



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΙΚΡΟΎΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

Λειτουργικός απεικονιστικός υπέρηχος: Μελέτη του  
εγκεφάλου με χρήση της μεθόδου ICA

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

Βαίας Ι. Κοντοπούλου

**Επιβλέπων:** Δημήτριος Σούντρης,  
Καθηγητής Σχολής ΗΜΜΥ, ΕΜΠ

Αθήνα, Ιούλιος 2022



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**  
ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΙΚΡΟΎΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

**Λειτουργικός απεικονιστικός υπέρηχος: Μελέτη του  
εγκεφάλου με χρήση της μεθόδου ICA**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

της

**Βάϊας Ι. Κοντοπούλου**

**Επιβλέπων:** Δημήτριος Σούντρης, Καθηγητής Σχολής ΗΜΜΥ, ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 18<sup>η</sup> Ιουλίου 2022.

.....  
Δημήτριος Σούντρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Παναγιώτης Τσανάκας  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

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

Αθήνα, Ιούλιος 2022.

.....  
**Βαία Ι. Κοντοπούλου**

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

© Βαία Κοντοπούλου, 2022.

Με επιφύλαξη παντός 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 τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.



# Περίληψη

Η μελέτη της οργάνωσης και λειτουργίας του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος των ζωντανών οργανισμών αποτελούσε ανέκαθεν το βασικό στόχο αλλά και τη μεγαλύτερη πρόκληση της Νευροεπιστήμης και των συγγενών της επιστημονικών πεδίων. Η δομική πολυπλοκότητα του νευρικού συστήματος αλλά και η κλίματα μεγέθους των θεμελιωδών φαινομένων και αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στα πλαίσια της λειτουργίας του, αποτελούν σύνθετες προκλήσεις του συγκεκριμένου πεδίου έρευνας. Προς την κατεύθυνση αντιμετώπισης των προκλήσεων αυτών, σημαντικότερη έχει αποδειχθεί τα τελευταία χρόνια η συμβολή των επιστημών της Ιατρικής Απεικόνισης και η Υπολογιστική επιστήμη οι οποίες, με πληθώρα διατάξεων υλικού και υπολογιστικών μεθόδων, βασιζόμενες στις φυσικές αρχές λειτουργίας των συστημάτων των βιολογικών οργανισμών, συμβάλλουν καθοριστικά στην ερευνητική περιοχή της Νευροεπιστήμης. Η όλο και μεγαλύτερη ανάγκη επέκτασης της χωροχρονικής ευαισθησίας και της φορητότητας των κλασικών μεθόδων λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου οδήγησε στην καθιέρωση, σε ερευνητικό επίπεδο μέχρι πρόσφατως, του λειτουργικού απεικονιστικού υπερήχου σαν μια από τις μεθόδους ανίχνευσης και μέτρησης του όγκου εγκεφαλικού αίματος με δυναμικό τρόπο, και κατά συνέπεια της ανίχνευσης νευρικής ενεργοποίησης στο σύστημα του εγκεφάλου. Στην παρούσα έρευνα διερευνώνται οι δυνατότητες της μεθόδου Independent Component Analysis (ICA) όσον αφορά την ανάλυση και εξαγωγή συμπερασμάτων από δεδομένα λειτουργικού υπερήχου, σχετικά με την εγκεφαλική λειτουργία ποντικών, κατά τη διάρκεια οπτικής διέγερσης. Η διερεύνηση της ICA σε συνδυασμό με την ανάλυση των πειραματικών δεδομένων, ποσοτικοποιείται με τη χρήση του πακέτου λογισμικού Icasso και πραγματοποιείται σε τρεις κύριους άξονες: Διερεύνηση της επίδρασης των παραμέτρων προεπεξεργασίας του σήματος λειτουργικού υπερήχου στα αποτελέσματα της ICA, διερεύνηση του ρόλου του θορύβου του σήματος λειτουργικού υπερήχου στην έξοδο της ICA και διερεύνηση της μεθόδου όσον αφορά τη δυναμική ανάλυση των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου στο χρόνο. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε μια εκτενής βιβλιογραφική μελέτη στην ερευνητική περιοχή εφαρμογής λειτουργικού υπερήχου στη μελέτη του εγκεφάλου αλλά και των μεθόδων ανάλυσης των αποτελεσμάτων λειτουργικής απεικόνισης του. Τα πειραματικά αποτελέσματα στα οποία βασίζεται η ανάλυση της παρούσας έρευνας αποτελούνται από πέντε σύνολα δεδομένων (λήψεις) λειτουργικού απεικονιστικού υπερήχου, που παρήχθησαν από πειράματα σε ποντίκια και πραγματοποιήθηκαν στο Erasmus Medical Center στο Rotterdam.



# Abstract

The study of functional configuration of the brain and the nervous system of living organisms, has been the principal target as well as the biggest challenge of Neuroscience and its corresponding scientific fields. The structural complexity of the nervous system and also the scale of its fundamental phenomena and interactions comprise some of the biggest challenges related to this research area. In recent years there has been a surge in hardware set-up and computational methods development in the fields of Medical Imaging and Computational Science, paving the way for rapid advancement in approaching these challenges. The increasing need for greater spatio-temporal resolution and portability potential is the main reason that the functional ultrasound modality was introduced as a novel approach in mapping the functional response of the brain through the dynamic quantification of the cerebral blood volume. In the present study we explore the potential of the ICA method with regard to the analysis and information extraction from functional ultrasound data, regarding the cerebral functionality of mice, in a visual stimulation experimental set-up. The exploration of the ICA modality in combination with the analysis of the resulting functional ultrasound (fUS) datasets, is quantified using the Icasto clustering software, and it revolves around three basic axis: Researching the effect of different preprocessing parameters of the functional ultrasound signal, in the ICA results, research of the effect of added noise in the ICA output and exploration of the ICA modality from a dynamic analysis perspective of the fUS data, with respect to time. In addition, we performed an extensive review of the existing research in the field of mapping the brain functionality using fUS, as well as in the area of brain functional data analysis. The five datasets which we use in the present study have resulted from 2D visual-stimulation conducted on mice at the Neuroscience department of the Erasmus Medical Center in Rotterdam, Netherlands.





Στον π. Κωνσταντίνο Στρατηγόπουλο



# Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον κ. Δημήτριο Σούντρη για την εμπιστοσύνη του και την ευκαιρία που μου παρείχε να συνεργαστώ με την ομάδα του και τους επιστημονικούς του συνεργάτες.

Ευχαριστώ θερμά τους κ.κ. Χαράλαμπο Σιδηρόπουλο και Σωτήριο Παναγιώτου για την καθοδήγηση και την υποστήριξη που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Τους ευχαριστώ ειλικρινά για το χρόνο που διέθεσαν και τις συμβουλές τους, οι οποίες συνέβαλλαν ουσιαστικά στο τελικό αποτέλεσμα.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον κ. Χρήστο Στρείδη, ο οποίος με το ενδιαφέρον και τις υποδείξεις του καθοδήγησε την ολοκλήρωση της εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τέλος τον αείμνηστο πρωτοπρεσβύτερο πατέρα Κωνσταντίνο Στρατηγόπουλο, στον οποίο αφιερώνω το έργο αυτό, την οικογένειά μου και ιδιαίτερα τους γονείς μου Ιωάννη και Σταυρούλα για τις θυσίες και την αγάπη τους και όλους εκείνους που με στήριξαν στα χρόνια των σπουδών μου.

# Κατάλογος Σχημάτων

1.1	Συγκριτική απεικόνιση των μεθόδων απεικόνισης του εγκεφάλου . . . . .	18
2.1	Σχηματική απεικόνιση του υπερηχογραφήματος . . . . .	22
2.2	Σύγκριση υπερηχογραφήματος με χρήση της συμβατικής μεθόδου Doppler και της τεχνικής μDoppler . . . . .	24
3.1	Μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων fMRI . . . . .	39
4.1	Σχηματική αναπαράσταση της οπτικής οδού ποντικιού . . . . .	43
4.2	Mean Power Doppler Image . . . . .	44
4.3	Επιλεγμένη μέθοδος ανάλυσης δεδομένων fUS . . . . .	45
4.4	Χωρικές συνιστώσες ενεργοποίησης, σύνολο 14_14_53 . . . . .	52
4.5	Δείκτης Iq και συχνότητα εμφάνισης χωρικών συνιστωσών ενεργοποίησης για το σύνολο 14_14_53 . . . . .	53
5.1	Συνιστώσες αναφοράς 14_14_53 . . . . .	55
5.2	Συνιστώσες αναφοράς 14_30_03 . . . . .	56
5.3	Συνιστώσες αναφοράς 14_39_20 . . . . .	56
5.4	Συνιστώσες αναφοράς 14_43_46 . . . . .	57
5.5	Συνιστώσες αναφοράς 14_48_15 . . . . .	57
5.6	Δείκτης Iq για μεταβλητή διάσταση PCA . . . . .	58
5.7	Ιστογράμματα για μεταβλητή διάσταση PCA . . . . .	59
5.8	Δείκτης Iq συνιστώσας RSP, για μεταβλητή διάσταση PCA . . . . .	61
5.9	Δείκτης Iq συνιστώσας MBS, για μεταβλητή διάσταση PCA . . . . .	61
5.10	Δείκτης Iq συνιστώσας SSP, για μεταβλητή διάσταση PCA . . . . .	62
5.11	Δείκτης Iq συνιστώσας LGN, για μεταβλητή διάσταση PCA . . . . .	62
5.12	Δείκτης Iq συνιστώσας Hip, για μεταβλητή διάσταση PCA . . . . .	63
5.13	Δείκτης Iq για μεταβλητή τιμή snr θορύβου εισόδου . . . . .	67
5.14	Ιστογράμματα για μεταβλητή τιμή snr . . . . .	68
5.15	Δείκτης Iq συνιστώσας RSP, για μεταβλητή τιμή snr . . . . .	68
5.16	Δείκτης Iq συνιστώσας MBS, για μεταβλητή τιμή snr . . . . .	69
5.17	Δείκτης Iq συνιστώσας SSP, για μεταβλητή τιμή snr . . . . .	69
5.18	Δείκτης Iq συνιστώσας LGN, για μεταβλητή τιμή snr . . . . .	70

5.19	Δείκτης $I_q$ συνιστώσας Hip, για μεταβλητή τιμή snr . . . . .	70
5.20	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_14_53 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 1 . . . . .	71
5.21	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_14_53 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 2 . . . . .	72
5.22	Χρονική ανάλυση της χωρικής ενεργοποίησης για το σύνολο δεδομένων 14_14_53 . . . . .	74
5.23	Χρονική ανάλυση της χωρικής ενεργοποίησης για το σύνολο δεδομένων 14_30_03 . . . . .	75
5.24	Χρονική ανάλυση της χωρικής ενεργοποίησης για το σύνολο δεδομένων 14_39_20 . . . . .	75
5.25	Χρονική ανάλυση της χωρικής ενεργοποίησης για το σύνολο δεδομένων 14_43_46 . . . . .	76
5.26	Χρονική ανάλυση της χωρικής ενεργοποίησης για το σύνολο δεδομένων 14_48_15 . . . . .	76
5.27	Ιστογράμματα αποτελεσμάτων δυναμικής ανάλυσης σήματος . . . . .	77
5.28	Χωρικές συνιστώσες σήματος μεγαλύτερης διάρκειας ενεργοποίησης (δυναμική ανάλυση) . . . . .	78
1	Συνιστώσες αναφοράς 14_30_03 #1 – #20 . . . . .	95
2	Συνιστώσες αναφοράς 14_30_03 #21 – #40 . . . . .	96
3	Συνιστώσες αναφοράς 14_30_03 #41 – #60 . . . . .	96
4	Συνιστώσες αναφοράς 14_30_03 #61 – #80 . . . . .	97
5	Συνιστώσες αναφοράς 14_30_03 #81 – #100 . . . . .	97
6	14_14_53: Ανάλυση με μεταβλητή διάσταση PCA . . . . .	99
7	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_30_03 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 1 . . . . .	100
8	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_30_03 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 2 . . . . .	101
9	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_39_20 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 1 . . . . .	102
10	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_39_20 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 2 . . . . .	103
11	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_43_46 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 1 . . . . .	104
12	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_43_46 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 2 . . . . .	105
13	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_48_15 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 1 . . . . .	106
14	Εξέλιξη χωρικών συνιστωσών συνόλου 14_48_15 για μεταβαλλόμενο snr - μέρος 2 . . . . .	107
15	Ευστάθεια χωρικών συνιστωσών σήματος του συνόλου δεδομένων 14_14_53 για μεταβλητή διάσταση PCA, Μέρος 1 . . . . .	108

---

16	Ευστάθεια χωρικών συνιστωσών σήματος του συνόλου δεδομένων 14_14_53 για μεταβλητή διάσταση PCA, Μέρος 2 . . . . .	109
17	Ευστάθεια χωρικών συνιστωσών σήματος του συνόλου δεδομένων 14_14_53 για μεταβλητή τιμή snr, Μέρος 1 . . . . .	110
18	Ευστάθεια χωρικών συνιστωσών σήματος του συνόλου δεδομένων 14_14_53 για μεταβλητή τιμή snr, Μέρος 2 . . . . .	111

# Κατάλογος Πινάκων

3.1 Δημοσιεύσεις με θέμα την εφαρμογή του λειτουργικού υπερήχου στη μελέτη του εγκεφάλου . . . . .	40
5.2 Κατάταξη χωρικών συνιστωσών σήματος με βάση τη συχνότητα ενεργοποίησης . . . . .	81

# Κατάλογος Ακρωνυμίων

**BOLD** Blood-Oxygen Level Dependent.

**BSS** Blind Source Separation.

**CBV** Cerebral Blood Volume.

**CT** Computed Tomography.

**DCM** Dynamic Causal Modeling.

**DMN** Default Mode Network.

**EEG** electroencephalogram.

**FCMA** Full Correlation Matrix Analysis.

**fMRI** functional magnetic resonance imaging.

**fUS** functional ultrasound.

**GCM** Granger Causality Mapping.

**GLM** General Linear Model.

**GPU** Graphics Processing Unit.

**GRF** Gauss Random Field.

**Hip** Hippocampus.

**HPC** High Performance Computing.

**ICA** Independent Component Analysis.

**LGN** Lateral Geniculate Nucleus.

**MBS** Main Blood Supply.



**MEG** Magnetoencephalography.  
**MRI** Magnetic Resonance Imaging.  
**MVPA** Multivariate Pattern Analysis.  
**OCD** Obsessive Compulsive Disorder.  
**PCA** Principal Component Analysis.  
**PDI** Power Doppler Image.  
**PET** Positron Emission Tomography.  
**PPI** Psychophysiological Interactions.  
**REM** Rapid Eye Movement.  
**RSP** Retrosplenial cortex.  
**SC** Superior Colliculus.  
**SEM** Scanning Electron Microscope.  
**sICA** spatial Independent Component Analysis.  
**SNR** Signal-to-Noise Ratio.  
**SPM** Statistical Parametric Mapping.  
**SSp** primary Somatosensory area.  
**SVD** Singular Value Decomposition.  
**tICA** temporal Independent Component Analysis.  
**tPA** tissue plasminogen activator.  
**tplsm** two-photon laser scanning microscopy.

# Περιεχόμενα

Κατάλογος Σχημάτων	8
Κατάλογος Πινάκων	11
Κατάλογος Ακρωνυμίων	11
<b>1 Εισαγωγή</b>	<b>16</b>
1.1 Διατύπωση του προβλήματος	16
1.2 Ερευνητικός σκοπός διπλωματικής	18
1.2.1 Λίγα πράγματα για την ICA	19
1.2.2 Κύριες κατευθύνσεις έρευνας	19
1.2.3 Το σύνολο δεδομένων fUS	19
1.3 Δομή διπλωματικής	20
<b>2 Θεωρητικό Υπόβαθρο</b>	<b>21</b>
2.1 Λειτουργική Απεικόνιση Υπερήχου	21
2.1.1 Θεωρία	21
2.1.2 Τεχνικά χαρακτηριστικά	23
2.2 ICA	25
2.2.1 Εισαγωγή	25
2.2.2 Περιγραφή μεθόδου και Λεπτομέρειες	25
2.2.3 Υποθέσεις και παραδοχές της ICA	26
2.2.4 Αμφισημίες της ICA	28
<b>3 Προϋπάρχουσες Μελέτες</b>	<b>29</b>
3.1 Εισαγωγή	29
3.2 Προκλινικές μελέτες	29
3.2.1 Εισαγωγική εργασία	29
3.2.2 Βασικές παράμετροι	30
3.2.3 Συνδυαστική εφαρμογή με άλλες μεθόδους	32
3.2.4 Χωροχρονική ανάλυση	33
3.2.5 Λειτουργική διασύνδεση	33
3.3 Κλινικές μελέτες	34

3.4	Ανάλυση των δεδομένων Λειτουργικού Υπερήχου . . . . .	34
3.4.1	Εισαγωγή . . . . .	34
3.4.2	Ανάλυση δεδομένων fMRI . . . . .	35
<b>4</b>	<b>Συλλογή και Επεξεργασία Δεδομένων</b>	<b>41</b>
4.1	Εισαγωγή . . . . .	41
4.2	Διαδικασία και Πρότυπο Λήψης Δεδομένων fUS . . . . .	41
4.2.1	Παράμετροι και Πειραματική διάταξη λήψης δεδομένων . . . . .	42
4.2.2	Πειραματική προσέγγιση . . . . .	42
4.3	Στρατηγική ανάλυσης δεδομένων . . . . .	43
4.3.1	Δεδομένα εισόδου . . . . .	44
4.3.2	Προεπεξεργασία δεδομένων . . . . .	44
4.3.3	Ανάλυση ICA . . . . .	45
4.4	Επεξεργασία των δεδομένων με χρήση της ICA . . . . .	46
4.4.1	Προεπεξεργασία συνόλου δεδομένων PDI . . . . .	46
4.4.2	Εργαλεία επεξεργασίας . . . . .	47
4.4.3	Πορεία επεξεργασίας . . . . .	51
<b>5</b>	<b>Πειραματικά Αποτελέσματα</b>	<b>54</b>
5.1	Μεταβολή διάστασης PCA, με σταθερό αριθμό ανεξάρτητων πηγών σήματος	55
5.1.1	Πειραματικά Αποτελέσματα . . . . .	55
5.1.2	Παρατηρήσεις και Συμπεράσματα . . . . .	63
5.2	Προσθήκη θορύβου και ανάλυση δεδομένων με σταθερό αριθμό ανεξάρτητων πηγών σήματος . . . . .	66
5.2.1	Πειραματικά Αποτελέσματα . . . . .	66
5.2.2	Παρατηρήσεις και Συμπεράσματα . . . . .	67
5.3	Δυναμική ανάλυση δεδομένων . . . . .	73
5.3.1	Πειραματικά Αποτελέσματα . . . . .	73
5.3.2	Παρατηρήσεις και Συμπεράσματα . . . . .	78
<b>6</b>	<b>Συμπεράσματα και Μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας</b>	<b>82</b>
6.1	Εισαγωγή . . . . .	82
6.2	Επισκόπηση Διπλωματικής Εργασίας . . . . .	82
6.3	Συμπεράσματα Ανάλυσης . . . . .	84
6.4	Μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας . . . . .	85
6.4.1	Γενικές κατευθύνσεις έρευνας . . . . .	85
6.4.2	Στοχευμένες επεκτάσεις . . . . .	85
	<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>87</b>
	<b>Παράρτημα Α</b>	<b>95</b>

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

Ο βιολογικός εγκέφαλος αποτελείται από ένα πολύπλοκο σύστημα νευρικών κυττάρων και συνάψεων, οργανωμένων σε τοπολογίες με βασικά κοινά ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά ανά είδος, αλλά και με ένα μεγάλο βαθμό τυχειότητας ανά άτομο. Η μελέτη του εγκεφάλου αποτελεί ένα από τα πιο συναρπαστικά πεδία της σύγχρονης έρευνας και έχει αναπτυχθεί σε μεγάλο βαθμό χάρη στην τεχνολογική ανάπτυξη των μεθόδων απεικόνισης και χαρτογράφησης της διασύνδεσης των διαφόρων κέντρων του εγκεφάλου, και της απόκρισής τους σε εξωτερικά ερεθίσματα.

Στην παρούσα έρευνα θα ασχοληθούμε με μια σχετικά καινούρια μέθοδο απεικόνισης της λειτουργίας του εγκεφάλου, το λειτουργικό υπερηχογράφημα (functional ultrasound (fUS)), η οποία παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών μεθόδων λειτουργικής απεικόνισης και παρέχει δυνατότητες για κάλυψη και ενίσχυση βασικών σημείων της έρευνας του ανθρώπινου νευρικού συστήματος.

### 1.1 Διατύπωση του προβλήματος

Η απεικόνιση της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου προσεγγίζεται συνήθως με δύο τρόπους, έναν άμεσο και έναν έμμεσο. Στην πρώτη περίπτωση επιδιώκεται η απεικόνιση των ηλεκτρικών νευρωνικών σημάτων, τα οποία αποτελούν και το κέντρο της μελέτης της εγκεφαλικής απόκρισης. Η δεύτερη περίπτωση αφορά μεθόδους έμμεσης απεικόνισης των νευρικών σημάτων μέσω της χαρτογράφησης της αιμοδυναμικής απόκρισης του εγκεφάλου. Η συσχέτιση του αιμοδυναμικού και του νευρικού σήματος βασίζεται στη σύζευξη των αντίστοιχων συστημάτων η οποία εκφράζεται με την αιμάτωση των τριχοειδών αγγείων που περιτριγυρίζουν τα νευρικά κύτταρα, όταν αυτά ενεργοποιηθούν για οποιονδήποτε λόγο. Η άμεση απεικόνιση της λειτουργίας του εγκεφάλου μπορεί να γίνει με τεχνικές όπως η χρήση ειδικών βαφών που παρουσιάζουν ευαισθησία στο επίπεδο τάσης, απεικόνιση ασβεστίου, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα κ.α. Από την άλλη, στις εφαρμογές έμμεσης απεικόνισης του εγκεφάλου στην επιστημονική βιβλιογραφία, χρησιμοποιούνται τεχνικές όπως η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional magnetic resonance imaging (fMRI)), η τομογραφία με εκπομπή ποζιτρονίων (Positron Emission

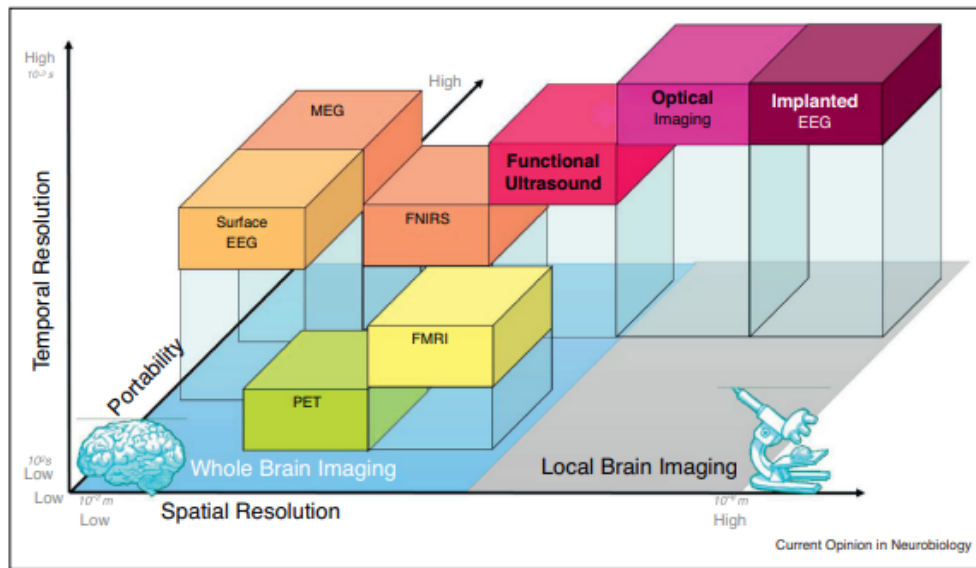
Tomography (PET)), η εσωτερική οπτική απεικόνιση και η φωτοακουστική απεικόνιση. Καθώς η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στη μελέτη του εγκεφάλου μέσω έμμεσης απεικόνισης, θα αναφερθούμε λίγο πιο αναλυτικά στις αντίστοιχες μεθόδους και ειδικότερα στην μέθοδο fUS.

Η καλύτερη δυνατή χωροχρονική ανάλυση επιτυγχάνεται μέχρι στιγμής με τη χρήση οπτικών μεθόδων απεικόνισης ( $\sim 10mm$ ,  $\sim 10ms$ ), οι οποίες απαιτούν διάνοιξη ή λέπτυνση του κρανίου για τη λήψη των μετρήσεων. Επίσης το εύρος των χρησιμοποιούμενων συχνοτήτων φωτός δεν επιτρέπει την απεικόνιση του εγκεφάλου σε μεγάλο βάθος. Σε αυτό το πεδίο, οι φωτοακουστικές τεχνικές απεικόνισης επιδεικνύουν μεγαλύτερη διεισδυτικότητα αλλά και πάλι παρουσιάζουν χαμηλές απόλυτες τιμές ( $\sim 1mm$ ).

