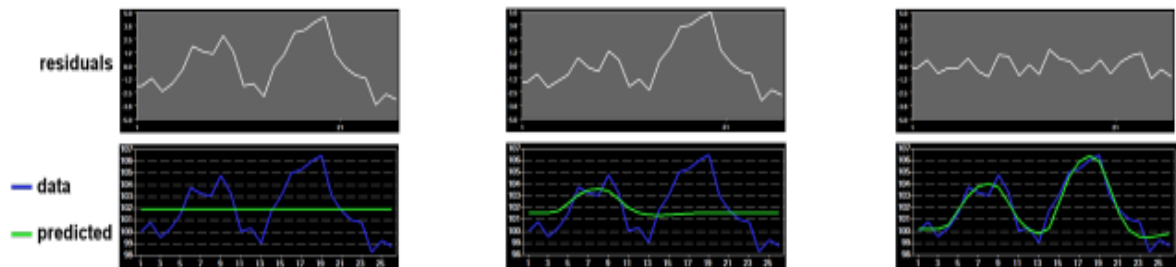
$$\text{Var}(Y) = \text{Var}(\hat{Y}) + \text{Var}(e)$$

Εφόσον η διακύμανση της μετρούμενης χρονοσειράς είναι δεδομένη, η ελαχιστοποίηση της διακύμανσης των σφαλμάτων με την μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, αντιστοιχεί στην μεγιστοποίηση της διακύμανσης των τιμών που εξηγούνται απ' το μοντέλο. Το τετράγωνο του πολλαπλού συντελεστή συσχέτισης R παρέχει ένα μέτρο του ποσοστού της διακύμανσης των δεδομένων που εξηγείται απ' το μοντέλο.

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

Οι τιμές του R κυμαίνονται από το 0 (καθόλου διακύμανση δεν εξηγείται απ' το μοντέλο) μέχρι 1 (όλη η διακύμανση εξηγείται απ' το μοντέλο). Ένας συντελεστής $R = 0.7$ για παράδειγμα, σημαίνει ότι το 49% της διακύμανσης εξηγείται απ' το μοντέλο (0.7×0.7).

Πρέπει να τονίσουμε ότι αν ο πίνακας σχεδίασης δεν περιέχει όλες τις σχετικές με το πείραμα συναρτήσεις αναφοράς, οι σχετιζόμενες με τις πειραματικές καταστάσεις αυξήσεις ή μειώσεις στην χρονοσειρά του voxel θα εξηγούνται από τα σφάλματα και όχι απ' το μοντέλο. Είναι επομένως σημαντικό, ο πίνακας σχεδίασης να κατασκευάζεται με όλες τις αναμενόμενες επιδράσεις στην χρονοσειρά του voxel. Επίσης μπορεί να χρειάζεται να περιέχει και συναρτήσεις αναφοράς που δεν σχετίζονται με τις πειραματικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα αυτές που μοντελοποιούν τις αναπόφευκτες κινήσεις του υποκειμένου. Οπότε στην περίπτωση που όλες οι αναμενόμενες επιδράσεις μοντελοποιηθούν, τότε τα σφάλματα θα μοντελοποιούν μόνο τον θόρυβο του σήματος.



Εικόνα 3.3 Η καλή προσαρμογή του μοντέλου μειώνει το ποσοστό της μεταβλητότητας των δεδομένων που εξηγείται απ' τα σφάλματα. Πηγή: [14]

3.3 Έλεγχοι σημαντικότητας του γενικού γραμμικού μοντέλου

Όπως προαναφέραμε, ο πολλαπλός συντελεστής συσχέτισης R , είναι ένα σημαντικό μέτρο της καλής προσαρμογής του ΓΓΜ. Όταν θέλουμε να ελέγξουμε αν ένα καθορισμένο μοντέλο εξηγεί σε μεγάλο βαθμό την διακύμανση στην χρονοσειρά ενός voxel, τότε το R μπορεί να μετασχηματιστεί σ' ένα στατιστικό F με $p-1$ βαθμούς ελευθερίας στον παρανομαστή και $n-p$ στον αριθμητή.

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

Θα αξιοποιήσουμε αυτό το F ώστε να κάνουμε έλεγχοι υποθέσεων. Η μηδενική υπόθεση στο συγκεκριμένο στατιστικό ελέγχου, είναι ότι καμία πειραματική συνθήκη δεν

συνέβαλε στη διαμόρφωση της χρονοσειράς του voxel, με εναλλακτική ότι έστω και μία συνέβαλε σ' αυτήν. Δηλαδή $H_0 : b_i = 0, i=1, \dots, n$ και $H_1 : b_i \neq 0$ για κάποιο $i=1, \dots, n$. Με τους γνωστούς βαθμούς ελευθερίας, το στατιστικό F μπορεί να μετατραπεί σε μία τιμή πιθανότητας σφάλματος (P -τιμή). Μία μεγάλη τιμή του F (μικρή P -τιμή), μας υποδεικνύει ότι μία ή περισσότερες πειραματικές συνθήκες διαμορφώνουν ουσιαστικά την δεδομένη χρονοσειρά του voxel. Παρόλο που αυτό το στατιστικό F ίσως μας διαλευκάνει αν το καθορισμένο μοντέλο εξηγεί σημαντικά την χρονοσειρά του voxel, δεν μπορεί να μας υποδείξει ποιες καταστάσεις διαφέρουν σημαντικά από κάποιες άλλες. Συγκρίσεις μεταξύ των πειραματικών αυτών καταστάσεων μπορούν να διαμορφωθούν σαν αντιθέσεις, όπου είναι γραμμικοί συνδυασμοί των τιμών b που εμπλέκονται στην μηδενική υπόθεση (null). Για να ελέγξουμε για παράδειγμα αν μία ενεργοποίηση σε μία κατάσταση i διαφέρει σημαντικά από το σήμα αναφοράς, τότε η μηδενική υπόθεση θα ήταν της μορφής $H_0 : b_1 = 0$. Για να ελέγξουμε αν η ενεργοποίηση στην κατάσταση 1 διαφέρει σημαντικά από την ενεργοποίηση στην κατάσταση 2, η μηδενική υπόθεση θα έλεγε ότι οι αντίστοιχες τιμές τους b_1 και b_2 δεν διαφέρουν, δηλαδή $H_0 : b_1 = b_2$ ή διαφορετικά $H_0 : (+1)b_1 + (-1)b_2 = 0$. Για να ελέγξουμε αν ο μέσος όρος των καταστάσεων 1 και 2, διαφέρει από την 3, η μηδενική υπόθεση πρέπει να είναι η εξής $H_0 = (b_1 + b_2)/2 = b_3$ ή διαφορετικά $H_0 : (+1)b_1 + (+1)b_2 + (-2)b_3 = 0$. Οι τιμές που χρησιμοποιούνται για να πολλαπλασιαστούν με τις αντίστοιχες τιμές των b , συχνά γράφονται και στην μορφή διάνυσματος c , όπου ονομάζεται διάνυσμα αντίθεσης. Στο τελευταίο παράδειγμα αυτό το διάνυσμα θα είχε τη μορφή $c = [+1 +1 -2]$. Παρατηρούμε ότι ο σταθερός όρος δεν συμπεριλαμβάνεται στις αντιθέσεις και υποθέτουμε ότι το b_0 παίρνει την τιμή 0 σε όλα τα αντίστοιχα διανύσματα αντιθέσεων. Χρησιμοποιώντας την μορφή πινάκων, ο γραμμικός συνδυασμός που διαμορφώνει μία αντίθεση, μπορεί να γραφτεί σαν το βαθμωτό γινόμενο του διανύσματος c και του b . Οπότε η μηδενική υπόθεση μπορεί να περιγραφεί απ' την εξίσωση $c^T b = 0$. Για οποιοδήποτε αριθμό συναρτήσεων αναφοράς, μία τέτοια αντίθεση μπορεί να ελεγχθεί με το παρακάτω στατιστικό t με $n-p$ βαθμούς ελευθερίας

$$t = \frac{c^T b}{\sqrt{\text{Var}(e) c^T (X^T X)^T c}}$$

Ο παρανομαστής του στατιστικού t καθορίζει την τυπική απόκλιση του $c^T b$, δηλαδή την μεταβλητότητα της εκτίμησης εξαιτίας των διακυμάνσεων του θορύβου. Όπως βλέπουμε, η τυπική απόκλιση εξαρτάται από την διακύμανση των σφαλμάτων και από τον πίνακα σχεδίασης X , αλλά όχι από την δεδομένη χρονοσειρά Y . Με τους γνωστούς βαθμούς ελευθερίας, μία τιμή του t για μία συγκεκριμένη αντίθεση μπορεί να μετατραπεί σε μία P -τιμή, ώστε να πραγματοποιηθεί ένας έλεγχος υπόθεσης. Όπως προαναφέραμε, η μηδενική υπόθεση είναι της μορφής $c^T b = 0$, οπότε έχουμε έναν αμφίπλευρο έλεγχο (δηλαδή δεν μας ενδιαφέρει σε ποια απ' τις καταστάσεις έχουμε ενεργοποίηση, απλώς ότι οι καταστάσεις αυτές διαφέρουν σημαντικά). Όταν η P -τιμή είναι αρκετά μικρή (ανάλογα και με το επίπεδο σημαντικότητας που θα ορίσουμε), τότε λέμε ότι ενεργοποίηση του voxel διαφέρει σημαντικά στην εκάστοτε αντίθεση καταστάσεων.

3.4 Στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση (SPM)

Στις μελέτες λειτουργικής χαρτογράφησης, η ανάλυση στηρίζεται κατά κύριο λόγο σε κάποια μορφή στατιστικής παραμετρικής χαρτογράφησης (Statistical Parametric Mapping) [18]. Η στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση συνεπάγεται την κατασκευή χωρικά εκτεταμένων στατιστικών διαδικασιών, για τον έλεγχο υποθέσεων σχετικά με τις επιδράσεις στην κάθε περιοχή του εγκεφάλου [19]. Οι στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες (SPMs) είναι διαδικασίες απεικόνισης των τιμών των voxel, οι οποίες κάτω από την μηδενική υπόθεση (που συνήθως είναι ότι δεν υπάρχει ενεργοποίηση στο εκάστοτε voxel), κατανέμονται σύμφωνα με μια γνωστή συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας, συνήθως την κατανομή Student T ή F. Οι χάρτες αυτοί επομένως, ονομάζονται SPM(T) ή SPM(F) αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, το κάθε voxel αναλύεται με την χρήση ενός τυποποιημένου (μονοπαραγοντικού) στατιστικού ελέγχου και στη συνέχεια, οι προκύπτουσες στατιστικές παράμετροι τοποθετούνται σε μια εικόνα - το SPM. Αυτή είναι μία τρισδιάστατη εικόνα του εγκεφάλου, που έχει πιο έντονα χρωματισμένα εκείνα τα voxel που έχουν ενεργοποιηθεί κατά την διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας.

Η στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση βασίζεται στον συνδυασμό δύο σημαντικών θεωρητικών σχημάτων, του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου που περιγράψαμε παραπάνω και της θεωρίας του Γκαουσιανού Τυχαίου Πεδίου (ΓΤΠ) [20]. Σκοπός της είναι να αναλύσει και να προβεί σε συμπερασματολογία για τα χωρικά δεδομένα, μέσω των στατιστικών παραμετρικών χαρτών (SPMs). Το ΓΓΜ χρησιμοποιείται για την εκτίμηση ορισμένων παραμέτρων που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα χωρικά συνεχή δεδομένα με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως στην συμβατική ανάλυση διακριτών δεδομένων. Η θεωρία του ΓΤΠ χρησιμοποιείται για την επίλυση του προβλήματος πολλαπλών συγκρίσεων που προκύπτει κατά τη λήψη συμπερασμάτων για μία περιοχή του εγκεφάλου. Όπως προαναφέραμε, εφαρμόζεται ένα ΓΓΜ σε κάθε ένα voxel και στη συνέχεια πραγματοποιείται ένας έλεγχος υπόθεσης για να εξακριβωθεί αν η χρονοσειρά αυτού έχει επηρεαστεί από τις πειραματικές καταστάσεις. Ο έλεγχος αυτός γίνεται σ'ένα επίπεδο σημαντικότητας συνήθως 5% ή 1%. Οπότε όταν μελετάμε μια περιοχή του εγκεφάλου, που αποτελείται από χιλιάδες voxels, τότε είναι βέβαιο ότι θα έχουμε εσφαλμένες τιμές ορισμένων εξ'αυτών. Η θεωρία του ΓΤΠ χρησιμοποιείται ώστε να παρέχει μια μέθοδο για τη διόρθωση των p τιμών στην αντίστοιχη περιοχή του SPM.

Ωστόσο η διόρθωση αυτή εξαρτάται απ'το είδος της έρευνας που θα πραγματοποιηθεί. Αν υπάρχει γνώση εκ των προτέρων, για το ποια περιοχή αναμένεται να ενεργοποιηθεί, μπορεί να γίνει χρήση της μη διορθωμένης p τιμής που σχετίζεται είτε με την υψηλότερη τιμή του voxel της περιοχής αυτής είτε με την έκταση της περιοχής αυτής, ώστε να ελεγχθεί η μηδενική υπόθεση. Αντίθετα αν δεν υπάρχει εκ των προτέρων γνώση για τον εντοπισμό της ενεργοποίησης, τότε η διόρθωση της p τιμής είναι απαραίτητη. Η θεωρία ΓΤΠ σ'αυτήν την περίπτωση, παρέχει έναν τρόπο προσαρμογής της p τιμής συνυπολογίζοντας το γεγονός ότι τα γειτονικά voxels δεν είναι ανεξάρτητα, λόγω της συνοχής των πραγματικών δεδομένων. Πλέον το σφάλμα της πρόβλεψης δεν αναφέρεται στον αριθμό των voxels που εσφαλμένα διαπιστώθηκε ότι ενεργοποιήθηκαν, αλλά στον αριθμό των περιοχών (ομάδων voxels).

Επίσης κατά την μελέτη πολλών χιλιάδων voxels σαν μια ολότητα, καταρρίπτεται η βασική υπόθεση ότι τα σφάλματα του ΓΓΜ είναι ταυτοτικά και ανεξάρτητα κατανομημένα (μη σφαιρικότητα). Ωστόσο η ΓΤΠ επιβάλλει περιορισμούς σ'αυτήν την μη σφαιρικότητα

των σφαλμάτων, δίνοντας την δυνατότητα στη στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση να εφαρμόσει μία μινιμαλιστική παραμετροποίηση αυτής, χρησιμοποιώντας μόνο δύο παραμέτρους. Έτσι δεν χάνεται η ευαισθησία ανίχνευσης ενεργοποιήσεων της μεθόδου. Αυτό συμβαίνει γιατί γενικότερα όσο περισσότερες παράμετροι χρησιμοποιούνται σε μία διαδικασία εκτίμησης, τόσο μεγαλύτερη είναι η μεταβλητότητα των εκτιμώμενων τιμών αυτών, με αποτέλεσμα να οδηγούμαστε σε λιγότερο επισφαλή συμπεράσματα (μικρότερη ευαισθησία).

3.5 Μπεϋσιανή (Bayesian) εκτίμηση μη γραμμικών μοντέλων με θόρυβο

Αρχικά, θεωρούμε ένα μη γραμμικό μοντέλο παρατήρησης με πρόσθετο θόρυβο, που είναι της μορφής :

$$y = h(\theta, u) + e \quad (3.1)$$

Στηριζόμενοι σε Γκαουσιανές υποθέσεις για τις παραμέτρους θ και τα σφάλματα e , θεωρούμε ότι τα σφάλματα ακολουθούν κανονική κατανομή με μηδενική μέση τιμή και διασπορά την συνδιασπορά τους ($e \sim N\{0, C_e\}$) [21]. Η Μπεϋσιανή εκτίμηση βασίζεται στη δεσμευμένη πιθανότητα των παραμέτρων, δοσμένων των δεδομένων $p(\theta|y)$. Υποθέτοντας ότι αυτή η posterior πιθανότητα ακολουθεί προσεγγιστικά Γκαουσιανή κατανομή, το πρόβλημα ανάγεται στην εύρεση της δεσμευμένης μέσης τιμής $\eta_{\theta|y}$ και δεσμευμένης συνδιασποράς $C_{\theta|y}$. Όταν πλέον είναι γνωστή η πιθανότητα αυτή, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την *maximum a posterior* (MAP) εκτίμηση των παραμέτρων (ισοδύναμα την $\eta_{\theta|y}$) ή την πιθανότητα οι παράμετροι να ξεπερνούν ένα καθορισμένο όριο.

Συγκεκριμένα, η posterior πιθανότητα είναι ίση με την πιθανοφάνεια απόκτησης των παρατηρήσεων, δεδομένων των θ , πολλαπλασιασμένη με την prior πιθανότητα των θ :

$$p(\theta|y) \approx p(y|\theta) p(\theta) \quad (3.2)$$

Υποθέτοντας ότι τα priors ακολουθούν την Γκαουσιανή κατανομή, προσδιορίζονται και αυτά σε όρους της μέσης τιμής η_{θ} και συνδιασποράς C_{θ} . Στη συνέχεια επεκτείνουμε την (3.1) ώστε να προσδιορίσουμε την πιθανοφάνεια σε σχέση με την δεσμευμένη μέση τιμή. Έτσι έχουμε :

$$h(\theta, u) \approx h(\eta_{\theta|y}^{(i)}) + J(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i)})$$

$$J = \frac{\partial h(\eta_{\theta|y}^{(i)})}{\partial \theta}$$

Αν θέσουμε $r = y - h(\eta_{\theta|y}^{(i)})$, τότε το σφάλμα ισούται περίπου με $e = r - J(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i)})$. Σύμφωνα με τις Γκαουσιανές υποθέσεις η πιθανοφάνεια και οι prior πιθανότητες δίνονται απ' τον τύπο :

$$\begin{aligned} p(y|\theta) &\simeq \exp\{-\frac{1}{2} (r - J(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i)}))^T \times C_e^{-1} (r - J(\theta - \eta_{\theta|y}^{(i)}))\} \\ p(\theta) &\simeq \exp\{-\frac{1}{2} (\theta - \eta_{\theta})^T C_{\theta}^{-1} (\theta - \eta_{\theta})\} \end{aligned} \quad (3.3)$$

Αντικαθιστούμε την τελευταία στην (3.2) οπότε προκύπτει

$$\begin{aligned} p(\theta|y) &\simeq \exp\{-\frac{1}{2} (\theta - \eta_{\theta|y}^{(i+1)})^T C_{\theta|y}^{-1} (\theta - \eta_{\theta|y}^{(i+1)})\} \\ C_{\theta|y} &= (J^T C_e^{-1} J + C_{\theta}^{-1})^{-1} \\ \eta_{\theta|y}^{(i+1)} &= \eta_{\theta|y}^{(i)} + C_{\theta|y} (J^T C_e^{-1} r + C_{\theta}^{-1} (\eta_{\theta} - \eta_{\theta|y}^{(i)})) \end{aligned} \quad (3.4)$$

Η (3.4) μπορεί να γραφεί σε πιο απλή μορφή

$$\begin{aligned} C_{\theta|y} &= (\bar{J}^T \bar{C}_e^{-1} \bar{J})^{-1} \\ \eta_{\theta|y}^{(i+1)} &= \eta_{\theta|y}^{(i)} + C_{\theta|y} (\bar{J}^T \bar{C}_e^{-1} \bar{y}) \end{aligned} \quad (3.5)$$

όπου

$$\bar{y} = \begin{bmatrix} y - h(\eta_{\theta|y}^{(i)}) \\ \eta_{\theta} - \eta_{\theta|y}^{(i)} \end{bmatrix}, \quad \bar{J} = \begin{bmatrix} J \\ I \end{bmatrix}, \quad \bar{C}_e = \begin{bmatrix} C_e & 0 \\ 0 & C_{\theta} \end{bmatrix}$$

Αυτή η μετατροπή γίνεται για να υιοθετηθεί ο ίδιος σχηματισμός που χρησιμοποίησε ο Friston στη δημοσίευση [22] ώστε να μπορεί να εισαχθεί σ' ένα επαναληπτικό αλγόριθμο EM (expectation-maximization) όπως θα περιγράψουμε παρακάτω. Ωστόσο σ' αυτό το σημείο αντιλαμβανόμαστε ότι είναι απαραίτητο να προσδιορίσουμε τα priors (η_{θ} , C_{θ} , C_e). Όσον αναφορά τα priors των παραμέτρων θ , όπως αναφέραμε παραπάνω αντιστοιχούν σε μία ήδη υπάρχουσα γνώση που έχουμε από προηγούμενα σχετικά πειράματα και μπορούν να εισαχθούν σαν γνωστές τιμές. Διαφορετικά μπορούν να προσδιοριστούν απ' τα δικά μας

δεδομένα (εμπειρική Μπεύσιανή εκτίμηση). Οπότε το πρόβλημα ανάγεται στην εύρεση της συνδιασποράς των σφαλμάτων.

Η συνδιασπορά των σφαλμάτων μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση κάποιων υπερπαραμέτρων λ_j , όπου $C_e = \sum \lambda_j Q_j$, όπου $Q_j = \frac{\partial C_e}{\partial \lambda_j}$. Το Q_j αντιπροσωπεύει ένα βασικό σύνολο που ενσωματώνει το σχηματισμό των συστατικών της διασποράς. Για την εκτίμηση των λ_j χρησιμοποιούνται εκτιμητές περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (restricted maximum-likelihood) οι οποίοι μεγιστοποιούν την λογαριθμική πιθανοφάνεια $\log(p(y|\lambda))$. Αυτή η μέθοδος εκτίμησης (ReML) είναι ουσιαστικά μία συγκεκριμένη μορφή της γνωστής μέγιστης πιθανοφάνειας (maximum-likelihood) η οποία όμως δεν βασίζεται στην πληροφορία απ'όλα τα δεδομένα, αλλά αντίθετα χρησιμοποιεί μία συνάρτηση της πιθανοφάνειας που υπολογίζεται από ένα μετασχηματισμένο σύνολο δεδομένων, ώστε οι παράμετροι ενόχλησης να μην επηρεάζουν την εκτίμησή μας. Αυτή η λογαριθμική πιθανοφάνεια αποκτάται με την ολοκλήρωση πάνω στην δεσμευμένη κατανομή των παραμέτρων [23]. Στη συνέχεια εφαρμόζεται ένα Fisher-scoring σχήμα [24],[25] το οποίο μας δίνει :

$$\lambda^{(i+1)} = \lambda^{(i)} - \left\langle \frac{\partial^2 F}{\partial \lambda^2} \right\rangle^{-1} \frac{\partial F}{\partial \lambda}$$

$$\frac{\partial F}{\partial \lambda_i} = -\frac{1}{2} \text{tr}\{PQ_i\} + \frac{1}{2} \bar{y}^T P^T Q_i P \bar{y}$$

$$\left\langle \frac{\partial^2 F}{\partial \lambda_{jk}^2} \right\rangle = -\frac{1}{2} \text{tr}\{PQ_i P Q_j\}$$

$$P = \bar{C}_e^{-1} - \bar{C}_e^{-1} \bar{J} C_{\theta|y} \bar{J}^T \bar{C}_e^{-1} \quad (3.6)$$

Η αναδρομική εφαρμογή των εξισώσεων (3.5),(3.6) αντιστοιχεί σ'ένα expectation-maximization (EM) αλγόριθμο. Συγκεκριμένα στο E-βήμα (expectation βήμα) υπολογίζονται οι δεσμευμένες μέσες τιμές και συνδιασπορές σύμφωνα με την (3.5) χρησιμοποιώντας την συνδιασπορά των σφαλμάτων που έχει προσδιοριστεί απ'τις υπερπαραμέτρους του προηγούμενου M-βήματος. Η εξίσωση (3.6) αντιστοιχεί στο M-βήμα (maximum-likelihood), το οποίο αναβαθμίζει τις (ReML) εκτιμήσεις των υπερπαραμέτρων, λαμβάνοντας υπόψιν ότι η πιθανοφάνεια αυτών εξαρτάται από άγνωστες παραμέτρους. Αυτές ενσωματώνονται, χρησιμοποιώντας την προσεγγιστική δεσμευμένη κατανομή τους, που αποκτήθηκε απ'το προηγούμενο E-βήμα [23],[25],[26]. Στη συνέχεια θα παραθέσουμε συνοπτικά τον EM επαναληπτικό αλγόριθμο που έχει περιγραφεί αναλυτικά στη δημοσίευση [22].

Αρχικά παρατηρούμε ότι αν η εξίσωση ((3.1) ήταν γραμμική, τότε θα είχαμε $h(\theta)=H\theta$ και επομένως $J=H$. Οπότε η (3.5) θα συνέκλινε μετά από μία επανάληψη. Παρόλα αυτά εμείς υποθέσαμε εξ'αρχής ότι είναι μη γραμμική, οπότε δημιουργείται η ανάγκη πολλών επαναλήψεων για να προσεγγιστούν καλύτερα οι παράμετροι.

Έτσι αρχικοποιούμε τις υπερπαραμέτρους λ , όπως αυτές προέκυψαν από τους (ReML) εκτιμητές, $\lambda^{(1)}=\lambda^{(0)}$ και την δεσμευμένη μέση τιμή των παραμέτρων, όσο η prior μέση

τιμή αυτών, $\eta_{\theta|y}^{(1)} = \eta_{\theta}$. Τώρα είμαστε σε θέση να ξεκινήσουμε τις επαναλήψεις του EM αλγόριθμου ως εξής :

E-step

$$J = \frac{\partial h(\eta_{\theta|y}^{(i)})}{\partial \theta}$$

$$\bar{y} = \begin{bmatrix} y - h(\eta_{\theta|y}^{(i)}) \\ \eta_{\theta} - \eta_{\theta|y}^{(i)} \end{bmatrix}, \quad \bar{J} = \begin{bmatrix} J \\ I \end{bmatrix}, \quad \bar{C}_e = \begin{bmatrix} \sum \lambda_i^{(i)} Q_i & 0 \\ 0 & C_{\theta} \end{bmatrix}$$

$$C_{\theta|y} = (\bar{J}^T \bar{C}_e^{-1} \bar{J})^{-1}$$

$$\eta_{\theta|y}^{(i+1)} = \eta_{\theta|y}^{(i)} + C_{\theta|y} (\bar{J}^T \bar{C}_e^{-1} \bar{y})$$

M-step

$$P = \bar{C}_e^{-1} - \bar{C}_e^{-1} \bar{J} C_{\theta|y} \bar{J}^T \bar{C}_e^{-1}$$

$$\frac{\partial F}{\partial \lambda_i} = -\frac{1}{2} \text{tr}\{PQ_i\} + \frac{1}{2} \bar{y}^T P^T Q_i P \bar{y}$$

$$\left\langle \frac{\partial^2 F}{\partial \lambda_{ij}^2} \right\rangle = -\frac{1}{2} \text{tr}\{PQ_i P Q_j\}$$

$$\lambda^{(i+1)} = \lambda^{(i)} - \left\langle \frac{\partial^2 F}{\partial \lambda^2} \right\rangle^{-1} \frac{\partial F}{\partial \lambda}$$

μέχρι να έχουμε σύγκλιση. Ουσιαστικά ο EM αλγόριθμος που περιγράψαμε είναι ο ίδιος με τον συμβατικό Gauss-Newton, με την διαφορά ότι εισάγονται τα priors ώστε να μετατρέψουν την λογαριθμική πιθανότητα από λογαριθμική πιθανοφάνεια σε λογαριθμική posterior. Η χρήση του EM αλγορίθμου στηρίζεται ουσιαστικά στην ανάγκη, ότι εκτός από τη δεσμευμένη πιθανότητα, χρειαζόμαστε και τις υπερπαραμέτρους των αγνώστων συστατικών της διασποράς.

4 Μοντέλο δυναμικής αιτιότητας (DCM)

4.1 Εισαγωγή

Το DCM σαν γεννητικό (generative) μοντέλο έχει βασικό σκοπό να εκτιμήσει και να βγάλει συμπεράσματα σχετικά με την σύζευξη μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου και του πως αυτή η σύζευξη επηρεάζεται από αλλαγές στο πειραματικό περιβάλλον [8]. Το μοντέλο δυναμικής αιτιότητας αποτελεί μια θεμελιώδη διαφοροποίηση από τις υπόλοιπες προσεγγίσεις της ενεργής συνδεσιμότητας, επειδή επιστρατεύει ένα πιο πιθανό γεννητικό μοντέλο των μετρούμενων εγκεφαλικών ενεργοποιήσεων που εμπεριέχει την **δυναμική** και την **μη γραμμική** φύση τους.

Η βασική ιδέα είναι να κατασκευαστεί ένα αξιόλογα ρεαλιστικό νευρωνικό μοντέλο των αλληλεπιδρώντων περιοχών. Αυτό το μοντέλο συμπληρώνεται στη συνέχεια με ένα πρότυπο μοντέλο του πως η νευρωνική ή συναπτική δραστηριότητα μετασχηματίζεται σε μετρούμενες (BOLD) ενεργοποιήσεις. Αυτό δίνει την δυνατότητα στις παραμέτρους του νευρωνικού μοντέλου (π.χ. η ενεργή διασυνδεσιμότητα) να εκτιμηθούν απ'τα παρατηρούμενα δεδομένα. Αυτά τα συμπληρωματικά μοντέλα μπορεί να είναι πρότυπα ηλεκτρομαγνητικών μετρήσεων ή αιμοδυναμικά μοντέλα μετρήσεων fMRI. Εμείς θα επικεντρωθούμε στη δεύτερη κατηγορία.

Οι ενεργοποιήσεις προκαλούνται από γνωστές ντετερμινιστικές εισροές (inputs) που ενσωματώνουν σχεδιασμένες αλλαγές στη διέγερση ή στο γενικότερο πλαίσιο. Αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ένα δυναμικό μοντέλο «εισροή-κατάσταση-έξοδος» (input-state-output) με πολλαπλά inputs και outputs. Οι εισροές (inputs) αντιστοιχούν σε συναρτήσεις διέγερσης που κωδικοποιούν τις πειραματικές χειραγωγήσεις. Οι μεταβλητές κατάστασης (state) καλύπτουν τις νευρωνικές δραστηριότητες και άλλες νευροφυσιολογικές ή βιοφυσικές μεταβλητές που χρειάζονται για να σχηματίσουν τις εξόδους (outputs). Οι έξοδοι αυτοί είναι μετρούμενες ηλεκτρομαγνητικές ή αιμοδυναμικές ενεργοποιήσεις στις περιοχές του εγκεφάλου που περιλαμβάνονται στο μοντέλο. Διαισθητικά, αυτό το σχήμα θεωρεί ένα πείραμα σαν την σχεδιασμένη διαταραχή της νευρωνικής δυναμικής, η οποία δημοσιεύεται και κατανέμεται μέσω ενός συστήματος συζευγμένων ανατομικών κόμβων, με σκοπό να αλλάξει την νευρωνική δραστηριότητα της κάθε περιοχής. Αυτές οι αλλαγές γεννούν, μέσω ενός μοντέλου μέτρησης, ενεργοποιήσεις που χρησιμοποιούνται για να ταυτοποιήσουν την αρχιτεκτονική και τις χρονικές σταθερές του συστήματος σε νευρωνικό επίπεδο. Το γεγονός αυτό αντιστοιχεί σε μία διαφοροποίηση από τις κοινές μεθόδους, όπως τα structural equation modeling και τα αυτοπαλινδρομικά μοντέλα (autoregression models), οι οποίες θεωρούν ότι οι παρατηρούμενες ενεργοποιήσεις καθοδηγούνται από ενδογενή θόρυβο. Σε αντίθεση, στα μοντέλα δυναμικής αιτιότητας, αυτές οι ενεργοποιήσεις προκαλούνται από σχεδιασμένες αλλαγές στα inputs.

Μία σημαντική πτυχή των DCM στην νευροαπεικόνιση, αφορά τον τρόπο που τα πειραματικά inputs εισάγονται στο μοντέλο και προκαλούν νευρωνικές ενεργοποιήσεις. Αυτή η είσοδος γίνεται με δύο τρόπους. Πρώτον μπορούν να προκαλέσουν ενεργοποιήσεις μέσω **άμεσων** επιρροών σε συγκεκριμένους ανατομικά κόμβους. Δεύτερον μπορούν να ασκήσουν την επιρροή τους **έμμεσα**, μέσω της διαμόρφωσης της σύζευξης μεταξύ των κόμβων. Είναι εξίσου χρήσιμο να ταξινομούμε τους πειραματικούς παράγοντες που αντιστοιχούν στα εκάστοτε inputs σε μία απ'τις παρακάτω κατηγορίες. Στην πρώτη

κατηγορία ανήκουν οι *trial* διαταραχές (ερεθίσματα), ενώ στην δεύτερη ανήκουν εκείνες οι διαταραχές που διαμορφώνουν ένα γενικότερο πλαίσιο μέσα στο οποίο οι επιδράσεις της πρώτης κατηγορίας, προκαλούν ενεργοποιήσεις. Οι διαταραχές της δεύτερης κατηγορίας δεν περιλαμβάνουν δοκιμές στον πειραματιζόμενο (*trial-free*) και διαμορφώνονται συνήθως από εντολές που του δίνονται κατά την διάρκεια του πειράματος.

Μία σημαντική προσέγγιση που εφαρμόζεται στα DCM για την παραμετροποίηση του μοντέλου είναι η **διγραμμική (bilinear)**. Μέσω αυτής χωρίζονται οι παράμετροι σε τρεις ομάδες που ελέγχουν τρία ξεχωριστά πράγματα. Πρώτον, η απευθείας ή εξωγενής επιρροή των *inputs* στις εγκεφαλικές καταστάσεις σε οποιαδήποτε περιοχή. Δεύτερον, οι εγγενείς ή καθυστερημένες συνδέσεις που ζευγαρώνουν τις καταστάσεις σε μία περιοχή με αυτές των άλλων περιοχών. Τρίτον, οι αλλαγές στις εγγενείς συζεύξεις που προκαλούνται από τα *inputs*. Συνήθως τα DCM χρησιμοποιούνται για να απαντήσουν σε ερωτήσεις σχετικά με την διαμόρφωση της ενεργής συνδεσιμότητας, επομένως η συμπερασματολογία σχετικά με την τρίτη ομάδα των παραμέτρων βρίσκεται στο επίκεντρο της έρευνας. Οι παράμετροι αυτοί αναφέρονται ως διγραμμικοί (*bilinear*) με την έννοια ότι μια αλλαγή στη συνδεσιμότητα που προκλήθηκε από ένα *input*, μπορεί να θεωρηθεί σαν δεύτερης τάξης αλληλεπίδραση μεταξύ του *input* και της δραστηριότητας σε μια πηγαία περιοχή, όταν προκαλεί ενεργοποίηση σε μία άλλη περιοχή. Ο βασικός ρόλος των διγραμμικών όρων αντανακλά στο γεγονός ότι οι πιο ενδιαφέρουσες εφαρμογές της ενεργής συνδεσιμότητας θεωρούν ότι οι αλλαγές στην συνδεσιμότητα προκαλούνται σε ένα διάστημα χρόνου. Με λίγα λόγια ένα DCM με διγραμμική προσέγγιση επιτρέπει σε κάποιον να ισχυριστεί ότι μία πειραματική χειραγώγηση έχει «ενεργοποιήσει ένα μονοπάτι».

4.2 Μαθηματικό υπόβαθρο – Συστατικά του DCM

Τα DCM είναι συστήματα με πολλά *inputs* και *outputs* (*multiple-input multiple output*). Στην προκειμένη θεωρούμε ότι έχουμε m *inputs* και l *outputs*, με ένα *output* σε κάθε περιοχή. Αρχικά κάθε *input* θα μπορούσε να έχει απευθείας πρόσβαση σε κάθε περιοχή. Ωστόσο, στην πράξη οι εξωγενείς επιρροές των *inputs* περιορίζονται σε μία μόνο περιοχή. Κάθε περιοχή παράγει ένα μετρούμενο *output* που αντιστοιχεί στο παρατηρούμενο BOLD σήμα. Αυτές οι l χρονοσειρές σήματος (μία για κάθε περιοχή) θα μπορούν να αποκτηθούν σύμφωνα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούν οι συμβατικές αναλύσεις. Κάθε περιοχή έχει πέντε μεταβλητές κατάστασης, τέσσερις εκ των οποίων είναι δευτερεύουσας σημασίας και αντιστοιχούν στις μεταβλητές κατάστασης του αιμοδυναμικού μοντέλου [27]. Αυτές οι αιμοδυναμικές καταστάσεις περιλαμβάνουν το αγγειοδιασταλτικό σήμα, την κανονικοποιημένη ροή, τον κανονικοποιημένο φλεβικό όγκο και την κανονικοποιημένη περιεκτικότητα σε δεοξυαιμοσφαιρίνη. Αυτές οι μεταβλητές απαιτούνται για να υπολογίσουν τις παρατηρούμενες BOLD ενεργοποιήσεις και δεν επηρεάζονται από τις καταστάσεις των άλλων περιοχών. Αυτή που είναι στο επίκεντρο για την εκτίμηση της ενεργής συνδεσιμότητας είναι η πρώτη μεταβλητή κατάστασης της κάθε περιοχής, η οποία αντιστοιχεί στην νευρωνική ή συναπτική δραστηριότητα και είναι συνάρτηση των νευρωνικών καταστάσεων και των υπολοίπων περιοχών. Θα αναλύσουμε στη συνέχεια τις μαθηματικές εξισώσεις για αυτές τις νευρωνικές καταστάσεις.

4.2.1 Νευρωνικό μοντέλο

Έστω z_1, z_2, \dots, z_l είναι οι νευρωνικές καταστάσεις των l περιοχών [8]. Θεωρούμε το διάνυσμα $z = [z_1, z_2, \dots, z_l]$ που αντιστοιχεί στην συνολική νευρωνική κατάσταση του συστήματος. Αρχικά θεωρούμε την αυθαίρετη διαφορική εξίσωση :

$$\dot{z} = F(z, u, \theta)$$

που αναπαριστά τον ρυθμό με τον οποίο αλλάζει η συνολική νευρωνική κατάσταση. Η F είναι μία μία μη γραμμική συνάρτηση που περιγράφει τις νευροφυσιολογικές επιρροές που η συνολική νευρωνική δραστηριότητα z και τα inputs u , ασκούν στις αλλαγές της νευρωνικής δραστηριότητας των επί μέρους περιοχών. Τα θ είναι οι παράμετροι του μοντέλου των οποίων θέλουμε να υπολογίσουμε την posterior πιθανότητα, για να βγάλουμε συμπεράσματα. Δεν είναι απαραίτητο να καθορίσουμε την μορφή της παραπάνω διαφορικής εξίσωσης, αφού η διγραμμική (bilinear) προσέγγιση, μας παρέχει μία χρήσιμη αναπαραμετροποίηση σε όρους της ενεργής συνδεσιμότητας. Η διγραμμική μορφή της εξίσωσης είναι η εξής :

$$\dot{z} \simeq Az + \sum u_j B^j z + Cu$$

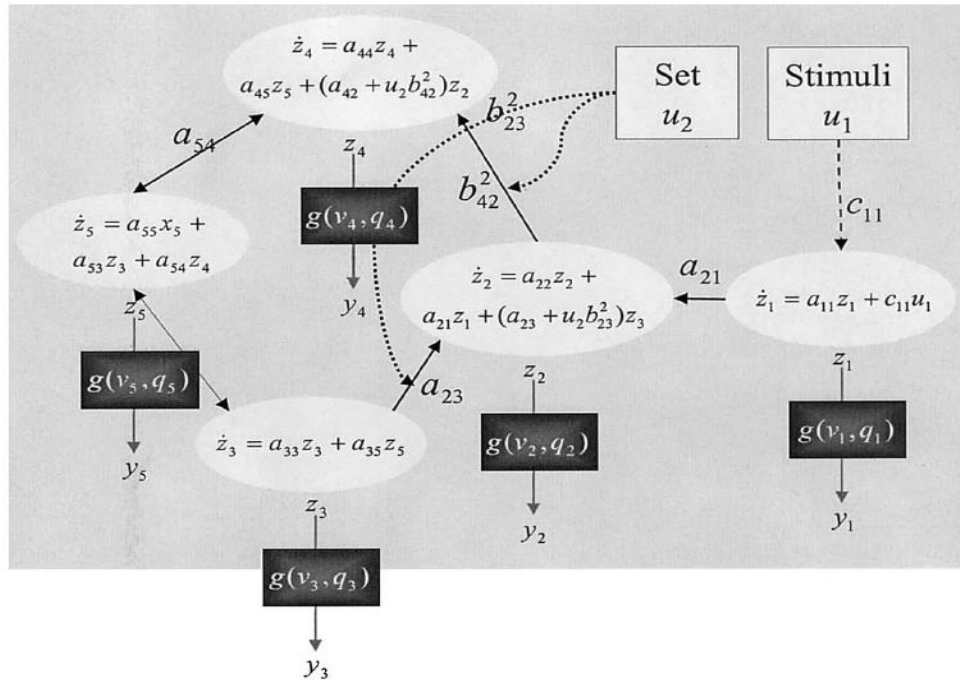
$$A = \frac{\partial F}{\partial z} = \frac{\partial \dot{z}}{\partial z}$$

$$B^j = \frac{\partial^2 F}{\partial z \partial u_j} = \frac{\partial}{\partial u_j} \frac{\partial \dot{z}}{\partial z}$$

$$C = \frac{\partial F}{\partial u}$$

Ο πίνακας συνδεσιμότητας A αναπαριστά την πρώτης τάξης συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών κατά την απουσία των inputs. Η ενεργή διασυνδεσιμότητα είναι η επιρροή που ένα νευρωνικό σύστημα ασκεί σ'ένα άλλο προκαλώντας μια απόκριση $\frac{\partial \dot{z}}{\partial z}$. Αυτή η καθυστερημένη (ενεργή) διασυνδεσιμότητα μπορεί να θεωρηθεί ως η εγγενής σύζευξη των περιοχών όταν δεν υπάρχουν πειραματικές διαταραχές, δηλαδή όταν ο εγκέφαλος βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Οι πίνακες B^j είναι ουσιαστικά η αλλαγή σ'αυτή την σύζευξη που προκαλείται απ'το j input. Κωδικοποιούν τις αλλαγές στην ενεργή διασυνδεσιμότητα ($\frac{\partial \dot{z}}{\partial z}$) που προκαλούνται απ'τα inputs, ή με άλλα λόγια την διαμόρφωση της ενεργής διασυνδεσιμότητας από πειραματικές χειραγωγήσεις. Επειδή τα B^j είναι παράγωγοι δεύτερης τάξης, ονομάζονται διγραμμικοί (bilinear). Τέλος ο πίνακας C ενσωματώνει τις εξωγενείς (απευθείας) επιρροές των inputs στη νευρωνική δραστηριότητα των επί μέρους περιοχών. Ουσιαστικά εδώ αποκαλύπτεται αυτό που αναφέραμε παραπάνω, ότι δηλαδή οι εισροές προκαλούν νευρωνικές διεγέρσεις είτε άμεσα, είτε έμμεσα. Ο πίνακας C εκφράζει την άμεση επιρροή των εισόδων στη νευρωνική δραστηριότητα των περιοχών, ενώ οι πίνακες B^j εκφράζουν την έμμεση επιρροή, με την