Η απεικόνιση του εγκεφάλου σε βάθος και με πολύ καλή χωροχρονική ανάλυση επιτυγχάνεται (μέχρι πρόσφατα) με χρήση των μεθόδων fMRI και PET. Η PET επιτυγχάνει τρισδιάστατη απεικόνιση του εγκεφάλου και διαφόρων διεργασιών του με τη χρήση ραδιενεργών στοιχείων τα οποία ανιχνεύονται από ειδικούς αισθητήρες. Λόγω της χαμηλής χωρικής ανάλυσης που προσφέρει η συγκεκριμένη μέθοδος, συνήθως συνδυάζεται με κάποια συμπληρωματική μέθοδο ανατομικής απεικόνισης όπως Computed Tomography (CT) scan ή Magnetic Resonance Imaging (MRI). Η fMRI αποτελεί την πιο διαδεδομένη τεχνική λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου και βασίζεται στη μέτρηση του σήματος Blood-Oxygen Level Dependent (BOLD) signal, η τιμή του οποίου κάθε στιγμή εξαρτάται από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος. Η ανίχνευση των μεταβολών του σήματος αυτού βασίζεται στη χωρική και χρονική ανομοιομορφία που παρουσιάζει το ανιχνευόμενο μαγνητικό πεδίο στον εγκέφαλο, λόγω των διαφορετικών τιμών μαγνήτισης της δεοξυαιμογλοβίνης (αιμοσφαιρίνη χωρίς οξυγόνο) και της οξυαιμογλοβίνης (αιμοσφαιρίνη με οξυγόνο). Η fMRI είναι μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος με ευρεία χρήση τόσο στην έρευνα όσο και σε κλινικές εφαρμογές. Εντούτοις, η επίτευξη υψηλής χωρικής ακρίβειας απεικόνισης απαιτεί την εφαρμογή πολύ υψηλών τιμών μαγνητικού πεδίου και με αντίτιμο τη μείωση της χρονικής ευκρίνειας λήψης και του Signal-to-Noise Ratio (SNR)[1]. Κατά συνέπεια, είναι δύσκολη η λειτουργική απεικόνιση μεταβατικών φαινομένων μικρής διάρκειας. Το μέγεθος και το κόστος των MRI μηχανημάτων τα καθιστά επίσης ασύμφορα και δεν επιτρέπει την πραγματοποίηση της fMRI κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων.

Η μέθοδος fUS αποτελεί μια καινούρια πρόταση στο πεδίο της λειτουργικής απεικόνισης [2], με χαρακτηριστικά που λύνουν πολλά από τα προβλήματα της fMRI. Η υψηλή χωροχρονική ανάλυση και η φορητότητα της συγκεκριμένης μεθόδου, καθιστούν την εφαρμογή της ιδανική για την απεικόνιση του εγκεφάλου, ακόμη και χωρίς τη χρήση συντελεστών αντίθεσης (contrast agents). Στην εισαγωγική εργασία των Macé et al. (2011) [2], η fUS χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση του εγκεφάλου ποντικών και επιτεύχθηκε η χαρτογράφηση των περιοχών ενεργοποίησης του εγκεφάλου με υψηλή ακρίβεια και μεγάλες τιμές snr. Η μέθοδος fUS χρησιμοποιεί την τεχνική Power Doppler για τη λήψη εικόνων υψηλής ευαισθησίας με τη δυνατότητα απεικόνισης αγγείων πολύ μικρού μεγέθους. Με τη λήψη εικόνων μDoppler σε υψηλό ρυθμό (ultrafast imaging) καθίσταται δυνατή η απεικόνιση της ροής του αίματος στο σύστημα αγγείων, η οποία διαμορφώνεται από τη νευρωνική απόκριση.

Η ανάλυση των δεδομένων που παράγει η fUS γίνεται κατά κύριο λόγο με τη χρήση



Σχήμα 1.1: Συγκριτική απεικόνιση των μεθόδων απεικόνισης του εγκεφάλου, όσον αφορά την φορητότητά τους και τη χωροχρονική τους ανάλυση [3].

αλγορίθμων που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση των δεδομένων fMRI. Καθώς η μέθοδος fUS αποτελεί μια σχετικά καινούρια εφαρμογή του υπερήχου, η έρευνα σχετικά με την ανάλυση των παραγόμενων δεδομένων βρίσκεται σε αρχικό στάδιο και δανείζεται αλγορίθμους από την fMRI, η οποία αποτελεί και το χρυσό κανόνα των τεχνικών λειτουργικής απεικόνισης στον εγκέφαλο. Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με την ανάλυση των δεδομένων fUS με χρήση του αλγορίθμου ICA. Ο αλγόριθμος αυτός αποτελεί μια model-free, data-driven προσέγγιση της λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου, με ευρεία χρήση στην περίπτωση της fMRI.

## 1.2 Ερευνητικός σκοπός διπλωματικής

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι η διερεύνηση της μεθόδου ICA ως μεθόδου για την ανάλυση δεδομένων λειτουργικού υπερήχου του εγκεφάλου. Η έρευνα αυτή βασίζεται στη διερευνητική ανάλυση των πέντε συνόλων δεδομένων λειτουργικού απεικονιστικού υπερήχου που παρήχθησαν από πειράματα σε ποντίκια και πραγματοποιήθηκαν στο Erasmus Medical Center στο Rotterdam. Λόγω του γεγονότος ότι η απεικονιστική τεχνική λειτουργικού υπερήχου δεν μας παρέχει μεγάλη ερευνητική βιβλιογραφία για εφαρμογές στην απεικόνιση εγκεφάλου, η παρούσα έρευνα χρησιμοποιεί τεχνικές επεξεργασίας που εφαρμόζονται με επιτυχία στην ευρέως διαδεδομένη απεικονιστική μέθοδο fMRI. Η ανάλυσή μας επικεντρώνεται στη χρήση της μεθόδου ICA για την ανάλυση των δεδομένων fUS, με τη χρήση του λογισμικού συσταδοποίησης Icasso.

### 1.2.1 Λίγα πράγματα για την ICA

Η τεχνική ICA είναι μια στατιστική μέθοδος ανάλυσης και 'αποσύνθεσης' ενός σύνθετου συνόλου δεδομένων (decomposition-based approach), σε έναν αριθμό ανεξάρτητων υπο-συνόλων δεδομένων. Η ICA δεν κάνει κάποια εκ των προτέρων παραδοχή σχετικά με το σύνολο δεδομένων που καλείται να αναλύσει και δεν βασίζεται σε συγκεκριμένο μοντέλο συνδυασμού των πηγών που καλείται να αναδείξει (model-free). Το σύνολο των προβλημάτων που αφορούν το διαχωρισμό σύνθετων σημάτων πληροφορίας σε σήματα-πηγές, ακόμη και στην περίπτωση που μας παρέχεται ελάχιστη πληροφορία για τις πηγές αυτές, ονομάζεται Τυφλός Διαχωρισμός Πηγών ή Blind Source Separation (BSS). Η μέθοδος ICA αποτελεί έναν από τους πιο διαδεδομένους αλγόριθμους για την αντιμετώπιση προβλημάτων της συγκεκριμένης κατηγορίας, όπως για παράδειγμα, του χαρακτηριστικού προβλήματος που είναι γνωστό ως cocktail party problem. Στόχος της εφαρμογής αυτής είναι η ανίχνευση και εξαγωγή του σήματος φωνής μιας δεδομένης ηχητικής πηγής σε ένα περιβάλλον όπου διαφορετικοί ήχοι φωνής και θόρυβος αλληλοεπικαλύπτονται.

Βασικές παραδοχές της μεθόδου ICA αποτελούν η στατιστική ανεξαρτησία και η μη γκαουσιανότητα των πηγών σήματος που καλείται να διαχωρίσει. Κατά την εφαρμογή της, προκύπτουν επίσης διάφορες αμφισημείες και περιορισμοί όσον αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων που δίνει σαν έξοδο, στα οποία θα αναφερθούμε αναλυτικά στο Κεφάλαιο 2.

### 1.2.2 Κύριες κατευθύνσεις έρευνας

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα διερευνήσουμε την τεχνική ICA ως προς τρεις βασικούς άξονες:

1. Προεπεξεργασία των δεδομένων εισόδου της μεθόδου
2. Ανοχή στο θόρυβο
3. Δυναμική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μεθόδου ICA

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά το πρώτο σκέλος της ανάλυσης, θα διερευνήσουμε την επίδραση της διάστασης των δεδομένων εισόδου στην ευστάθεια και επαναληψιμότητα των ανεξάρτητων πηγών σήματος που ορίζει σαν αποτέλεσμα η ICA. Στο δεύτερο κομμάτι της ανάλυσης, προσθέτουμε γκαουσιανό θόρυβο στην είσοδο του αλγορίθμου, παρατηρώντας και πάλι την ευρωστία των αποτελεσμάτων. Στο τρίτο μέρος της ανάλυσης διερευνούμε τη μέθοδο ICA όσον αφορά τα αποτελέσματα που δίνει σε διαδοχικά υποσύνολα του συνόλου δεδομένων εισόδου, ως προς το χρόνο. Τα αποτελέσματα αυτά συγκρίνονται με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ανάλυση ολόκληρου του συνόλου δεδομένων σε κάθε περίπτωση.

### 1.2.3 Το σύνολο δεδομένων fUS

Η εργασία μας αφορά δεδομένα λειτουργικού υπερήχου, που προήλθαν από πειράματα ανίχνευσης της αιμοδυναμικής απόκρισης του εγκεφάλου ποντικών, κατά τη διάρκεια οπτικής διέγερσής του. Κατά συνέπεια, η μέθοδος ICA στη συγκεκριμένη περίπτωση,

καλείται να δώσει σαν αποτέλεσμα ένα σύνολο ανεξάρτητων πηγών σήματος αιμοδυναμικής απόκρισης. Το σύνολο αυτό δεν έχει απαραίτητως κάποια καθαρή αντιστοίχιση με τα γνωστά από τη βιβλιογραφία ανατομικά και φυσιολογικά κέντρα του εγκεφάλου ποντικών. Στη συνέχεια της εργασίας θα αναφερθούμε αναλυτικά στον τρόπο επεξεργασίας των δεδομένων fUS καθώς και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ICA.

### 1.3 Δομή διπλωματικής

Στο Κεφάλαιο 2 θα ασχοληθούμε πιο αναλυτικά με τις τεχνικές fUS και ICA, αναλύοντας τις θεωρητικές αρχές στις οποίες βασίζονται, τον τρόπο λειτουργίας τους αλλά και διάφορες εφαρμογές τους. Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του πεδίου έρευνας του λειτουργικού απεικονιστικού υπέρηχου και των μεθόδων ανάλυσης των αποτελεσμάτων του. Στο Κεφάλαιο 4 αναλύεται όλη η πορεία έρευνας της παρούσας διπλωματικής, από τη λήψη των πειραματικών δεδομένων, στην σταρατηγική προεπεξεργασίας και τροφοδότησής τους στον αλγόριθμο υλοποίησης της ICA. Περιγράφονται ο χρησιμοποιούμενος αλγόριθμος ICA καθώς και το λογισμικό Icasso, βάσει του οποίου ποσοτικοποιούμε τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας. Τα πειραματικά αποτελέσματα της διπλωματικής εργασίας και η επιστημονική ερμηνεία τους παρατίθενται στο Κεφάλαιο 5. Τέλος στο Κεφάλαιο 6 συγκεντρώνονται τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα έρευνα και προτείνονται ορισμένες μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας όσον αφορά τη χρήση της μεθόδου ICA στην ανάλυση δεδομένων fUS που προκύπτουν από τη μελέτη της λειτουργίας του εγκεφάλου.



# Κεφάλαιο 2

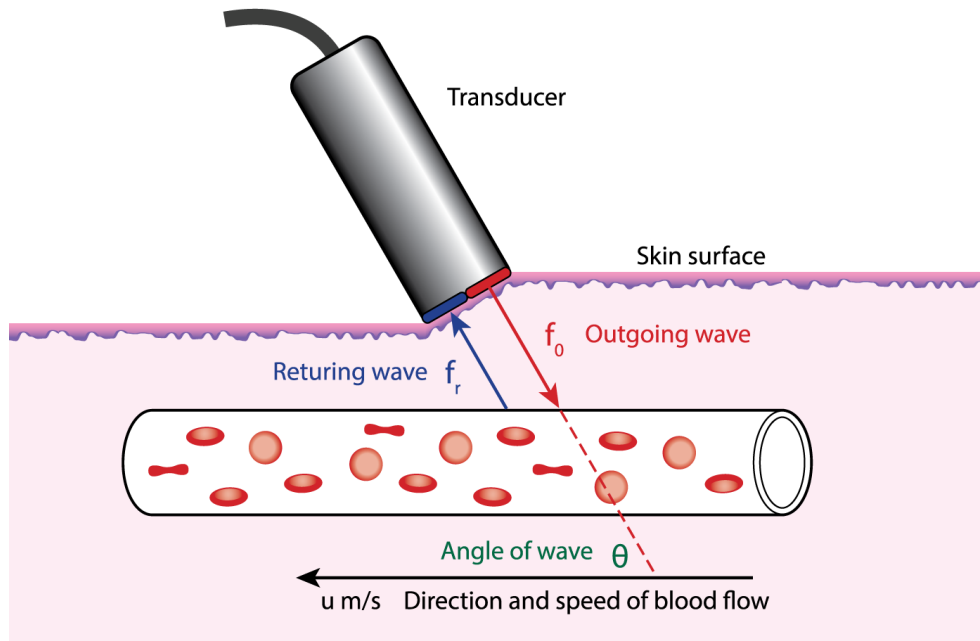
## Θεωρητικό Υπόβαθρο

### 2.1 Λειτουργική Απεικόνιση Υπερήχου

#### 2.1.1 Θεωρία

Η λειτουργική απεικόνιση υπερήχων (functional ultrasound, fUS), βασίζεται στην εφαρμογή υπερηχογραφήματος με υψηλή συχνότητα λήψης εικόνων (γνωστή και ως μ-Doppler ultrafast imaging) [4], μέσω της οποίας καθίσταται δυνατή η απεικόνιση της ποσότητας ροής του αίματος στο δίκτυο τριχοειδών αγγείων του εγκεφάλου. Το μετρούμενο σήμα είναι ανάλογο της ποσότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά μονάδα όγκου του αίματος και η λήψη του βασίζεται στη φυσική αρχή του υπερηχογραφήματος: το εκπεμπόμενο σήμα ανακλάται πάνω στα κινούμενα ερυθρά αιμοσφαίρια της ροής του αίματος και το σήμα λήψης έχει ενσωματωμένη μια διαφορά φάσης που οφείλεται στην ταχύτητα και τη φορά κίνησης της ροής. Υπολογίζοντας την ισχύ του σήματος αυτού προκύπτει μια καλή μετρική του όγκου του κινούμενου αίματος και το προκύπτον φυσικό μέγεθος ονομάζεται όγκος εγκεφαλικού αίματος Cerebral Blood Volume (CBV). Μια τοπική αύξηση του όγκου του κινούμενου αίματος συνεπάγεται μια ανάλογη αύξηση της ισχύος του ανακλώμενου από τα κινούμενα ερυθροκύτταρα σήματος υπερήχου. Ο CBV αποτελεί τον πυρήνα τόσο του fUS, όσο και του χρυσού κανόνα των λειτουργικών απεικονιστικών τεχνικών, του fMRI.

Στη λειτουργική απεικόνιση υπερήχων, ο όγκος εγκεφαλικού αίματος μετράται με χρήση της απεικονιστικής τεχνικής Power Doppler [5], η οποία δεν παρέχει πληροφορία σχετικά με την ταχύτητα της ροής του αίματος αλλά δίνει σήμα εξόδου ανάλογο του μεγέθους CBV. Η σημασία του μετρούμενου CBV έγκειται στη στενή σχέση αλληλεξάρτησης μεταξύ του νευρικού και του κυκλοφορικού συστήματος (νευροαγγειακή σύζευξη). Ο όγκος εγκεφαλικού αίματος (CBV) διαμορφώνεται τοπικά από την ενεργοποίηση του συστήματος νευρώνων που περικλείουν το σύστημα αγγείων στην περιοχή ενδιαφέροντος λόγω της προαναφερθείσας νευροαγγειακής σύζευξης [6]. Ενεργοποίηση του συστήματος νευρώνων σε μια ορισμένη χρονική στιγμή απαιτεί σχεδόν ταυτόχρονη ενεργοποίηση του συστήματος αγγείων τα οποία τροφοδοτούν τους νευρώνες με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, ανάλογα με τις ενεργειακές τους απαιτήσεις. Λόγω της στενής σύνδεσης των δύο



Σχήμα 2.1: Σχηματική απεικόνιση του υπερηχογραφήματος. Το εκπεμπόμενο σήμα υπερήχου προσκρούει πάνω στα ερυθρά αιμοσφαίρια και ανακλάται. Ο ανιχνευτής λαμβάνει το ανακλώμενο σήμα, το οποίο έχει υποστεί μεταβολή φάσης λόγω του φαινομένου Doppler <sup>a</sup>.

<sup>a</sup> <https://www.esp-inc.com/doppler-effect-velocity-of-blood-2/>

συστημάτων, ανάλυση της απόκρισης του ενός παρέχει σε μεγάλο βαθμό πληροφορία για την απόκριση του άλλου. Ειδικά όσο αυξάνεται η χωροχρονική ευαισθησία των παρατηρήσεων του δικτύου αγγείων και ιδιαίτερα του συστήματος των τριχοειδών αγγείων, τόσο αυξάνει η συσχέτιση του μετρούμενου όγκου εγκεφαλικού αίματος με τη απόκριση του γειτονικού δικτύου νευρώνων. Εντούτοις, η φύση της νευροαγγειακής σύζευξης ενέχει περιορισμούς όσον αφορά τις χωροχρονικές παραμέτρους της λειτουργική απεικόνισης υπερήχων. Οι περιορισμοί αυτοί οφείλονται στη μεταβατική μορφή του παρατηρούμενου φαινομένου (όγκος εγκεφαλικού αίματος). Η χωρική λεπτομέρεια της απόκρισης CBV φτάνει μέχρι τα 100mm περίπου (τάξη μεγέθους μίας φλοιώδους στήλης) ενώ όσον αφορά τη χρονική λεπτομέρειά της, η μοναδιαία απόκριση CBV ξεκινά περίπου στα 0.3sec και μεγιστοποιείται περίπου στο 1sec για ερέθισμα εξαιρετικά μικρής διάρκειας (300msec). Στην περίπτωση αυτή, η αιμοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου αποτελεί φαινόμενο πολύ μεγαλύτερης κλίμακας σε σχέση με τη γενεσιουργό αιτία του [3]. Η λήψη εικόνων Power Doppler Image (PDI) με εφαρμογή της κλασικής απεικονιστικής τεχνικής υπερήχου Doppler, δεν παρέχει αρκετή ευαισθησία μετρήσεων για την απεικόνιση του συστήματος τριχοειδών αγγείων και μικρών αρτηριών [6] και για να γίνει δυνατή (σε περιορισμένο βαθμό), χρησιμοποιείται η προσθήκη μικροφυσαλίδων στη ροή του αίματος. Αντίθετα, η τεχνική fUS δίνει τη δυνατότητα λήψης εικόνων με ρυθμούς kHz με τη χρήση μηχανημάτων

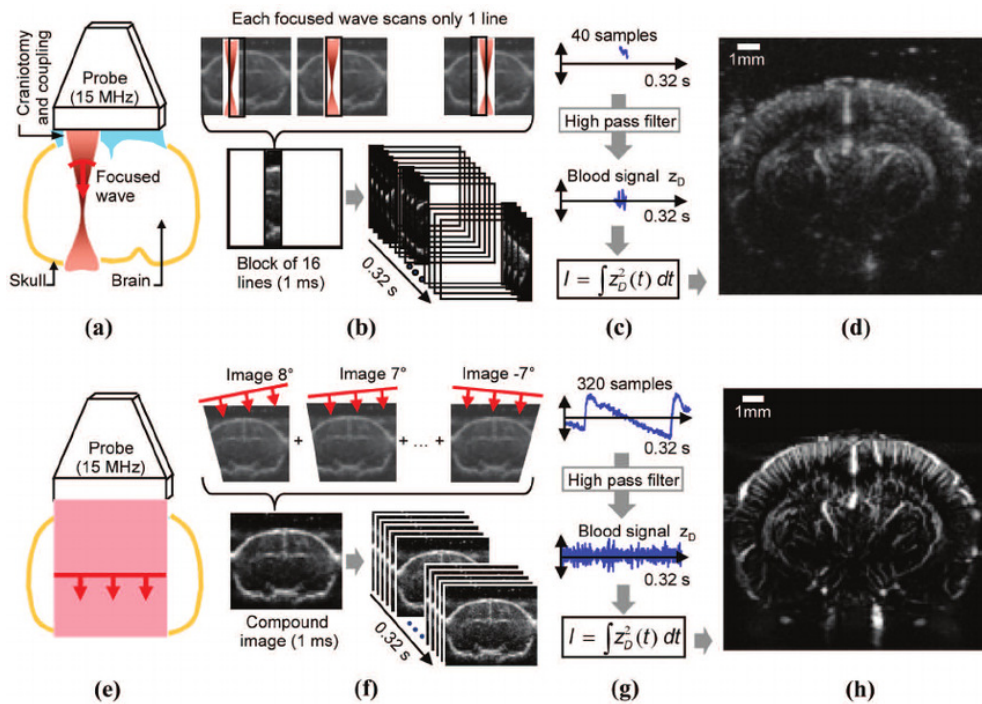
ταχείας σάρωσης, και βελτιώνει το snr των μετρήσεων Power Doppler πάνω από 50 φορές, χωρίς τη χρήση συντελεστών αντίθεσης (contrast agents) [3].