έννοια ότι η αλλαγή της νευρωνικής δραστηριότητας των περιοχών είναι αποτέλεσμα διεγέρσεων άλλων περιοχών. Το παρακάτω διάγραμμα (Εικόνα 4.1) θα βοηθήσει στην κατανόηση αυτών των εννοιών. Οι παράμετροι $\theta^c = \{A, B^j, C\}$ είναι οι πίνακες διασυνδεσιμότητας που θέλουμε να προσδιορίσουμε ώστε να εκτιμήσουμε την λειτουργική αρχιτεκτονική και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών σε νευρωνικό επίπεδο. Πρέπει να επισημάνουμε ότι οι συνδέσεις αυτές εκφράζονται ανά μονάδα χρόνου. Οπότε αφού είμαστε σε δυναμικό σύστημα, μία ισχυρή σύνδεση εκφράζει μία επιρροή που εκφράζεται γρήγορα ή με μικρή σταθερά του χρόνου.



latent connectivity induced connectivity

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \vdots \\ \dot{z}_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & & & 0 \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & & \\ \vdots & & a_{33} & a_{35} & \\ & a_{42} & & a_{44} & a_{45} \\ 0 & \dots & a_{53} & a_{54} & a_{55} \end{bmatrix} + u_2 \begin{bmatrix} 0 & \dots & 0 \\ \vdots & b_{23}^2 & \vdots \\ 0 & b_{42}^2 & \dots & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} z_1 \\ \vdots \\ z_5 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} c_{11} & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}$$

Forward, backward & self

$$\dot{z} = (A + \sum_j u_j B^j)z + Cu$$

Εικόνα 4.1 Ένα παράδειγμα του νευρωνικού μοντέλου μεταξύ 5 περιοχών και με 2 inputs. Στο κάτω μέρος της εικόνας φαίνονται οι εξισώσεις σε μορφή πινάκων (A, B^j, C). Πηγή: [8]

Οι αιμοδυναμικές μεταβλητές της κάθε περιοχής του συστήματος αντιστοιχούν σε βιοφυσικές καταστάσεις και είναι υπεύθυνες για την δημιουργία του BOLD σήματος. Ουσιαστικά μεσολαβούν στην μετατροπή της νευρωνικής δραστηριότητας σε μετρούμενες αιμοδυναμικές αποκρίσεις ώστε να συγκριθούν με τα παρατηρούμενα δεδομένα. Οι

αιμοδυναμικές καταστάσεις είναι συνάρτηση μόνο της νευρωνικής κατάστασης της κάθε περιοχής. Στη συνέχεια θα παρουσιάσουμε αναλυτικά το αιμοδυναμικό μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει εξισώσεις μεταξύ των αιμοδυναμικών αυτών μεταβλητών και μετατρέπει την συναπτική δραστηριότητα σε μετρούμενες BOLD αποκρίσεις.

4.2.2 Αιμοδυναμικό μοντέλο

Σ'αυτή την ενότητα, θα περιγράψουμε το μοντέλο που μεσολαβεί μεταξύ της νευρωνικής δραστηριότητας και των μετρούμενων αποκρίσεων BOLD. Ουσιαστικά αυτό το μοντέλο συνδυάζει το μοντέλο Balloon που είναι ένα μοντέλο που μετατρέπει το αιμοδυναμικό σήμα σε BOLD αποκρίσεις και ένα απλό γραμμικό μοντέλο που μετατρέπει την νευρωνική δραστηριότητα σε αλλαγή στην τοπική εγκεφαλική ροή του αίματος (regional cerebral blood flow). Στη συνέχεια θα παρουσιάσουμε αναλυτικά τα συστατικά του αιμοδυναμικού μοντέλου [27].

Σειρά Volterra

Όπως έχουμε αναφέρει, οι αποκρίσεις των νευρώνων σε διάφορα ερεθίσματα είναι κατά κόρον μη γραμμικές. Ο Friston και οι συνεργάτες του το 1998 [28], δημιούργησαν ένα μοντέλο για να περιγράψει αυτές τις μη γραμμικές συμπεριφορές των νευρώνων. Το μοντέλο αυτό μετατρέπει την συναπτική δραστηριότητα σε σήμα BOLD χρησιμοποιώντας μία επέκταση της **σειράς Volterra**. Η σειρά Volterra είναι ένα μοντέλο για μη γραμμική συμπεριφορά παρόμοια με τη σειρά Taylor. Διαφέρει από τη σειρά Taylor στην ικανότητά της να καταγράφει τα αποτελέσματα μνήμης. Η σειρά Taylor μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προσέγγιση της απόκρισης ενός μη γραμμικού συστήματος σε μια δεδομένη είσοδο, αν η έξοδος αυτού του συστήματος εξαρτάται αυστηρά από την είσοδο εκείνη τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Στη σειρά Volterra η έξοδος του μη γραμμικού συστήματος εξαρτάται από την είσοδο στο σύστημα σε όλες τις άλλες περιπτώσεις. Εκφράζεται σαν μη γραμμική συνέλιξη ή πολυωνυμική έκφραση με μνήμη. Είναι ουσιαστικά σειρά Taylor που επεκτείνεται για να καλύψει δυναμικά input-state-output συστήματα, θεωρώντας πως η είσοδος έχει επιρροή στο παρόν και στο πρόσφατο παρελόν. Ένα συνεχές χρονικά μεταβαλλόμενο σύστημα με $u(t)$ ως είσοδο και $y(t)$ ως έξοδο μπορεί να επεκταθεί σε σειρά Volterra ως εξής :

$$y(t) = k_0(t) + \sum_{i=1}^{\infty} \int_0^t \cdots \int_0^t k_i(t, \sigma_1, \dots, \sigma_i) \times u(\sigma_1) \cdots u(\sigma_i) d\sigma_1 \cdots d\sigma_i$$

$$k_i(t, \sigma_1, \dots, \sigma_i) = \frac{\partial^i y(t)}{\partial u(\sigma_1) \cdots u(\sigma_i)}$$

Η συνάρτηση $k_i(t, \sigma_1, \dots, \sigma_i)$ ονομάζεται πυρήνας Volterra i -τάξης. Μπορεί να θεωρηθεί σαν υψηλότερης τάξης απόκριση ώθησης του συστήματος.

Συγκεκριμένα σ'ένα νευρωνικό σύστημα, η σειρά Volterra, που εκφράζει την έξοδο του συστήματος, είναι το σήμα BOLD από ένα voxel, ενώ η είσοδος είναι η συναπτική δραστηριότητα που μεταβάλλεται πειραματικά. Ο μηδενικής-τάξης πυρήνας είναι απλώς μία σταθερά, γύρω απ'την οποία η απόκριση μεταβάλλεται. Ο πρώτης-τάξης πυρήνας αντιπροσωπεύει την στάθμιση που εφαρμόζεται σ'ένα άθροισμα εισόδων κατά το πρόσφατο παρελθόν (π.χ. η συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης) και θεωρείται ως η αλλαγή στην έξοδο για μία αλλαγή στην είσοδο σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο. Ο πυρήνας δεύτερης-τάξης αντιπροσωπεύει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των εισόδων σε διαφορετικές στιγμές στο παρελθόν. Με λίγα λόγια η έξοδος του συστήματος μπορεί να θεωρηθεί μία μη γραμμική συνέλιξη των εισόδων, όπου οι μη γραμμικές συμπεριφορές αναπαραστούνται από τους πυρήνες μεγαλύτερης τάξης.

Το σημαντικό στοιχείο σχετικά με την σειρά Volterra που εφαρμόζεται σ'ένα νευρωνικό σύστημα, είναι ότι δεν κάνει καμία αναφορά στις κρυφές μεταβλητές κατάστασης που μεσολαβούν μεταξύ των εισόδων και της εξόδου (δηλαδή την ροή του αίματος, τον φλεβικό όγκο, την οξυγόνωση κτλ). Αυτό την καθιστά πολύ ισχυρή μέθοδο, καθώς παρέχει έναν ολοκληρωμένο καθορισμό της δυναμικής συμπεριφοράς του συστήματος χωρίς να χρειαστεί να μετρήσει τις μεταβλητές κατάστασης ή να κάνει οποιεσδήποτε υποθέσεις για το πως αυτές αλληλεπιδρούν για να παράξουν μία απόκριση. Απ' την άλλη η μοντελοποίηση του νευρωνικού συστήματος μέσω της σειράς Volterra έχει κάποιες αδυναμίες καθώς δεν δίνει μία μηχανιστική αντίληψη για το πως δημιουργείται αυτή η απόκριση (δηλαδή τι βιολογικές διεργασίες πραγματοποιούνται για να παραχθεί). Οπότε χρειάζεται να συμπληρωθεί με ένα άλλο μοντέλο των αλληλεπιδρώντων μεταβλητών κατάστασης, που θα περιλαμβάνει τον προσδιορισμό μιας σειράς διαφορικών εξισώσεων που να εκφράζουν την αλλαγή σε μια μεταβλητή κατάστασης, σαν συνάρτηση των υπολοίπων και της εισόδου. Αυτό ακριβώς το μοντέλο είναι το Balloon το οποίο θα περιγράψουμε παρακάτω.

Μοντέλο Balloon-rCBF

Το μοντέλο Balloon [29],[30] είναι ένα input-state-output μοντέλο με δύο μεταβλητές κατάστασης, τον όγκο (v) και την περιεκτικότητα σε δεοξυαιμοσφαιρίνη (q). Η είσοδος του συστήματος είναι η ροή του αίματος (f_{in}) και η έξοδος (y) είναι το σήμα BOLD. Το σήμα BOLD είναι χωρισμένο σε ένα εξωαγγειακό και ένα ενδοαγγειακό συστατικό. Αυτά τα συστατικά του σήματος εξαρτώνται απ'την περιεκτικότητα σε δεοξυαιμοσφαιρίνη και καθιστούν το σήμα μία μη γραμμική συνάρτηση των v και q . Η επίδραση της ροής του αίματος στο v και q καθορίζουν την έξοδο, και αυτές οι επιδράσεις βρίσκονται στο επίκεντρο ενδιαφέροντος του συγκεκριμένου μοντέλου. Πιο συγκεκριμένα, μία αύξηση στη ροή έχει σαν αποτέλεσμα το φούσκωμα ενός φλεβικού μπαλονιού ("Balloon") έτσι ώστε το αποξυγονωμένο αίμα να αραιώνεται και να διώχνεται με μεγαλύτερη ταχύτητα. Η εκκαθάριση της δεοξυαιμοσφαιρίνης προκαλεί μία αύξηση στο σήμα BOLD όπως εξηγήσαμε παραπάνω. Ωστόσο πριν το μπαλόνι φουσκώσει επαρκώς, η αποβολή και η αραιώση μπορεί να είναι ανεπαρκής για να εξουδετερώσει την αυξημένη παροχή του αποξυγονωμένου αίματος και ενδέχεται να εκφραστεί μία «πρόωρη βουτιά» στο σήμα μας.

Αυτό αποτελεί ένα απλό και εύλογο μοντέλο που στηρίζεται σ'ένα ελάχιστο σύνολο υποθέσεων και είναι στενά συνδεδεμένο με την διατύπωση windkessel [31]. Στη συνέχεια θα περιγράψουμε τις μαθηματικές εξισώσεις που διέπουν το συγκεκριμένο μοντέλο.

Όλες οι μεταβλητές είναι εκφρασμένες σε κανονικοποιημένη μορφή και εξαρτώνται απ' τις τιμές ηρεμίας. Το σήμα BOLD $y(t)=\lambda(v,q,E_0)$ είναι μία στατική, μη γραμμική συνάρτηση του κανονικοποιημένου φλεβικού όγκου (v), της κανονικοποιημένης συνολικής περιεκτικότητας σε δεοξυαιμοσφαιρίνη (q) μέσα στο voxel και του E_0 που είναι η εξαγωγή μέρους του οξυγόνου απ' το τριχοειδές κρεβάτι σε κατάσταση ηρεμίας.

$$y(t) = \lambda(v, q, E_0) = V_0(k_1(1 - q) + k_2(1 - q/v) + k_3(1 - v))$$

$$k_1 = 7E_0$$

$$k_2 = 2$$

$$k_3 = 2E_0 - 0.2$$

όπου V_0 είναι ο ογκος του αίματος σε κατάσταση ηρεμίας.

Αυτό το σήμα περιλαμβάνει το σταθμισμένο άθροισμα του έξωαγγειακού και του ενδοαγγειακού σήματος, τα οποία είναι συναρτήσεις του φλεβικού όγκου και της περιεκτικότητας σε δεοξυαιμοσφαιρίνη. Εμείς αυτά τα v και q θέλουμε να προσδιορίσουμε. Ο ρυθμός αλλαγής του όγκου είναι ο εξής :

$$\tau_0 \dot{v} = f_{in} - f_{out}(v)$$

Στην [31] υπάρχει μία εκτενής παρουσίαση αυτής της εξίσωσης σε σχέση με την θεωρία windkessel. Ουσιαστικά αυτή λέει ότι οι αλλαγές στον φλεβικό όγκο αντανακλούν την διαφορά μεταξύ της εισροής του αίματος στο φλεβικό διαμέρισμα και της εκροής. Η χρονική σταθερά τ_0 εκπροσωπεί τον μέσο χρόνο που χρειάζεται το αίμα για να διασχίσει ένα φλεβικό διαμέρισμα ή τον χρόνο που χρειάζεται αυτό το διαμέρισμα για να αναπληρωθεί.

Το τ_0 ισούται με V_0/F_0 , όπου F_0 είναι η ροή του αίματος σε κατάσταση ηρεμίας. Η εκροή (f_{out}) είναι συνάρτηση του όγκου. Αυτή η συνάρτηση μοντελοποιεί το μπαλόνι, ως την χωρητικότητα του φλεβικού διαμερίσματος, ώστε να αποβάλλει το αίμα με μεγαλύτερη ταχύτητα όταν αυτό διασταλθεί. Βασιζόμενοι στο windkessel μοντέλο έχουμε :

$$f_{out}(v) = v^{1/\alpha}$$

όπου $\frac{1}{\alpha} = \gamma + \beta$. Το γ συμβολίζει την ελασματοειδή ροή και το β , το οποίο είναι μεγαλύτερο του 1, συμβολίζει το μειωμένο αποθεματικό του όγκου σε υψηλές πιέσεις. Εμπειρικά αποτελέσματα δείχνουν ότι το α είναι περίπου 0.38. Ωστόσο όταν η ροή και ο όγκος αλλάζουν δυναμικά, τότε γίνεται μικρότερο και σύμφωνα με μετρήσεις του Mandeville [31], γίνεται περίπου ίσο με 0.18.

Η αλλαγή στην δεοξυαιμοσφαιρίνη (q) αντανακλά την μεταφορά της δεοξυαιμοσφαιρίνης στο φλεβικό διαμέρισμα, μείον αυτή που διώχνεται. Έτσι έχουμε

$$\tau_0 \dot{q} = f_{in} \frac{E(f_{in}, E_0)}{E_0} - f_{out}(v) q/v$$

όπου το $E(f_{in}, E_0)$ είναι το ποσοστό του οξυγόνου που εξάγεται απ'το αίμα που εισρέει, οπότε είναι άμεσα εξαρτώμενο απ'την ροή του αίματος. Μία ρεαλιστική προσέγγιση έγινε απ'τον Buxton [30] η οποία φαίνεται παρακάτω :

$$E(f_{in}, E_0) = 1 - (1 - E_0)^{1/f_{in}}$$

Ο δεύτερος όρος της παραπάνω διαφορικής εξίσωσης εκφράζει μία σημαντική μη γραμμικότητα. Η επιρροή της ροής στο σήμα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό απ'το φούσκωμα του μπαλονιού, καθώς αυτό προκαλεί αύξηση της f_{out} και της εκκαθάρισης της δεοξυαιμοσφαιρίνης. Αυτή η επιρροή εξαρτάται επίσης και από την συγκέντρωση της δεοξυαιμοσφαιρίνης, καθώς η εκκαθάριση που θα επιτευχθεί απ'την εκροή (f_{out}), θα είναι εμφανώς εξασθενημένη, όταν υπάρχει χαμηλή συγκέντρωση σε δεοξυαιμοσφαιρίνη.

Αυτά είναι τα στοιχεία που περιλαμβάνει το μοντέλο Balloon, το οποίο έχει μόνο τρεις παραμέτρους (E_0, τ_0, α). Οπότε η εισροή (f_{in}) είναι το μόνο που χρειάζεται να προσδιοριστεί, για να οδηγηθούμε στο σήμα Bold. Σ'αυτό ακριβώς το σημείο εμπλέκεται το μοντέλο **rCBF (regional cerebral blood flow)** το οποίο θα μας δώσει αυτή την απαιτούμενη εισροή, η οποία σχετίζεται με την συναπτική δραστηριότητα. Παρακάτω θα εξηγήσουμε συνοπτικά αυτή την διαδικασία.

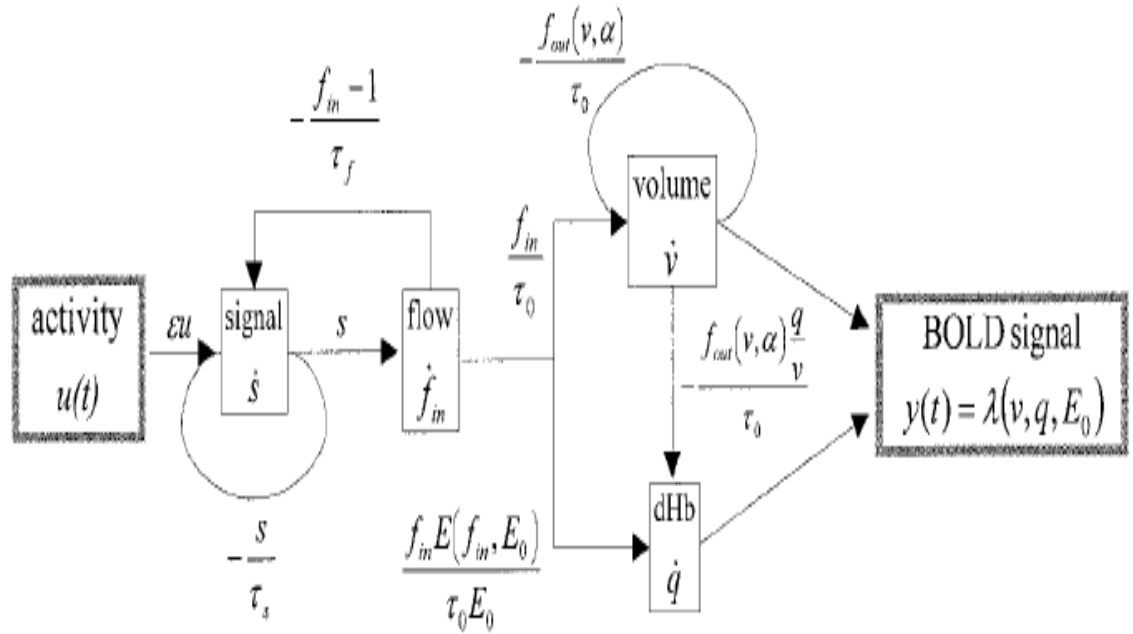
Είναι γενικά αποδεκτό στην επιστημονική κοινότητα ότι σε κανονικές τιμές η ροή του αίματος και η συναπτική δραστηριότητα σχετίζονται γραμμικά [32],[33]. Κάτω απ'αυτή την παρατήρηση επιλέγεται το πιο φειδωλό μοντέλο :

$$\dot{f}_{in} = s$$

όπου s είναι κάποιο καθορισμένο σήμα που διεγείρει την ροή του αίματος και είναι σε μονάδες που αντιστοιχούν στον ρυθμό αλλαγής της κανονικοποιημένης ροής. Το σήμα υποτίθεται ότι περιλαμβάνει πολλά νευρογεννή και διαχτυκά υποσυστατικά του σήματος και παράγεται από τη νευρωνική δραστηριότητα $u(t)$:

$$\dot{s} = \epsilon u(t) - s/\tau_s - (f_{in} - 1)/\tau_f$$

όπου ϵ , τ_s και τ_f είναι τρεις άγνωστες παράμετροι που καθορίζουν την δυναμική του rCBF. Το ϵ εκφράζει την αποτελεσματικότητα με την οποία η νευρωνική δραστηριότητα προκαλεί μία αύξηση στο σήμα. Η τ_s είναι η χρονική σταθερά για την καθυστέρηση του σήματος και η τ_f είναι η χρονική σταθερά για την αναρυθμιστική ανατροφοδότηση απ'την ροή του αίματος.



Εικόνα 4.2 Μία γραφική αναπαράσταση του μοντέλου Balloon-rCBF. Πηγή: [27]

Οπότε ο συνδυασμός του Balloon και του rCBF μοντέλου μας παρέχει ένα ολοκληρωμένο πλέον μοντέλο, που δέχεται σαν είσοδο την νευρωνική δραστηριότητα και παράγει το προβλεπόμενο BOLD σήμα όπως φαίνεται στο παραπάνω διάγραμμα (Εικόνα 4.2).