### 2.1.2 Τεχνικά χαρακτηριστικά

Στο συμβατικό υπερηχογράφημα η λήψη της εικόνας γίνεται με σάρωση του ιστού γραμμή-γραμμή με μία επικεντρωμένη δέσμη υπερήχων. Οι εικόνες που λαμβάνονται με αυτό τον τρόπο δεν επιτρέπουν την απεικόνιση μεγάλων περιοχών ενδιαφέροντος και παρουσιάζουν περιορισμένη ευαισθησία. Αντίθετα στη μέθοδο fUS, η σάρωση πραγματοποιείται με εκπομπή επίπεδου κύματος προς την περιοχή ενδιαφέροντος αντί για τη χρήση δέσμης. Η τεχνική αυτή επιτρέπει την απεικόνιση μεγαλύτερων περιοχών ( $2cm \times 2cm$ ) στον ίδιο χρόνο με τον οποίο πραγματοποιείται η σάρωση μιας γραμμής από την επικεντρωμένη δέσμη του συμβατικού υπερήχου με συνέπεια να γίνεται δυνατή η λήψη περισσότερων δειγμάτων ανά εικονοστοιχείο στην εικόνα εξόδου. Εδώ σημειώνεται ότι το πλεονέκτημα αυτό αντιδιαστέλλεται με μια μείωση της χωρικής ανάλυσης και της αντίθεσης ανά εικόνα λήψης. Η σάρωση επιπέδου κύματος στην τεχνική fUS πραγματοποιείται σε συνδυασμό με λήψη εικόνων της περιοχής ενδιαφέροντος για ένα εύρος κλίσεων. Οι εικόνες αυτές αθροίζονται κατάλληλα και δίνουν μια σύνθετη εικόνα εξόδου (compound image) με αισθητά καλύτερη ανάλυση και χαμηλότερα επίπεδα θορύβου σε σχέση με τις επί μέρους εικόνες fUS αλλά και με την εικόνα που παράγεται από το συμβατικό υπέρηχο με γραμμική σάρωση του εγκεφάλου [2]. Επιπλέον, με τη χρήση κατάλληλων χωρικών και χρονικών φίλτρων κατά τη φάση επεξεργασίας του σήματος fUS, είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ των χαμηλών ροών αίματος και της κίνησης ιστού στην περιοχή ενδιαφέροντος. Συνολικά, η έξοδος του σαρωτή υπερήχων αποτελείται από μια ακολουθία δισδιάστατων εικόνων PDI, οι οποίες αποτελούν τη χρονική εξέλιξη του πλάτους ανακλώμενου υπερήχου της περιοχής σάρωσης. Το πλάτος κάθε εικονοστοιχείου  $s(t)$  παρουσιάζει διακύμανση σε συνάρτηση με το χρόνο λόγω της κίνησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων με μια χαρακτηριστική συχνότητα, τη συχνότητα Doppler. Οι καρδιακοί παλμοί και η κίνηση των ιστών της περιοχής ενδιαφέροντος προκαλούν επίσης διακυμάνσεις στο πλάτος των εικονοστοιχείων, αλλά σε χαμηλότερες συχνότητες από τη χαρακτηριστική και μπορούν να φιλτραριστούν κατά το στάδιο επεξεργασίας των δεδομένων από υπεραυτό φίλτρο. Εντούτοις, επειδή η συχνότητα αποκοπής δεν είναι εύκολα καθορίσιμη ούτε απαραίτητα διακριτή, έχει προταθεί από το [7] μια αποτελεσματικότερη μέθοδος φιλτραρίσματος του σήματος των PDIs, που βασίζεται στην μέθοδο Singular Value Decomposition (SVD). Συνεπώς, όσον αφορά την πληροφορία που εμπεριέχεται σε μια PDI, η τιμή του κάθε εικονοστοιχείου προκύπτει σαν η μέση τιμή του σήματος Doppler στο συγκεκριμένο σημείο της εικόνας για ορισμένη χρονική στιγμή:

$$I(x, z) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s_F^2(x, z, t_i) \quad (2.1)$$

όπου  $I$ , η ένταση του Power Doppler,  $x, z$  οι χωρικές συντεταγμένες του εικονοστοιχείου,  $N$ , ο αριθμός των χρονικών δειγμάτων,  $s_F$ , το πλάτος της Compound B-mode εικόνας μετά το φιλτράρισμα,  $t_i$ , η τυχούσα χρονική στιγμή με  $t_i = i/f_{samp}$  με  $i = 1 \dots N$  και  $f_{samp}$



Σχήμα 2.2: Συγκριτική απεικόνιση του υπερηχογραφήματος με χρήση συμβατικής μεθόδου Doppler (σχ. a-d) και  $\mu$ Doppler (σχ. e-h) [6]. (a) Πειραματική διάταξη: Τοποθέτηση εκπομπού/αισθητήρα πάνω από το κρανιακό άνοιγμα. Στην περίπτωση της συμβατικής μεθόδου χρησιμοποιείται εστιασμένη δέσμη υπερήχων. (b) Ακολουθία λήψης: Κάθε εικόνα χωρίζεται σε μπλοκ των 16 γραμμών, και σαρώνεται γραμμή προς γραμμή με εστιασμένη δέσμη υπερήχων. (c) Ανάλυση σήματος: Στο λαμβανόμενο σήμα κάθε εικονοστοιχείου εφαρμόζεται υπερπυκνό φίλτρο για την απόρριψη του σήματος ιστού και υπολογίζεται η μέση τιμή έντασης. (d) Δημιουργία εικόνας Power Doppler με χρήση συμβατικού υπερήχου Doppler. (e) Πειραματική διάταξη  $\mu$ Doppler: Όμοια με την περίπτωση συμβατικού Doppler με τη διαφορά ότι στην περίπτωση της μεθόδου  $\mu$ Doppler, χρησιμοποιούνται επίπεδα κύματα υπερήχων. (f) Ακολουθία λήψης: Κάθε εικόνα σαρώνεται 16 φορές από διαφορετικές γωνίες για τη δημιουργία μιας σύνθετης εικόνας. Μια εικόνα Power Doppler συντίθεται από 320 τέτοιες σύνθετες εικόνες. (g) Ανάλυση σήματος (h) Δημιουργία εικόνας Power Doppler με χρήση μεθόδου  $\mu$ Doppler.

ο ρυθμός καρτέ.

Με τη χρήση των παραπάνω τεχνικών, η μέθοδος fUS καθίσταται επαρκής για την απεικόνιση μεταβολών πολύ μικρής κλίμακας του μεγέθους CBV (έως και  $1mm/sec$ ) στο σύστημα τριχοειδών αγγείων του εγκεφάλου και η τυπική χωρική ανάλυση της μεθόδου κυμαίνεται στα 50 με  $200mm$ , αναλόγως με τη συχνότητα που χρησιμοποιούμε για τη λήψη των PDIs. Η χρονική ανάλυση της fUS είναι τυπικά της τάξης των δεκάδων  $msec$  και παρέχει δυνατότητες πλήρους απεικόνισης του εγκεφάλου (το βάθος διείσδυσης της δέσμης εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη συχνότητα υπερήχου) καθώς και τρισδιάστατης αγγειογραφίας [3].

Για την εργαστηριακή εφαρμογή της fUS απαιτείται η ύπαρξη κατάλληλου εξοπλισμού εκπομπής και ανίχνευσης υπερήχων. Η λειτουργική απεικόνιση υπερήχου σε πραγματικό χρόνο, παράγει όγκο δεδομένων της τάξης των GB ανά δευτερόλεπτο λήψης για την αποθήκευση και επεξεργασία των οποίων απαιτείται κατάλληλη οργάνωση των νημάτων επεξεργασίας καθώς και ειδικό λογισμικό διαχειρισμού υπερήχων βασισμένο στη χρήση Graphics Processing Unit (GPU) για την εξασφάλιση υψηλών ρυθμών μεταφοράς δεδομένων. Ο τεράστιος αυτός όγκος πληροφορίας αποτελεί από τις κύριες προκλήσεις της μεθόδου και προς το παρόν αντιμετωπίζεται με μείωση του ρυθμού διεκπεραίωσης δεδομένων (data throughput) με τεχνικές όπως η μείωση του οπτικού πεδίου του ανιχνευτή [8], η ετερόχρονη επεξεργασία των δεδομένων [9] και η μείωση του ρυθμού λήψης εικόνων ([10], [11], [12]). Με την ανάπτυξη ειδικού υλικού και λογισμικού μελλοντικά, θα είναι δυνατή η καθιέρωση της χρήσης του fUS στην νευροεπιστημονική κοινότητα [3].

## 2.2 ICA

### 2.2.1 Εισαγωγή

Πρόκειται για στατιστική μέθοδο ανάλυσης ενός συγκεχυμένου συνόλου σημάτων σε διακριτά σήματα-πηγές, χωρίς τη χρήση πληροφορίας σχετικά με τα σήματα αυτά ή τον τρόπο μίξης τους. Η ICA δεν υποθέτει την ύπαρξη κάποιου εκ των προτέρων μοντέλου για τα δεδομένα που καλείται να διαχειριστεί και έχει ως απώτερο στόχο την ανάδειξη σχέσεων και δικτύων διασύνδεσης στο σύνολο των δεδομένων.

### 2.2.2 Περιγραφή μεθόδου και Λεπτομέρειες

Η βασική υπόθεση πάνω στην οποία στηρίζεται η μεθοδολογία ICA είναι το ότι τα σήματα-πηγές τα οποία καλείται να αναδείξει είναι μη παρατηρήσιμα, στατιστικά ανεξάρτητα και ότι το σήμα εισόδου προκύπτει από έναν άγνωστο γραμμικό συνδυασμό των πηγών αυτών [13]. Αν θεωρήσουμε  $X$  το σύνολο δεδομένων εισόδου της μεθόδου (το οποίο στην περίπτωση μας έχει διαστάσεις χρόνου επί pixels),  $S$  τον πίνακα χωρικής κατανομής των πηγών, και  $A$  τον πίνακα ανάμειξης ή πίνακα χρονικών εξελίξεων των πηγών, η ICA καλείται να επιλύσει την εξίσωση:

$$X = AS \quad (2.2)$$

τόσο για τον πίνακα  $A$ , όσο και για τον πίνακα  $S$ . Ουσιαστικά ζητάμε να προσδιορίσουμε τον τρόπο (πίνακας  $A$ ) με τον οποίο πρέπει να συνδυαστούν γραμμικά στο χρόνο οι ανεξάρτητες (σύμφωνα με τη θεμελιώδη υπόθεση της μεθόδου) πηγές του σήματος  $Q$  (πίνακας  $S$ ). Συνειδητοποιεί κανείς στο σημείο αυτό ότι το πρόβλημα, όπως έχει οριστεί μέχρι στιγμής, έχει ένα άπειρο πλήθος λύσεων, ανάλογα με την επιλογή για τα  $A$  και  $S$ . Κατά συνέπεια κρίνεται απαραίτητο να εισάγουμε ορισμένους επιπλέον περιορισμούς στο πρόβλημα ώστε να είναι δυνατή η σύγκλιση του αλγορίθμου σε κάποια βέλτιστη λύση σύμφωνα με τις απαιτήσεις του προβλήματος. Σημειώνουμε ότι για ορισμένη επιλογή του πίνακα ανάμειξης  $A$ , ο πίνακας  $S$  που ικανοποιεί το πρόβλημα δίνεται από τη σχέση:

$$S = WX \quad (2.3)$$

ορίζοντας ως  $W = A^{-1}$  τον πίνακα βαρών της μεθόδου, ο οποίος καλείται και πίνακας διαχωρισμού. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε αναλυτικά στους περιορισμούς που πρέπει να εισαχθούν στην ICA προκειμένου να υπάρξει μονοσήμαντη λύση στο πρόβλημα προσδιορισμού των χρονικών εξελίξεων και χωρικών κατανομών των ανεξάρτητων πηγών εισόδου. Ο νέος αυτός ορισμός του προβλήματος θα πρέπει να γίνεται υπό την ύπαρξη όσο το δυνατόν πιο γενικών παραδοχών [13].

### 2.2.3 Υποθέσεις και παραδοχές της ICA

#### Ανεξαρτησία πηγών

Η βασική παραδοχή της ICA είναι η στατιστική ανεξαρτησία των πηγών σήματος που καλείται να προσδιορίσει. Αυτό σημαίνει ότι η ύπαρξη πληροφορίας σχετικά με μια πηγή  $s_1$  δεν μας παρέχει πληροφορία για καμία από τις υπόλοιπες πηγές  $s_i$ . Πρέπει να σημειωθεί ότι η στατιστική ανεξαρτησία αφορά τις πηγές σήματος που προσδιορίζονται μέσω της ICA και όχι γραμμικό συνδυασμό τους που αποτελεί η είσοδος  $X$ . Η ανεξαρτησία αυτή μπορεί να αφορά είτε τη χρονική εξέλιξη των πηγών temporal Independent Component Analysis (tICA), είτε τη χωρική τους κατανομή spatial Independent Component Analysis (sICA). Οι δύο αυτές επιλογές αποτελούν ουσιαστικά δύο διαφορετικές οπτικές γωνίες του ίδιου προβλήματος. Από τη μία τα συνήθη μοντέλα ενεργοποίησης νευρώνων παρουσιάζουν αραιή και κατανεμημένη μορφή, κάτι που ταιριάζει με τη χωρική ICA. Από την άλλη, στη χρονική ICA θεωρούμε σύνολα χωρικών μοτίβων που ενεργοποιούνται από χρονικές διαδικασίες. Στη βιβλιογραφία προτιμάται συνήθως μια συνδυαστική προσέγγιση του εκάστοτε προβλήματος, τόσο με sICA όσο και με tICA [14].

#### Μη γκαουσιανότητα πηγών

Θεμελιώδης παραδοχή της μεθόδου ICA είναι η μη γκαουσιανή κατανομή των ανεξάρτητων πηγών σήματος  $s$ . Η παραδοχή αυτή είναι απαραίτητη για την ύπαρξη λύσης της ICA και οφείλεται στο ότι, σε περίπτωση που ο πίνακας  $A$  είναι ορθοκανονικός και οι πηγές  $s_i$  γκαουσιανές, οι  $x_i$  είναι επίσης γκαουσιανές, ασυσχέτιστες και έχουν μοναδιαία απόκλιση (προκύπτει από τη σχέση 2.2). Κατά συνέπεια, η κατανομή της από κοινού πυκνότητας

πιθανότητάς του η οποία δίνεται από τη σχέση:

$$p(x_1, x_2) = \frac{1}{2\pi} \exp\left(-\frac{x_1^2 + x_2^2}{2}\right) \quad (2.4)$$

είναι πλήρως συμμετρική ως προς την αρχή των αξόνων και δεν μας δίνει πληροφορία για τις μεταβλητές του πίνακα μίξης  $A$ .

**Μετρικές της μη γκαουσιανότητας** Ο πιο διαδεδομένος τρόπος μέτρησης της μη γκαουσιανότητας είναι η κύρτωση (ροπή συνάρτησης κατανομής τέταρτης τάξης) των σημάτων των ανεξάρτητων πηγών, που ορίζεται από τη σχέση:

$$kurt(y) = E\{y^4\} - 3(E\{y^2\})^2 \quad (2.5)$$

της οποίας λαμβάνεται η απόλυτη τιμή. Στην υπολογιστική εφαρμογή της ICA, η κύρτωση υπολογίζεται από την ροπή τέταρτης τάξης των δεδομένων. Παρόλο που η κύρτωση σαν μέτρο της μη γκαουσιανότητας των δεδομένων χαρακτηρίζεται από θεωρητική και υπολογιστική απλότητα, παρουσιάζει ευαισθησία στην ουρά της κατανομής των δεδομένων [15] και κατά συνέπεια δεν αποτελεί εύρωστη μετρική.

Μια εξίσου διαδεδομένη μετρική της μη γκαουσιανότητας είναι η αρνητική εντροπία η οποία σαν μέγεθος βασίζεται στην έννοια της διαφορικής εντροπίας. Η εντροπία δίνει ένα μέτρο της χαοτικότητας των τιμών μιας παρατηρούμενης μεταβλητής. Μεγαλύτερη εντροπία συνεπάγεται και πιο τυχαία κατανομή και η θεωρία πληροφορίας αναφέρει ότι: Μια γκαουσιανή μεταβλητή παρουσιάζει τη μεγαλύτερη εντροπία σε σχέση με κάθε άλλη τυχαία μεταβλητή με την ίδια διακύμανση. Κατά συνέπεια, ορίζοντας την αρνητική εντροπία σαν:

$$J(\mathbf{y}) = H(\mathbf{y}_{gauss}) - H(\mathbf{y}) \quad (2.6)$$

όπου  $H$ , η διαφορική εντροπία ενός τυχαίου διανύσματος  $\mathbf{y}$  ([16],[17]), λαμβάνουμε μηδενική τιμή για τις γκαουσιανές κατανομές και θετικές τιμές για κατανομές που αποκλίνουν από την γκαουσιανή. Βελτιστοποίηση του κριτηρίου αυτού προκύπτει για μεγιστοποίηση της τιμής του  $J$ . Η μετρική αυτή, αν και παρουσιάζει πολύ καλές στατιστικές ιδιότητες, είναι υπολογιστικά απαιτητική και για το λόγο αυτό στην πράξη χρησιμοποιούνται διαφορετικές μέθοδοι προσέγγισής της.

### Επιπλέον κριτήρια ανεξαρτησίας πηγών

Παραπάνω αναφέραμε την ελαχιστοποίηση της γκαουσιανότητας των πηγών που προσδιορίζονται από την ICA σαν ένα τρόπο εξασφάλισης της ανεξαρτησίας τους. Η ανεξαρτησία αυτή είναι επιτεύξιμη με την εφαρμογή και άλλων κριτηρίων όπως της ποσότητας αμοιβαίας πληροφορίας και της εκτίμησης πιθανότητας.

Η ελαχιστοποίηση της ποσότητας αμοιβαίας πληροφορίας μεταξύ των γραμμών του πίνακα  $A$  ή των στηλών του πίνακα  $S$  αποτελεί μια θεωρητική μετρική της ανεξαρτησίας τυχαίων μεταβλητών. Από την άλλη, η εκτίμηση μέγιστης πιθανότητας αποτελεί μετρική που βασίζεται στην αρχή Infomax σύμφωνα με την οποία επιδιώκεται η μεγιστοποίηση της εντροπίας εξόδου (ή της ροής πληροφορίας) στα νευρωνικά δίκτυα με μη γραμμικές εξόδους. Έχει αποδειχθεί ότι οι δύο παραπάνω αρχές είναι ισοδύναμες ([18], [19]).

## 2.2.4 Αμφισημίες της ICA

### Σειρά ανεξάρτητων συνιστωσών

Για κάθε εκτέλεση του αλγορίθμου ICA, η σειρά των ανεξάρτητων πηγών στους πίνακες  $A$  και  $S$  είναι διαφορετική. Αυτό συμβαίνει λόγω της στοχαστικής φύσης του αλγορίθμου και της ελευθερίας που παρουσιάζει στην επιλογή των πινάκων χρονικής εξέλιξης και μίξης των πηγών. Παρουσιάζεται λοιπόν η ανάγκη αναδιάταξης των γραμμών και των στηλών των παραπάνω πινάκων προκειμένου να μπορούν να συγκριθούν τα αποτελέσματα διαφορετικών εκτελέσεων του αλγορίθμου. Το πακέτο λογισμικού Icasso [20] αποτελεί μια λύση στο πρόβλημα αυτό και δίνει τη δυνατότητα συσταδοποίησης των αποτελεσμάτων πολλαπλών εκτελέσεων του αλγορίθμου ICA με στόχο την επιλογή των πιο σταθερών ανεξάρτητων πηγών. Το λογισμικό αυτό δέχεται ορισμό των παραμέτρων του από το χρήστη (τάξη μοντέλου, συνάρτηση κτλ.) και θα περιγραφεί λεπτομερώς στην παράγραφο 4.4.2.

### Τάξη μοντέλου

Ο αριθμός των ανεξάρτητων πηγών (τάξη του μοντέλου) είναι ελεύθερη παράμετρος και στην υλοποίηση του αλγορίθμου προσδιορίζεται εκ των προτέρων από το χρήστη. Στην βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια βελτιστοποίησης της συγκεκριμένης παραμέτρου. Στην πράξη έχει δειχθεί ([20],[21]) με τη χρήση του λογισμικού Icasso ότι όταν η συγκεκριμένη παράμετρος αυξάνει πάνω από κάποιο όριο (το οποίο εξαρτάται από τη φύση του προβλήματος, την ανάλυση των δεδομένων εισόδου και τα επίπεδα θορύβου των μετρήσεων), ο αλγόριθμος δίνει ασταθή έξοδο με έντονα επίπεδα θορύβου και διαχωρισμό πηγών σήματος σε περισσότερες πηγές [20].

### Ιεράρχηση αποτελεσμάτων

Η ICA δεν παρέχει στο χρήστη την πληροφορία της ενέργειας των ανεξάρτητων πηγών σήματος τις οποίες υπολογίζει και κατά συνέπεια, δίνεται η δυνατότητα στο χρήστη να ορίσει όπως επιθυμεί τη μεταβλητότητα των πηγών η οποία επιλέγεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων ίση με τη μονάδα. Η συγκεκριμένη ασάφεια έχει ως συνέπεια τη δυσκολία του χρήστη να διακρίνει ποιές πηγές είναι σημαντικές για το εκάστοτε πρόβλημα και ποιές δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Η κατηγοριοποίηση αυτή μπορεί να γίνει με άλλους τρόπους όπως για παράδειγμα, με την επιλογή των πιο “σταθερών” και επαναλαμβανόμενων πηγών μεταξύ πολλαπλών εκτελέσεων του αλγορίθμου. Το ζήτημα αυτό θα αναλυθεί διεξοδικά στο κεφάλαιο 4.



# Κεφάλαιο 3

## Προϋπάρχουσες Μελέτες

### 3.1 Εισαγωγή

Στην ενότητα αυτή θα αναφερθούμε διεξοδικά στις διάφορες εφαρμογές του λειτουργικού απεικονιστικού υπερήχου στην βιβλιογραφία σε επίπεδο προκλινικής και κλινικής έρευνας. Όσον αφορά τη μελέτη του εγκεφάλου, το μέγεθος της βιβλιογραφίας στο πεδίο εφαρμογής του λειτουργικού απεικονιστικού υπερήχου είναι πολύ μικρότερο από τον αντίστοιχο όγκο βιβλιογραφίας που αφορά τη χρήση της fMRI. Λόγω της παλαιότητας της fMRI σε σχέση με τη fUS στο συγκεκριμένο πεδίο έρευνας, οι μελέτες που χρησιμοποιούν το λειτουργικό απεικονιστικό υπέρηχο δανείζονται μεθοδολογίες και αλγόριθμους από τις αντίστοιχες μελέτες που βασίζονται σε δεδομένα λήψης fMRI.

Στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζονται ενδεικτικά κάποιες από τις σημαντικότερες εφαρμογές του λειτουργικού υπερήχου στη μελέτη του εγκεφάλου, καθώς και τεχνικά χαρακτηριστικά για την κάθε μία που αφορούν τη δομή της εκάστοτε πειραματικής διάταξης και τα χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων υπερήχων.

### 3.2 Προκλινικές μελέτες

#### 3.2.1 Εισαγωγική εργασία

Η εργασία αναφοράς για την εφαρμογή του λειτουργικού απεικονιστικού υπερήχου στη μελέτη του εγκεφάλου [2], βασίζεται στην απεικόνιση του εγκεφάλου αρουραίων μέσω της ενεργοποίησης του κυλινδρικού φλοιού (barrel cortex) μετά από διέγερση του μουσταχιού καθώς και με την πρόκληση τεχνητών επιληπτικών επεισοδίων. Στη δεύτερη περίπτωση μάλιστα, η απεικόνιση του μεγέθους CBV με χρήση της μεθόδου fUS συνδυάστηκε με ταυτόχρονη πραγματοποίηση ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος electroencephalogram (EEG) με επαλήθευση της υπόθεσης ότι οι μεταβολές του CBV υπόκεινται στην ενεργοποίηση των νευρώνων. Οι χάρτες ενεργοποίησης του εγκεφάλου που προέκυψαν από τα πειράματα αυτά αντιστοιχήθηκαν με ακριβείς ανατομικούς άτλαντες με σκοπό τη σύνδεση των λειτουργικών με τις ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου.

### 3.2.2 Βασικές παράμετροι

Λόγω της δυσκολίας των υπερήχων να διαπεράσουν τα οστά, η τεχνική fUS εφαρμόζεται συνήθως είτε μέσω ενός ανοίγματος της κρανιακής περιοχής του αρουραίου, είτε με τη λέπτυνση μιας κρανιακής περιοχής. Η δεύτερη μέθοδος επιτρέπει τη συνεχή απεικόνιση του εγκεφάλου για μεγάλα χρονικά διαστήματα λόγω της αποφυγής των άμεσων μετεγχειρητικών επιπλοκών [9]. Εντούτοις, η πρώτη μέθοδος παρουσιάζει υψηλότερη ανάλυση αποτελεσμάτων και προτιμάται συχνότερα στη βιβλιογραφία. Στην εργασία [22] γίνεται μια σύγκριση μεταξύ των μεθόδων λειτουργικής απεικόνισης υπερήχων μέσω του κρανίου, χωρίς δηλαδή κάποια επέμβαση στο κρανιακό οστό (transcranial fUS), και με τη λέπτυνση μιας κρανιακής περιοχής (thinned-skull window). Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας έδειξαν ότι, η εισαγωγή μικροφυσαλίδων (συντελεστές αντίθεσης) στη ροή του εγκεφαλικού αίματος, δίνουν τη δυνατότητα για πραγματοποίηση μη επεμβατικού λειτουργικού υπερήχου με εξαιρετικά καλή ακρίβεια ( $\sim 100\mu m$ ). Η εργασία [23] καταλήγει στο συμπέρασμα ότι είναι δυνατή η εξ' ολοκλήρου τρισδιάστατη, μη επεμβατική απεικόνιση του εγκεφάλου ποντικών και αρουραίων μέχρι κάποιο ηλικιακό όριο, λόγω της σχετικής διαφάνειας του κρανιακού οστού τους.

Λόγω της φορητότητας της μεθόδου fUS, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε πειράματα που επιτρέπουν ελευθερία κινήσεων των ατόμων στο χώρο. Τα πειράματα πραγματοποιούνται με τοποθέτηση αισθητήρα ακριβώς πάνω από την ανοικτή περιοχή του κρανίου του αρουραίου και όσο το δυνατόν σε επαφή με τον εγκεφαλικό ιστό. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται τόσο σε ελεύθερα κινούμενα πειραματόζωα ([9], [10], [24], [25]) όσο και σε διατάξεις σταθερού προσανατολισμού της κεφαλής ([26], [27], [28], [29], [30], [31]). Στις περιπτώσεις αυτές είναι δυνατή η χρήση μιας μηχανικά κινούμενης διάταξης αισθητήρων για καλύτερη τρισδιάστατη απεικόνιση. Η εργασία των Sieu et al. (2015, [9]) εισήγαγε την έννοια του φορητού fUS (mfUS) και ανέπτυξε μια πειραματική διάταξη αποτελούμενη από ελαφριά και φορητά συστήματα απεικόνισης fUS. Στην εργασία αυτή, όπως και στην εργασία [2] έγινε αντιστοίχιση των αποτελεσμάτων με μετρήσεις EEG της λειτουργίας των νευρώνων. Επίσης στην εργασία των Bergel et al. (2018, [24]) μελετήθηκαν και κατηγοριοποιήθηκαν διάφορα στάδια ύπνου Rapid Eye Movement (REM), ανάλογα με τη γενικευμένη αιμοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου.

Η παραπάνω έννοια της φορητότητας συνδέεται με την ανάγκη για εκτέλεση συμπεριφορικών πειραμάτων σε οργανισμούς που βρίσκονται σε κατάσταση εγρήγορσης και όχι υπό την επήρεια αναισθησίας. Είναι προφανές ότι η μελέτη του νευρικού συστήματος πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ανεπηρέαστη από τη σύγχυση που προκαλεί η αναισθησία στον οργανισμό. Ειδικά κατά την εκτέλεση συμπεριφορικών μελετών, λόγω της σύνθετης φύσης των πειραμάτων και των συμβιβασμών που καλούνται να κάνουν οι ερευνητές όσον αφορά τη δομή και τις παραμέτρους της εκάστοτε πειραματικής διάταξης, απαιτείται όσο το δυνατόν περισσότερος χρόνος μη επιβλεπόμενης καταγραφής μετρήσεων, προκειμένου τα αποτελέσματα να μπορούν να γενικευτούν. Προς αυτή την κατεύθυνση, οι εργασίες των Ferrier et al. (2020, [28]) και Rabut et al. (2020, [25]) χρησιμοποίησαν τη μεθοδολογία του λειτουργικού υπερήχου για τη μελέτη της λειτουργικής διασύνδεσης αλλά και της επίδρασης διαφόρων ουσιών στον εγκεφαλο ποντικών με ελάχιστη ή και καθόλου χρήση αναισθησίας.

Μια άλλη παράμετρος της μελέτης του εγκεφάλου αποτελεί η διάσταση απεικόνισης η οποία προκύπτει τόσο από την συγκεκριμένη απεικονιστική μεθοδολογία, όσο και από την επεξεργασία της. Συγκεκριμένα λοιπόν στη βιβλιογραφία, μια πρώτη επέκταση της δισδιάστατης απεικόνισης υπερήχων σε τρισδιάστατη παρατήρηση του εγκεφάλου έχει πραγματοποιηθεί με τις εργασίες ([7], [9]). Συγκεκριμένα στην εργασία [7] συνδυάζεται η τεχνική Ultrafast Doppler Imaging με τρισδιάστατη ανακατασκευή του σήματος της τομογραφίας υπερήχων με πολύ καλή χωρική ανάλυση και ευαισθησία. Στην εργασία [32] έχουμε τρισδιάστατη απεικόνιση της οπτικής οδού αρουραίων και συσχέτιση της ενεργοποίησης με εναλλαγές του σήματος εισόδου. Επιπλέον, η εργασία [26] επεκτείνει την έρευνα πάνω στην τρισδιάστατη απεικόνιση της οπτικής οδού ποντικών, με τον προσδιορισμό ενός χάρτη ενεργοποίησης περιοχών του εγκεφάλου, σχετιζόμενων με την ακολουθία ερεθισμάτων που ορίζει το πείραμα.

Σχετικά με το πρότυπο διέγερσης του νευρικού συστήματος το οποίο χρησιμοποιείται στις πειραματικές διατάξεις, στην κλασική εργασία των Macé et al. (2011, [2]) έχουμε διέγερση του μουσταχιού των αρουραίων, πρότυπο που επαναλαμβάνεται πολύ συχνά στη βιβλιογραφία. Ένα από τα πιο πρόσφατα και ενδιαφέροντα παραδείγματα αποτελεί η εργασία των Anfray et al. (2020, [33]) στην οποία μελετάται ο ρόλος της πρωτεΐνης tissue plasminogen activator (tPA) που κυκλοφορεί στο αίμα, στη λειτουργία της νευροαγγειακής σύζευξης. Επίσης χρησιμοποιείται οσφρητική διέγερση ([34], [8], [8]). Το πρότυπο αυτό ταιριάζει στη μελέτη της λειτουργικής υπεραϊμίας λόγω της κατανομημένης νευροανατομικής φύσης του. Η εργασία των Boido et al. (2019, [34]) συνδύασε μικροσκοπική και μακροσκοπική μελέτη των μοτίβων ενεργοποίησης του εγκεφάλου με τη χρήση των τεχνικών fUS, bold-fMRI και two-photon laser scanning microscopy (tplsm). Αποδείχθηκε ότι η fUS αποτελεί μια εξαιρετικά αποτελεσματική τεχνική για τη μέτρηση των μεσοσκοπικών αποκρίσεων και ότι το υψηλό snr και η χωρική της ανάλυση συντελούν καθοριστικά στον προσδιορισμό των μοτίβων ενεργοποίησης. Ακουστική διέγερση χρησιμοποιείται στην εργασία των Bimbard et al. (2018, [27]) σε νυφίτσες, όπου η fUS παράγει ευσταθή και ταχεία τρισδιάστατη αναπαράσταση για την ακουστική οδό σε συνδυασμό με τη χωροσυχνотική διέγερσή της, με εξαιρετικά υψηλή λειτουργική ευκρίνεια (100 έως 300 mm). Ένα επίσης συχνά χρησιμοποιούμενο πρότυπο ενεργοποίησης είναι αυτό της οπτικής διέγερσης ([32], [26], [12]). Στην εργασία των Blaize et al. (2020, [30]), έγινε χωροσυχνотική χαρτογράφηση του αμφιβληστροειδούς και του οπτικού φλοιού του εγκεφάλου πιθήκων με εξαιρετικά αποτελέσματα σε σχέση με τις παραδοσιακές μεθόδους απεικόνισης. Επίσης έχει μελετηθεί η απόκριση της σπονδυλικής στήλης αρουραίων και χοίρων μετά από διαφορετικά μοτίβα ηλεκτρικής διέγερσης ([35], [36], [37]). Τέλος, μια ακόμη εφαρμογή της fUS είναι η απεικόνιση σε επίπεδο βιολογικών μορίων με τη χρήση ειδικών μοριακών συντελεστών αντίθεσης ([38], [39], [40]).

Όσον αφορά την εφαρμογή της απεικονιστικής μεθόδου fUS σε άλλους οργανισμούς εκτός των τρωκτικών, τα παραδείγματα από τη βιβλιογραφία είναι ποικίλα. Στην εργασία [12] εφαρμόζεται η μεθοδολογία fUS σε περιστέρια, με ταυτόχρονη τροφοδότηση των ατόμων με ηχητικά και οπτικά ερεθίσματα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, λόγω των μικρών διαστάσεων των δομών του εγκεφάλου των περιστερών είναι αναγκαία η αύξηση του ρυθμού δειγματοληψίας υπερήχων για την ικανοποιητική ανάλυση τρισδιάστατης α-

πεικόνισης. Η συγκεκριμένη εφαρμογή της fUS παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς ανοίγει το δρόμο για τη μελέτη της ευαισθησίας των πτηνών στο μαγνητικό πεδίο, μελέτη που δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί εύκολα μόνο με τη χρήση της fMRI. Στην εργασία [41] χρησιμοποιούνται κουνέλια για τη μελέτη της αιμοδυναμικής απόκρισης του εγκεφάλου μετά από καρδιακό επεισόδιο και ανάνηψη. Η μελέτη αυτή στοχεύει στην εξαγωγή πληροφοριών έτσι ώστε να είναι δυνατή η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των τέτοιων επεισοδίων σε ανθρώπους, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά από εγχείρηση. Η εργασία [27] χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τη fUS για την απεικόνιση του εγκεφάλου νυφίτσας και απέδειξε την ικανότητά της όσον αφορά την ανάδειξη δικτύων αισθητήρων σε πολλαπλές κλίμακες, τόσο εντός όσο και μεταξύ των εγκεφαλικών δομών. Τέλος η εργασία [29] επέκτεινε την πειραματική έρευνα σε μακάκους (*macaca sylvanus*) μελετώντας την εγκεφαλική αιμοδυναμική τους απόκριση κατά τη διάρκεια εκτέλεσης γνωστικών έργων. Η εργασία αυτή έδειξε την ύπαρξη έντονης συσχέτισης μεταξύ της απόκρισης του σήματος CBV και της κατάστασης του μακάκου (εκτέλεση ή μη εργασίας) και μελετήθηκαν διάφορες παράμετροί του.

### 3.2.3 Συνδυαστική εφαρμογή με άλλες μεθόδους

Μια από τις βασικές διαστάσεις της λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου με υπερήχους είναι η συμβατότητα της μεθόδου με άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους ιατρικής απεικόνισης. Σε πολλές περιπτώσεις είναι δυνατή η εκτέλεση πειραμάτων με παράλληλη μελέτη τόσο της αιμοδυναμικής απόκρισης με τη μέτρηση του CBV, όσο και της νευρικής απόκρισης του εγκεφάλου, με στόχο την εξαγωγή όσο το δυνατόν πιο πολύπλευρων και ακριβών συμπερασμάτων αλλά και για την πληρέστερη αξιολόγηση της μεθόδου fUS και της ικανότητάς της να μας δώσει αξιόπιστη πληροφορία σχετικά με την εγκεφαλική απόκριση.

Η εργασία των Sieux et al. (2015, [9]) συνδύασε την καταγραφή της εγκεφαλικής αιμοδυναμικής απόκρισης υψηλής χωροχρονικής ευκρίνειας με ταυτόχρονη καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας μέσω EEG σε συνθήκες εκτέλεσης ορισμένης δραστηριότητας ή κατά τη διάρκεια επιληπτικών επεισοδίων σε αρουραίους. Σε παρόμοια κατεύθυνση κινείται και η εργασία των Bergel et al. (2020, [42]). Η μέθοδος fUS συνδυάζεται επίσης με τις PET και CT απεικονιστικές τεχνικές [43]. Στην εργασία αυτή εισάγεται μια συνδυαστική ανατομική, λειτουργική και μοριακή απεικονιστική μέθοδος για την πολύπλευρη μελέτη του αγγειακού συστήματος, του μεταβολισμού και της καρδιακής λειτουργίας τρωκτικών. Η διφωτονική μικροσκοπία ([44], [34]) έχει χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά με το λειτουργικό υπέρηχο για τη μελέτη της ελεγχόμενης μεταβολής του CBV με τη χρήση φωτός και για την μελέτη της σχέσης της τοπικής με την μεσοσκοπική νευρωνική απόκριση του εγκεφάλου αρουραίων. Τέλος αξίζει να αναφερθούν η οπτογεννητική ([44], [31]) και η ηλεκτρική [45] διέγερση οι οποίες συνδυάζονται με τη μέθοδο fUS στη βιβλιογραφία. Στη δεύτερη περίπτωση, οι δύο μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της απόκρισης του εγκεφάλου σε βαθιά διέγερση η οποία χρησιμοποιείται αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση κινητικών διαταραχών (Parkinson, δυστονία) αλλά και ψυχιατρικών παθήσεων (Obsessive Compulsive Disorder (OCD)).

### 3.2.4 Χωροχρονική ανάλυση

Ο συνδυασμός υψηλής χωρικής και χρονικής ευκρίνειας που χαρακτηρίζει τη μέθοδο fUS την καθιστά κατάλληλη για την παρακολούθηση και καταγραφή ταχέων μεταβατικών φαινομένων, τα οποία είναι δύσκολο να μελετηθούν με τις προϋπάρχουσες μεθόδους απεικόνισης.

Η εργασία των Dizeux et al. (2019, [29]), έδειξε την ικανότητα της fUS να μετρήσει με ακρίβεια την κατευθυντική διάδοση εγκεφαλικών αιμοδυναμικών σημάτων κατά την εκτέλεση γνωστικών λειτουργιών και μάλιστα, χωρίς να απαιτείται η λήψη περισσότερων της μίας μετρήσεων. Στην εργασία των Norman et al. (2021, [46]) αξιοποιείται η υψηλή χωροχρονική ανάλυση που παρέχει η μέθοδος fUS καθώς και η ιδιότητα της μη επεμβατικότητας που παρέχει στην πειραματική διάταξη, με σκοπό τη λήψη και ανάλυση εγκεφαλικών σημάτων πρόθεσης (και κατά συνέπεια, πρόβλεψης) κίνησης, στα οποία βασίζονται διατάξεις διαπαφής εγκεφάλου-μηχανής. Επιπλέον σε διάφορες εργασίες έχει μελετηθεί το εξαιρετικά δυναμικό μεταβατικό φαινόμενο της επιληπτικής κρίσης ([2], [9], [47]).

### 3.2.5 Λειτουργική διασύνδεση

Η μελέτη της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου βασίζεται στη μελέτη της κατάστασης ηρεμίας του συστήματος, της κατάστασης δηλαδή κατά την οποία τροφοδοτείται με τα ελάχιστα δυνατά ερεθίσματα. Κατά την περίοδο αυτή, η μελέτη των λειτουργικών μοτίβων διασύνδεσης του νευρικού συστήματος μπορεί να δώσει ουσιαστική πληροφορία σχετικά με την *ab initio* κατάσταση του εγκεφάλου και τα βάρη των λειτουργικών διασυνδέσεων μεταξύ των διαφόρων ανατομικών και λειτουργικών περιοχών του. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε αυτή την κατεύθυνση παρουσιάζει η απόκλιση του συστήματος σε κατάσταση ηρεμίας από το φυσιολογικό, γεγονός που συνδέεται με παθολογικές καταστάσεις όπως το Αλτςχάιμερ, ο αυτισμός, το Parkinson κ.α.

Μια πρώτη μελέτη της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε από τους Osmanski et al. (2014, [8]). Στην εργασία αυτή υπολογίστηκαν πίνακες διασύνδεσης μέσω της συνέλιξης του μεγέθους CBV διαφόρων περιοχών ενδιαφέροντος. Η ανάλυσή τους με *seed-based* τεχνική και Singular Value Decomposition (SVD) έδειξε την ύπαρξη επικαλυπτόμενων, εγγενών μοτίβων λειτουργικής διασύνδεσης υψηλής ευκρίνειας. Η πρόσφατη εργασία των Ferrier et al. (2020, [28]), μελετάει την ύπαρξη ενός προκαθορισμένου λειτουργικού δικτύου στον εγκέφαλο ποντικών, το οποίο μεταβάλλεται με καθορισμένο τρόπο κατά τη διάρκεια εκτέλεσης ορισμένων έργων αλλά και στις περιπτώσεις που το άτομο πάσχει από κάποια νευροεκφυλιστική ασθένεια.

Εκτός από τη μελέτη των ιδιοτήτων των δικτύων διασύνδεσης στον εγκέφαλο, η έρευνα πάνω στη λειτουργική διασύνδεση με τη χρήση του λειτουργικού υπερήχου έχει εφαρμογές και στη φαρμακευτική. Στις εργασίες ([25], [48], [49]) μελετάται η επιρροή διαφόρων φαρμάκων στη λειτουργική διασύνδεση των δικτύων του εγκεφάλου τρωκτικών.

### 3.3 Κλινικές μελέτες

Μια από τις πιο χαρακτηριστικές εφαρμογές της μεθοδολογίας fUS είναι η χρήση της στη μελέτη του εγκεφάλου νεογνών. Λόγω της κατασκευής του κρανίου των νεογνών, η μέθοδος αυτή ενδείκνυται για την απεικόνιση του εγκεφάλου καθώς μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί με μη επεμβατικό τρόπο. Στην εργασία των Demené et al. (2014, [50]), ο λειτουργικός υπέρηχος χρησιμοποιείται για τη χαρτογράφηση του εγκεφάλου νεογνών σε κατάσταση εγρήγορης. Παρόμοια έρευνα πραγματοποιήθηκε και στην εργασία Demené et al. (2017, [11]) στην οποία κατέστη δυνατή η εκτίμηση των μεταβολών του μεγέθους CBV σε αγγεία μικρού μεγέθους και κατά συνέπεια, η απεικόνιση της δισδιάστατης χωροχρονικής αιμοδυναμικής απόκρισης κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων, συνδυαστικά με μετρήσεις EEG. Η εργασία αυτή παρουσιάζει επιπλέον μια κατηγοριοποίηση των καταστάσεων ύπνου σε ανθρώπινα νεογνά. Η πρόσφατη εργασία των Baranger et al. (2021, [51]) παρουσιάζει την πρώτη μελέτη της λειτουργικής διασύνδεσης σε κατάσταση ηρεμίας σε πρόωρα νεογνά, με τη χρήση λειτουργικού υπερήχου. Στη συγκεκριμένη εργασία διερευνήθηκε η λειτουργική διασύνδεση των κέντρων του εγκεφάλου πολύ πρόωρων νεογνών και συγκρίθηκε με την οργάνωση των διασυνδέσεων στον εγκέφαλο πλήρως ανεπτυγμένων νεογνών, των οποίων η θαλαμοφλοιώδης διασύνδεση εμφανίζεται πολύ πιο έντονη σε σχέση με αυτή των πρόωρων. Στην εργασία αυτή ερευνώνται επίσης μοτίβα εγκεφαλικής διασύνδεσης σε περίπτωση επιληπτικής πάθησης σε σχέση με τη φυσιολογική κατάσταση του εγκεφάλου. Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την περαιτέρω μελέτη της ανάπτυξης του εγκεφάλου νεογνών και της παρακολούθησης παθολογικών καταστάσεων κατά τη γένεσή τους, με απλό και μη επεμβατικό τρόπο.

Ο λειτουργικός υπέρηχος, λόγω της φορητότητας και της υψηλής χωροχρονικής ανάλυσης των μετρήσεων που παρέχει, έχει χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις απεικόνισης του ανθρώπινου εγκεφάλου κατά τη διάρκεια εγχείρησης. Στην εργασία των Imbault et al. (2017, [52]), η fUS χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των μεταβολών του CBV με υψηλή ακρίβεια (250mm, 1ms) και μπορεί να διακρίνει διαφορετικές λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής απόκρισης σε εκτέλεση έργου, τόσο με τη χρήση αναισθησίας όσο και χωρίς αυτή. Στην εργασία των Soloukey et al. (2020, [53]), η fUS εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια μιας τυπικής εγχείρησης εγκεφάλου με σκοπό να προσδιοριστούν οι δυνατότητες χρήσης της στη λειτουργική και αγγειακή χαρτογράφηση του εγκεφάλου με απώτερο στόχο την κατά το δυνατόν ασφαλέστερη εξαγωγή καρκινικού όγκου.

### 3.4 Ανάλυση των δεδομένων Λειτουργικού Υπερήχου

#### 3.4.1 Εισαγωγή

Η τεχνολογία του λειτουργικού απεικονιστικού υπερήχου προτάθηκε πριν από μια δεκαετία με την εργασία των Macé et al. (2011, [2]) και έκτοτε έχει σταθερά αυξανόμενη

επιρροή στην επιστημονική έρευνα. Εντούτοις, η βιβλιογραφία σχετικά με τις μεθόδους εφαρμογής και ανάλυσης της είναι περιορισμένη και για το λόγο αυτό, η έρευνα σε αυτό το στάδιο γίνεται βασιζόμενη σε μεγάλο βαθμό στο ερευνητικό αισθητήριο των επιστημόνων και δανειζόμενη στοιχεία και μεθόδους ανάλυσης από την πιο δημοφιλή τεχνική λειτουργικής απεικόνισης, την fMRI. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στις βασικές μεθόδους ανάλυσης των δεδομένων fMRI και σε αυτές που έχουν ήδη εφαρμοστεί και σε δεδομένα fUS. Το Σχήμα 3.1 δείχνει τις βασικές μεθόδους ανάλυσης δεδομένων fMRI. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παρουσιαζόμενες μέθοδοι ανάλυσης στο Σχήμα 3.1, αποτελούν υποσύνολο της γενικότερης κατηγορίας μεθόδων ανάλυσης που βασίζονται στο ερευνητικό πεδίο της θεωρίας γράφων.

Η υπολογιστική προσέγγιση των δεδομένων fMRI βασίζεται κατά κύριο λόγο σε ιδέες και τεχνικές της επιστήμης υπολογιστών και της μηχανικής. Η τεχνολογική πρόοδος στους τομείς αυτούς δίνει περιθώρια για μεγαλύτερη κλιμακωσιμότητα και αποτελεσματικότητα των τεχνικών ανάλυσης με ποσοτική και ποιοτική βελτίωση της έρευνας.

### 3.4.2 Ανάλυση δεδομένων fMRI

Στην ενότητα αυτή θα παρουσιαστούν οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι ανάλυσης των δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου που λαμβάνονται με την τεχνική fMRI. Η παρουσίαση των μεθόδων θα γίνει σε δύο άξονες. Από τη μία παρουσιάζονται μέθοδοι που αναλύουν το σήμα κάθε ογκοστοιχείου της εικόνας ενεργοποίησης ξεχωριστά (univariate) σε αντιδιαστολή με μεθόδους που εξετάζουν ολόκληρο το σύνολο δεδομένων ενεργοποίησης του εγκεφάλου ταυτόχρονα (multivariate). Από την άλλη εξετάζονται μέθοδοι με διαφορετική θεώρηση του συστήματος του εγκεφάλου: λειτουργικής διασύνδεσης και αιτίου-αποτελέσματος.

#### Univariate vs Multivariate analysis

Αμέσως μετά τα πρώτα βήματα προεπεξεργασίας των δεδομένων, απαιτείται μια στατιστική ανάλυση προκειμένου να προσδιοριστούν τα ογκοστοιχεία της εικόνας τα οποία ενεργοποιήθηκαν με τη διέγερση (στην περίπτωση task-based fMRI) ή στον ορισμένο χρόνο παρατήρησης για το resting-state fMRI. Η διαδικασία αυτή μπορεί να αποτελείται από μια απλή ανάλυση συνέλιξης ή από μια πιο σύνθετη μοντελοποίηση της αναμενόμενης αιμοδυναμικής απόκρισης. Το αποτέλεσμα είναι ένας στατιστικός χάρτης ενεργοποίησης των περιοχών του εγκεφάλου.

Συνηθέστερα επιλέγεται η ανάλυση της χρονοσειράς κάθε ογκοστοιχείου ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα (univariate analysis). Προς αυτή την κατεύθυνση εφαρμόζονται οι τεχνικές t-tests, General Linear Model (GLM) και η ανάλυση μέσω συνελίξεων. Εντούτοις, οι univariate μέθοδοι απαιτούν την ύπαρξη κάποιου προκαθορισμένου μοντέλου για την ανάλυση των δεδομένων, κάτι το οποίο δεν είναι πάντα εφικτό ή επιθυμητό στην ανάλυση του εγκεφάλου. Οι multivariate μέθοδοι επεξεργάζονται όλο το σύνολο δεδομένων ταυτόχρονα, χρησιμοποιώντας σε πολύ μεγάλο βαθμό την πληροφορία των χωρικών συσχετίσεων στα δεδομένα. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες model-free μέθοδοι ανάλυσης είναι και multivariate [54]. Το GLM ορίζει ένα μοντέλο ή μοτίβο που αναμένεται

να παρατηρηθεί στα δεδομένα και το ταιριάζει με το σύνολο των δεδομένων. Η παραδοσιακή ανάλυση με GLM δεν παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην παρακολούθηση των μεταβολών των σημάτων fMRI οι οποίες οφείλονται σε εκτέλεση έργου, σε σχέση με τις μεθόδους που βασίζονται στα δεδομένα. Η χωρική ICA παρουσιάζει πλεονέκτημα σε αυτή την περίπτωση [55].

Η ICA παρουσιάζει το ουσιαστικό προτέρημα του ότι καθιστά δυνατή την ανίχνευση μη αναμενόμενων αποκρίσεων στις διεγέρσεις, ακόμη και σε περιπτώσεις στιγμιαίων, τυχαίων και μεταβατικών αποκρίσεων. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αποτελεσματική αποθρομβοποίηση του σήματος fMRI από τις πηγές τυχαίου και οργανικού θορύβου με αποτέλεσμα τον ακριβέστερο προσδιορισμό των θεμελιωδών πηγών του σήματος. Η συγκεκριμένη μέθοδος προτιμάται σε σχέση με την Principal Component Analysis (PCA) για την ανάλυση fMRI δεδομένων καθώς η δεύτερη απαιτεί ορθογωνιότητα των χρονοσειρών, αποκλείοντας σήματα μερικώς συσχετισμένα στο χρόνο. Η λειτουργική δομή των βιολογικών συστημάτων ταιριάζει περισσότερο με την παραδοχή της ICA για χωρική ανεξαρτησία των πηγών [56].

Αντίθετα προς τις univariate μεθόδους ανάλυσης οι οποίες βασίζονται στην παρακολούθηση της εξέλιξης κάθε ογκοστοιχείου χωριστά από τα υπόλοιπα, η Multivariate Pattern Analysis (MVPA) αναλύει διαφορετικά λειτουργικά χωρικά μοτίβα. Συνηθέστερα στην εφαρμογή της MVPA χρησιμοποιούνται ταξινομητές από το χώρο της μηχανικής μάθησης για τον προσδιορισμό των ορίων των ζητούμενων περιοχών και μπορούν να εφαρμοστούν τόσο στο σύνολο του εγκεφάλου όσο και σε χωρικά κινούμενα παράθυρα ή περιοχές ενδιαφέροντος.