Συνοψίζοντας, έχουμε περιγράψει δύο μοντέλα που μπορούν να μας δώσουν το προβλεπόμενο BOLD σήμα, δεχόμενα ως είσοδο την συναπτική δραστηριότητα. Το μοντέλο Volterra είναι θεωρητικό, ενώ το Balloon-rCBF είναι μηχανιστικό, καθώς περιγράφει τις βιολογικές διεργασίες που γίνονται ώστε να παραχθεί το σήμα. Η εγκυρότητα του τελευταίου ελέγχθηκε στο [27]. Ουσιαστικά η εγκυρότητα στηρίζεται σε δύο παράγοντες : i) Αν οι πυρήνες Volterra που σχετίζονται με το μοντέλο Balloon μπορούν να συγκριθούν με αυτούς που προέκυψαν εμπειρικά (από πραγματικά δεδομένα). Για περαιτέρω διευκρινίσεις μπορεί να μελετηθεί το παράρτημα της δημοσίευσης αυτής. ii) Αν οι παράμετροι του μοντέλου είναι ικανοί για να το καταστήσουν φυσιολογικά εύλογο. Το μοντέλο αυτό καθορίζεται συνολικά από έξη παραμέτρους, τρεις απ' το κάθε επιμέρους μοντέλο (E_0 , τ_0 , α , ϵ , τ_s , τ_f), οι οποίες πρέπει να εκτιμηθούν ώστε να προκύψει το Bold σήμα. Ωστόσο το rCBF, όπως περιγράψαμε παραπάνω είναι γραμμικό, οπότε περιλαμβάνει μόνο πυρήνες μηδενικής και πρώτης τάξης. Αυτό ουσιαστικά το καθιστά αδύναμο στο να περιγράψει τις αιμοδυναμικές μη γραμμικότητες που παρατηρούνται απ' τις Bold αποκρίσεις, καθώς αυτές περιγράφονται από πυρήνες μεγαλύτερης τάξης. Ωστόσο στην δημοσίευση αυτή διερευνήθηκε αν τα συστατικά του Balloon μπορούν να δημιουργήσουν ρεαλιστικούς πυρήνες δεύτερης τάξης. Περιγράφεται ουσιαστικά η διαδικασία με την οποία εκτιμώνται αυτοί οι Volterra πυρήνες, χρησιμοποιώντας πραγματικά δεδομένα fMRI. Οι τιμές των έξη παραμέτρων που αναφέραμε παραπάνω, οι οποίες περιγράφουν με τον καλύτερο τρόπο τους εμπειρικούς πυρήνες (αυτοί που προκύπτουν απ' τα δεδομένα), επιλέγονται ως οι καταλληλότερες. Τελικά καταλήγουν ότι το ολοκληρωμένο αιμοδυναμικό μοντέλο, που έχει χαρακτηριστεί σε όρους των πυρήνων Volterra, εύκολα μπορεί να αναπαράγει με μεγάλη επιτυχία τους εμπειρικούς πυρήνες, με

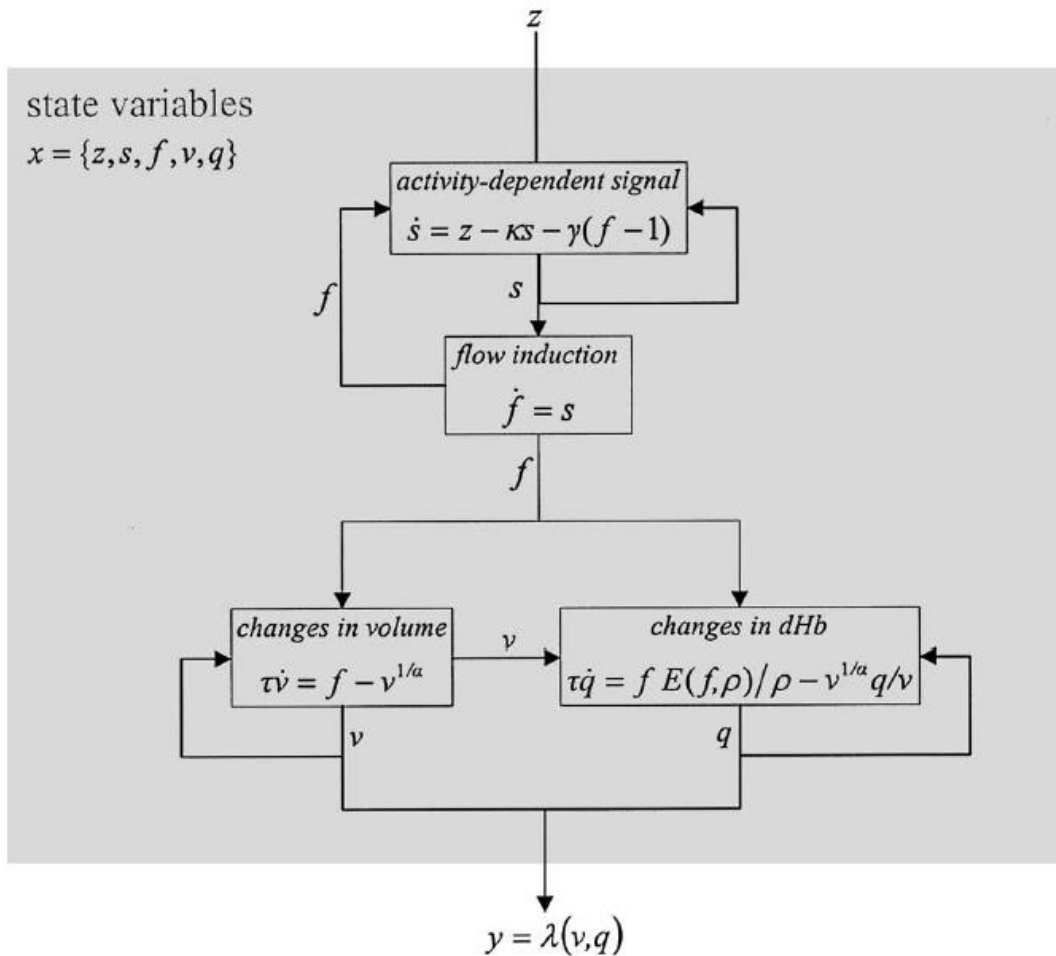
παραμέτρους που είναι βιολογικά εύλογοι. Αυτό σημαίνει ότι οι μη γραμμικότητες που είναι εγγενείς στο Balloon είναι επαρκείς, ώστε να μοντελοποιήσουν την αιμοδυναμική ανυποταξία και άλλες μη γραμμικές πτυχές των προκαλούμενων αποκρίσεων fMRI. Έτσι καθιερώθηκε το ολοκληρωμένο μοντέλο Balloon-rCBF ως βασικό συστατικό στις έρευνες της νευροεπιστήμης με δεδομένα fMRI.

4.2.3 Πλήρες μοντέλο – Συνδυασμός νευρωνικού και αιμοδυναμικού μοντέλου

Στη συνέχεια συνδυάζοντας τις νευρωνικές και τις αιμοδυναμικές μεταβλητές σε ένα διάνυσμα $x = \{z, s, f, v, q\}$, παίρνουμε ένα πλήρες ορθό (forward) μοντέλο [8] :

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, u, \theta) \\ y &= \lambda(x)\end{aligned}$$

με παράμετρος $\theta = \{A, B_i, C, E_0, \tau_0, \alpha, \epsilon, \tau_s, \tau_f\}$. Οι τρεις πρώτες είναι οι νευρωνικές παράμετροι, ενώ οι υπόλοιπες είναι οι αιμοδυναμικές, όπως περιγράψαμε παραπάνω.



Εικόνα 4.3 Μία γραφική αναπαράσταση του πλήρους μοντέλου. Λέχεται ως είσοδο την νευρωνική κατάσταση z και δίνει σαν έξοδο το προβλεπόμενο BOLD σήμα. Πηγή: [8]

Με δεδομένες τις παραμέτρους θ και τα inputs u , η καταστατική εξίσωση μπορεί να ολοκληρωθεί και να περάσει μέσα από την μη γραμμικότητα της εξόδου λ , για να δώσει μια προβλεπόμενη αιμοδυναμική (BOLD) απόκριση $h(u, \theta)$ (Εικόνα 4.3). Αυτό στη συνέχεια μπορεί να επεκταθεί σε ένα μοντέλο παρατήρησης το οποίο περιλαμβάνει το σφάλμα παρατήρησης e και τις παρενέργειες $X(t)$ (όπως για παράδειγμα χαμηλής τάσης από τον σαρωτή) :

$$y = h(u, \theta) + X\beta + e$$

όπου β είναι οι άγνωστοι συντελεστές των παρενεργειών. Αυτό το μοντέλο έχει ως σκοπό να εκτιμήσει τις παραμέτρους θ , ώστε η προβλεπόμενη απόκριση BOLD να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στην μετρούμενη. Στη συνέχεια θα χρησιμοποιήσουμε την Μπεϋσιανή εκτίμηση του μοντέλου, όπως περιγράψαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Έτσι προκύπτει η παρακάτω εξίσωση :

$$y - h(u, \eta_{\theta|y}) \simeq J\Delta\theta + X\beta + e = [J, X] \begin{bmatrix} \Delta\theta \\ \beta \end{bmatrix} + e$$

$$\Delta\theta = \theta - \eta_{\theta|y}$$

$$J = \frac{\partial h(u, \eta_{\theta|y})}{\partial \theta}$$

Έπειτα εφαρμόζουμε έναν επαναληπτικό αλγόριθμο EM (Expectation-Maximization) για να μας δώσει τη δεσμευμένη μέση τιμή $\eta_{\theta|y}$ και τη δεσμευμένη συνδιασπορά $C_{\theta|y}$, δοσμένων των παρατηρήσεων μας και την περιορισμένη μέγιστη πιθανοφάνεια (ReML: Restricted Maximum Likelihood) που θα μας εκτιμήσει τις υπερπαραμέτρους λ για την συνδιασπορά του σφάλματος.

Ξεκινάμε από το **E-step** που θα μας εκτιμήσει τη μέση τιμή και συνδιασπορά των παραμέτρων μας

$$J = \frac{\partial h(\eta_{\theta|y})}{\partial \theta}$$

$$\bar{y} = \begin{bmatrix} y - h(\eta_{\theta|y}) \\ \eta_{\theta} - \eta_{\theta|y} \end{bmatrix}, \quad \bar{J} = \begin{bmatrix} J & X \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, \quad \bar{C}_e = \begin{bmatrix} \sum \lambda_i Q_i & 0 \\ 0 & C_{\theta} \end{bmatrix}$$

$$C_{\theta|y} = (\bar{J}^T \bar{C}_e^{-1} \bar{J})^{-1}$$

$$\begin{bmatrix} \Delta\eta_{\theta|y} \\ \eta_{\beta|y} \end{bmatrix} = C_{\theta|y} (\bar{J}^T \bar{C}_e^{-1} \bar{y})$$

$$\eta_{\theta|y} \leftarrow \eta_{\theta|y} + \Delta\eta_{\theta|y}$$

Κατόπιν το **M-step** θα μας εκτιμήσει τις υπερπαραμέτρους

$$P = \bar{C}_e^{-1} - \bar{C}_e^{-1} \bar{J} C_{\theta|y} \bar{J}^T \bar{C}_e^{-1}$$

$$\frac{\partial F}{\partial \lambda_i} = -\frac{1}{2} \text{tr}\{PQ_i\} + \frac{1}{2} \bar{y}^T P^T Q_i P \bar{y}$$

$$\left\langle \frac{\partial^2 F}{\partial \lambda_{ij}^2} \right\rangle = -\frac{1}{2} \text{tr}\{PQ_i P Q_i\}$$

$$\lambda \leftarrow \lambda - \left\langle \frac{\partial^2 F}{\partial \lambda^2} \right\rangle^{-1} \frac{\partial F}{\partial \lambda}$$

Οι παραπάνω εκφράσεις είναι ακριβώς οι ίδιες που έχουν παρουσιαστεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, απλώς με την προσθήκη των παρενεργειών X . Πλέον είμαστε σε θέση να εκτιμήσουμε τις απαιτούμενες ποσότητες, ωστόσο πρέπει να καθορίσουμε πρώτα την prior μέση τιμή η_θ και την prior συνδιασπορά C_θ .

Κατ' αρχάς, θεωρούμε δεδομένο ότι η νευρωνική δραστηριότητα δεν μπορεί να αποκλίνει εκθετικά σε άπειρες τιμές [8]. Επίσης γνωρίζουμε ότι κατά την απουσία των inputs το σύστημα πρέπει να επανέρχεται σε μία σταθερή λειτουργία. Μαθηματικά αυτό σημαίνει ότι η μεγαλύτερη ιδιοτιμή του πίνακα εγγενών συζεύξεων (A) πρέπει να είναι αρνητική. Για να εφαρμόσουμε αυτό το συμπέρασμα, αρχικά χρησιμοποιούμε μία αναπαραμετροποίηση των πινάκων σύζευξης, ώστε να διευκολυνθούμε.

$$A \rightarrow \sigma A = \sigma \begin{bmatrix} -1 & a_{12} & \dots \\ a_{21} & -1 & \\ \vdots & & \ddots \end{bmatrix}$$

$$B^j \rightarrow \sigma B^j = \sigma \begin{bmatrix} b_{11}^j & b_{12}^j & \dots \\ b_{21}^j & \ddots & \\ \vdots & & \end{bmatrix}.$$

Αυτή η παραγοντοποίηση σε ένα βαθμωτό μέγεθος και έναν κανονικοποιημένο πίνακα, καθιστά τις κανονικοποιημένες συζεύξεις αμετάβλητες, καθώς οι δυνάμεις των συνδέσεων μεταξύ των περιοχών είναι σχετικές με τις αυτο-συνδέσεις. Στην προκειμένη επιβάλλει και την ίδια αυτο-σύνδεση ή χρονική κλιμάκωση σ σε όλες τις περιοχές.

Τώρα συνεχίζουμε απ' την αρχική μας παρατήρηση και θέλουμε να θέσουμε περιορισμούς στις δυνάμεις των συνδέσεων, με Γκαουσιανά priors στα a_{ij} , ώστε να εξασφαλίσουμε ότι η μεγαλύτερη πραγματική ιδιοτιμή του πίνακα A είναι αρνητική. Λόγω του ότι έχουμε πλέον κανονικοποιημένες συζεύξεις, μπορούμε να υπολογίσουμε την μεγαλύτερη δυνατή ιδιοτιμή σύμφωνα με την διαδικασία που περιγράφεται στο παράρτημα Α.3 της [8].

Συνοπτικά για την χρονική κλιμάκωση σ , η prior μέση τιμή της η_σ ελέγχει τις νευρωνικές χρονικές σταθερές που παρατηρούνται όταν δεν υπάρχουν καθόλου συζεύξεις μεταξύ των περιοχών. Συνήθως επιλέγεται σύμφωνα με τις εμπειρικές μετρήσεις. Η prior διασπορά v_σ επιλέγεται με τέτοιο τρόπο ώστε να θέσει την πιθανότητα, η σ να είναι αρνητική, αρκετά μικρή (π.χ. 10^{-3}). Η prior κατανομή των συνδέσεων a_{ij} υποτίθεται ότι είναι ταυτοτικά και ανεξάρτητα κατανομημένη, με prior μέση τιμή $\eta_\alpha = 0$ και διασπορά v_α έτσι ώστε να εξασφαλίζει ότι η πιθανότητα, η μεγαλύτερη δυνατή πραγματική ιδιοτιμή να είναι θετική, αρκετά μικρή (π.χ. 10^{-3}). Η διασπορά αυτή μειώνεται με την αύξηση του αριθμού των περιοχών του συστήματος. Ακολουθώντας τα priors στις διγραμμικές (bilinear) παραμέτρους b_{ij}^k είναι τα ίδια με αυτά των a_{ij} . Επειδή αναπαριστούν τα συστατικά των a_{ij} που εξαρτώνται απ' τα inputs, κανονικοποιούνται επίσης απ' το σ και επομένως είναι και αυτά αμετάβλητα. Αντιθέτως τα priors στις επιρροές των εξωγενών input c_{ik} δεν μας

παρέχουν πολλές πληροφορίες και θέτουμε $\eta_c = 0$ και $\nu_c = 1$. Επιπλέον περιορισμοί μπορούν να εφαρμοστούν στο εκάστοτε σύστημα αποκλείοντας τις σίγουρες συνδέσεις, θέτοντας την διασπορά τους ίση με μηδέν. Αυτοί αποτελούν τους βασικούς περιορισμούς που θέτουμε σε τέτοιου είδους νευρωνικά συστήματα και μπορούν να εφαρμοστούν σε οποιοδήποτε DCM. Ωστόσο τα priors στις αιμοδυναμικές παραμέτρους δεν έχουν γενικούς και καθιερωμένους περιορισμούς οπότε προσεγγίζονται από εμπειρικές μετρήσεις κάτω από Γκαουσιανές υποθέσεις.

Στη συνέχεια, συνδυάζοντας τις prior πιθανότητες των παραμέτρων σύζευξης και των αιμοδυναμικών παραμέτρων, μας επιτρέπει να εκφράσουμε την prior πιθανότητα των παραμέτρων σε όρους της prior μέσης τιμής η_θ και διασποράς C_θ .

$$\theta = \begin{bmatrix} \sigma \\ a_{ij} \\ b_{ij}^k \\ c_{ik} \\ \theta^h \end{bmatrix}, \quad \eta_\theta = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \eta_\theta^h \end{bmatrix},$$

$$C_\theta = \begin{bmatrix} \nu_\sigma & & & & \\ & C_A & & & \\ & & C_B & & \\ & & & 1 & \\ & & & & C_h \end{bmatrix}$$

όπου τα C_A και C_B περιέχουν τα διαγώνια στοιχεία ν_α και ν_β για όλες εκείνες τις συνδέσεις που επιτρέπεται να μεταβληθούν. Έχοντας πλέον υπολογίσει τα priors μπορούμε να εφαρμόσουμε τις εξισώσεις που προέκυψαν απ' τον EM αλγόριθμο και να προχωρήσουμε στην εκτίμησή μας.

Η διαδικασία εκτίμησης είναι μία ανάλυση της posterior πιθανότητας κάτω από τις Γκαουσιανές υποθέσεις σύμφωνα με την [21]. Εν συντομία, η διαδικασία εκτίμησης μας παρέχει μία προσεγγιστική Γκαουσιανή posterior πιθανότητα των παραμέτρων $q(\theta)$ σε όρους της δεσμευμένης μέσης τιμής $\eta_{\theta|y}$ και συνδιασποράς $C_{\theta|y}$. Η μέση τιμή είναι γνωστή σαν maximum a posterior (MAP) εκτιμητής. Στη συνέχεια αυτές οι ποσότητες χρησιμοποιούνται για την συμπερασματολογία για το αν μία παράμετρος ή μία αντίθεση (contrast) παραμέτρων ξεπερνάει ένα όριο γ .

$$p = \Phi_N \left(\frac{c^T \eta_{\theta|y} - \gamma}{\sqrt{c^T C_{\theta|y} c}} \right)$$

όπου Φ_N είναι η κανονικοποιημένη κανονική κατανομή.

4.3 Διαφορές με άλλες μεθόδους προσέγγισης της ενεργής διασυνδεσιμότητας

Όπως αναφέραμε παραπάνω, το DCM αποτέλεσε μία σημαντική διαφοροποίηση από τις υπόλοιπες προσεγγίσεις της ενεργής διασυνδεσιμότητας. Θα προσπαθήσουμε παρακάτω να αποτυπώσουμε συνοπτικά τις κυριότερες διαφορές [8]. Η κεντρική ιδέα πίσω απ' το DCM είναι να αντιμετωπίσουμε τον εγκέφαλο σαν ένα ντετερμινιστικό, μη-γραμμικό, δυναμικό σύστημα που να δέχεται inputs και να παράγει outputs. Η ενεργή διασυνδεσιμότητα παραμετροποιείται σε όρους σύζευξης μεταξύ των μη-παρατηρήσιμων καταστάσεων του εγκεφάλου. Σκοπός μας είναι να εκτιμήσουμε αυτές τις παραμέτρους διαταράσσοντας το σύστημα και μετρώντας τις επαγόμενες ενεργοποιήσεις. Αυτό αποτελεί μία μεγάλη αντίθεση από άλλες μεθόδους που αποσκοπούν στην εκτίμηση της ενεργής συνδεσιμότητας μέσω νευροφυσιολογικών χρονοσειρών. Μέσα σ' αυτές περιλαμβάνονται και τα structural equation modeling και τα μοντέλα που βασίζονται σε πολυπαραγοντικές αυτοπαλινδρομικές διαδικασίες. Σ' αυτά τα μοντέλα δεν υπάρχει σχεδιασμένη διαταραχή και τα inputs θεωρούνται άγνωστα και στοχαστικά (ενδογενής θόρυβος). Τα πολυπαραγοντικά-αυτοπαλινδρομικά μοντέλα και κάποια ισοδύναμα, όπως η ανάλυση συνοχής (coherence), δεν υποθέτουν απλώς ότι το σύστημα καθοδηγείται από στοχαστικές διαταραχές αλλά περιορίζονται μόνο σε γραμμικές αλληλεπιδράσεις. Απ' την άλλη, τα structural equation modeling εκτός του ότι περιορίζονται σε γραμμικές αλληλεπιδράσεις, θεωρούν ότι αυτές γίνονται ακαριαία. Έτσι δεν θεωρούνται μοντέλα χρονοσειρών.