Η ανάλυση Full Correlation Matrix Analysis (FCMA) καθιστά δυνατή την ανίχνευση μοτίβων συνδιακύμανσης στο σύνολο των ογκοστοιχείων που αποτελούν το σύνολο δεδομένων. Χρησιμοποιεί αλγόριθμους και τεχνικές με στόχο τον υπολογισμό της συνέλιξης των αποκρίσεων όλων των πιθανών ζευγαριών ογκοστοιχείων, σε πολλαπλά χρονικά παράθυρα. Οι συνέλιξεις αυτές χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση ενός ταξινομητή με στόχο την ανίχνευση των εύρωστων μοτίβων ενεργοποίησης. Είναι προφανές ότι η τεχνική αυτή απαιτεί μεγάλη υπολογιστική ισχύ για την εφαρμογή της και παράγει ένα πολύ μεγάλο και δύσκολα ερμηνεύσιμο σύνολο δεδομένων.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η θεώρηση της ύπαρξης γνωσιακής πληροφορίας σε πιο υψηλό επίπεδο από αυτό των ογκοστοιχείων, σε δίκτυα μεγαλύτερης τάξης στο σύνολο των fMRI δεδομένων. Προς αυτή την κατεύθυνση ανάλυσης χρησιμοποιούνται τεχνικές και αλγόριθμοι της θεωρίας γραφημάτων, οι οποίες όμως έχουν μεγάλο υπολογιστικό κόστος και δεν μπορούν να εφαρμοστούν μέχρι στιγμής στο σύνολο των δεδομένων του εγκεφάλου.

### Μοντέλα συνδεσιμότητας με τη χρήση fMRI

Οι υπολογιστικές μέθοδοι ανάλυσης της διασύνδεσης του εγκεφάλου αφορούν δύο θεωρήσεις του ίδιου προβλήματος: λειτουργική διασύνδεση (functional connectivity) και διασύνδεση αιτίου-αποτελέσματος (effective connectivity). Η λειτουργική διασύνδεση αφορά τη στατιστική εξάρτηση ή τη χρονική σχέση μεταξύ χωρικά ανεξάρτητων νευροφυσιολογι-



κών γεγονότων ενώ η διασύνδεση αιτίου-αποτελέσματος ασχολείται με την κατευθυντική επιρροή που ασκούν οι διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, η μια στην άλλη [57].

**Λειτουργική διασύνδεση** Η έννοια της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου αναφέρεται στην εκτίμηση των συνελίξεων των χρονοσειρών του σήματος BOLD (που αποτελεί το σήμα αναφοράς της fMRI) μεταξύ διαφορετικών χωρικών περιοχών του εγκεφάλου. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη βιβλιογραφία για την ανάδειξη της λειτουργικής διασύνδεσης διαχωρίζονται σε εκείνες που βασίζονται σε κάποιο μοντέλο (model based) και σε εκείνες που λειτουργούν με βάση τα δεδομένα, χωρίς κάποια παραδοχή (model free).

**Λειτουργική διασύνδεση βασιζόμενη σε μοντέλο:** Η συγκεκριμένη κατηγορία μεθόδων διακρίνουν τα δίκτυα διασύνδεσης του εγκεφάλου επιλέγοντας κάποιες περιοχές αναφοράς και ελέγχουν την ύπαρξη γραμμικής σχέσης μεταξύ τους και με τις υπόλοιπες περιοχές του εγκεφάλου βάσει κάποιου κριτηρίου [58]. Τα βασικά μειονεκτήματα των model-based μεθόδων είναι η απαίτηση για προϋπάρχουσα πληροφορία σχετικά με το δίκτυο, η εξάρτηση των αποτελεσμάτων από την επιλογή των περιοχών αναφοράς, καθώς και η αδυναμία να διακρίνουν τις μη γραμμικές σχέσεις αλληλεπίδρασης μεταξύ περιοχών [59]. Σε αυτή την κατηγορία μεθόδων, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές ανάλυσης είναι η ανάλυση συσχέτισης και συνοχής μεταξύ των διαφόρων περιοχών. Στην πρώτη περίπτωση υπολογίζεται η συσχέτιση των σημάτων BOLD μεταξύ δύο περιοχών του εγκεφάλου με μικρό υπολογιστικό κόστος λόγω της μικρής διάρκειας της συνάρτησης αιμοδυναμικής απόκρισης ([60], [61]). Η δεύτερη κατηγορία model-based μεθόδων είναι η Statistical Parametric Mapping (SPM) η οποία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση χωρικών χαρακτηριστικών και μοτίβων με τη χρήση ενός συνδυασμού του GLM και τυχαίου πεδίου Gauss (Gauss Random Field (GRF)) [62].

**Λειτουργική διασύνδεση μη βασιζόμενη σε μοντέλο:** Σε αυτή την περίπτωση δεν πραγματοποιείται κάποια προεπιλογή αρχικών περιοχών ενδιαφέροντος. Στην κατηγορία αυτή, η βασιζόμενη στην αποσύνθεση ανάλυση (decomposition-based analysis), έχει δύο βασικές αντιπροσωπευτικές τεχνικές: την PCA και την ICA. Η PCA δύναται να εκφράσει τα δεδομένα που παράγει η fMRI μέσω ενός γραμμικού συνδυασμού ορθογώνιων συνιστωσών οι οποίες έχουν τη μεγαλύτερη επίδραση στη μεταβλητότητα των δεδομένων απ' ό,τι οποιαδήποτε άλλη συνιστώσα τους. Κάθε μία από αυτές τις συνιστώσες περιλαμβάνει ένα μοτίβο χρονικής μεταβολής (principal component) το οποίο πολλαπλασιάζεται με ένα μοτίβο χωρικής μεταβλητότητας (eigen map). Το μοτίβο χωρικής μεταβλητότητας απεικονίζει την συνδεσιμότητα του εγκεφάλου. Ένα μειονέκτημα της PCA, παρά την ικανότητά της στην εξερεύνηση της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, είναι η ευαισθησία που παρουσιάζει στο θόρυβο των μετρήσεων καθώς και η ασάφεια στην επιλογή του βέλτιστου αριθμού συνιστωσών ανάλυσης. Η PCA χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο σαν κομμάτι της προεπεξεργασίας των δεδομένων fMRI με τη μείωση της διάστασής τους [58]. Η δεύτερη διαδοσμένη decomposition-based μέθοδος ανάλυσης είναι η ICA. Η μέθοδος αυτή είναι παρόμοια με την PCA, με τη διαφορά ότι οι συνιστώσες της πρέπει

να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο ανεξάρτητες ([63], [13]). Όπως και στην περίπτωση της PCA, ο προσδιορισμός του κατάλληλου αριθμού συνιστωσών ανά περίπτωση είναι ένα ανοιχτό πρόβλημα. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι η ICA δεν μπορεί να διαχωρίσει τα σήματα που παρουσιάζουν ερευνητικό ενδιαφέρον από τα μη ενδιαφέροντα σήματα με αποτέλεσμα να καταλήγει συχνά σε φαινόμενα overfitting λανθασμένης εκτίμησης της στατιστικής σημασίας των αποτελεσμάτων της ανάλυσης. Στο πρόβλημα αυτό αναφέρεται η εργασία των Beckmann and Smith (2004, [64]), προτείνοντας μια στατιστική προσέγγιση της ICA που να επιτρέπει τη χρήση μη τετραγωνικών πινάκων μίξης όταν παρουσιάζεται γκαουσιανός θόρυβος στα δεδομένα εισόδου.

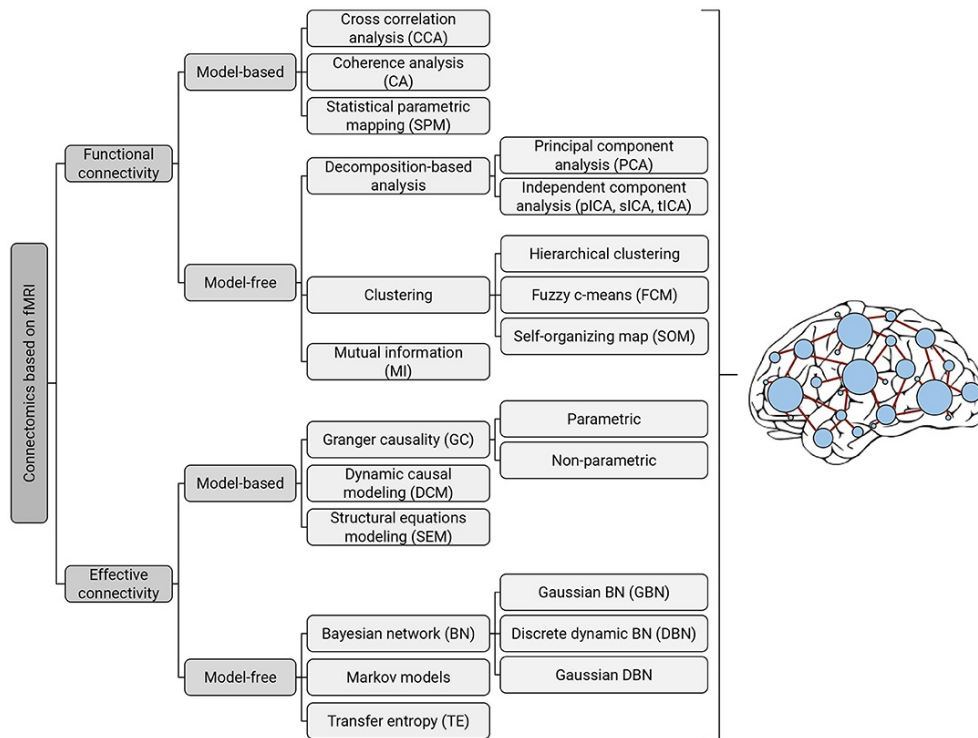
Οι μέθοδοι clustering στοχεύουν στην ομαδοποίηση των ογκοστοιχείων σε συστάδες, βάσει της ομοιότητας που παρουσιάζει η χρονική εξέλιξη του σήματος BOLD καθενός από αυτά [65]. Προς την κατεύθυνση αυτή, σε δεδομένα fMRI χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι όπως η ιεραρχική ομαδοποίηση (hierarchical clustering), fuzzy clustering, ο αλγόριθμος k-means, αυτοοργανούμενοι χάρτες, αλγόριθμοι με βάση τη θεωρία γράφων κ.α. ([66], [67], [68], [69], [70], [71], [72]). Τα δύο πρώτα παραδείγματα ειδικά, χρησιμοποιούνται στο μεγαλύτερο όγκο της βιβλιογραφίας.

Τέλος, στην κατηγορία των model-free μεθόδων ανάλυσης πρέπει να αναφερθούμε και στην έννοια της αμοιβαίας πληροφορίας (mutual information) η οποία χρησιμοποιείται για να εκφραστεί η ποσότητα της κοινής πληροφορίας μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών ([73], [74]). Η έννοια αυτή χρησιμοποιείται για την ανεύρεση γραμμικών και μη γραμμικών μοτίβων διασύνδεσης μεταξύ μεταβλητών, καθώς δεν απαιτεί κάποια εκ των προτέρων πληροφορία σχετικά με τη φύση της διασύνδεσής τους.

**Διασύνδεση αιτίου-αποτελέσματος** Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με την έννοια της λειτουργικής διασύνδεσης και για το λόγο αυτό θα αναφερθούμε επιγραμματικά στην έννοια του effective connectivity (διασύνδεση αιτίου-αποτελέσματος).

Όπως και στην περίπτωση των μεθόδων λειτουργικής διασύνδεσης, οι μέθοδοι διασύνδεσης αιτίου-αποτελέσματος διακρίνονται σε model-based και model-free μεθόδους. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η αιτιότητα Granger, η μέθοδος Scanning Electron Microscope (SEM), η μέθοδος Dynamic Causal Modeling (DCM) και η μέθοδος Psychophysiological Interactions (PPI). Η μέθοδος PPI αφορά την ανίχνευση μεταβολών στο σήμα fMRI, οι οποίες συνδέονται με ενεργοποίηση συγκεκριμένης περιοχής ενδιαφέροντος [75]. Από την άλλη, η μέθοδος SEM είναι μια πολυπαραμετρική τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανάδειξη δομικών συσχετίσεων μεταξύ λανθάνουσών μεταβλητών που παράγονται από τις κύριες μεταβλητές των παρατηρήσεων [76]. Η μέθοδος DCM όπως και η Granger Causality Mapping (GCM) έχουν χρησιμοποιηθεί σε δεδομένα fMRI, στην αποτελεσματική ανίχνευση σχέσεων δυναμικής διασύνδεσης μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου ([77], [78]). Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει μεθόδους όπως τα bayesian δίκτυα, τα μοντέλα Markov και η μεταφερόμενη εντροπία (transfer entropy).

Στο Σχήμα 3.1 παρουσιάζονται αναλυτικά οι μέθοδοι ανάλυσης των δεδομένων fMRI. Στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζονται ενδεικτικά κάποιες από τις σημαντικότερες εφαρμογές του λειτουργικού υπερήχου στη μελέτη του εγκεφάλου, καθώς και τεχνικά χαρακτηριστικά για την κάθε μία που αφορούν τη δομή της εκάστοτε πειραματικής διάταξης και τα



Σχήμα 3.1: Αναλυτικό διάγραμμα των χρησιμοποιούμενων μεθόδων εξόρυξης μοτίβων λειτουργικής διασύνδεσης και διασύνδεσης αιτίου-αποτελέσματος, για τα δεδομένα fMRI [59].

χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων υπερήχων.

Δημοσίευση	Οργανισμός	Διάσταση	Πεδίο	Προετοιμασία κρυστού	Συχνότητα υπερήχου	Χωρική ανάλυση
Macé et al. (2011)	Αρουραίος	2D	Ερέθισμα μυστακίου και Επιληψία	Κρυστοτομή	14,4MHz	100µm
Demené et al. (2014)	Άνθρωπος	2D	Χωρίς ερέθισμα	Χωρίς επέμβαση	14,4MHz	100µm
Urban et al. (2014)	Αρουραίος	2D	<b>Ηλεκτρικό ερέθισμα του μπροστινού πέλατος</b>	Λέπτυνση κρυστακού παραθύρου	15MHz	100µm
Ostianski et al. (2014)	Αρουραίος	2D	<b>Ηλεκτρικά ερέθισμα σχιστικού νεύρου και χωρίς ερέθισμα</b>	Λέπτυνση κρυστακού παραθύρου	15MHz	100µm
Ostianski et al. (2014)	Αρουραίος	2D	Οσμήτριο ερέθισμα	Κρυστοτομή	20MHz	100µm
Sieu et al. (2015)	Αρουραίος	3D	Επιληψία και συμπεριφορικό έργο	Κρυστοτομή και ΡΜΠz	15MHz	100µm
Demené et al. (2016)	Αρουραίος	3D-4D	Χωρίς ερέθισμα	Κρυστοτομή	15MHz	100µm
Errico et al. (2016)	Αρουραίος	2D	Ερέθισμα σχιστικού νεύρου	<b>Λέπτυνση κρυστακού παραθύρου/ Χωρίς επέμβαση και Συντελεστές αντίθεσης</b>	20,3MHz	100µm
Gesnik et al. (2017)	Αρουραίος	3D	Οπτικό ερέθισμα	Κρυστοτομή	15MHz	110µm
Imbault et al. (2017)	Άνθρωπος	2D	Ερέθισμα ενεργειακού φλοιού	<b>Κρυστοτομή συμπεριλαμβανομένης της σκληρής μήνιγγας</b>	6MHz	250µm
Tiran et al. (2017)	<b>Ποντίκι Αρουραίος</b>	3D	Χωρίς ερέθισμα	Χωρίς επέμβαση	15MHz	100µm
Demené et al. (2017)	Άνθρωπος	2D	Επιληψία	Χωρίς επέμβαση	6MHz	200µm
Rungta et al. (2017)	Ποντίκι	2D	<b>Ηλεκτρικό ερέθισμα σχιστικού νεύρου και χωρίς ερέθισμα</b>	Κρυστοτομή	15MHz	100µm
Macé et al. (2018)	Ποντίκι	3D	Οπτικό ερέθισμα	Κρυστοτομή	15MHz	100µm
Bhambard et al. (2018)	Νυφίτσα	3D	<b>Ερέθισμα μεταπιασίου και ακουστικού φλοιού</b>	Κρυστοτομή	15MHz	100-300µm
Demené et al. (2018)	Κουνέλι	2D	Χωρίς ερέθισμα	Κρυστοτομή	6,4MHz	~ 250µm
Rau et al. (2018)	Περσιέφι	3D	Οπτικό και ακουστικό ερέθισμα	Λέπτυνση κρυστακού παραθύρου	16MHz	100µm
Bergel et al. (2018)	Αρουραίος	2D-3D	Χωρίς ερέθισμα	Κρυστοτομή	3008Hz	100 – 400µm
Dizeux et al. (2019)	Μέλιος	2D	Συνήθετο γνωστακό έργο	Κρυστοτομή	15MHz	100µm
Boïdo et al. (2019)	Ποντίκι	2D	Οσμήτριο ερέθισμα	Κρυστοτομή	15MHz	110µm
Rabuit et al. (2019)	Αρουραίος	3D-4D	<b>Οπτικό ερέθισμα, Ερέθισμα μυστακίου, Επιληψία</b>	Κρυστοτομή	8MHz	~ 250µm
Blaise et al. (2020)	Μέλιος	2D	Οπτικό ερέθισμα	Κρυστοτομή	15MHz	100 – 400µm
Tang et al. (2020)	Ποντίκι	2D	Ερέθισμα μυστακίου	Κρυστοτομή	18,5MHz	100µm
Aufrey et al. (2020)	Ποντίκι	2D	Ερέθισμα μυστακίου	Κρυστοτομή	15MHz	100µm
Bergel et al. (2020)	Αρουραίος	2D	Κινητικό έργο	<b>Aixplorer; SuperSonic Imagine, Verasonics</b>	15MHz	100 – 400µm
Brunner et al. (2020)	Ποντίκι	3D	<b>Ερέθισμα μυστακίου και αισθητήριο/κινητικό έργο</b>	Κρυστοτομή	15MHz	175 – 280µm
Norman et al. (2020)	Μέλιος	4D	Οπτικό ερέθισμα και μηχανικό έργο	Vantage 128; Verasonics	15,6MHz	100 – 400µm
Nayak et al. (2021)	Αρουραίος	2D	Ηλεκτρικό ερέθισμα	Verasonics Vantage 256 καναλιών	15,6MHz	-

Πίνακας 3.1: Παρουσίαση εργασιών με θέμα την εφαρμογή του λειτουργικού υπερήχου στη μελέτη του εγκέφαλου. Αναφέρονται τα τεχνικά χαρακτηριστικά κάθε έρευνας.

# Κεφάλαιο 4

## Συλλογή και Επεξεργασία Δεδομένων

### 4.1 Εισαγωγή

Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με την επεξεργασία δεδομένων λειτουργικού υπερήχου βασισμένου σε εκτέλεση ορισμένου έργου (task-based fUS) με στόχο να αντλήσουμε όσο το δυνατόν περισσότερα συμπεράσματα σχετικά με τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου, με συστηματικό τρόπο. Τα πειράματα λειτουργικού υπερήχου πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια, στο ινστιτούτο Erasmus Medical Center, Rotterdam. Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφεί η πειραματική διάταξη λήψης των μετρήσεων fUS, οι τιμές των πειραματικών παραμέτρων και η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την ανάλυση των παραγόμενων δεδομένων. Περιγράφονται επίσης οι τιμές παραμέτρων και οι κατά περίπτωση παραδοχές της μεθόδου ICA που χρησιμοποιείται στην ανάλυση.

### 4.2 Διαδικασία και Πρότυπο Λήψης Δεδομένων fUS

Στην ενότητα αυτή θα περιγράψουμε τις παραμέτρους της διάταξης λήψης των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, τις βασικές παραμέτρους του πειράματος ενεργοποίησης της οπτικής οδού του ποντικίου που χρησιμοποιήθηκε ως πειραματόζωο, καθώς και το μοντέλο ενεργοποίησης της οπτικής οδού στο οποίο βασίζεται η σύνδεση μεταξύ της ενεργοποίησης του αμφιβληστροειδούς και του εγκεφάλου του ζώου.

### 4.2.1 Παράμετροι και Πειραματική διάταξη λήψης δεδομένων

Η καταγραφή των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της συσκευής υπερήχων VANTAGE 64-LE η οποία δίνει τη δυνατότητα λήψης εικόνων υπερήχου με πολύ μεγάλη συχνότητα (ultrafast imaging). Οι εικόνες λήψης ανιχνεύθηκαν με τη χρήση μιας γραμμικής συστοιχίας ανιχνευτών στα  $30\text{ MHz}$ , σε διάφορες γωνίες λήψης. Η συστοιχία αυτή τοποθετήθηκε πάνω από το κρανιακό παράθυρο των ποντικών και σε επαφή με μια πλαστική μεμβράνη καλυμμένη με γέλη, με στόχο την κατά το δυνατόν αδιάκοπη σύζευξη του σήματος με την πηγή και τον ανιχνευτή. Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων, χρησιμοποιήθηκαν υπέρηχοι με συχνότητα παλμού στα  $8\text{ kHz}$  και γωνία πρόσπτωσης από  $-5$  έως  $5$  μοίρες, συνολικά 14 παλμοί ανά κύκλο. Η ηχώ κάθε τέτοιου κεκλιμένου κύματος καταγράφεται από τον ανιχνευτή και όλες μαζί οι 14 εικόνες αθροίζονται κατάλληλα για να παραχθεί μια σύνθετη εικόνα υψηλής ανάλυσης. Από αυτές τις σύνθετες εικόνες σχηματίζονται οι εικόνες Power Doppler με ομαδοποίηση ανά 120 και τελική χρονική ανάλυση  $PRF/14/120 = 8000/14/120 = 571.43/120 = 4.7619\text{ Hz}$ .

### 4.2.2 Πειραματική προσέγγιση

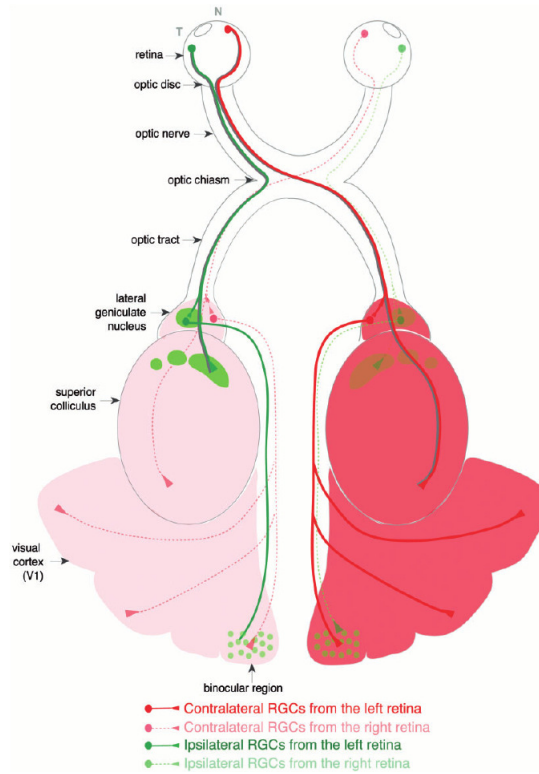
#### Πρότυπο οπτικής διέγερσης

Το σύνολο δεδομένων λειτουργικού υπερήχου που χρησιμοποιείται στην παρούσα διπλωματική αποκτήθηκε μέσα από πειράματα οπτικής διέγερσης του εγκεφάλου ποντικών, μέσω της προβολής εικόνων εναλλάξ ή ταυτόχρονα, σε οθόνες που βρίσκονταν στο δεξί και αριστερό οπτικό πεδίο του ζώου. Σε όλα τα πειράματα χρησιμοποιήθηκε το ίδιο ποντίκι για την τελική απόκτηση 5 συνόλων 2D δεδομένων από κάθε πείραμα. Κάθε ένα από τα σύνολα αυτά αποτελείται από 1143 εικόνες και αντιπροσωπεύει χρονικό διάστημα  $240\text{ sec}$ . Το μοτίβο οπτικής διέγερσης αποτελείται από μια αλληλουχία μαύρων και γκρι εικόνων που αντιπροσωπεύουν περιόδους "off" και "on" αντίστοιχα.