Το DCM επομένως, διαχωρίζεται από τις εναλλακτικές προσεγγίσεις, όχι μόνο γιατί φιλοξενεί τις **μη γραμμικές** και **δυναμικές** πτυχές των νευρωνικών αλληλεπιδράσεων, αλλά γιατί **πλαισιώνει** το πρόβλημα εκτίμησης με όρους **διαταραχών** που φιλοξενούν τα πειραματικά σχεδιασμένα inputs.

5 Εφαρμογή σε fMRI δεδομένα από πείραμα προσήλωσης κατά την διάρκεια της ορατής κίνησης

5.1 Εισαγωγή

Γενικότερα η αντίληψη της κίνησης είναι μία σημαντική λειτουργία για την ζωή του ανθρώπου [34]. Για παράδειγμα, όταν οδηγάμε κατά την διάρκεια της νύχτας, η πληροφορία που λαμβάνουμε απ'το μπροστινό αυτοκίνητο περιορίζεται μόνο στα δύο κόκκινα φώτα που βρίσκονται στο πίσω μέρος αυτού. Η επακόλουθη ακτινική κίνηση είναι μία δυσδιάστατη αναπαράσταση της κίνησης σε βάθος. Η ταχύτητα αυτών των δύο ακτινικά κινούμενων κουκίδων, μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε πόσο γρήγορα πλησιάζουμε το μπροστινό αυτοκίνητο. Ωστόσο το βάθος της επεξεργασίας που γίνεται στον εγκέφαλο για την εκτίμηση αυτή, εξαρτάται απ'το αν ο παρατηρητής είναι ο οδηγός ή ένας συνεπιβάτης. Και οι δύο παρατηρούν την ίδια σκηνή, ωστόσο ο οδηγός οφείλει να δείξει προσοχή σ'αυτά τα δύο φώτα και στην οπτική ροή που δημιουργούν. Αυτό το παράδειγμα αναδεικνύει πως η ορατή κίνηση μπορεί να συνοδεύεται από προσήλωση, αλλά όχι απαραίτητα, όπως ακριβώς συμβαίνει με τον οδηγό και τον επιβάτη αντίστοιχα. Γενικότερα, τα οπτικά ερεθίσματα είναι πολυπαραγοντικά, δηλαδή εξαρτώνται απ'το χρώμα, το σχήμα και την κίνηση. Στο παραπάνω παράδειγμα ωστόσο, μόνο η ταχύτητα των κινούμενων κουκίδων παίζει σημαντικό ρόλο, ενώ το χρώμα και το σχήμα αυτών είναι αδιάφορα. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήσαμε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) για να ταυτοποιήσουμε τα νευρωνικά συστήματα που εμπλέκονται κατά την διάρκεια της προσήλωσης στην ορατή κίνηση. Οι εικόνες fMRI είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα [35] και αποκτήθηκαν απ'τον Christian Buchel ώστε να τις αξιοποιήσει για την σχετική έρευνα που πραγματοποίησε μαζί με τον Karl Friston το 1997 [36]. Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω του υπολογιστικού πακέτου SPM12 που είναι διαθέσιμο στην [37].

5.2 Πειραματική Διαδικασία

Ηλεκτροφυσιολογικές και νευροαπεικινιστικές έρευνες έχουν δείξει ότι η προσήλωση κατά την διάρκεια της ορατής κίνησης μπορεί να αυξήσει την ανταπόκριση της φλοιώδους περιοχής V5, που ενεργοποιείται κατά την διάρκεια της ορατής κίνησης. Αυξήσεις ή μειώσεις στην ενεργοποίηση της φλοιώδους αυτής περιοχής συνδέονται συχνά με τις διαμορφωτικές συνέπειες της προσήλωσης. Αυτό έχει οδηγήσει στην παρατήρηση ότι η προσήλωση σχετίζεται άμεσα με αλλαγές στην διασυνδεσιμότητα μεταξύ της V5 και των περιοχών που μεσολαβούν της επεξεργασίας του ερεθίσματος της ορατής κίνησης [36]. Εμείς στην παρούσα εργασία θα επαληθεύσουμε αυτό το συμπέρασμα και θα διερευνήσουμε την επίδραση της προσήλωσης στην ενεργή συνδεσιμότητα μεταξύ των σχετιζόμενων περιοχών, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο δυναμικής αιτιότητας (DCM) αυτών των περιοχών, όπως θα δούμε παρακάτω.

Τα δεδομένα που θα επεξεργαστούμε αποκτήθηκαν κατά την διάρκεια πειράματος που πραγματοποιήθηκε με την χρήση ενός ολόσωμου μαγνητικού τομογράφου Magnetom VISION (Siemens, Erlangen) πεδίου 2 Tesla, εξοπλισμένου με ένα πηνίο εγκεφάλου. Οι

εικόνες fMRI που αποκτήθηκαν, ήταν T2*-βεβαρημένες εικόνες (TE = 40 ms; 90ms/image; 64 × 64 pixels [19.2 × 19.2 cm]), που προέκυψαν με συνεχόμενη λήψη τομών του εγκεφάλου, χρησιμοποιώντας αξονικό προσανατολισμό αυτών και με τη χρήση της τεχνικής απεικόνισης EPI (Echo-Planar Imaging). Η αλληλουχία T2* επιλέχθηκε ώστε να ενισχύσει την αντίθεση BOLD. Ο όγκος των εικόνων που αποκτήθηκε κάλυψε ολόκληρο τον εγκέφαλο εκτός απ' το κάτω μισό της παρεγκεφαλίδας και το κατώτερο τμήμα των κροταφικών λοβών (32 τομές, πάχος τομής 3 mm, δίνοντας 9.6 cm κατακόρυφο οπτικό πεδίο). Ο χρόνος επανάληψης απόκτησης εικόνων (TR) ήταν 3.22 s.

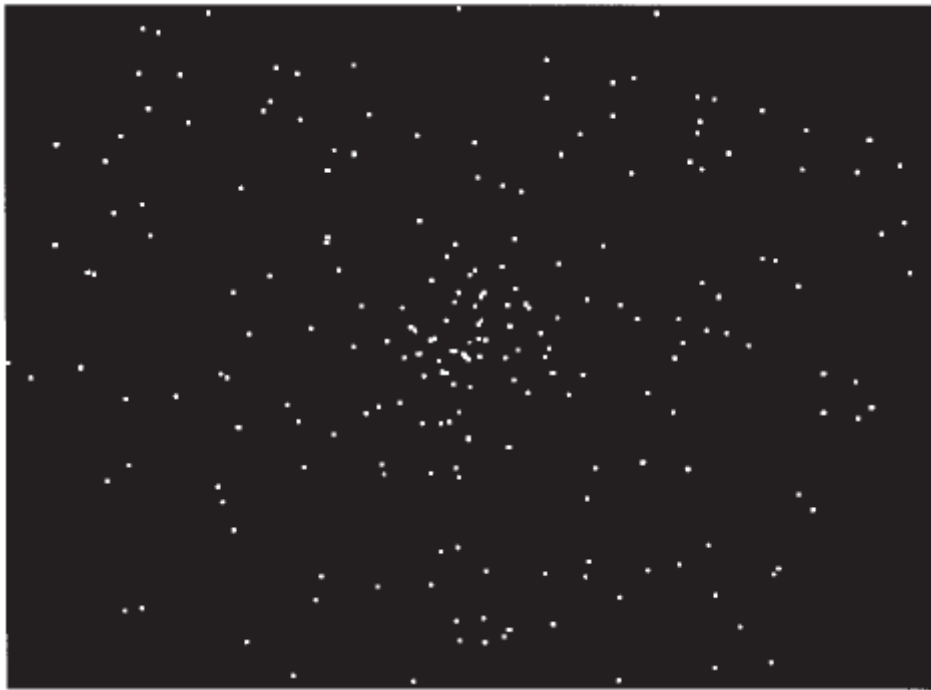
Στην πειραματική διαδικασία συμμετείχαν τρία υποκείμενα. Αυτά σαρώθηκαν στον μαγνητικό τομογράφο κατά την διάρκεια τεσσάρων επαναλήψεων του πειράματος, όπου κάθε μία διήρκησε 5 min 22 s. Εκατό πλήρεις όγκοι από εικόνες (κάθε πλήρης όγκος εικόνων αποτελείται από τις 32 εικόνες των τομών) αποκτήθηκαν κατά την διάρκεια της κάθε επανάληψης. Κάθε πειραματική εκτέλεση αποτελούνταν από 4 πειραματικές συνθήκες (καταστάσεις), όπου εφαρμόζονταν διαδοχικά. Η καθεμία είχε διάρκεια 32.2 s που αντιστοιχεί σε 10 πλήρεις όγκους από εικόνες σε κάθε εφαρμογή μίας πειραματικής κατάστασης (32.2 s = 10 x 3.2(TR) s).

Τα υποκείμενα κοιτούσαν αρχικά μία μαύρη οθόνη που είχε μία στατική λευκή κουκίδα στο κέντρο της, μεγέθους 0.3° (Εικόνα 5.2). Αυτή αποτελεί την πρώτη πειραματική κατάσταση που ονομάζεται «fixation». Στη συνέχεια 250 λευκές κουκίδες μεγέθους 0.1° , ξεκινούν από το κεντρικό αυτό σημείο της οθόνης κινούμενες ακτινικά με ταχύτητα 4.7°/sec, με τυχαίες κατευθύνσεις προς τα άκρα της οθόνης. Οι οδηγίες που έπαιρναν τα υποκείμενα ήταν να προσέξουν για τυχόν αλλαγές στην ταχύτητα των κουκίδων (ενώ στην πραγματικότητα η ταχύτητα αυτών παρέμενε σταθερή). Οι οδηγίες αυτές ακουγόταν μέσω ενός ηχογραφημένου μηνύματος στα αυτιά του υποκειμένου 10 sec πριν από την εμφάνιση των κουκίδων. Η προσήλωση στις κινούμενες αυτές κουκίδες αποτελεί την δεύτερη πειραματική κατάσταση που ονομάζεται «attention». Έπειτα επανέρχεται η στατική κατάσταση «fixation». Στη συνέχεια εμφανίζονται ξανά οι 250 λευκές κουκίδες από το κέντρο και κατευθύνονται προς τα άκρα της οθόνης με σταθερή ταχύτητα 4.7°/sec. Η διαφορά σ' αυτήν την περίπτωση είναι ότι οι οδηγίες που δόθηκαν στα υποκείμενα μέσω του ηχογραφημένου μηνύματος ήταν απλώς «να κοιτάνε τις κουκίδες». Αυτή αποτελεί την τρίτη πειραματική κατάσταση που ονομάζεται «no attention». Αυτή η αλληλουχία καταστάσεων επαναλαμβάνεται άλλη μία φορά με την ίδια συχνότητα και στο τέλος εμφανίζεται η τελευταία πειραματική κατάσταση που ονομάζεται «stationary». Ουσιαστικά σ' αυτή την κατάσταση υπάρχει η κεντρική κουκίδα στην οθόνη και οι 250, οι οποίες σ' αυτή την περίπτωση είναι ακίνητες. Οι εικόνες προβάλλονταν στην οθόνη μέσω ενός LCD βίντεο-προβολέα. Η ενεργή περιοχή της οθόνης ήταν κυκλική με διάμετρο 17° και ο ρυθμός ανανέωσης αυτής ήταν 67/sec. Στην αρχή της κάθε πειραματικής εκτέλεσης, τα υποκείμενα σαρώθηκαν για 32.2 sec (10 πλήρεις όγκοι εικόνων) κοιτώντας μία κενή οθόνη. Οι εικόνες αυτές στο τέλος δεν χρησιμοποιήθηκαν, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιδράσεις του μαγνητικού κορεσμού. Επίσης κατά την διάρκεια της τρίτης και τέταρτης εκτέλεσης του πειράματος, οι καταστάσεις «attention» και «no attention» άλλαξαν θέση στην αλληλουχία των καταστάσεων (Εικόνα 5.1), ώστε να αποφευχθούν οι επιδράσεις της συνήθειας στις ενέργειες των υποκειμένων.

Table 1 *Experimental design*

	Run 1										Run 2									
Condition	M	F	A	F	N	F	A	F	N	S	M	F	A	F	N	F	A	F	N	S
Volume images	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Time (s)	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	Run 3 (counterbalanced)										Run 4 (counterbalanced)									
Condition	M	F	N	F	A	F	N	F	A	S	M	F	N	F	A	F	N	F	A	S
Volume images	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Time (s)	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32

Εικόνα 5.1 Η αλληλουχία των πειραματικών καταστάσεων όπως εφαρμόστηκε κατά την διάρκεια των 4 επαναλήψεων του πειράματος. Πηγή: [36]



Εικόνα 5.2 Η οθόνη όπως ακριβώς την έβλεπαν τα υποκείμενα κατά την διάρκεια του πειράματος. Πηγή: [36]

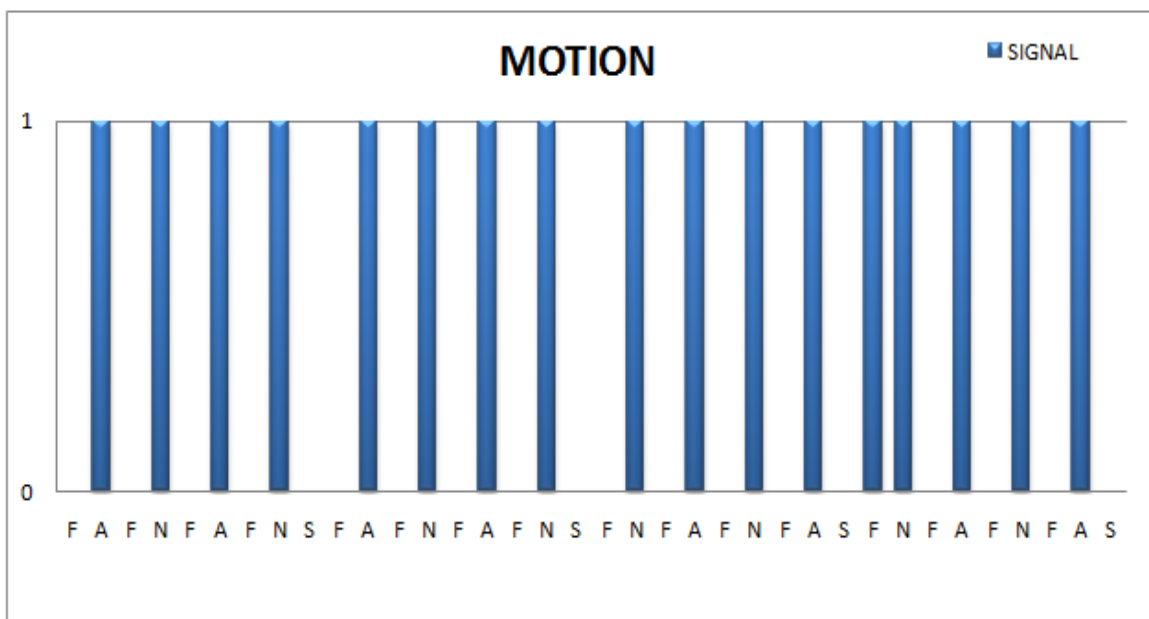
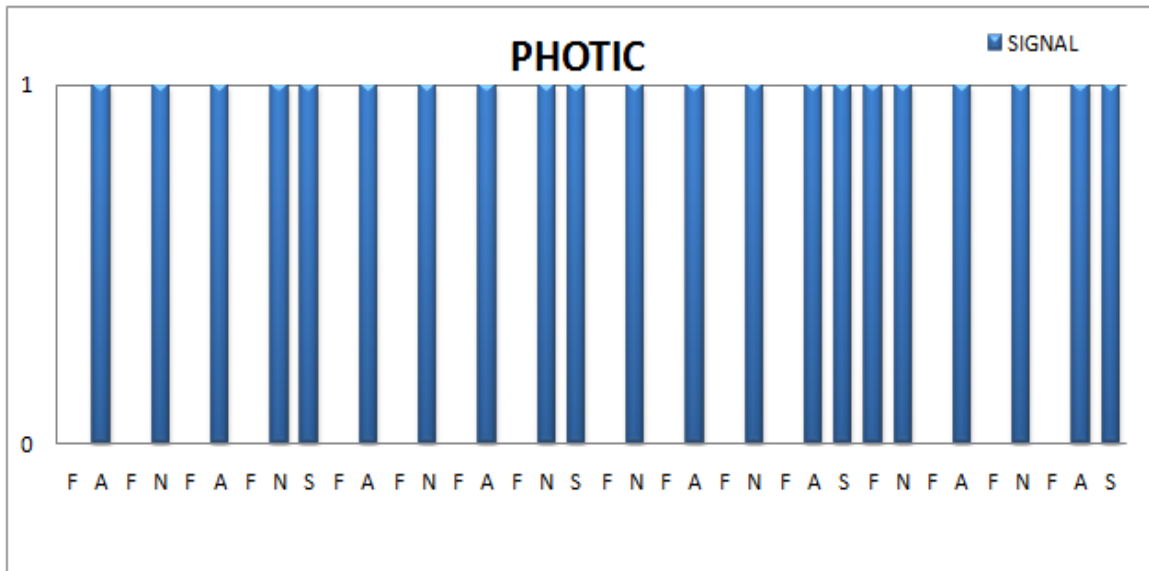
5.3 Ορίζοντας το γενικό γραμμικό μοντέλο

Όπως προαναφέραμε στην θεωρία, βασικό ρόλο στην επιστήμη της νευροαπεικονιστικής παίζει το ΓΤΜ. Ουσιαστικά μέσω αυτού μπορούμε να αποφανθούμε για το ποια voxels έχουν ενεργοποιηθεί κατά την διάρκεια των πειραματικών καταστάσεων. Για το σκοπό αυτό πρέπει να δημιουργήσουμε όσο πιο αποτελεσματικά μπορούμε τον πίνακα σχεδίασης (design matrix) ο οποίος κωδικοποιεί τις πειραματικές καταστάσεις μέσω αναμενόμενων χρονοσειρών. Συγκεκριμένα στο πρόβλημά μας έχουμε τέσσερις πειραματικές καταστάσεις (**Fixation, Attention, No Attention, Stationary**). Ωστόσο η φύση αυτού απαιτεί τον συνδυασμό των πειραματικών αυτών καταστάσεων ώστε να δημιουργηθούν οι κατάλληλες συναρτήσεις αναφοράς που θα εισαχθούν στον

πίνακα σχεδίασης. Οπότε συνδυάζοντας τις πειραματικές καταστάσεις, δημιουργούμε 3 νέες καταστάσεις ως εξής :

- 1) **Photic** : Περιλαμβάνει όλες τις καταστάσεις με οπτικό ερέθισμα (Attention, No Attention, Stationary)
- 2) **Motion** : Περιλαμβάνει όλες τις καταστάσεις με κινούμενες κουκίδες (Attention, No Attention)
- 3) **Attention** : Περιλαμβάνει μόνο την κατάσταση που υπάρχει προσήλωση στην κίνηση των κουκίδων (Attention)

Στη συνέχεια (Εικόνα 5.3) βλέπουμε τις συναρτήσεις «κουτιά» (boxcar) που κωδικοποιούν την ενεργοποίηση των voxels κατά την διάρκεια των καταστάσεων αυτών.

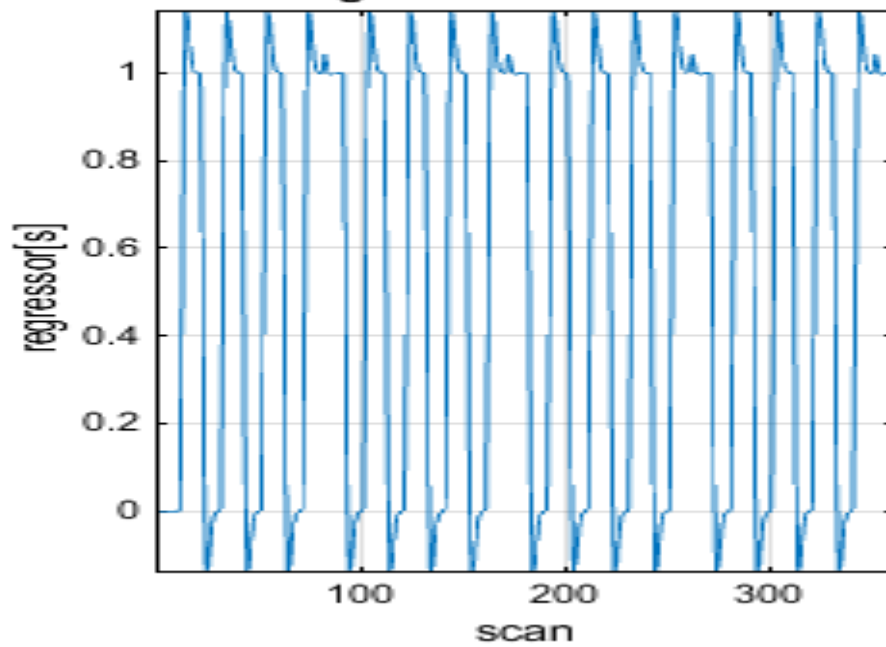




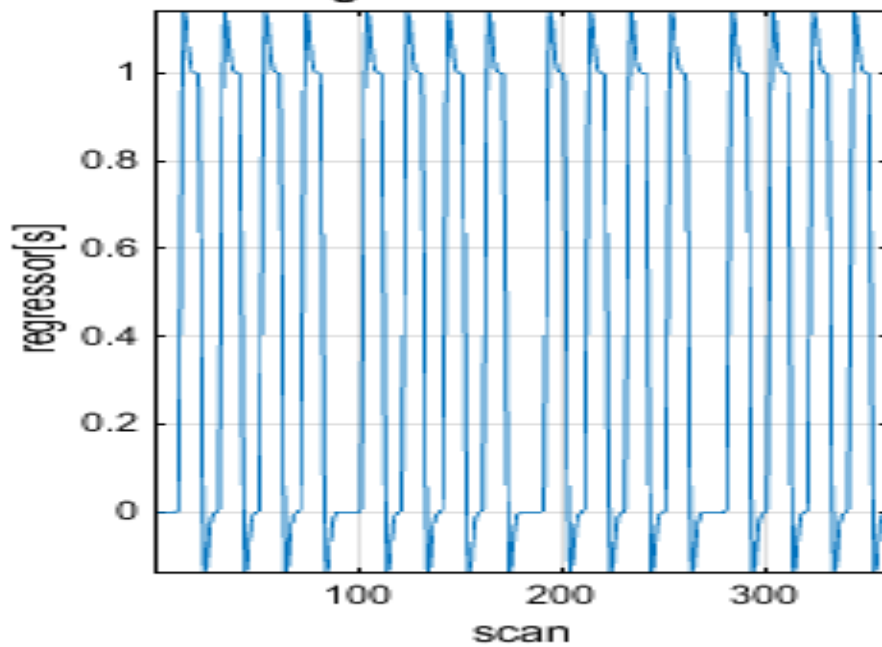
Εικόνα 5.3 Οι συναρτήσεις «κουτιά» (boxcar) ξεχωριστά για τις 3 νέες καταστάσεις που δημιουργήσαμε.

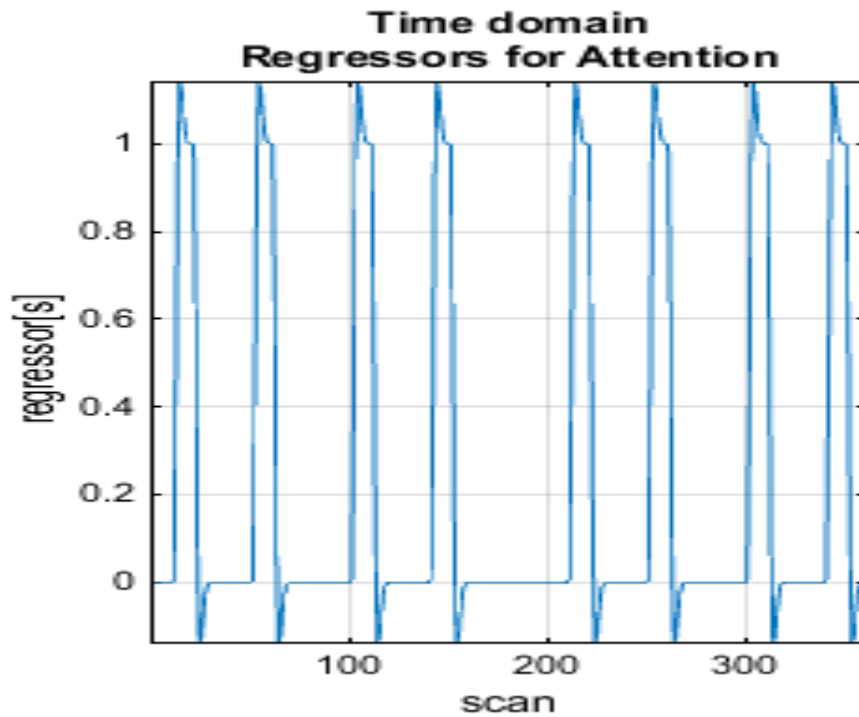
Ωστόσο όπως αναφέραμε και στην θεωρία, οι συναρτήσεις αυτές από μόνες τους δεν μπορούν να κωδικοποιήσουν με επάρκεια την αναμενόμενη αιμοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου. Για τον λόγο αυτό, πραγματοποιείται μία συνέλιξη των boxcar συναρτήσεων με την κανονική συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (Canonical HRF) (Εικόνα 3.1). Με αυτό τον τρόπο αναπαριστούνται με μεγάλη ακρίβεια οι αναμενόμενες χρονοσειρές των voxels που ενεργοποιούνται από τις πειραματικές καταστάσεις. Στη συνέχεια βλέπουμε την γραφική παράσταση της συνέλιξης αυτής για κάθε μία από τις 3 καταστάσεις (Photic, Motion, Attention) (Εικόνα 5.5).

**Time domain
Regressors for Photic**



**Time domain
Regressors for Motion**

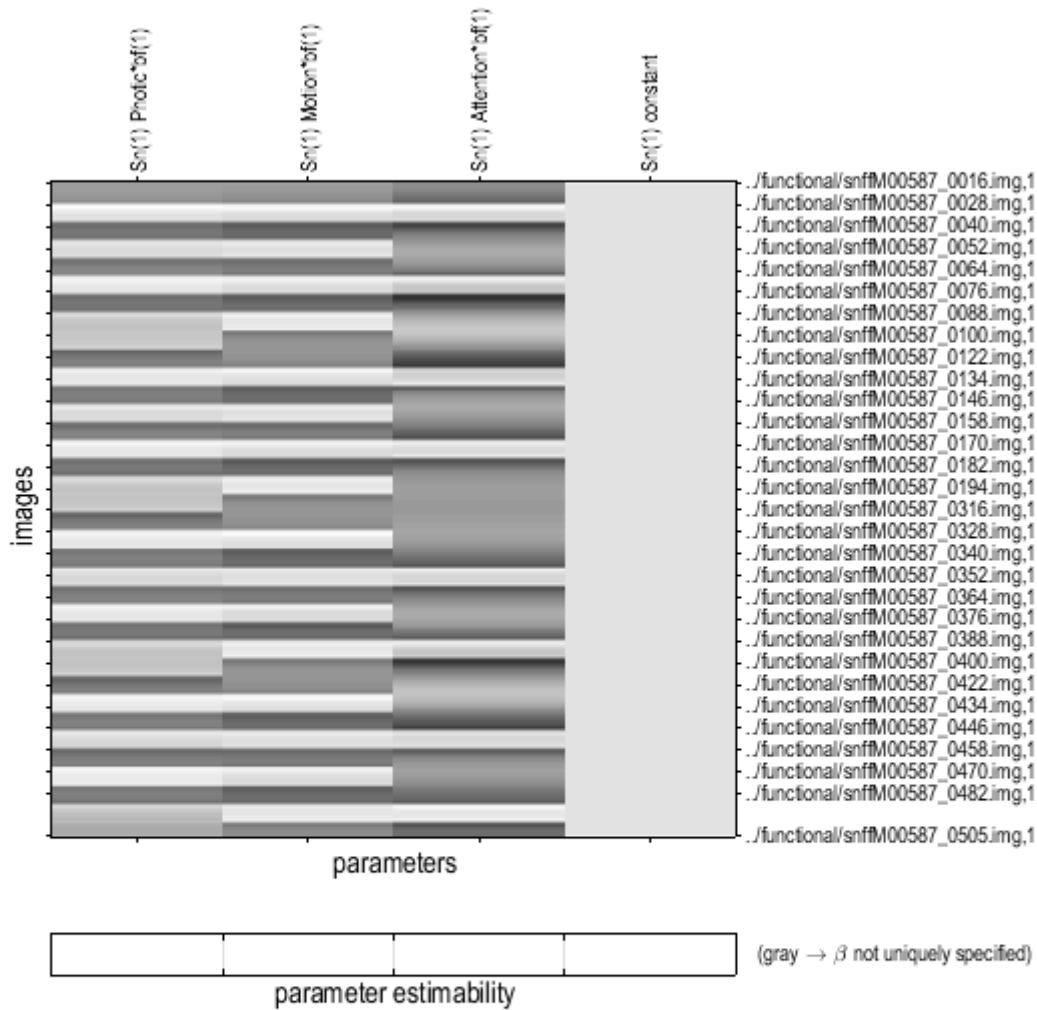




Εικόνα 5.4 Οι αναμενόμενες χρονοσειρές των voxels που ενεργοποιούνται κατά την διάρκεια των 3 καταστάσεων ξεχωριστά.

Εφόσον μοντελοποιήσαμε τις αναμενόμενες χρονοσειρές μπορούμε πλέον να κατασκευάσουμε τον πίνακα σχεδίασης (design matrix) του ΓΓΜ (Εικόνα 5.5).

Statistical analysis: Design



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

Εικόνα 5.5 Ο πίνακας σχεδίασης του Γενικού γραμμικού μοντέλου.

Στον κατακόρυφο άξονα βρίσκονται οι εικόνες `fMRI` που αποκτήθηκαν απ'τον μαγνητικό τομογράφο κατά την διάρκεια του πειράματος. Στον οριζόντιο άξονα βρίσκονται οι 3 συναρτήσεις αναφοράς (Photic, Motion, Attention) καθώς και ο σταθερός όρος. Ο τελευταίος κωδικοποιεί ουσιαστικά την σταθερή κατάσταση του εγκεφάλου, δηλαδή το σήμα αναφοράς, γύρω απ'το οποίο υπάρχουν αυξομειώσεις λόγω των πειραματικών διεγέρσεων. Στατιστικά δεν μας δίνει κάποια σημαντική πληροφορία,

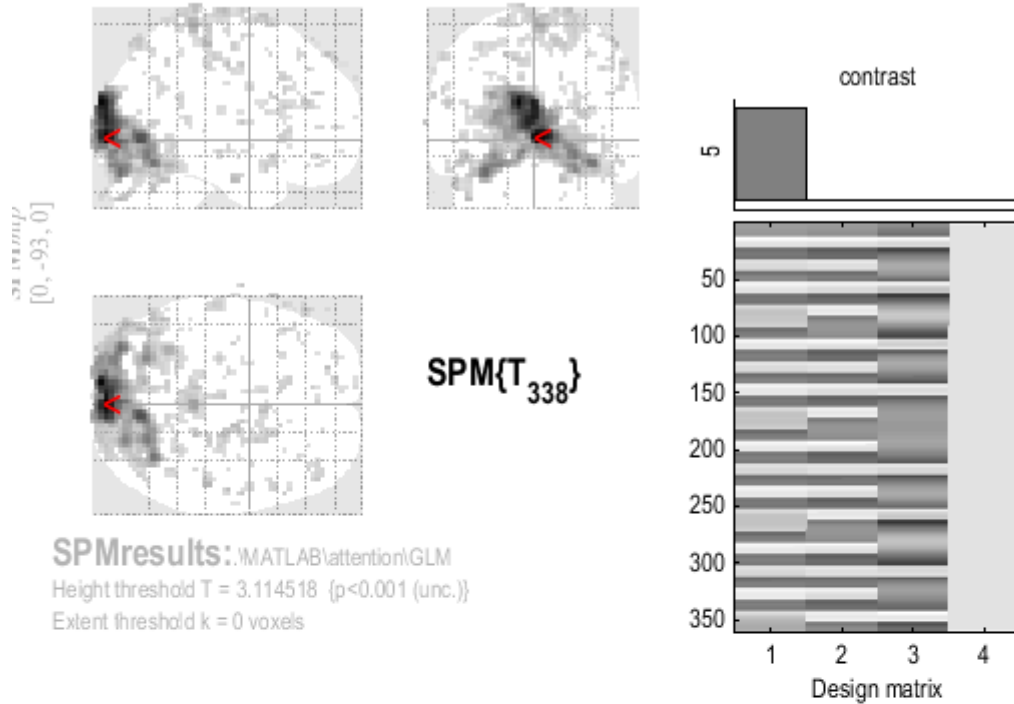
ωστόσο είναι απαραίτητο να τον συμπεριλάβουμε στο μοντέλο μας. Οι περιοχές του πίνακα που είναι πιο ανοιχτόχρωμες υποδηλώνουν μεγαλύτερη διέγερση λόγω της αντίστοιχης κατάστασης. Αντίστοιχα οι περιοχές με πιο σκούρο χρώμα υποδηλώνουν μικρότερη ή και καθόλου διέγερση κατά την διάρκεια της αντίστοιχης κατάστασης. Παρατηρούμε ότι η στήλη του σταθερού όρου έχει σταθερό χρώμα ενδιάμεσης έντασης σ'όλη την έκταση της. Αυτό είναι λογικό καθώς το σήμα αναφοράς παραμένει σταθερό σ'όλες τις χρονικές στιγμές, ανεξαρτήτως διέγερσης λόγω των υπολοίπων καταστάσεων.

Εφόσον πλέον έχουμε κατασκευάσει τον πίνακα σχεδίασης, έχουμε ολοκληρώσει την δημιουργία του ΓΓΜ. Μπορούμε πλέον μέσω του υπολογιστικού πακέτου μας (SPM) να εκτιμήσουμε τις παραμέτρους b_0 , b_1 , b_2 , b_3 για κάθε ένα voxel, που κωδικοποιούν την πιθανή συνεισφορά της αντίστοιχης κατάστασης (σταθερής, Photic, Motion, Attention) στην εξήγηση της χρονοσειράς του voxel. Στη συνέχεια μέσω αυτών των τιμών μπορούμε να προχωρήσουμε στην εξαγωγή των περιοχών ενδιαφέροντος, δηλαδή των περιοχών που παρουσιάζουν σημαντική ενεργοποίηση κατά την διάρκεια των αντίστοιχων καταστάσεων.

5.4 Εντοπισμός περιοχών ενδιαφέροντος (ROIS)

Καθώς έχουμε καθίσει το ΓΓΜ και έχουμε εκτιμήσει τις αντίστοιχες παραμέτρους αυτού, μπορούμε να προχωρήσουμε σε t-ελέγχους υποθέσεων, για την κατάσταση Photic, Motion και Attention αντίστοιχα. Δηλαδή θα χρησιμοποιήσουμε το στατιστικό ελέγχου t (που περιγράψαμε παραπάνω) για να ελέγξουμε την μηδενική υπόθεση $H_0 : b_1 = 0$ για την κατάσταση Photic, την $H_0 : b_2 = 0$ για την κατάσταση Motion και την $H_0 : b_3 = 0$ για την κατάσταση Attention. Οι έλεγχοι αυτοί θα πραγματοποιηθούν σε επίπεδο σημαντικότητας 0.001. Το πρόγραμμά θα μας δώσει έναν στατιστικό παραμετρικό χάρτη για κάθε έλεγχο, ο οποίος θα περιλαμβάνει πιο έντονα τα voxels που προέκυψε ότι έχουν σημαντική ενεργοποίηση από την αντίστοιχη κατάσταση. Παρακάτω (Εικόνα 5.6) βλέπουμε έναν τέτοιο παραμετρικό χάρτη για την κατάσταση Photic.

Photic



Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{-})	P_{uncorr}			
0.000	111	0.000	0.000	1833	0.000	0.000	0.000	13.39	Inf	0.000	0	-93	0
						0.000	0.000	12.79	Inf	0.000	-12	-96	21
						0.000	0.000	11.84	Inf	0.000	-3	-93	12
		0.000	0.000	81	0.000	0.000	0.000	5.96	5.81	0.000	0	-36	69
						0.104	0.035	4.72	4.64	0.000	-9	-36	81
						0.989	0.327	3.80	3.76	0.000	0	-33	60
		0.391	0.168	13	0.017	0.020	0.011	5.07	4.97	0.000	51	-27	57
		0.002	0.002	47	0.000	0.065	0.027	4.82	4.73	0.000	21	-18	78
						0.542	0.107	4.32	4.26	0.000	12	-6	78
						0.843	0.191	4.08	4.03	0.000	24	-27	66
		0.616	0.210	10	0.032	0.067	0.027	4.81	4.73	0.000	15	-12	-27
		0.012	0.012	34	0.000	0.157	0.047	4.63	4.55	0.000	6	6	75
						0.628	0.130	4.26	4.20	0.000	24	3	72
						0.806	0.173	4.11	4.06	0.000	21	12	69
		0.701	0.215	9	0.041	0.201	0.054	4.57	4.50	0.000	54	-15	45
		0.616	0.210	10	0.032	0.217	0.055	4.56	4.48	0.000	-21	48	51
						0.263	0.061	4.51	4.44	0.000	-15	54	48
		0.924	0.275	6	0.087	0.228	0.056	4.54	4.47	0.000	21	-36	78
		0.017	0.013	32	0.001	0.314	0.070	4.47	4.41	0.000	12	-72	60
						0.669	0.135	4.23	4.17	0.000	18	-78	57
						0.988	0.324	3.81	3.77	0.000	9	-63	54

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 3.11$, $p = 0.001$ (1.000)

Extent threshold: $k = 0$ voxels

Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 2.087$

Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 29.73$

FWEp: 4.874, FDRp: 4.627, FWEc: 28, FDRc: 28

Degrees of freedom = [1.0, 338.0]

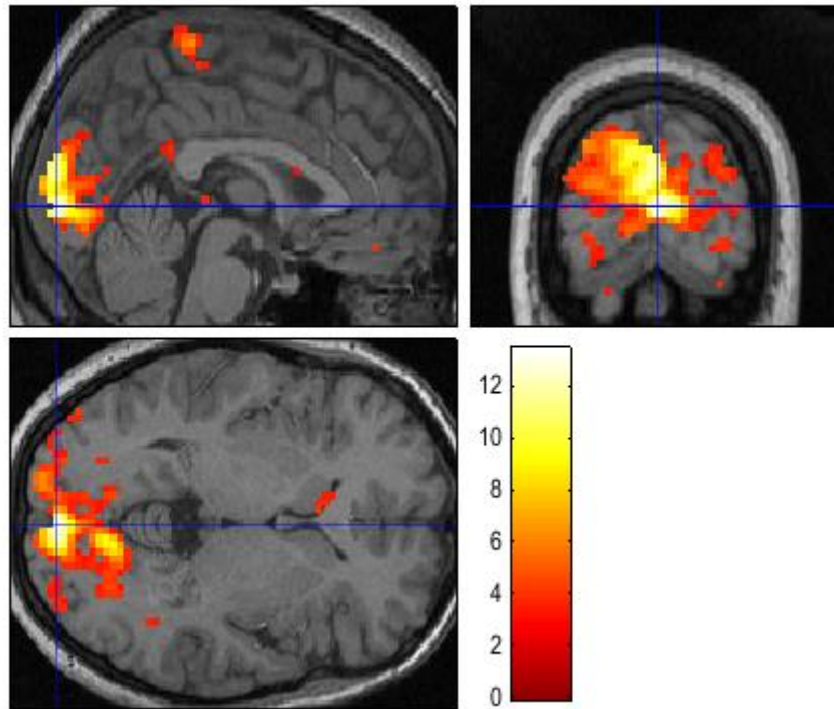
FWHM = 8.1 8.0 7.5 mm mm mm; 2.7 2.7 2.5 {voxels}

Volume: 1604151 = 59413 voxels = 2957.4 resels

Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 17.99 voxels)

Page 1

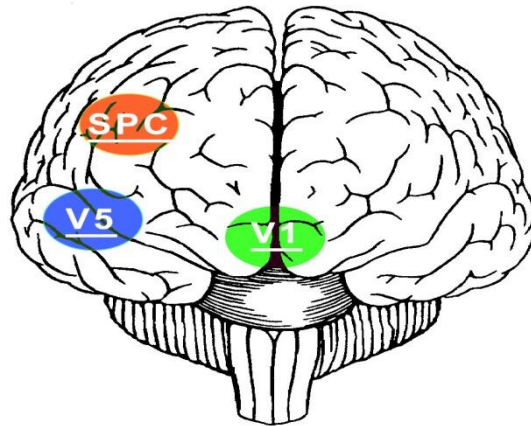




Εικόνα 5.6 Στατιστικός παραμετρικός χάρτης για την κατάσταση Photic. Στο κάτω μέρος της εικόνας φαίνεται η ανατομική αναπαράσταση των voxels στον εγκέφαλο των υποκειμένων.

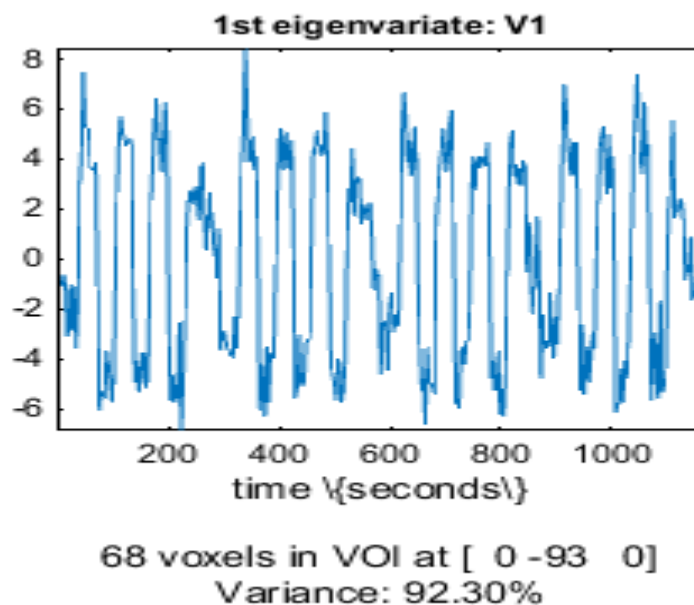
Ωστόσο η περιοχή του εγκεφάλου που ενεργοποιείται κατά την διάρκεια της ορατής κίνησης, εμφανίζει ενεργοποίηση και κατά την διαδικασία της προσήλωσης, όπως παρατήρησε ο Christian Buchel. Οπότε για την εξαγωγή της περιοχής που ανταποκρίνεται στην κατάσταση Motion θα εφαρμόσουμε παράλληλα μία motion t-αντίθεση και μία attention t-αντίθεση.