#### Πρότυπο ενεργοποίησης οπτικής οδού

Στη βιβλιογραφία, όσον αφορά τη λειτουργική μελέτη του εγκεφάλου, χρησιμοποιούνται συχνά οι πειραματικές διατάξεις οπτικής διέγερσης λόγω της ευκολίας στην εφαρμογή (configuration) και στην ερμηνεία των ενεργοποιήσεων. Ένας επιπλέον λόγος επιλογής της συγκεκριμένης πειραματικής προσέγγισης στην περίπτωση του λειτουργικού υπερήχου, είναι η εγγύτητα των λειτουργικών οπτικών περιοχών του εγκεφάλου των ποντικών στο κρανιακό παράθυρο λήψης των μετρήσεων. Το οπτικό σύστημα των ποντικών έχει μελετηθεί με μεγάλη λεπτομέρεια και κατά συνέπεια είναι δυνατή μια εύκολη πρώτη ερμηνεία των ενεργοποιήσεων κατά μήκος του. Στο Σχήμα 4.1 παρουσιάζεται σχηματικά η οπτική οδός επεξεργασίας της οπτικής πληροφορίας. Οι φωτοϋποδοχείς του αμφιβληστροειδούς χιτώνα συγκεντρώνουν τα προσπίπτοντα φωτόνια και δημιουργούν νευρικά σήματα, αντιπροσωπευτικά της εικόνας εισόδου. Τα σήματα αυτά φιλτράρονται και προβάλλονται

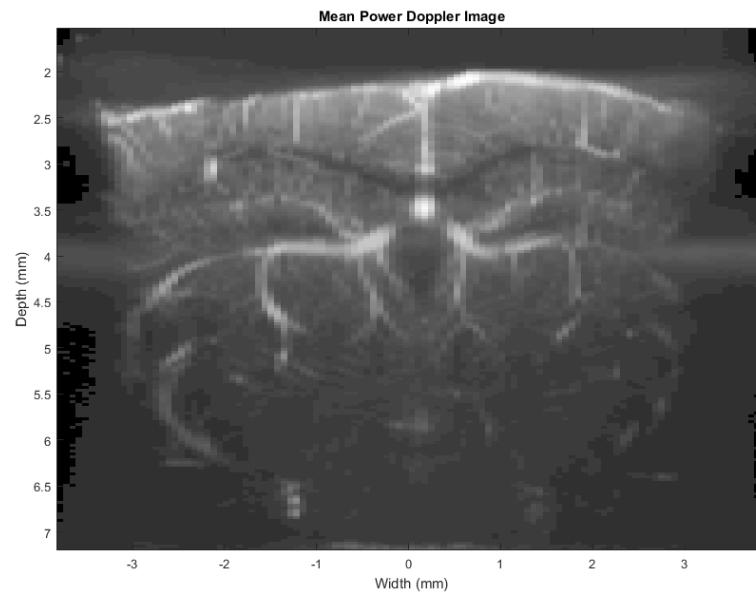
στις υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου (Lateral Geniculate Nucleus (LGN), Superior Colliculus (SC)) και τελικά στον οπτικό φλοιό [79].



Σχήμα 4.1: Αναπαράσταση της οπτικής οδού ποντικού: Οι άξονες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς διασχίζουν το μάτι και εξέρχονται από τον οπτικό δίσκο. Ακολούθως ταξιδεύουν μέσω των οπτικών νεύρων στην περιοχή του οπτικού χιάσματος και προβάλλονται κυρίως στην περιοχή LGN του θαλάμου και στο άνω διδύμο (superior colliculus) [80].

### 4.3 Στρατηγική ανάλυσης δεδομένων

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με συστηματικό τρόπο, με στόχο την διερεύνηση των δυνατοτήτων της μεθοδολογίας fUS όσον αφορά την επεξεργασία των δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου καθώς και την παραγωγή αξιόπιστων και εύρωστων συμπερασμάτων σχετικά με τη λειτουργία και τη διασύνδεση των εγκεφαλικών περιοχών ενεργοποίησης. Στη συνέχεια της παραγράφου θα περιγραφεί η δομή του χρησιμοποιούμενου συνόλου δεδομένων, καθώς και τα βήματα προεπεξεργασίας των δεδομένων fUS. Θα αναφερθούμε στην πορεία επεξεργασίας των δεδομένων, δικαιολογώντας κάθε φορά τις επεξεργαστικές επιλογές μας.



Σχήμα 4.2: Απεικόνιση της μέσης τιμής του συνόλου δεδομένων εικόνων Power Doppler, που δίνεται σαν είσοδος στον αλγόριθμο της ICA. Είναι εμφανής η δομή του συστήματος αγγείων αιμάτωσης του εγκεφάλου, η οποία ακολουθεί σε μεγάλο βαθμό την ανατομία των εγκεφαλικών περιοχών.

### 4.3.1 Δεδομένα εισόδου

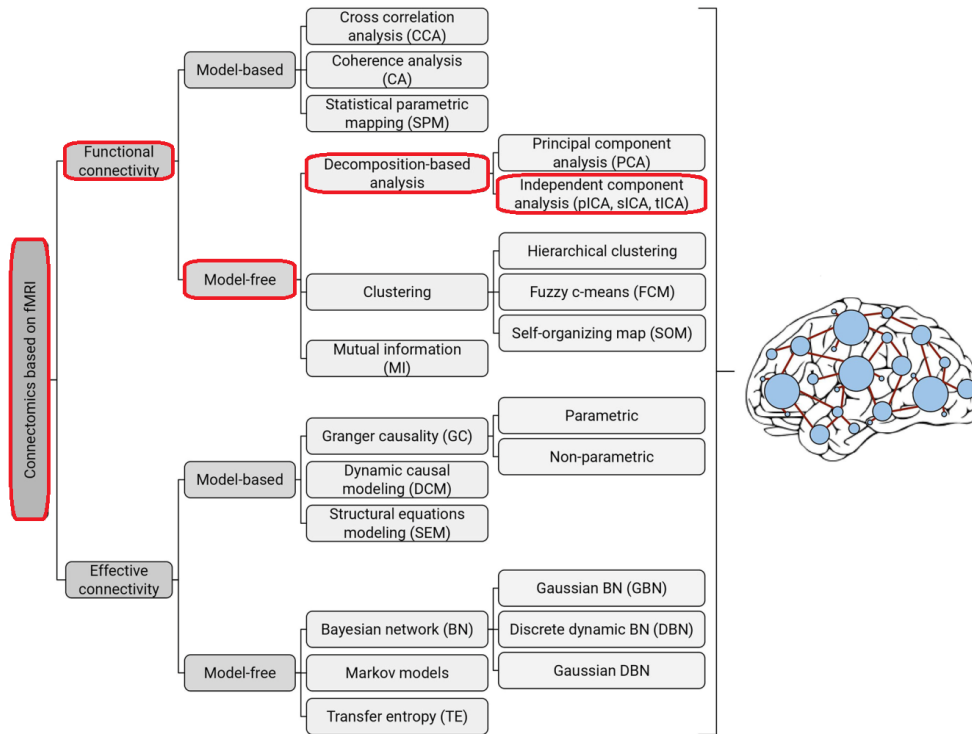
Στην παρούσα εργασία δουλέψαμε πάνω στο διδιάστατο σύνολο δεδομένων των πειραμάτων οπτικής διέγερσης, το οποίο λήφθηκε από ένα πειραματόζωο, σε 5 επαναλήψεις του ίδιου πειράματος. Κάθε ένα από τα πέντε σύνολα δεδομένων αποτελείται από 1143 εικόνες PDI σε (συνολική) συχνότητα λήψης  $4.7619\text{ Hz}$ . Οι εικόνες αυτές αφορούν μια συγκεκριμένη “τομή” του εγκεφάλου του ζώου. Στο Σχήμα 4.2 παρουσιάζεται η μέση χωρική τιμή των 1143 εικόνων εισόδου PDI, για ένα από τα σύνολα δεδομένων. Παρατηρούμε ότι είναι αρκετά εμφανής η δομή του συστήματος αγγείων αιμάτωσης του εγκεφάλου του ποντικιού, η οποία ακολουθεί σε μεγάλο βαθμό -σύμφωνα με τους ανατομικούς άτλαντες<sup>1</sup>- την ανατομική δομή των περιοχών του εγκεφάλου του ζώου.

### 4.3.2 Προεπεξεργασία δεδομένων

Η ανάλυση των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στις μεθόδους ανάλυσης των δεδομένων λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Το γεγονός αυτό μας οδηγεί στην υιοθέτηση και παρόμοιων τεχνικών προεπεξεργασίας των δεδομένων. Το στάδιο της προεπεξεργασίας των δεδομένων πριν την τροφοδότησή τους στον αλγόριθμο ICA χρησιμοποιείται για την αφαίρεση των διαφόρων συγκεχυμένων πηγών θορύβου των δεδομένων αλλά και για τη βελτίωση του  $\text{SNR}$  τους.

<sup>1</sup><https://portal.brain-map.org/>





Σχήμα 4.3: Από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία μεθόδων επεξεργασίας δεδομένων fMRI, στην παρούσα έρευνα επικεντρώναμε στη διερεύνηση των δυνατοτήτων και των χαρακτηριστικών της ICA όσον αφορά την ικανότητά της να αντιμετωπίσει το σύνθετο πρόβλημα της ανάλυσης δεδομένων λειτουργικού υπερήχου του εγκεφάλου [59].

### 4.3.3 Ανάλυση ICA

Η καθεαυτώ επεξεργασία των δεδομένων fUS πραγματοποιείται με τη χρήση του αλγορίθμου ICA, ο οποίος έχει περιγραφεί στο Κεφάλαιο 2. Λόγω της μορφής του συνόλου δεδομένων (single subject-multiple datasets) επιλέγουμε τη χρήση της single-ICA, εφαρμόζουμε δηλαδή τον αλγόριθμο σε ένα σύνολο δεδομένων κάθε φορά.

Η προσέγγιση που εφαρμόσαμε στην επεξεργασία των δεδομένων αποτελείται από τρεις κύριους άξονες: Διερεύνηση της σχέσης του αριθμού των συνιστωσών της ICA με τη διάσταση της PCA που εφαρμόζεται σαν στάδιο προεπεξεργασίας από το λογισμικό Icaso, μελέτη της επίπτωσης του θορύβου στα αποτελέσματα και δυναμική ανάλυση των δεδομένων στο χρόνο. Θα αναφερθούμε αναλυτικά στα τρία αυτά πειράματα στο επόμενο κεφάλαιο.

## 4.4 Επεξεργασία των δεδομένων με χρήση της ICA

### 4.4.1 Προεπεξεργασία συνόλου δεδομένων PDI

Στη συγκεκριμένη παράγραφο θα αναφερθούμε αναλυτικά στα βήματα προεπεξεργασίας των δεδομένων εισόδου και θα αναλύσουμε τις ιδιότητες και τη συνεισφορά του καθενός στην πορεία επεξεργασίας. Τα περιγραφόμενα βήματα προεπεξεργασίας εφαρμόστηκαν στα δεδομένα και των τριών πειραμάτων.

#### Αφαίρεση ορίων PDI

Το πρώτο στάδιο προεπεξεργασίας του συνόλου δεδομένων είναι η αφαίρεση ενός αριθμού εικονοστοιχείων από το περιθώριο των εικόνων Power Doppler, περίπου 50 στην κατεύθυνση  $z$  και περίπου 10 στην κατεύθυνση  $x$ . Η αφαίρεση γίνεται κατά κύριο λόγο διότι τα εικονοστοιχεία του περιθωρίου των PDIs απεικονίζουν σημεία εκτός του εγχεφάλου, και επιπλέον διότι με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο αριθμός των πράξεων και κατά συνέπεια η πολυπλοκότητα και ο χρόνος επεξεργασίας κατά την μετέπειτα εφαρμογή της ICA.

#### Gaussian smoothing

Το φιλτράρισμα του τρισδιάστατου συνόλου δεδομένων (PDI×χρόνος) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση τρισδιάστατου γκαουσιανού πυρήνα μεγέθους  $3 \times 3 \times 3$  στοιχείων.

Το συγκεκριμένο στάδιο προεπεξεργασίας δύναται να βελτιώσει το snr του συνόλου δεδομένων με την καταστολή των πηγών θορύβου μεταξύ των γειτονικών ογκοστοιχείων του. Αυτό οφείλεται στην εγγενή χωρική συσχέτιση του σήματος στα γειτονικά ογκοστοιχεία του συνόλου δεδομένων, λόγω της αδυναμίας ακριβούς απεικόνισης της αγγειακής δομής. Μια άλλη εξίσου ενδιαφέρουσα διάσταση του χωρικού φιλτραρίσματος των δεδομένων με γκαουσιανό πυρήνα, είναι η δυνατότητα που παρέχει για μείωση της απόστασης μεταξύ της χωρικής δομής των δεδομένων και του υιοθετημένου, από τον ερευνητή, μοντέλου. Η διάσταση αυτή, αν και βελτιώνει τα παραγόμενα αποτελέσματα και την στατιστική ανάλυση των δεδομένων, δύναται να επηρεάσει αρνητικά την αξιοπιστία των συμπερασμάτων της έρευνας. Τέλος, το γκαουσιανό χωρικό φιλτράρισμα δύναται να εξομαλύνει τις ανατομικές και λειτουργικές διαφορές των εικόνων που λαμβάνονται σε πειράματα με πολλαπλά υποκείμενα, πράγμα που βοηθά στην παράλληλη επεξεργασία τέτοιου είδους συνόλων δεδομένων.

Το μέγεθος του επιλεγόμενου πυρήνα εξαρτάται από το είδος το δεδομένων και το μέγεθος του συνόλου. Μεγάλοι πυρήνες μπορεί να εξομαλύνουν χωρικά όρια και μεταβάσεις του σήματος, τα οποία να παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την έρευνά μας. Το μέγεθος  $3 \times 3 \times 3$  κρίθηκε ικανοποιητικό για την αποφυγή εισαγωγής υπερβολικής ποσότητας θορύβου στα δεδομένα, με ταυτόχρονη τη δυνατότητα να εκμεταλλευτούμε τα πλεονεκτήματα του γκαουσιανού φιλτραρίσματος, όπως περιγράφηκαν παραπάνω.

## Αφαίρεση οριακών τιμών του 3D συνόλου δεδομένων

Μετά το γκαουσιανό φιλτράρισμα του συνόλου δεδομένων, αφαιρείται ένας αριθμός χρονικών πλαισίων από την αρχή και το τέλος της ακολουθίας των PDIs και ένας αριθμός εικονοστοιχείων από τα όρια της κάθε εικόνας (όπως και στο βήμα 1). Η αφαίρεση των χρονικών πλαισίων γίνεται για δύο λόγους: Πρώτον, τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της διαδικασίας εκπομπής και λήψης των μετρήσεων υπερήχων, δημιουργούνται μεταβατικά κυματικά φαινόμενα, μέχρι το σύστημα να ισορροπήσει, τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα των μετρήσεων. Ο δεύτερος λόγος αφορά το γεγονός ότι τα πειραματόζωα χρειάζονται ένα χρονικό διάστημα εξοικείωσης με την πειραματική διάταξη από την αρχή της εκτέλεσης του πειράματος. Ο αριθμός των αφαιρούμενων πλαισίων και οριακών τιμών είναι ανάλογος του μεγέθους του γκαουσιανού πυρήνα που χρησιμοποιήθηκε στο αμέσως προηγούμενο βήμα προεπεξεργασίας.

## Κανονικοποίηση δεδομένων

Εξασφαλίζουμε ότι τα δεδομένα εισόδου του αλγορίθμου ICA έχουν μέση τιμή μηδέν και μοναδιαία τυπική απόκλιση, αφαιρώντας από το κάθε εικονοστοιχείο τη μέση τιμή της χρονοσειράς του και διαιρώντας με την τυπική απόκλιση.

## PCA

Ένα επιπλέον βήμα της προεπεξεργασίας είναι η ανάλυση PCA του συνόλου δεδομένων. Το δεδομένο βήμα ανάλυσης μειώνει τη διάσταση των δεδομένων fUS σε αριθμό οριζόμενο από το χρήστη. Τα principal components των τροποποιημένων δεδομένων είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους και επιδεικνύουν μοναδιαία μεταβλητότητα. Ένας από τους στόχους της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης που έχει η διάσταση της PCA στα τελικά components που παράγονται από την ICA. Η μέθοδος PCA έχει περιγραφεί στην παράγραφο 3.1.2. Στη φάση επεξεργασίας ορίζουμε μονάχα τη διάστασή της, τον αριθμό δηλαδή των ορθογώνιων συνιστωσών στις οποίες αναλύονται τα δεδομένα. Στον κώδικα της παρούσας εργασίας η PCA εφαρμόζεται μέσω του λογισμικού Icasto και η παράμετρος εισόδου της αναφέρεται ως “διάσταση δεδομένων”.

### 4.4.2 Εργαλεία επεξεργασίας

Μετά το στάδιο προεπεξεργασίας, τα δεδομένα λειτουργικού υπερήχου υφίστανται επεξεργασία με χρήση της ICA, προκειμένου να προσδιοριστεί ένας αριθμός ανεξάρτητων πηγών του σήματος εισόδου. Στην παρούσα εργασία, ο αλγόριθμος ICA υλοποιήθηκε με χρήση του πακέτου λογισμικού Icasto. Το συγκεκριμένο πακέτο καλεί επαναληπτικά τη συνάρτηση FastICA με είσοδο τα δεδομένα fUS και ένα σύνολο παραμέτρων που ορίζονται από το χρήστη, και υπολογίζει τις πιο σταθερές και επαναλαμβανόμενες ανεξάρτητες πηγές σήματος, τις οποίες δίνει σαν έξοδο. Στην εργασία [81] έχει δειχθεί ότι οι αλγόριθμοι FastICA και Informax δίνουν την καλύτερη απόδοση όταν εφαρμόζονται σε δεδομένα fMRI και για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται ευρέως στην επεξεργασία των δεδομένων fUS. Στη

συνέχεια θα αναφερθούμε πιο αναλυτικά στη συνάρτηση FastICA η οποία χρησιμοποιείται στην παρούσα εργασία.

## FastICA

Ο αλγόριθμος FastICA βασίζεται στον αλγόριθμο σταθερού σημείου που έχει προταθεί από τον Hyvärinen [82] και υπολογίζει τις ανεξάρτητες πηγές σήματος από τα πολυδιάστατα σήματα εισόδου. Κάθε γραμμή του πίνακα εισόδου αντιστοιχεί σε ένα παρατηρούμενο σήμα. Ο αλγόριθμος προϋποθέτει ότι τα δεδομένα εισόδου έχουν μηδενικό μέσο και μοναδιαία συνδιακύμανση.

Η κατηγορία αλγορίθμων σταθερού σημείου χαρακτηρίζεται από παραλληλία στην επεξεργασία των δεδομένων και μικρές απαιτήσεις σε χώρο μνήμης και υπολογιστική πολυπλοκότητα, παρόμοια με τους νευρωνικούς αλγορίθμους επεξεργασίας. Βασίζεται στην μεγιστοποίηση της χρησιμοποιούμενης συνάρτησης αντίθεσης (contrast function) η οποία υπολογίζει τη μη γκαουσιανότητα (κατά προσέγγιση, μέσω της συνάρτησης αρνητικής εντροπίας). Υπολογίζεται ένας αριθμός “κατευθύνσεων” που αντιστοιχούν στις ανεξάρτητες πηγές σήματος που αναζητούνται από το χρήστη, και οι προβολές  $w^T x$  στα μοναδιαία διανύσματα  $w$  των κατευθύνσεων αυτών, βελτιστοποιούν τη συνάρτηση αντίθεσης. Στην περίπτωση του αλγορίθμου Fastica χρησιμοποιείται σαν μετρική της μη γκαουσιανότητας, η συνάρτηση αρνητικής εντροπίας που δίνεται από τη σχέση:

$$J(y) \propto [EG(y) - EG(v)]^2 \quad (4.1)$$

όπου  $u$ , κανονικοποιημένη γκαουσιανή μεταβλητή,  $G$ , σχεδόν οποιαδήποτε μη τετραγωνική συνάρτηση και  $y$ , κανονικοποιημένη μεταβλητή. Η βασική μορφή του αλγορίθμου Fastica είναι η εξής:

1. Επιλογή ενός τυχαίου διανύσματος βαρών  $w$ .
2. Έστω  $w^+ = Exg(w^T x) - Eg'(w^T x)w$
3. Έστω  $w = w^+ / \|w^+\|$
4. Αν δεν συγκλίνει, επιστροφή στο βήμα 2.

**Χαρακτηριστικά του αλγορίθμου Fastica:** 1. Κυβική (ή κατ' ελάχιστον τετραγωνική) ταχύτητα σύγκλισης: Δεδομένων των παραδοχών της ICA για τις εισόδους του αλγορίθμου, έχουμε πολύ καλύτερη σύγκλιση σε σχέση με τους συμβατικούς αλγορίθμους ICA, των οποίων η σύγκλιση είναι γραμμική.

2. Ευκολία στη χρήση

3. Με χρήση της ορισμένης από το χρήστη συνάρτησης μη-γραμμικότητας, ο αλγόριθμος υπολογίζει τις ανεξάρτητες πηγές σήματος οποιασδήποτε μη γκαουσιανής κατανομής.

4. Δυνατότητα βελτιστοποίησης μεθόδου: Επιλέγοντας κατάλληλα τη συνάρτηση μη-γραμμικότητας είναι δυνατόν να παραχθούν αλγόριθμοι με εύρωστη συμπεριφορά και ελάχιστη διακύμανση.

5. Δυνατότητα υπολογισμού των ανεξάρτητων πηγών σήματος με τη σειρά, χωρίς να απαιτείται κάθε φορά υπολογισμός όλων των πηγών.

6. Απλότητα και κλιμακωσιμότητα: Η Fastica διαθέτει πολλά από τα πλεονεκτήματα των νευρωνικών αλγορίθμων -παραλληλία, κατανομή υπολογισμών, απλότητα υπολογισμών, μικρές απαιτήσεις σε μνήμη. Υστερεί σε σχέση με τις στοχαστικές μεθόδους μόνο στις περιπτώσεις που απαιτείται γρήγορη προσαρμογή σε ταχέως εξελισσόμενο περιβάλλον.

Ο αλγόριθμος Fastica έχει εφαρμογές στην ανάλυση δεδομένων μαγνητικού εγκεφαλογραφήματος (Magnetoencephalography (MEG)), στην ανάλυση οικονομικών δεδομένων, στη μείωση του θορύβου σημάτων φυσικής γλώσσας, στις τηλεπικοινωνίες κ.α.

**Παράμετροι του αλγορίθμου Fastica:** Θα αναφερθούμε συνοπτικά στις παραμέτρους του αλγορίθμου που αφορούν την παρούσα εργασία:

1. Προσέγγιση ('approach'): Συμμετρική ('symmetric') ή Αποσβεστική ('deflatory').

Στην πρώτη περίπτωση, οι ανεξάρτητες πηγές σήματος υπολογίζονται παράλληλα ενώ στη δεύτερη προκύπτουν με τη σειρά, ικανοποιώντας τη συνθήκη ορθογωνιότητας. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιούμε τη συμμετρική προσέγγιση.

2. Αριθμός ανεξάρτητων πηγών σήματος ('numOfIC'):

Η παράμετρος αυτή ορίζεται από το χρήστη και εξαρτάται από την ποιότητα του σήματος εισόδου, την ευστάθεια των παραγόμενων components και το πείραμα που εκτελείται κάθε φορά. Θα αναφερθούμε στον επιλεγόμενο αριθμό components για κάθε ένα από τα πειράματα που εκτελέστηκαν στην παρούσα εργασία, αιτιολογώντας κάθε φορά τη συγκεκριμένη επιλογή.

3. Συνάρτηση μη γραμμικότητας ('g'):

Όπως έχει αναφερθεί ήδη, ο αλγόριθμος Fastica βασίζεται στη μεγιστοποίηση μιας μη γραμμικής συνάρτησης αντίθεσης, η οποία υπολογίζει τη μη γκαουσιανότητα των δεδομένων εισόδου. Υπάρχουν διάφορες μετρικές της μη γκαουσιανότητας οι οποίες παρουσιάζονται στην παράγραφο 2.2.3. Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση υπερβολικής εφαπτομένης ('tanh') η οποία, λόγω του χαμηλού ρυθμού ανόδου της, δίνει πιο εύρωστους εκτιμητές και χρησιμοποιείται κατά κόρον στην ανάλυση σημάτων fMRI.

4. Διάσταση PCA ('lastEig'):

Ένα από τα στάδια προεπεξεργασίας των δεδομένων fUS είναι η ανάλυσή τους με χρήση της μεθόδου PCA για να επιτευχθεί η μείωση της διάστασής τους και κατά συνέπεια, η απλοποίηση και η μείωση των υπολογισμών της ICA. Η εξερεύνηση της επιλογής της διάστασης PCA, αποτελεί έναν από τους βασικούς άξονες της παρούσας έρευνας και θα αναλυθεί διεξοδικά στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων της.

## Icasso

Η χρήση του πακέτου λογισμικού Icasso γίνεται με κύριο στόχο την δυνατότητα εκτίμησης της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων της ICA και κατά συνέπεια, των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας.

Όπως έχει αναφερθεί ήδη, η ICA αποτελεί ένα στατιστικό μοντέλο γενικής χρήσης για την εξαγωγή των "ενδιαφερόντων" συνιστωσών ενός συνόλου δεδομένων πολλαπλών διαστάσεων, με ευρεία χρήση στον τομέα των bioinformatics. Εντούτοις, η ICA έχει το μειονέκτημα ότι, λόγω της φύσης του αλγορίθμου ανάλυσης, δεν παρέχεται κάποια μετρική

της αξιοπιστίας των παραγόμενων συνιστωσών. Αυτό σημαίνει ότι μετά από την εξαγωγή ενός αριθμού συνιστωσών από ένα σύνολο δεδομένων, δεν έχουμε κάποιο τρόπο να γνωρίζουμε ποιες από αυτές έχουν πραγματική αξία σε σχέση με τις υπόλοιπες. Από την άλλη, καθώς οι αλγόριθμοι για την υλοποίηση της ανάλυσης ICA στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της συνάρτησης αντίθεσης (παράγραφος 4.4.2) εντοπίζοντας τοπικά ελάχιστα, καθένας από αυτούς καταλήγει και σε διαφορετικό σύνολο “ενδιαφερόντων” συνιστωσών μετά από κάθε επανάληψή του -σε αντίθεση με μεθόδους όπως η PCA, όπου τα αποτελέσματα δεν αλλάζουν μεταξύ των επαναλήψεων της ανάλυσης.