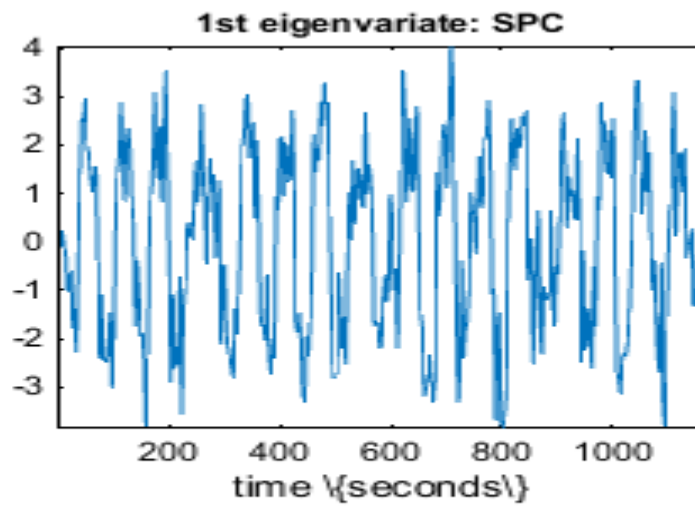
Κατόπιν αυτής της διαδικασίας, βρήκαμε τις 3 περιοχές ενδιαφέροντος, που εμπλέκονται στην επεξεργασία των ερεθισμάτων που λαμβάνουν τα υποκείμενα κατά την διάρκεια του πειράματος. Η περιοχή V1 (Primary Visual Cortex) είναι αυτή που παρουσιάζει ενεργοποίηση κατά την διάρκεια της οπτικής διέγερσης (Photic), η περιοχή V5 (Middle Temporal Visual Area) είναι αυτή που παρουσιάζει διέγερση κατά την διάρκεια της ορατής κίνησης (Motion) αλλά και κατά την προσήλωση (Attention) και η περιοχή SPC (Superior Parietal Cortex) είναι αυτή που διεγείρεται κατά την διάρκεια της προσήλωσης (Attention) (Εικόνα 5.7).



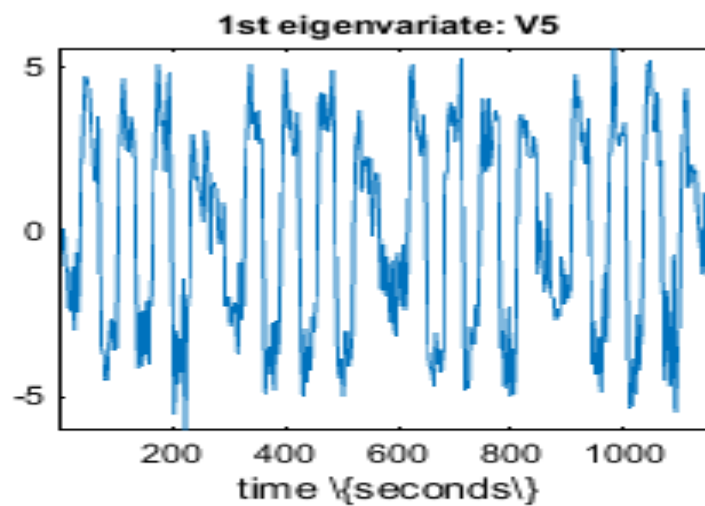
Εικόνα 5.7 Οι 3 περιοχές ενεργοποίησης κατά την διάρκεια του πειράματος.

Για να εξάγουμε τις περιοχές ενδιαφέροντος από τους παραμετρικούς χάρτες που πήραμε απ'το SPM, χρησιμοποιήσαμε σφαίρες με κέντρο το voxel που είχε την μεγαλύτερη T-τιμή (Εικόνα 5.6), όπως αυτή προέκυψε απ'τον εκάστοτε t-έλεγχο και με διάμετρο 8mm. Στη συνέχεια απ'την κάθε περιοχή εξήγαμε μία αντιπροσωπευτική χρονοσειρά του σήματος της. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήσαμε την χρονοσειρά όλων των voxels που βρισκόταν μέσα στην περιοχή και αντλήσαμε το πρωτεύον ιδιοδιάνυσμα από αυτές. Παρακάτω (Εικόνα 5.8) φαίνονται τα διαγράμματα των χρονοσειρών για τις 3 περιοχές ενδιαφέροντος.





49 voxels in VOI at [-24 -81 -18]
 Variance: 77.75%



40 voxels in VOI at [-15 -90 6]
 Variance: 95.19%

Εικόνα 5.8 Οι χρονοσειρές σήματος από τις 3 περιοχές ενδιαφέροντος.

5.5 Εφαρμογή DCM στις περιοχές ενδιαφέροντος-Μελέτη της ενεργής διασυνδεσιμότητας

Μέσω του ΓΓΜ μπορούμε να αντλήσουμε τις μεταβλητές εισόδου (inputs), που είναι οι μεταβλητές Photic, Motion, Attention του πίνακα σχεδίασης και έχοντας δεδομένες τις χρονοσειρές σήματος των τριών περιοχών ενδιαφέροντος, είμαστε σε θέση να εφαρμόσουμε ένα μοντέλο δυναμικής αιτιότητας (DCM). Όπως έχουμε αναφέρει, η βασική ιδέα είναι να κατασκευάσουμε ένα ρεαλιστικό νευρωνικό μοντέλο των αλληλεπιδρώντων περιοχών. Στη συνέχεια αυτό το μοντέλο θα συμπληρωθεί με ένα πρότυπο μοντέλο (Balloon-rCBF) που εκφράζει το πως η νευρωνική δραστηριότητα μετατρέπεται σε BOLD σήμα. Στη συνέχεια θα χρησιμοποιήσουμε τα inputs για να διαταράξουμε την νευρωνική κατάσταση του συστήματος των περιοχών αυτών. Αυτή θα μετατραπεί μέσω του παραπάνω μοντέλου σε BOLD αποκρίσεις (χρονοσειρές σήματος), που θα προσεγγίσουν όσο το δυνατόν καλύτερα τις παρατηρούμενες χρονοσειρές (που εξήγαμε παραπάνω), σύμφωνα με την Μπεϋσιανή εκτίμηση που περιγράψαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Μ' αυτόν τον τρόπο θα μπορούμε να εκτιμήσουμε τις νευρωνικές παραμέτρους του συστήματος και ειδικότερα την ενεργή συνδεσιμότητα καθώς και του πως αυτή διαταράσσεται εξαιτίας των inputs.

Ορίζουμε αρχικά ως $[Z_1, Z_2, Z_3]$ την νευρωνική κατάσταση των περιοχών V_1, V_5, SPC του συστήματός μας. Επομένως χρησιμοποιώντας την διγραμμική (bilinear) εξίσωση που περιγράφει την μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης συναρτήσει του χρόνου καθώς και τον σχηματισμό πινάκων παίρνουμε το εξής :

$$\begin{bmatrix} \dot{Z}_1 \\ \dot{Z}_2 \\ \dot{Z}_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix} + u_1 \begin{bmatrix} b_{11}^1 & b_{12}^1 & b_{13}^1 \\ b_{21}^1 & b_{22}^1 & b_{23}^1 \\ b_{31}^1 & b_{32}^1 & b_{33}^1 \end{bmatrix} + u_2 \begin{bmatrix} b_{11}^2 & b_{12}^2 & b_{13}^2 \\ b_{21}^2 & b_{22}^2 & b_{23}^2 \\ b_{31}^2 & b_{32}^2 & b_{33}^2 \end{bmatrix} \\ + u_3 \begin{bmatrix} b_{11}^3 & b_{12}^3 & b_{13}^3 \\ b_{21}^3 & b_{22}^3 & b_{23}^3 \\ b_{31}^3 & b_{32}^3 & b_{33}^3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Z_1 \\ Z_2 \\ Z_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} \\ c_{21} & c_{22} & c_{23} \\ c_{31} & c_{32} & c_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{bmatrix}$$

Ο συντελεστής a_{ij} είναι η ενεργή διασυνδεσιμότητα που ασκεί η περιοχή j στην i . Ο συντελεστής b_{ij}^k εκφράζει το ποσοστό του input k που συμβάλει στην μεταβολή της ενεργής διασυνδεσιμότητας που ασκεί η περιοχή j στην i . Ο συντελεστής c_{ij} εκφράζει το ποσοστό της απευθείας επιρροής που ασκεί το input j στην νευρωνική κατάσταση της περιοχής i . Το input u_1 θεωρήσαμε ότι είναι η κατάσταση Photic, η u_2 η Motion και η u_3 η Attention. Ωστόσο αυτή είναι η γενική μορφή του συστήματος των περιοχών, επιτρέποντας όλες τις δυνατές συνδέσεις μεταξύ τους, καθώς και σ' όλα τα input να έχουν άμεση και έμμεση επιρροή στην νευρωνική κατάσταση όλων των περιοχών. Θυμίζουμε ότι ένα input έχει άμεση επίδραση σε μια περιοχή όταν αλλάζει απευθείας την νευρωνική

κατάσταση αυτής και έμμεση όταν αλλάζει την ενεργή διασυνδεσιμότητα που ασκεί μια άλλη περιοχή προς αυτήν. Εμείς θα βασιστούμε στην δημοσίευση [8] και θα φτιάξουμε το παρακάτω μοντέλο. Αρχικά θεωρούμε ότι μόνο η μεταβλητή εισόδου Photic ασκεί απευθείας επιρροή στην περιοχή V_1 , δηλαδή ότι ενεργοποιείται άμεσα από οποιοδήποτε οπτικό ερέθισμα. Θεωρούμε ότι οι ενεργοποιήσεις στην V_5 που σχετίζονται με κινούμενα οπτικά ερεθίσματα, μπορούν να ερμηνευτούν σαν μία αύξηση της επίδρασης της V_1 στην V_5 . Οπότε υποθέτουμε ότι η μεταβλητή Motion διαμορφώνει την ενεργή διασυνδεσιμότητα από την V_1 στην V_5 . Επιπλέον θεωρούμε ότι ακριβώς την ίδια επίδραση έχει η προσήλωση στην κίνηση από την SPC στην V_5 , οπότε το input Attention διαμορφώνει την ενεργή διασυνδεσιμότητα της SPC στην V_5 . Επίσης απορρίπτουμε όλες τις πιθανές συνδέσεις μεταξύ της V_1 και της SPC. Σύμφωνα μ'αυτές τις υποθέσεις, η παραπάνω εξίσωση διαμορφώνεται ως εξής :

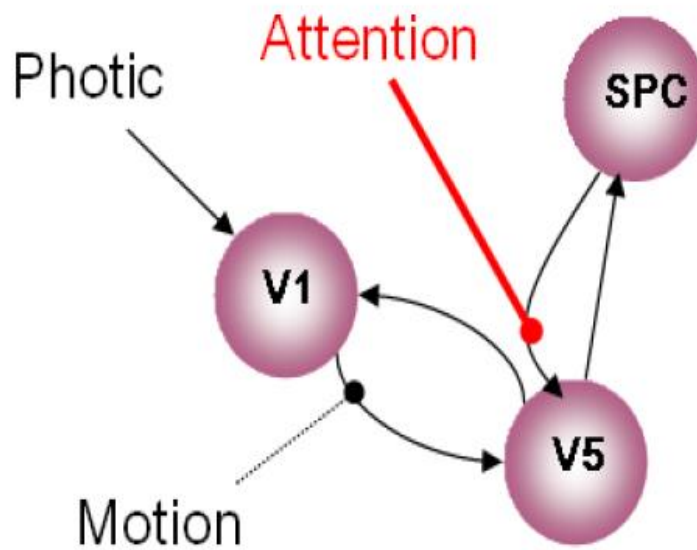
$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \\ \dot{z}_3 \end{bmatrix} = \left(\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & 0 \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ 0 & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix} + u_2 \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ b_{21}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} + u_3 \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{23}^3 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ z_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} c_{11} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

ή αλλιώς

$$\dot{z}_1 = a_{11}z_1 + a_{12}z_2 + c_{11}u_1$$

$$\dot{z}_2 = (a_{21} + u_2b_{21}^2)z_1 + a_{22}z_2 + (a_{23} + u_3b_{23}^3)z_3$$

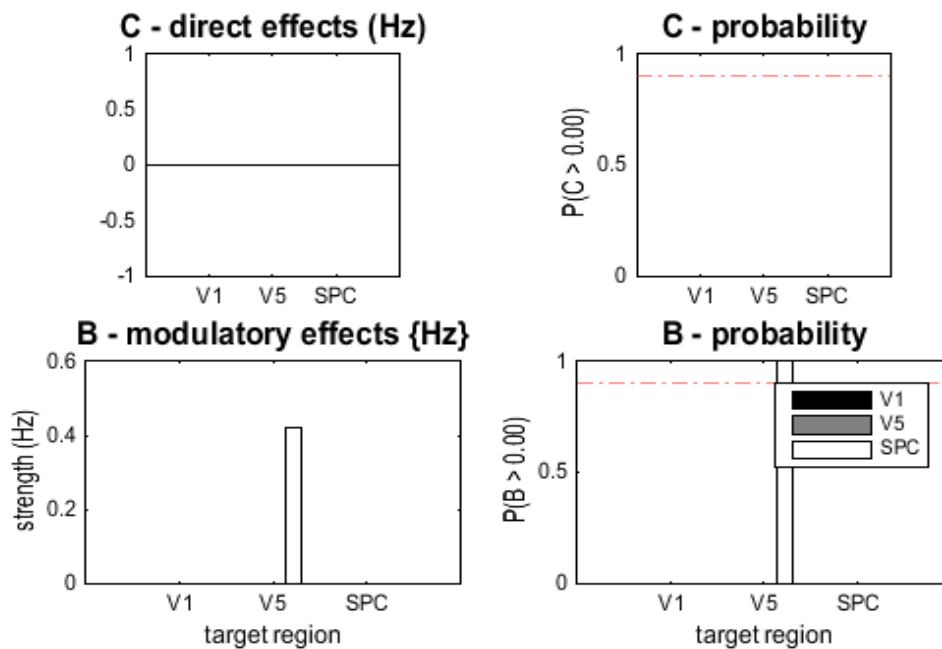
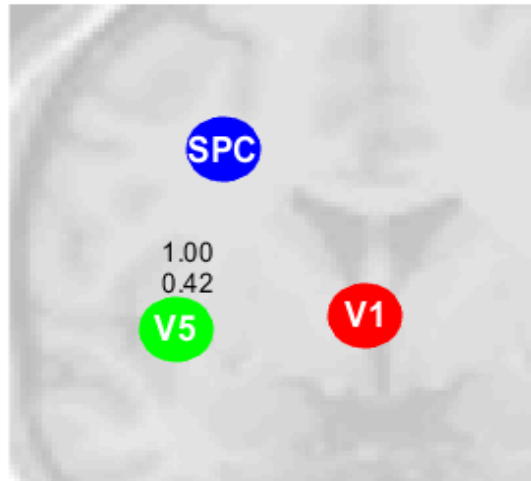
$$\dot{z}_3 = a_{32}z_2 + a_{33}z_3$$



Εικόνα 5.9 Μία γραφική αναπαράσταση του DCM μεταξύ των 3 περιοχών. Πηγή: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>

Εφαρμόζουμε το παραπάνω DCM μέσω του υπολογιστικού πακέτου SPM και εκτιμάμε τις παραμέτρους ενδιαφέροντος του νευρωνικού μοντέλου. Σκοπός της εργασίας μας είναι να διερευνήσουμε τον τρόπο που η προσήλωση στα κινούμενα οπτικά ερεθίσματα προκαλεί αλλαγές στην νευρωνική κατάσταση της περιοχής V5. Επομένως στο επίκεντρο του ενδιαφέροντός μας βρίσκεται ο συντελεστής b_{23}^3 . Παρακάτω φαίνεται η εικόνα που λάβαμε από το SPM, μετά τον καθορισμό του DCM και την εκτίμηση των παραμέτρων του.

effects of Attention $P(\text{coupling} > 0.00)$



Εικόνα 5.10 Τα αποτελέσματα της εκτίμησης του DCM για τον συντελεστή ενδιαφέροντος b_{23}^3 .

Παρατηρούμε ότι ο συντελεστής b_{23}^3 εκτιμήθηκε ότι είναι ίσος με 0.42. Η πιθανότητα αυτού να μεγαλύτερος από το μηδέν είναι 1. Είναι δηλαδή το κατά πόσο η προσήλωση στην κίνηση αυξάνει την ενεργή συνδεσιμότητα που ασκεί η SPC στην V5. Η πιθανότητα αυτού να μεγαλύτερος από το μηδέν είναι 1. Στη συνέχεια χρησιμοποιώντας όλες τις παραμέτρους που εκτιμήθηκαν απ'το DCM παίρνουμε το παρακάτω δίκτυο των 3 περιοχών.

$$\dot{z}_1 = 0.75z_1 + 0.8z_2 + 1.43u_1$$

$$\dot{z}_2 = (-0.07 + u_2 0.35) z_1 + 0.4z_2 + (-0.57 + u_3 0.42) z_3$$

$$\dot{z}_3 = 0.34z_2$$

Παρατηρούμε ότι η μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης της περιοχής V1 εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την νευρωνική κατάσταση της στην δεδομένη χρονική στιγμή (αυτοσύνδεση) καθώς και από την νευρωνική κατάσταση της V5. Ένα οπτικό ερέθισμα ασκεί μεγάλη επιρροή στην μεταβολή αυτής της κατάστασης καθώς παρατηρούμε ότι ο συντελεστής του u_1 (Photic) είναι 1.43. Όσον αφορά την V5, η μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης επηρεάζεται ελάχιστα από την V1 (-0.07). Ωστόσο ένα κινούμενο οπτικό ερέθισμα (Motion) διαμορφώνει την σύνδεση αυτή και αυξάνει την επιρροή της V1 στην V5 (0.35). Παρατηρούμε ότι υπάρχει και σ' αυτή την περίπτωση αυτοσύνδεση (0.4). Η προσήλωση στην κίνηση παίζει σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση της επιρροής που ασκεί η SPC στην V5. Ενώ κατά την απουσία της προσήλωσης στην κίνηση η μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης της V5 σχετίζεται αρνητικά με την νευρωνική κατάσταση της SPC την δεδομένη χρονική (-0.57), η παρουσία αυτής αυξάνει την συσχέτιση αυτή (ενεργή διασυνδεσιμότητα) μεταξύ αυτών κατά 0.42. Τέλος η μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης της SPC εξαρτάται μόνο από την κατάσταση της V5 την δεδομένη χρονική στιγμή.