Το πρόβλημα αυτό δεν λύνεται ακόμη και με την ύπαρξη ντετερμινιστικών αλγορίθμων για την εύρεση των ακροτάτων των συναρτήσεων αντίθεσης. Αυτό συμβαίνει για δύο λόγους: Από τη μία, τα πραγματικά σύνολα δεδομένων δεν ακολουθούν ακριβώς το μοντέλο της ICA και κατά συνέπεια η συνάρτηση αντίθεσης είναι δυνατόν να παρουσιάζει πολλαπλά τοπικά ακρότατα. Στην περίπτωση αυτή δεν είναι δυνατή η εύρεση μιας μονοσήμαντης λύσης στο πρόβλημα του προσδιορισμού συνιστωσών ακολουθώντας το μοντέλο της ICA. Από την άλλη, λόγω του πεπερασμένου μεγέθους των συνόλων δεδομένων, εισάγονται στατιστικά σφάλματα στην ανάλυση, ακόμη και στην περίπτωση που τα δεδομένα ακολουθούν ακριβώς το ζητούμενο μοντέλο.

Την ανάγκη ποσοτικοποίησης των αποτελεσμάτων της ICA καλύπτει στην παρούσα έρευνα η χρήση του λογισμικού Icasto το οποίο βασίζεται στον υπολογισμό και τη συσταδοποίηση ενός μεγάλου αριθμού ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος. Θεωρώντας έναν -ορισμένο από το χρήστη- αριθμό ιδανικών συνιστωσών στο χώρο του εκάστοτε συνόλου δεδομένων, οι οποίες αποτελούν τα κέντρα των συστάδων, κάθε επανάληψη της ICA μέσω του Icasto παράγει ένα πλήθος σημείων τα οποία είτε ανήκουν σε κάποια από τις συστάδες -προκύπτουν δηλαδή σε κοντινές θέσεις σε κάθε επανάληψη του αλγορίθμου-, είτε είναι απομονωμένα -δεν συνδέονται δηλαδή με τις συστάδες των υπόλοιπων σημείων-. Τα βήματα που ακολουθούνται για τη χρήση του λογισμικού Icasto είναι τα εξής:

1. Ανάλογα με τον αλγόριθμο που έχει επιλεγεί για την υλοποίηση της ICA (στην περίπτωση μας πρόκειται για τον αλγόριθμο FastICA), επιλέγονται οι κατάλληλες παράμετροι (προσέγγιση, αριθμός ανεξάρτητων συνιστωσών, συνάρτηση αντίθεσης κτλ.)
2. Επιλέγεται από το χρήστη ο αριθμός ( $M$ ) κύκλων επανάληψης δειγματοληψίας και ο αλγόριθμος επαναλαμβάνεται  $M$  φορές με τις προαναφερθείσες παραμέτρους.
3. Τα αποτελέσματα ομαδοποιούνται σε συστάδες ανάλογα με το βαθμό ομοιότητάς τους.
4. Η ομαδοποίηση που προκύπτει από το βήμα 3, οπτικοποιείται σε δισδιάστατο γράφημα.
5. Καθίσταται δυνατή η εστίαση σε συγκεκριμένες συστάδες για περαιτέρω ανάλυση και απεικόνιση.
6. Οι -ορισμένες από το χρήστη- παράμετροι που αφορούν το ίδιο το Icasto είναι:

Τρόπος δειγματοληψίας σε κάθε νέα επανάληψη του αλγορίθμου: Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιείται ιεράρχηση μέσης ομαδικής σύνδεσης (Average Linkage Criterion). Το συγκεκριμένο κριτήριο αποτελεί μέθοδο υπολογισμού της απόστασης μεταξύ των κέντρων των συστάδων σε μια διαδικασία ιεραρχικής συσταδοποίησης δεδομένων.

Κύκλοι επανάληψης δειγματοληψίας (resampling cycles): Η παράμετρος αυτή αφορά τον αριθμό επαναλήψεων της ICA που επιθυμούμε προκειμένου να προσδιοριστούν τα components με τη μεγαλύτερη ευρωστία και επαναληψιμότητα. Η επιλογή της εξαρτάται από την επιλογή του αριθμού components που ζητάμε να προσδιοριστούν από την ICA και συγκεκριμένα, όσο περισσότερα τα components, τόσο περισσότεροι κύκλοι δειγματοληψίας απαιτούνται για τον ασφαλή προσδιορισμό τους. Εξαρτάται επίσης και από το μέγεθος του συνόλου δεδομένων εισόδου της ICA αλλά και από τη διάσταση PCA που επιλέγεται κάθε φορά στο στάδιο προεπεξεργασίας των δεδομένων (όπως θα δούμε στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων). Στα πειράματα που θα περιγραφούν στη συνέχεια, η παράμετρος αυτή επιλέγεται ίση με 100 (για την ανάλυση όλου του συνόλου δεδομένων) ή με 30 (για τη δυναμική ανάλυση, όπου δουλεύουμε με έναν ορισμένο αριθμό χρονικών frames κάθε φορά). Ο γενικός κανόνας σχετικά με την επιλογή της συγκεκριμένης παραμέτρου είναι “όσο περισσότερο, τόσο το καλύτερο”. Εντούτοις, το λογισμικό Icasso χρησιμοποιεί τεχνική ιεραρχικής συσταδοποίησης με συνέπεια τη δημιουργία υπολογιστικής “στένωσης” για συνολικό αριθμό συνιστωσών (#κύκλων επανάληψης δειγματοληψίας x #ανεξάρτητων πηγών σήματος) πάνω από 1000 με 2000.

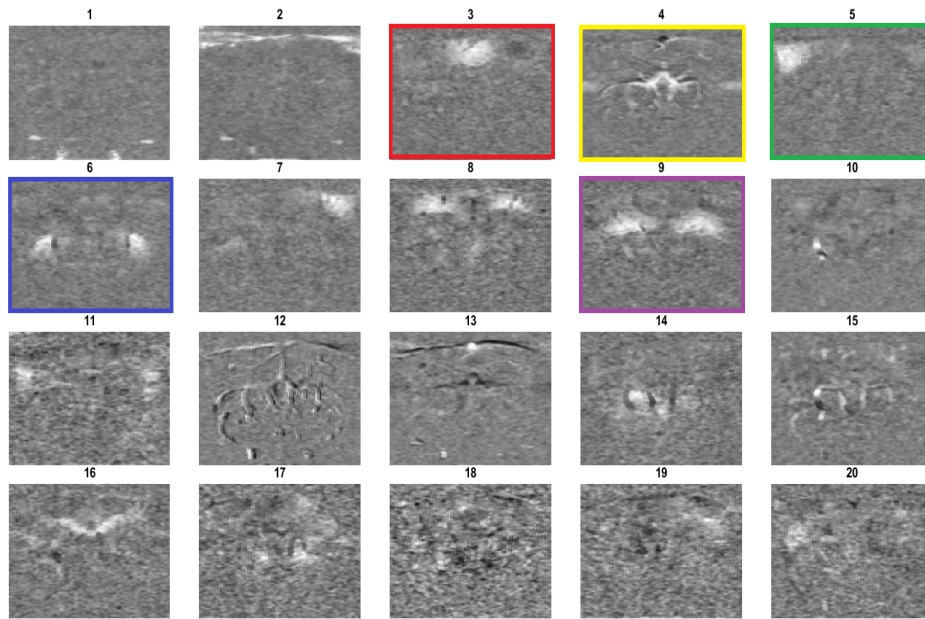
Μέγιστο όριο επαναλήψεων ('maxNumIterations'): Η συγκεκριμένη παράμετρος αφορά επίσης τη λειτουργία του Icasso και αποτελεί ένα άνω όριο των επαναλήψεων του αλγορίθμου με στόχο την επίτευξη σύγκλισης των αποτελεσμάτων. Όπως παρατηρείται στην πράξη, όταν οι υπολογισμοί συγκλίνουν, ο αριθμός των επαναλήψεων κυμαίνεται γύρω στις 100-200. Αντιθέτως, όταν δεν συγκλίνουν, το μέγιστο όριο επαναλήψεων αποτελεί μια δικλείδα ασφαλείας για την ομαλή συνέχιση του προγράμματος. Στην εργασία χρησιμοποιείται η προκαθορισμένη τιμή της παραμέτρου (1000) στις περισσότερες περιπτώσεις, με εξαίρεση τα πιο απαιτητικά πειράματα όπου της αναθέτουμε μικρότερες τιμές (~ 300) για να περιορίσουμε τον απαιτούμενο χρόνο υπολογισμών.

Οι έξοδοι που δίνει το Icasso είναι ο πίνακας των ανεξάρτητων πηγών και οι πίνακες ανάμιξης και διαχωρισμού ( $A, \Omega$ ). Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν ουσιαστικά τις εξόδους του αλγορίθμου FastICA. Το Icasso επιστρέφει επίσης τις τιμές του δείκτη ευστάθειας  $I_q$  που σχετίζονται με κάθε μία από τις συστάδες των ανεξάρτητων κέντρων του σήματος. Οι τιμές του δείκτη  $I_q$  δίνουν μια μετρική για τη σύγκριση της ποιότητας διαφορετικών επαναλήψεων του Icasso. Όταν τα clusters είναι συμπαγή και μεταξύ τους (σχεδόν) ορθογώνια, οι τιμές του δείκτη είναι κοντά στη μονάδα. Οι τιμές αυτές μειώνονται όσο οι συστάδες “απλώνουν” και αναμιγνύονται.

### 4.4.3 Πορεία επεξεργασίας

Χρησιμοποιώντας τα εργαλεία επεξεργασίας που περιγράφηκαν παραπάνω με κατάλληλο συντονισμό των παραμέτρων, επιχειρήσαμε να διερευνήσουμε σε βάθος τα πέντε δοθέντα σύνολα δεδομένων -καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε μια ανεξάρτητη επανάληψη του πειράματος που περιγράφηκε στην παράγραφο 4.2, στο ίδιο υποκείμενο- με στόχο μια συστηματική διερεύνησή τους και -κατά το δυνατόν- λήψη αποτελεσμάτων.

Η πορεία ανάλυσης ακολούθησε τρεις πορείες επεξεργασίας: Διερεύνηση των αποτελεσμάτων της ICA με σταθερό πλήθος ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος και μεταβαλ-

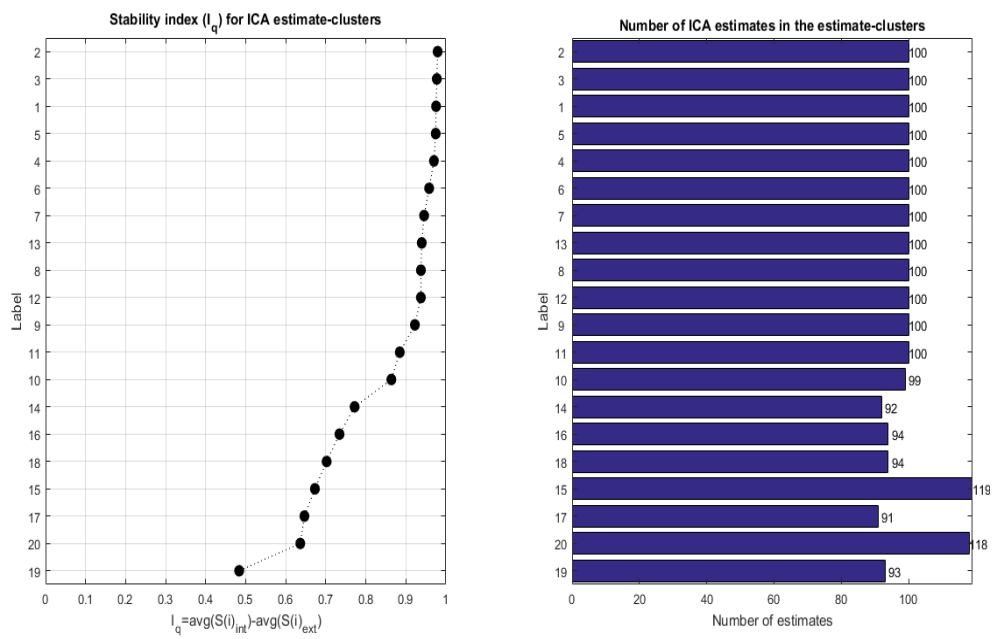


Σχήμα 4.4: Απεικόνιση των χωρικών ενεργοποιήσεων για τις 20 κύριες συνιστώσες σήματος του συνόλου δεδομένων 14\_14\_53.

λόμενη διάσταση PCA, διερεύνηση της επίπτωσης της προσθήκης θορύβου στα δεδομένα εισόδου της ICA και δυναμική ανάλυση των δεδομένων σε μετακινούμενο χρονικό παράθυρο. Η ανάλυση των δεδομένων θα περιγραφεί αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

Και στις τρεις περιπτώσεις, τα πειραματικά δεδομένα υφίστανται μια διαδικασία προεπεξεργασίας και ακολούθως τροφοδοτούνται στο λογισμικό *Icasso* με τις κατάλληλες παραμέτρους, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ανάλυση με τον αλγόριθμο της ICA. Όπως θα αναφερθεί αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο, προκειμένου να γίνει μια απλή αντιστοίχιση μεταξύ των ανεξάρτητων συνιστωσών που προκύπτουν από διαφορετικές επαναλήψεις της ICA με χρήση του λογισμικού συσταδοποίησης *Icasso*, ορίζουμε για κάθε ένα από τα πέντε σύνολα δεδομένων δύο σύνολα αναφοράς: το πρώτο με είκοσι και το δεύτερο με εκατό ανεξάρτητα components, στα οποία αντιστοιχίζονται τα αποτελέσματα του *Icasso*. Η ευρωστία και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων του *Icasso* ιεραρχούνται με χρήση του συντελεστή ευστάθειας  $I_q$ . Στο Σχήμα 4.4 παρουσιάζονται ενδεικτικά οι είκοσι ανεξάρτητες συνιστώσες που προκύπτουν από το σύνολο δεδομένων του πειράματος 14\_14\_53, με χρήση της ICA και στο Σχήμα 4.5 παρουσιάζονται οι τιμές  $I_q$  των επιμέρους συνιστωσών καθώς και η συχνότητα εμφάνισής τους στις 100 επαναλήψεις του *Icasso*.





Σχήμα 4.5: Δείκτης ευστάθειας συσταδοποίησης  $I_q$  και αριθμός εμφανίσεων της κάθε συστάδας κατά τη διάρκεια εκτέλεσης του Icasto.

## Κεφάλαιο 5

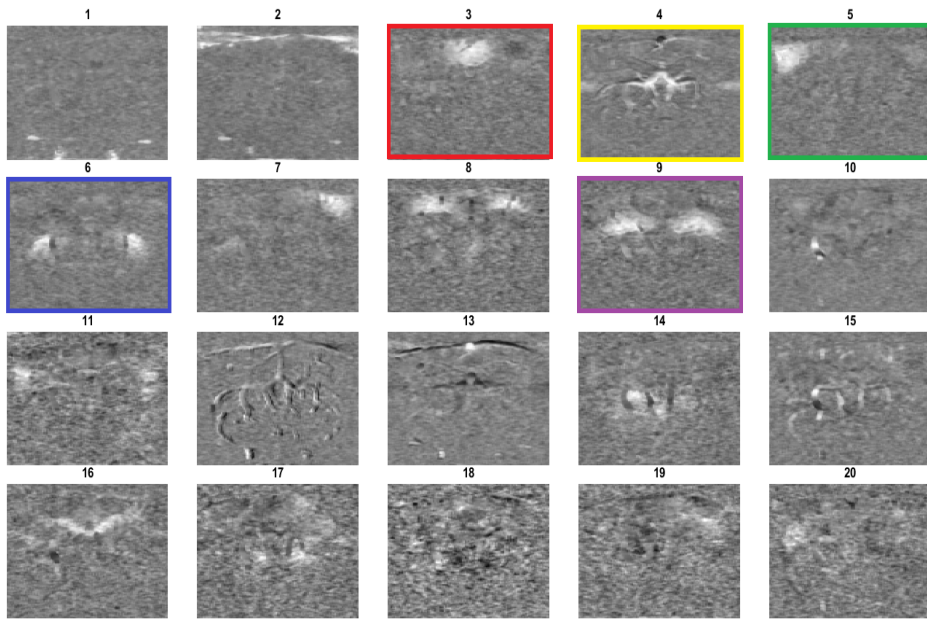
# Πειραματικά Αποτελέσματα

Στην παρούσα εργασία, η ευστάθεια των ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος που προκύπτουν με τη χρήση της ICA μετράται με τη χρήση του δείκτη ευστάθειας Iq. Λαμβάνοντας το μέσο όρο των δεικτών Iq για όλα τα ανεξάρτητα components που προκύπτουν μετά από την εφαρμογή του αλγορίθμου, υπολογίζεται η ευστάθεια όλου του υπό εξέταση συστήματος για τις δεδομένες παραμέτρους εισόδου. Βάσει των παραπάνω παραδοχών, στη συνέχεια της εργασίας θεωρούμε ως σύστημα αναφοράς (συνδυασμό αναφοράς αριθμού components, συνολικής ευστάθειας συστήματος και χρονικής διάρκειας υπολογισμών) την επιλογή 20 ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος με διάσταση PCA 20 και 100 κύκλους επανάληψης της δειγματοληψίας (παραμέτροι Icasso). Το αποτέλεσμα του πειράματος αυτού χρησιμοποιείται στην υπόλοιπη εργασία σαν πλαίσιο αναφοράς για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων του Icasso αλλά και για αντιστοίχιση των εικόνων των ανεξάρτητων συνιστωσών που παράγει η ICA στο πλέγμα εξόδου.

Σχετικά με την αντιστοίχιση των εικόνων, αυτή γίνεται με χρήση του αλγορίθμου munkres [83], με είσοδο τον πίνακα των συσχετίσεων των ανεξάρτητων συνιστωσών εισόδου και των πλαισίων αναφοράς. Η αντιστοίχιση είναι απαραίτητη για τη χωρική ταξινόμηση των εικόνων των ανεξάρτητων συνιστωσών, προκειμένου να καθίσταται δυνατή η επισκόπηση και σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Τα πέντε σύνολα δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, επεξεργάστηκαν με τον ίδιο τρόπο προκειμένου να διαπιστωθεί η αξιοπιστία τόσο των πειραματικών μετρήσεων όσο και της υπολογιστικής επεξεργασίας. Για κάθε ένα από τα σύνολα παρήχθησαν δύο πλέγματα συνιστωσών αναφοράς, το ένα με διάσταση ICA 20 και διάσταση PCA 20 και το δεύτερο με διάσταση ICA 100 και διάσταση PCA 100. Και τα δύο σύνολα (για κάθε σύνολο δεδομένων εισόδου) υπολογίστηκαν με αριθμό κύκλων επανάληψης δειγματοληψίας της ICA ίσο με 100. Στα Σχήματα 5.1 έως 5.5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα αναφοράς 20 συνιστωσών, για τα πέντε σύνολα δεδομένων που χρησιμοποιούνται στην παρούσα διπλωματική εργασία. Τα σύνολα αναφοράς 100 συνιστωσών παρατίθενται στο Παράρτημα Α.

Εκτός από την παρουσίαση και το σχολιασμό των πειραματικών αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας, στο παρόν κεφάλαιο θα αναφερθούμε επίσης και στις δυνατότητες ε-



Σχήμα 5.1: Συνιστώσες αναφοράς συνόλου δεδομένων 14\_14\_53.

πέχτασής τους.

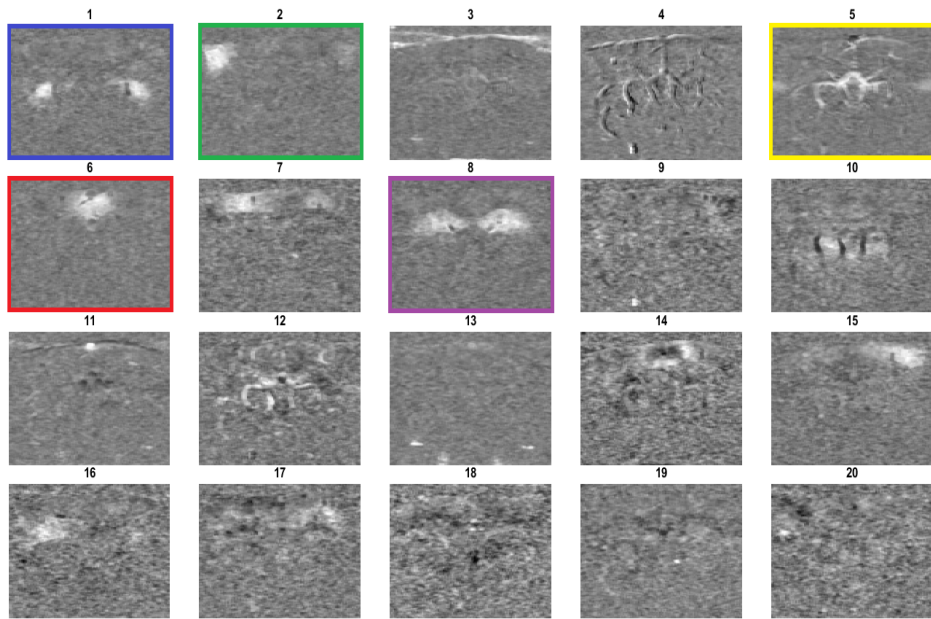
## 5.1 Μεταβολή διάστασης PCA, με σταθερό αριθμό ανεξάρτητων πηγών σήματος

### 5.1.1 Πειραματικά Αποτελέσματα

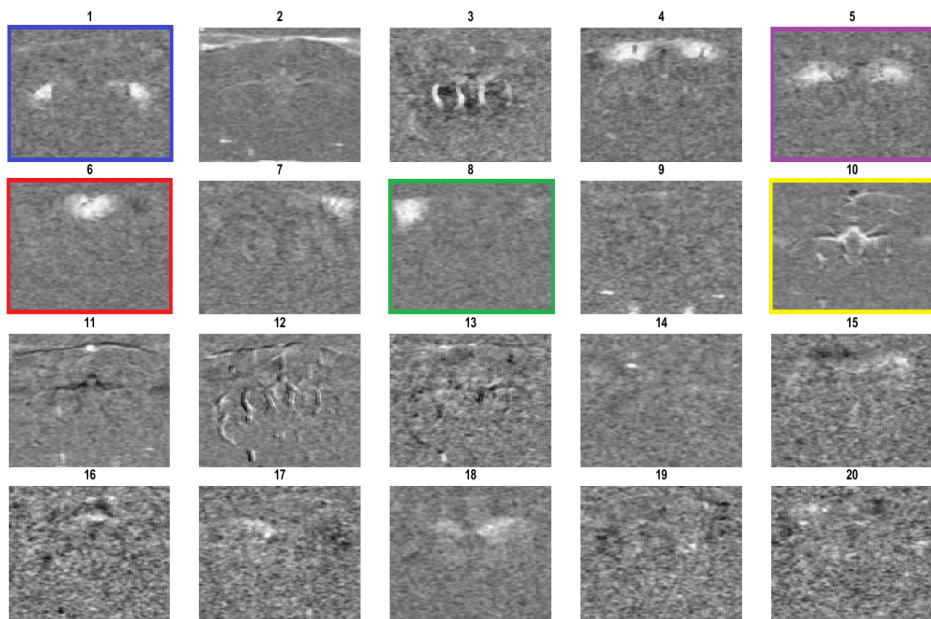
Το πρώτο πείραμα που πραγματοποιήσαμε αφορά στην επίδραση της διάστασης της PCA, που εφαρμόζεται στα δεδομένα εισόδου σαν ένα από τα στάδια προεπεξεργασίας πριν την τροφοδότησή τους στον αλγόριθμο της ICA. Κρατώντας σταθερό τον αριθμό των ανεξάρτητων πηγών σήματος που ζητάμε να προσδιοριστούν από την ICA, μεταβάλλουμε σταδιακά τη διάσταση της ανάλυσης PCA από 20, μέχρι 200 με βήμα 20. Χρησιμοποιούμε τη συνάρτηση αντιστοίχισης των components έτσι ώστε να εντοπίζονται οπτικά οι αλλαγές των συνιστωσών σε κάθε βήμα της ανάλυσης.