Ωστόσο αυτό δεν είναι το μόνο δυνατό νευρωνικό μοντέλο που μπορούμε να κατασκευάσουμε. Όπως έχουμε αναφέρει, αναζητούμε ένα ρεαλιστικό μοντέλο που να περιγράφει τις συζεύξεις μεταξύ των νευρωνικών περιοχών, αλλά να έχει και την μεγαλύτερη αποδεικτικότητα, δηλαδή να εξηγεί με όσο το δυνατόν καλύτερο τρόπο τα δεδομένα μας. Οπότε θα δημιουργήσουμε ένα νέο DCM και στη συνέχεια θα το συγκρίνουμε με το προηγούμενο, ώστε να αποφανθούμε ποιο είναι το καταλληλότερο. Πριν θεωρήσαμε ότι η προσήλωση στα κινούμενα οπτικά ερεθίσματα, διαμόρφωνε την ενεργή διασυνδεσιμότητα μεταξύ της SPC και της V5. Στο νέο μας μοντέλο θεωρούμε ότι η προσήλωση αυτή, ρυθμίζει την ενεργή διασυνδεσιμότητα που ασκεί η V1 στην V5. Οπότε η εξίσωση της μεταβολής της νευρωνικής κατάστασης με τον χρόνο είναι η εξής :

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \\ \dot{z}_3 \end{bmatrix} = \left(\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & 0 \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ 0 & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix} + u_2 \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ b_{21}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} + u_3 \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ b_{21}^3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ z_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} c_{11} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

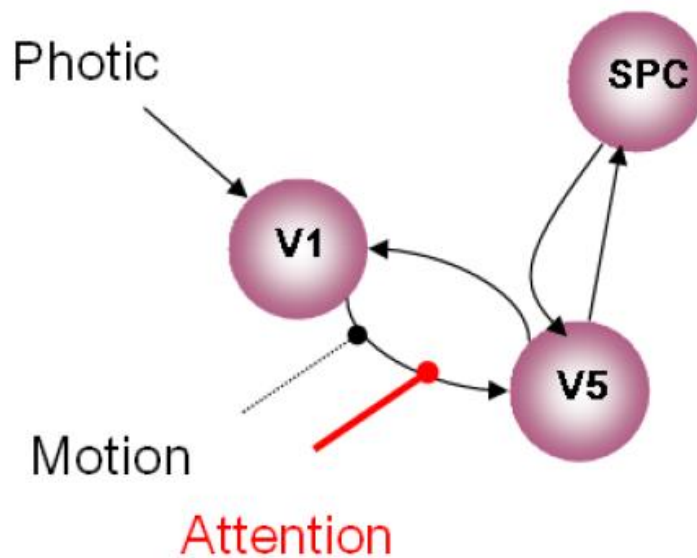
ή αλλιώς

$$\dot{z}_1 = a_{11}z_1 + a_{12}z_2 + c_{11}u_1$$

$$\dot{z}_2 = (a_{21} + u_2b_{21}^2 + u_3b_{21}^3)z_1 + a_{22}z_2 + a_{23}z_3$$

$$\dot{z}_3 = a_{32}z_2 + a_{33}z_3$$

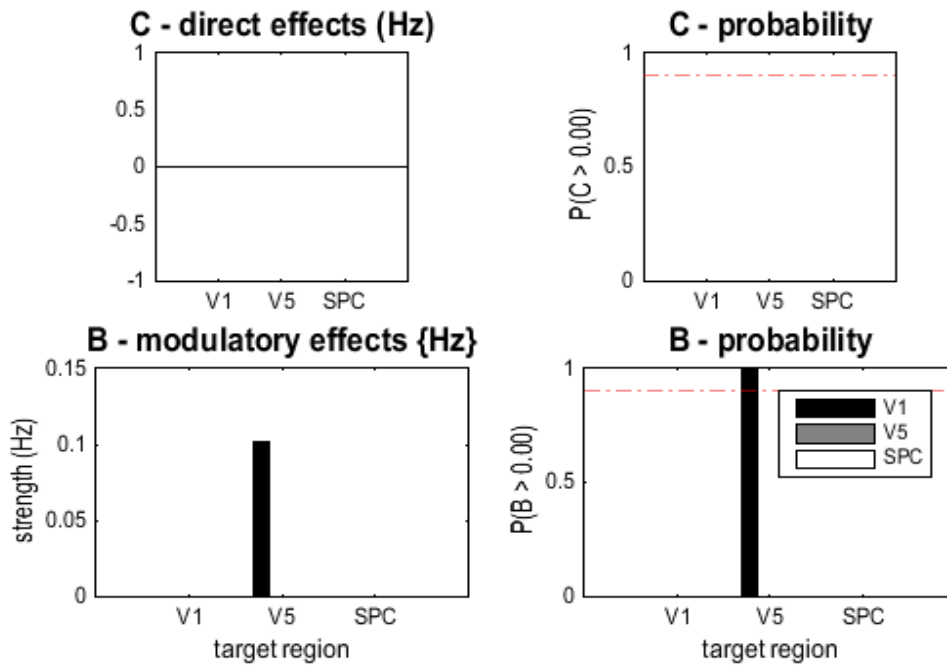
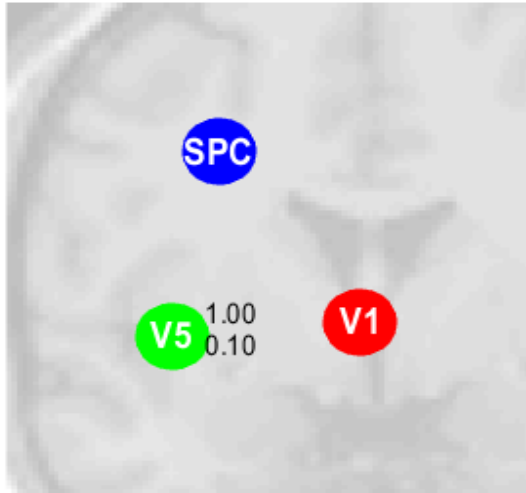
Οπότε το νέο μοντέλο μας είναι αυτό που φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 5.11).



Εικόνα 5.11 Μία γραφική αναπαράσταση του δεύτερου DCM μεταξύ των 3 περιοχών ενδιαφέροντος. Πηγή: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>

Εφόσον τρέξαμε το νέο αυτό DCM στο SPM, πήραμε τα εξής αποτελέσματα (Εικόνα 5.12) όσον αφορά την συνεισφορά της προσήλωσης στην μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης V5.

effects of Attention P(coupling > 0.00)



Εικόνα 5.12 Τα αποτελέσματα της εκτίμησης του δεύτερου DCM για τον συντελεστή ενδιαφέροντος b_{23}^3 .

Παρατηρούμε ότι ο συντελεστής b_{21}^3 εκτιμήθηκε ότι είναι 0.1 και η πιθανότητα αυτού να είναι μεγαλύτερη του μηδενός είναι 1. Χρησιμοποιώντας και τις υπόλοιπες παραμέτρους που εκτιμήθηκαν από το μοντέλο μας, λαμβάνουμε το εξής δίκτυο.

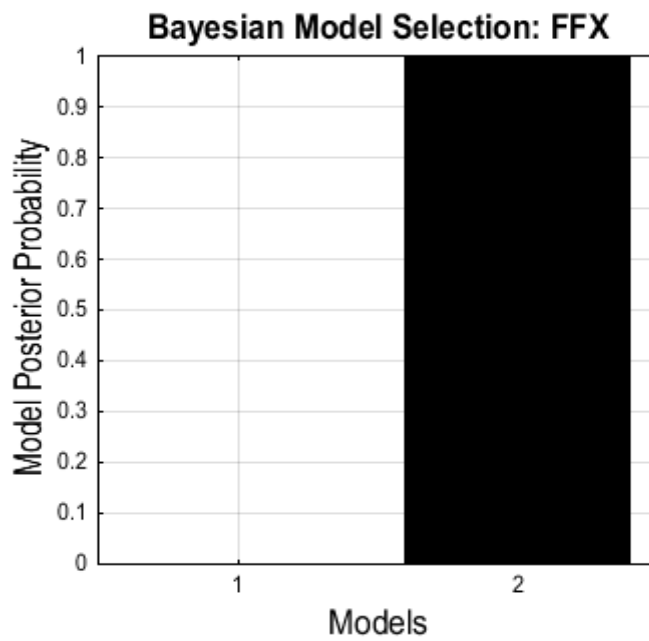
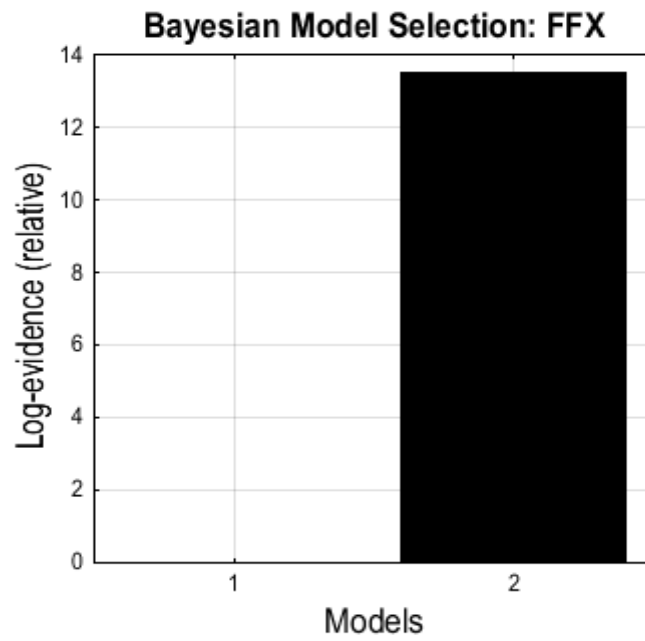
$$\dot{z}_1 = 0.73z_1 + 0.81z_2 + 1.39u_1$$

$$\dot{z}_2 = (-0.08 + u_2 \cdot 0.33 + u_3 \cdot 0.1) z_1 + 0.41z_2 + -0.51z_3$$

$$\dot{z}_3 = 0.33z_2$$

Όσον αναφορά τις περιοχές V1 και SPC, το νέο μας δίκτυο δεν διαφέρει ουσιαστικά απ'το αρχικό μας, καθώς η μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης των περιοχών αυτών εξηγείται από τα ίδιους παράγοντες. Ωστόσο στην V5 υπάρχουν κάποιες διαφοροποιήσεις όπως ήταν αναμενόμενο, καθώς πλέον θεωρήσαμε ότι η προσήλωση στην κίνηση διαμορφώνει την ενεργή συνδεσιμότητα της V1 στην V5. Όταν δεν υπάρχει κινούμενο οπτικό ερέθισμα, τότε η μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης σχετίζεται αρνητικώς γραμμικά (-0.08) με την νευρωνική κατάσταση της περιοχής V1 την δεδομένη χρονική στιγμή. Όταν ωστόσο εισέλθει ένα κινούμενο οπτικό ερέθισμα (Motion) τότε η συσχέτιση αυτή αυξάνεται κατά 0.33. Κατά την διάρκεια που υπάρχει προσήλωση σε κάποιο κινούμενο οπτικό ερέθισμα (Attention), η γραμμική συσχέτιση αυτή αυξάνεται κατά 0.1. Η αυτοσύνδεση παραμένει ίδια με το προηγούμενο δίκτυο (0.41), καθώς και η επιρροή της νευρωνικής κατάστασης της SPC στην μεταβολή της νευρωνικής κατάστασης της V5, παραμένει αρνητική και στα ίδια επίπεδα με πριν (-0.51).

Στο νέο μας μοντέλο, φαίνεται ότι η προσήλωση στην κίνηση επηρεάζει σε μικρότερο βαθμό την διαμόρφωση της ενεργής διασυνδεσιμότητας της V1 στην V5 (0.1) σε σχέση με αυτήν του προηγούμενου μοντέλου, μεταξύ της SPC και της V5 (0.42). Ωστόσο αυτό δεν αποτελεί κριτήριο για την καταλληλότητα του μοντέλου που εφαρμόζουμε. Στην επιστήμη της στατιστικής συμπερασματολογίας, υπάρχουν αρκετά κριτήρια που μας υποδεικνύουν ποιο μοντέλο έχει την μεγαλύτερη αποδεικτικότητα, ισορροπώντας μεταξύ της *πολυπλοκότητας* και της *καλής προσαρμογής*. Εμείς θα χρησιμοποιήσουμε συγκεκριμένα το κριτήριο επιλογής μοντέλου του Bayes που θα μας υποδείξει το καταλληλότερο μοντέλο μεταξύ των δύο. Παρακάτω φαίνονται τα αποτελέσματα που πήραμε απ'το πακέτο μας (Εικόνα 5.13).



Εικόνα 5.13 Γραφική αναπαράσταση του κριτηρίου επιλογής μοντέλου του Bayes για τα δύο DCM που κατασκευάσαμε.

Είναι ξεκάθαρο ότι σύμφωνα με το κριτήριο αυτό το δεύτερο μοντέλο υπερισχύει του πρώτου.

6 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε η περιγραφή και ανάλυση του Μοντέλου Δυναμικής Αιτιότητας (DCM), που ασκοπεί στην μοντελοποίηση της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας της εγκεφαλικής λειτουργίας. Εφαρμόσαμε τη μέθοδο αυτή σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) από πείραμα προσήλωσης κατά την διάρκεια της ορατής κίνησης, ώστε να αναζητήσουμε τα νευρωνικά συστήματα που εμπλέκονται στην διαδικασία αυτή και να μοντελοποιήσουμε το δίκτυο μέσω του οποίου ανταλλάζουν πληροφορίες. Ουσιαστικά αναζητήσαμε κατά πόσο η ενεργοποίηση ενός νευρωνικού συστήματος μπορεί να επηρεάσει κάποιο άλλο και με ποιο τρόπο. Στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος ήταν η διαδικασία της *προσήλωσης στην ορατή κίνηση* και ο τρόπος που αυτή εμπλέκεται στο δίκτυο αλληλεπίδρασης των νευρωνικών περιοχών, προκαλώντας αλλαγές στην νευρωνική τους κατάσταση. Οι νευρωνικές περιοχές V1 (Primary Visual Cortex), V5 (Middle Temporal Visual Area) και SPC (Superior Parietal Cortex) είναι αυτές που διαπιστώθηκε πως ενεργοποιήθηκαν κατά την διάρκεια του πειράματος, σύμφωνα με τις στατιστικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε μία εκ των προτέρων γνώση (a priori) από προηγούμενες νευροεπιστημονικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σχετικά με τις διασυνδέσεις αυτών των περιοχών, καθώς και για τις επιρροές των ερεθισμάτων στην νευρωνική διέγερση αυτών, ώστε να διαμορφωθούν κατάλληλα οι παράμετροι του DCM. Έπειτα εφαρμόσαμε τα δύο πιθανά μοντέλα που θα μπορούσαν να περιγράψουν την επιρροή της προσήλωσης κατά την διάρκεια κινούμενων οπτικών ερεθισμάτων στην περιοχή V5. Στη συνέχεια συγκρίναμε τα δύο αυτά μοντέλα και καταλήξαμε στο ποιο είναι το καταλληλότερο, με την έννοια ότι έχει περισσότερες πιθανότητες να προσεγγίζει την πραγματική διασυνδεσιμότητα των τριών περιοχών του εγκεφάλου. Σύμφωνα με την σύγκριση αυτή, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι κατά την διαδικασία της προσήλωσης σε κινούμενα οπτικά ερεθίσματα, διαμορφώνεται η ενεργή διασυνδεσιμότητα της V1 στην V5. Με τον τρόπο αυτό «ξεκλειδώσαμε» το δίκτυο, μέσω του οποίου εισάγεται και διανέμεται η πληροφορία στον εγκέφαλο κατά την διαδικασία της προσήλωσης στην κίνηση.

Ωστόσο το βασικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι βασίζεται στην ήδη υπάρχουσα γνώση σχετικά με την αρχιτεκτονική του εγκεφάλου, από τον ευρύτερο κλάδο της νευροεπιστήμης, ώστε να προχωρήσει σε συμπεράσματα για την διασυνδεσιμότητα της λειτουργίας αυτού. Αν δεν είχαν τεθεί επομένως εξ'αρχής περιορισμοί για την διασυνδεσιμότητα των περιοχών που διεγέρθηκαν κατά την διάρκεια του πειράματος, θα μπορούσαμε να δημιουργήσουμε αρκετά πιθανά μοντέλα και τότε η συμπερασματολογία μας θα ήταν εμφανώς ελαστικότερη. Επιπλέον σε διαδικασίες που εμπλέκονται περισσότερες νευρωνικές περιοχές, η μη ύπαρξη κάποιας γνώσης για την διασυνδεσιμότητα αυτών, καθιστά την εφαρμογή του DCM πρακτικά ατελέσφορη. Όπως προαναφέρθηκε, η μέθοδος αυτή συγκρίνει μοντέλα και αναδεικνύει το πιο πιθανό μεταξύ αυτών. Δεν κάνει καμία αναφορά στο κατά πόσο ανταποκρίνεται στην πραγματική λειτουργία του εγκεφάλου. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να παρακαμφθεί μέσω μεθόδων που πραγματεύονται την λειτουργική διασυνδεσιμότητα (functional connectivity). Όπως αναφέραμε και στο πρώτο κεφάλαιο, η λειτουργική διασυνδεσιμότητα αναφέρεται σε στατιστικές εξαρτήσεις (συσχετίσεις) των ενεργοποιήσεων μεταξύ διαφόρων νευρωνικών συστημάτων. Δεν κάνει καμία αναφορά σε μοντέλα, απλώς παρατηρεί συσχετισμένες

ενεργοποιήσεις. Επιπλέον επιστρατεύει ελάχιστο αριθμό υποθέσεων σχετικά με τις διασυνδέσεις των νευρωνικών συστημάτων, γεγονός που την καθιστά πιο ευέλικτη.

Στις σύγχρονες έρευνες της νευροεπιστήμης, αξιοποιούνται συνδυαστικά και οι δύο τύποι μεθόδων διασυνδεσιμότητας για την μελέτη της αρχιτεκτονικής του εγκεφάλου και για την διερεύνηση συνδεδεμένων νευρωνικών περιοχών. Η λειτουργική διασυνδεσιμότητα αναδεικνύει συσχετισμένες περιοχές νευρώνων και η ενεργή διασυνδεσιμότητα αναζητεί το καλύτερο δυνατό ρεαλιστικό μοντέλο που να επεξηγεί την σύνδεση μεταξύ αυτών. Κατά κάποιο τρόπο η μία χρησιμοποιείται αποτελεσματικότερα σαν συμπλήρωμα της άλλης.

Βιβλιογραφία

1. <http://www.mayfieldclinic.com/PE-AnatBrain.htm>
2. K.J. Friston. 2011. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity* 1(1): 13-36
3. O. Sporns. 2007. Brain connectivity. *Scholarpedia* 2(10): 4695
4. G.L. Gerstein, D.H. Perkel. 1969. Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. *Science* 164(3881): 828–830
5. A. Aertsen, H. Preißl. 1991. Dynamics of activity and connectivity in physiological neuronal networks. *Schuster*
6. A.R. McIntosh, F. Gonzalez-Lima, 1994. Structural equation modelling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Human Brain Mapping* 2(1-2): 2–22
7. C.W.J. Granger. 1969. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. *Econometrica* 37(3): 424-438
8. K.J. Friston, L. Harrison, W.D. Penny. 2003. Dynamic Causal Modelling. *NeuroImage* 19(4): 1273–1302
9. H.H. Schild. 1990. MRI made easy. Schering AG
10. C.S. Roy, C.S. Sherrington. 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology* 11(1-2): 85-108
11. https://en.wikipedia.org/wiki/Functional_magnetic_resonance_imaging
12. S. Ogawa, T.M. Lee, A.R. Kay, D.W Tank. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87(24): 9868-9872

13. K.K. Kwong, J.W. Belliveau, D.A. Chesler, I.E. Goldberg, R.M. Weisskoff, B.P. Poncelet, D.N. Kennedy, B.E. Hoppel, M.S. Cohen, R. Turner. 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89(12): 5675-5679
14. <http://www.brainvoyager.com/bvqx/doc/UsersGuide/StatisticalAnalysis/TheGeneralLinearModel.html>
15. K.J. Friston, A.P. Holmes, K.J. Worsley, J.-P. Poline, C.D. Frith, R.S.J. Frackowiak. 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2(4): 189-210
16. K.J. Friston, J. Ashburner, C.D. Frith, J.-B. Poline, J.D. Heather, R.S.J. Frackowiak. 1995. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 3(3): 165-189
17. M.A. Lindquist, J.M. Loh, L.Y. Atlas, T.D. Wager. 2009. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: Efficiency, bias and mis-modeling. *Neuroimage* 45(1): 187-198
18. K.J. Friston. 2003. Introduction: experimental design and statistical parametric mapping
19. K.J. Friston, C.D. Frith, P.F. Liddle, R.S.J. Frackowiak. 1991. Comparing Functional (PET) Images: The Assessment of Significant Change. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 11(4): 690-699
20. R.J. Adler. 1981. *The geometry of random fields*. Wiley, London
21. K.J. Friston. 2002. Bayesian Estimation of Dynamical Systems: An Application to fMRI. *NeuroImage* 16(2): 513-530
22. K.J. Friston, W. Penny, C. Phillips, S. Kiebel, G. Hinton, J. Ashburner. 2002. Classical and Bayesian inference in neuroimaging: Theory. *NeuroImage* 16(2): 465-483
23. R.M. Neal, G.E. Hinton. 1998. A view of the EM algorithm that justifies incremental, sparse and other variants. *Learning in Graphical Models* (M. I. Jordan, Ed.) 355-368. Kluwer, Dordrecht

24. K.J. Friston, D.E. Glaser, R.N.A. Henson, S. Kiebel, C. Phillips, J. Ashburner. 2002. Classical and Bayesian inference in neuroimaging: Applications. *NeuroImage* 16(2): 484-512
25. D.A. Harville. 1977. Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems. *Journal of the American Statistical Association* 72(358): 320-338
26. A.P. Dempster, N.M. Laird, D.B. Rubin. 1977. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B* 39(1): 1-38
27. K.J. Friston, A. Mechelli, R. Turner, C.J. Price. 2000. Nonlinear responses in fMRI: The Balloon model, Volterra kernels and other hemodynamics. *NeuroImage* 12(4): 466-477
28. K.J. Friston, P. Fletcher, O. Josephs, A. Holmes, M.D. Rugg, R. Turner. 1998. Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. *NeuroImage* 7(1): 30-40
29. R.B. Buxton, L.R. Frank. 1997. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 17(1): 64-72
30. R.B. Buxton, E.C. Wong, L.R. Frank. 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The Balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine* 39(6): 855-864
31. J.B. Mandeville, J.J. Marota, C. Ayata, G. Zararchuk, M.A. Moskowitz, B. Rosen, R.M. Weisskoff. 1999. Evidence of a cerebrovascular postarteriole windkessel with delayed compliance. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 19(6): 679-689
32. K.L. Miller, W.M. Luh, T.T. Liu, A. Martinez, T. Obata, E.C. Wong, L.R. Frank, R.B. Buxton. 2000. Characterizing the dynamic perfusion response to stimuli of short duration. *Proc. ISRM* 8: 580
33. K.J. Friston, O. Josephs, G. Rees, R. Turner. 1998. Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 39(1): 41-52
34. C. Buchel, O. Josephs, G. Rees, R. Turner, C.D Frith, K.J. Friston. 1998. The functional anatomy of attention to visual motion A functional MRI study. *Brain* 121(7): 1281-1294

35. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data/attention>

36. C. Büchel, K.J. Friston. 1997. Modulation of Connectivity in Visual Pathways by Attention: Cortical Interactions Evaluated with Structural Equation Modelling and fMRI. *Cerebral Cortex* 7(8): 768-778

37. <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>