Επειδή δεν θέλουμε να χρησιμοποιήσουμε στην ανάλυση ICA διανύσματα μεγάλου αριθμού στοιχείων (λόγω της πολυπλοκότητας των υπολογισμών και των μεγάλων απαιτήσεων σε χρόνο από τον αλγόριθμο Fastica), η PCA παράγει τα κυρίαρχα components του συνόλου δεδομένων προς τροφοδότηση στην ICA. Με τον τρόπο αυτό εντούτοις, μειώνεται η αξιοπιστία του σήματος ενώ ορισμένα φαινόμενα μικρής διάρκειας -αλλά πιθανόν μεγάλης σημασίας- χάνονται από την ανάλυση.

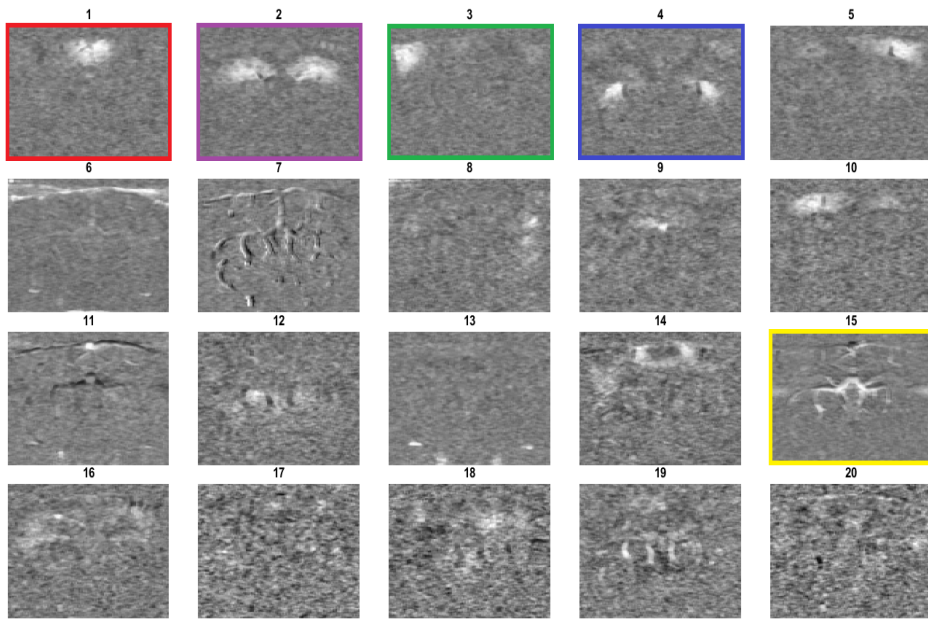
Στο Σχήμα 5.6 παρουσιάζεται το αποτέλεσμα της χρήσης του Icasto για την εφαρμογή



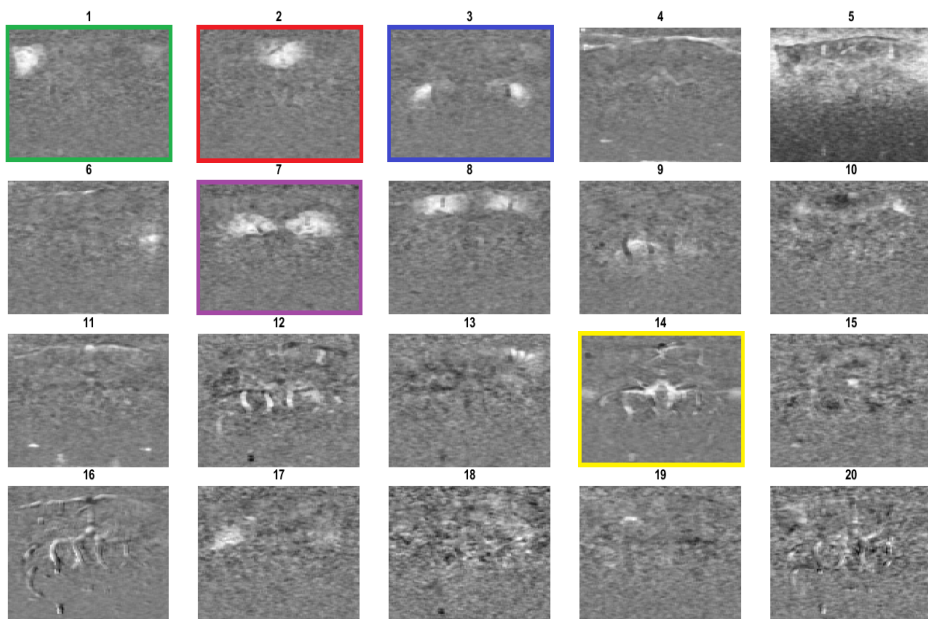
Σχήμα 5.2: Συνιστώσες αναφοράς συνόλου δεδομένων 14\_30\_03.



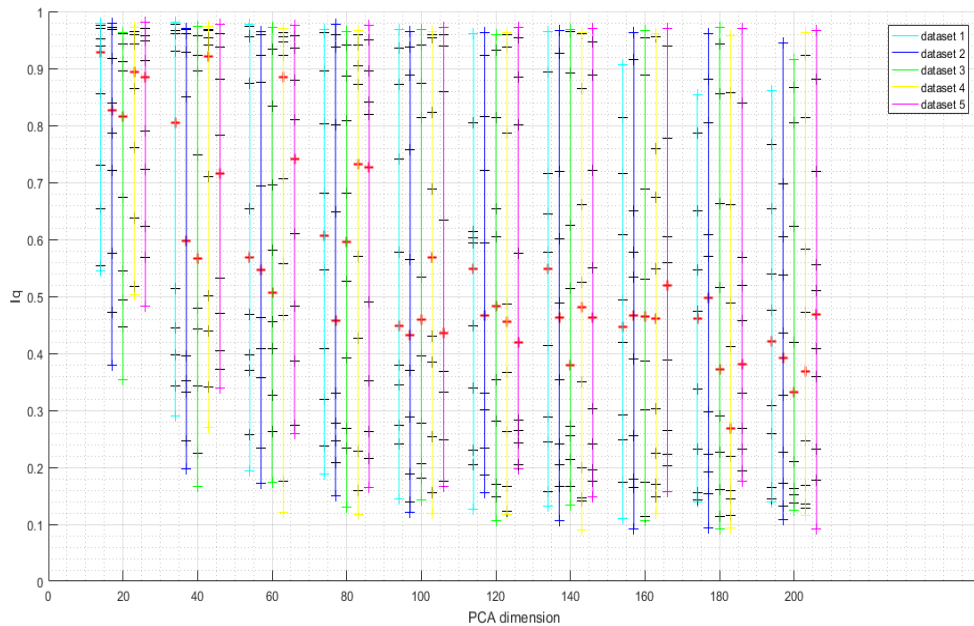
Σχήμα 5.3: Συνιστώσες αναφοράς συνόλου δεδομένων 14\_39\_20.



Σχήμα 5.4: Συνιστώσες αναφοράς συνόλου δεδομένων 14\_43\_46.



Σχήμα 5.5: Συνιστώσες αναφοράς συνόλου δεδομένων 14\_48\_15.



Σχήμα 5.6: Δείκτης ευστάθειας  $I_q$  για τη συσταδοποίηση που παράγει το *Icasso* με μεταβλητή τιμή PCA, για καθένα από τα πέντε σύνολα δεδομένων.

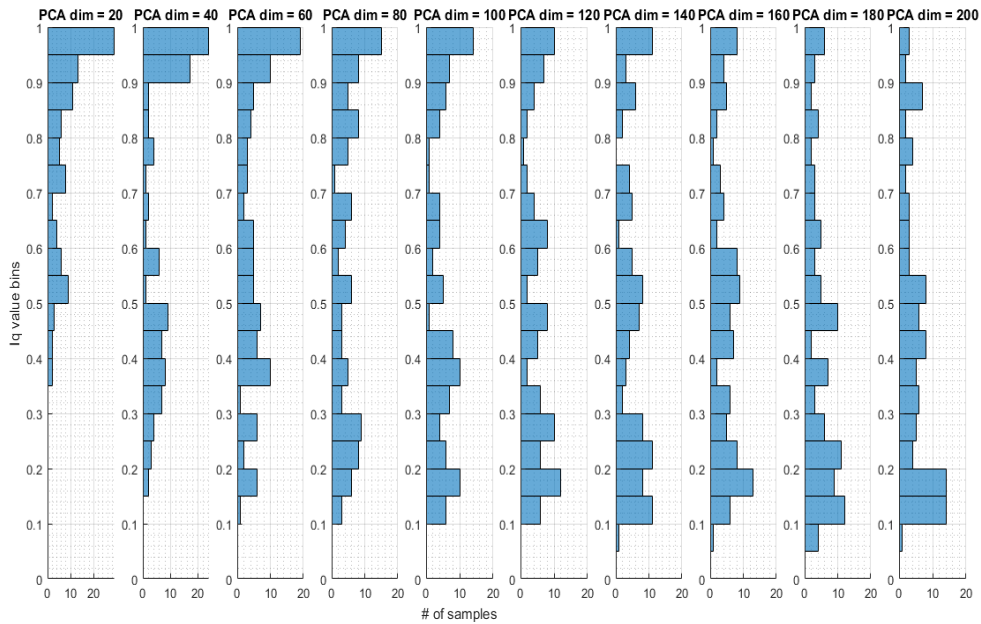
της ICA με επιλογή των 20 πιο εύρωστων ανεξάρτητων πηγών σήματος και διάσταση PCA από 20 μέχρι 200. Στο διάγραμμα αυτό παρουσιάζονται οι μέσες τιμές του δείκτη ποιότητας “συστάδας” αποτελεσμάτων  $I_q$  για τα πειράματα 1 έως 5 καθώς και τα ποσοστά των αποτελεσμάτων του *Icasso* ανά διάστημα τιμών  $I_q$  για καθένα από τα σύνολα δεδομένων.

Παρατηρούμε ότι η μέγιστη τιμή  $I_q$  για κάθε λήψη και για κάθε διάσταση PCA παραμένει κοντά στο 1, ενώ είναι εμφανείς οι καμπύλες των ελαχίστων και μεγίστων για το σύνολο των πειραμάτων. Οι καμπύλες αυτές γίνονται πιο εμφανείς στο Σχήμα 5.7 όπου παρουσιάζονται για κάθε διάσταση PCA, η ποσοστιαία συγκέντρωση των 100 σημείων των 5 λήψεων συνολικά.

Από την άλλη, η διάμεσος των  $I_q$  μειώνεται καθώς αυξάνει η διάσταση PCA με τη σχέση μεταξύ των δύο ποσοτήτων να μην είναι απαραίτητων γραμμική. Η διάμεσος τιμή φαίνεται επίσης να παρουσιάζει αρκετά καθορισμένο εύρος τιμών μεταξύ των πέντε λήψεων, με μέγιστη διαφορά 0.37 για 60 ιδιοδιανύσματα και ελάχιστη 0.07 για 160 ιδιοδιανύσματα.

Το Σχήμα 5.7 προκύπτει από το συνδυασμό των αποτελεσμάτων των 5 λήψεων, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Τα ιστογράμματα παρουσιάζουν μια εμφανή μετακίνηση του πλήθους των πειραματικών σημείων σε χαμηλότερες τιμές  $I_q$  καθώς αυξάνεται η διάσταση PCA των πειραμάτων. Με άλλα λόγια, η κατανομή των ανεξάρτητων συνιστωσών που δίνει η ICA αλλάζει σταδιακά με τις τιμές να μετακινούνται από το 1, γύρω από το 0.

Στο δεύτερο σκέλος της ανάλυσης, από τα frames του συνόλου αναφοράς (Σχήμα 5.1), επιλέχθηκαν τα 3, 4, 5, 6 και 9 για μια ενδεικτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Τα συγκεκριμένα components επιλέχθηκαν διότι εμφανίζονται καθαρά σε όλες τις λήψεις



Σχήμα 5.7: Συγκριτική απεικόνιση των ιστογραμμάτων των τιμών Iq των συνολικών αποτελεσμάτων, με 100 σημεία ανά διάσταση PCA.

(Σχήματα 5.1 - 5.5 με χρώματα κόκκινο, κίτρινο, πράσινο, μπλε και μωβ αντίστοιχα) και είναι δυνατόν να αντιστοιχιστούν οπτικά με καθορισμένες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου του ποντικού. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι από τα υπόλοιπα components, υπήρχαν ορισμένα που εμφανίστηκαν καθαρά σε ορισμένες λήψεις (όπως το component 14 της λήψης 14\_30\_03 που εμφανίζεται στη θέση 14 της λήψης 14\_43\_46) και άλλα που αντιστοιχούν σε καθορισμένες ανατομικές περιοχές (όπως τα components 7 και 8 της λήψης 14\_43\_46), τα οποία δεν εμφανίζονται καθαρά σε όλες τις λήψεις και η συμπεριφορά τους μοιάζει να είναι απόρροια του τρόπου με τον οποίο η ICA επιλέγει τις συνιστώσες σήματος. Έχει ήδη αναφερθεί ότι η ICA δίνει σαν αποτέλεσμα μια σειρά ανεξάρτητων συνιστωσών οι οποίες συνθέτουν το σήμα εισόδου. Εντούτοις είναι δυνατόν ορισμένες από τις πραγματικές πηγές σήματος να διαχωριστούν κατά την ανάλυση, κάτι το οποίο μοιάζει (οπτικά) να συμβαίνει με τις συνιστώσες 7 και 8 της λήψης 14\_43\_46.

Για τις πέντε χωρικές συνιστώσες σήματος που επιλέχθηκαν να παρουσιαστούν, επιχρημάσαμε μια αντιστοίχιση των εικόνων τους σε ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου του ποντικού. Η αρίθμησή τους στο εξής ακολουθεί την αρίθμηση του συνόλου αναφοράς 20 ανεξάρτητων συνιστωσών και διάστασης PCA 20, για τη λήψη 14\_43\_46 (Σχήμα 5.1).

Το component 3 (κόκκινο) αντιστοιχεί ανατομικά σε δύο περιοχές του οπισθοσπληνικού εγκεφαλικού φλοιού (Retrosplenial cortex (RSP) ν και d), οι οποίες αποτελούν βασικό τμήμα του εγκεφαλικού δικτύου επεξεργασίας της χωρικής πληροφορίας. Οι συγκεκριμένες περιοχές αποτελούν επίσης τμήμα του Default Mode Network του εγκεφάλου, το οποίο σύμφωνα με τη βιβλιογραφία παρουσιάζει χαμηλά επίπεδα ενεργοποίησης σε περι-

πτώσεις εκτέλεσης συγκεκριμένης διανοητικής εργασίας και υψηλά επίπεδα ενεργοποίησης σε περιπτώσεις που η διανοητική εργασία δεν είναι εστιασμένη σε κάποιο ορισμένο στόχο. Στο εξής θα αναφερόμαστε στη συγκεκριμένη περιοχή με το όνομα RSP (Retrosplenial area).

Το component 4 (κίτρινο) αντιστοιχεί στην κύρια αιμάτωση του εγκεφάλου, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.2. Το συγκεκριμένο component δεν αποτελεί ανατομική περιοχή αλλά βασικό τμήμα του συστήματος αγγείων που αιματώνουν τον εγκεφαλο και για το λόγω αυτό θεωρήθηκε αξιοσημείωτο στην παρούσα ανάλυση. Στο υπόλοιπο της εργασίας θα αναφερόμαστε στο συγκεκριμένο component με το όνομα Main Blood Supply (MBS).

Το component 5 (πράσινο) αντιστοιχεί σε τμήμα της σωματοαισθητήριας περιοχής του εγκεφάλου και αφορά στην επεξεργασία του ερεθίσματος στο μουστάκι του ποντικιού το οποίο αποτελεί βασική πηγή χωρικής πληροφορίας και επιτρέπει στο ζώο να αντιλαμβάνεται και να αντιδρά στα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντός του. Στο εξής θα αναφερόμαστε στη συγκεκριμένη περιοχή με το όνομα primary Somatosensory area (SSp).

Το component 6 (μπλε) αντιστοιχεί σε τμήμα του έξω (πλευρικού) γωνατώδη πυρήνα, το πρωταρχικό κέντρο επεξεργασίας των οπτικών πληροφοριών που λαμβάνονται από τον αμφιβληστροειδή του ματιού. Αποτελεί μέρος του θαλάμου και θα αναφερόμαστε σε αυτό ως LGN (Lateral Geniculate Nucleus).

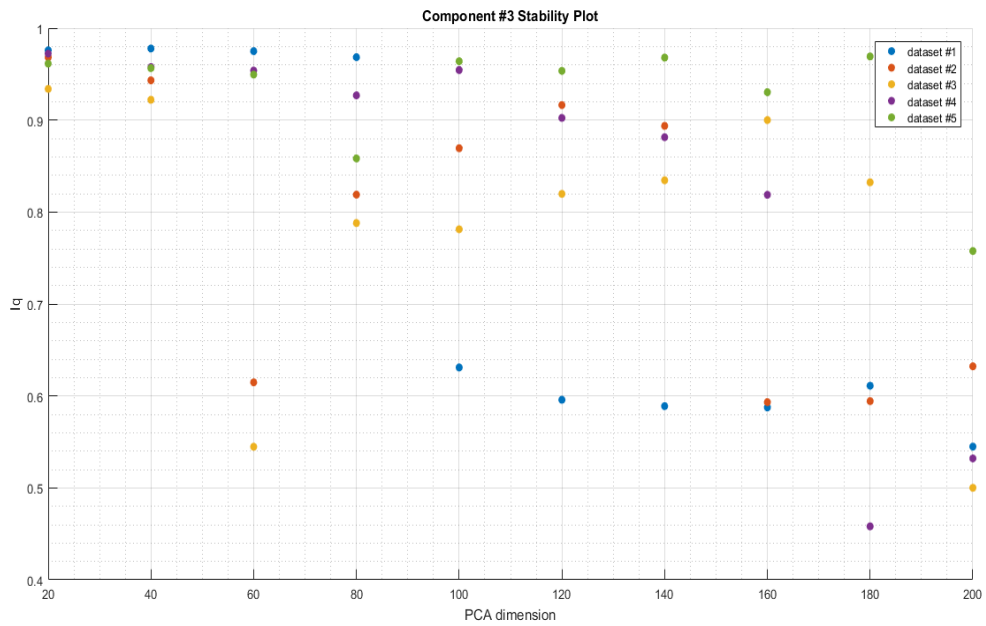
Τέλος, το component 9 (μωβ) αντιστοιχεί στα δύο βασικά τμήματα του ιππόκαμπου, ο οποίος σύμφωνα με την ανατομία του εγκεφάλου του ποντικιού παίζει βασικό ρόλο στις διαδικασίες μάθησης και μνήμης. Στο εξής θα αναφερόμαστε στο συγκεκριμένο component ως Hippocampus (Hip).

Στα Σχήματα 5.8 - 5.12 παρουσιάζονται οι τιμές του δείκτη ευστάθειας  $I_q$  που δίνει το Icasso για τα πέντε επιλεγμένα components, σε κάθε ένα από τα πέντε σύνολα δεδομένων και για κάθε τιμή της διάστασης PCA για επιλεγμένο αριθμό ανεξάρτητων συνιστωσών ίσο με 20.

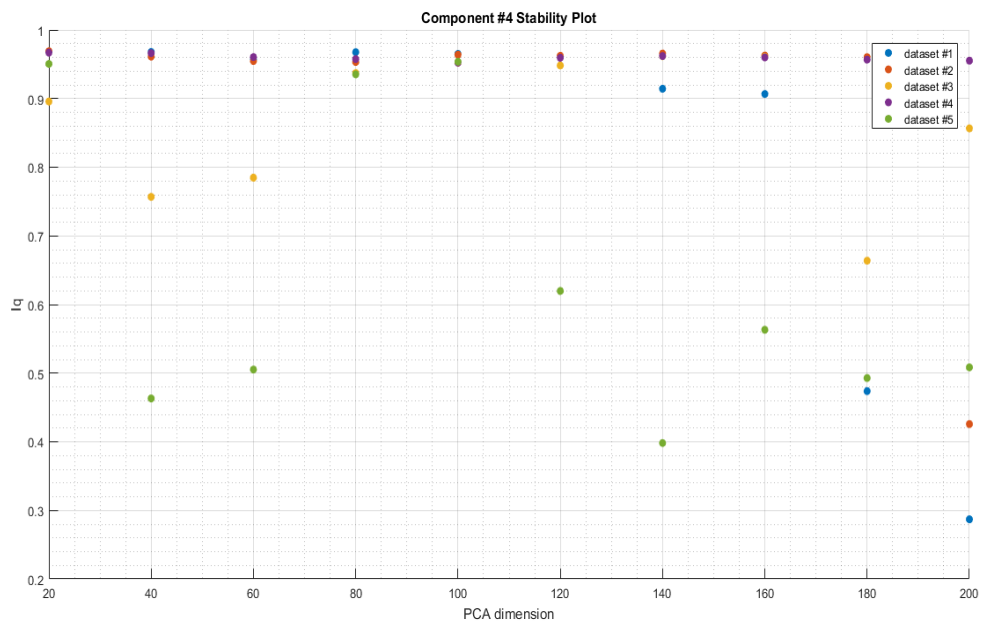
Εδώ θα πρέπει να αναφερθούμε σύντομα στον τρόπο παραγωγής των εικόνων 5.8 έως 5.12. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε ένα από τα πέντε σύνολα δεδομένων αντιστοιχίζουμε τις 20 συνιστώσες του συνόλου αναφοράς (Σχήματα 5.1 - 5.5) στο σύνολο αναφοράς 20 συνιστωσών της λήψης 14\_14\_53 (Σχήμα 5.1), αγνοώντας τις αντιστοιχίσεις με τιμή συνέλιξης κάτω από 100. Το όριο 100 είναι εμπειρικό και τέθηκε με στόχο να εξαλειφθούν κατά το δυνατόν οι ψευδείς αντιστοιχίσεις, καθώς έχουμε εξ' αρχής θεωρήσει ότι δεν δίνουν όλες οι λήψεις τις ίδιες ανεξάρτητες χωρικές συνιστώσες σήματος. Η τιμή της συνέλιξης που δίνει η συνάρτηση αντιστοίχισης δεν έχει συγκεκριμένα ή αξιόπιστα όρια τιμών. Εντούτοις, το όριο που δίνουμε αποκόπτει τις αντιστοιχίσεις των πιο στοχαστικών χωρικών συνιστωσών και για το λόγω αυτό χρησιμοποιείται στο παρόν στάδιο της ανάλυσης. Ακολούθως, για κάθε τιμή της διάστασης PCA, αντιστοιχίζουμε τα παραγόμενα components στο σύνολο αναφοράς και από εκεί, στο σύνολο αναφοράς της λήψης 14\_14\_53 (Σχήμα 5.1), με τον περιορισμό που αναφέραμε προηγουμένως. Τέλος, τυπώνουμε τις τιμές του δείκτη ευστάθειας για όλα τα πειράματα και για κάθε ένα από τα πέντε επιλεγμένα components.

Στο παράρτημα A παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των πειραμάτων μεταβλητής διάστασης PCA και 20 ανεξάρτητων συνιστωσών για το σύνολο δεδομένων 14\_14\_53.



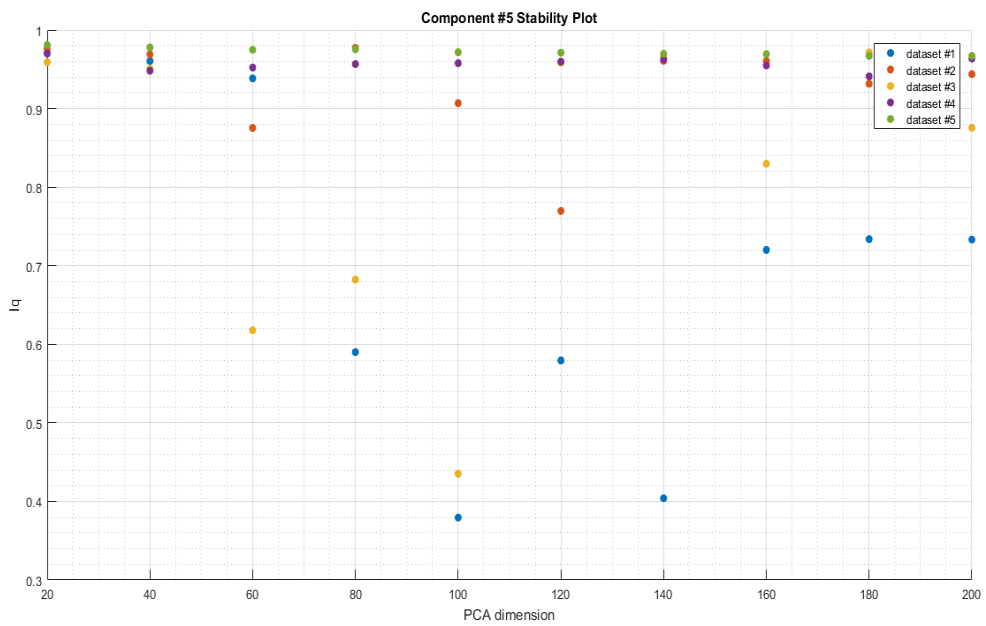


Σχήμα 5.8: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος RSP, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή διάσταση PCA.

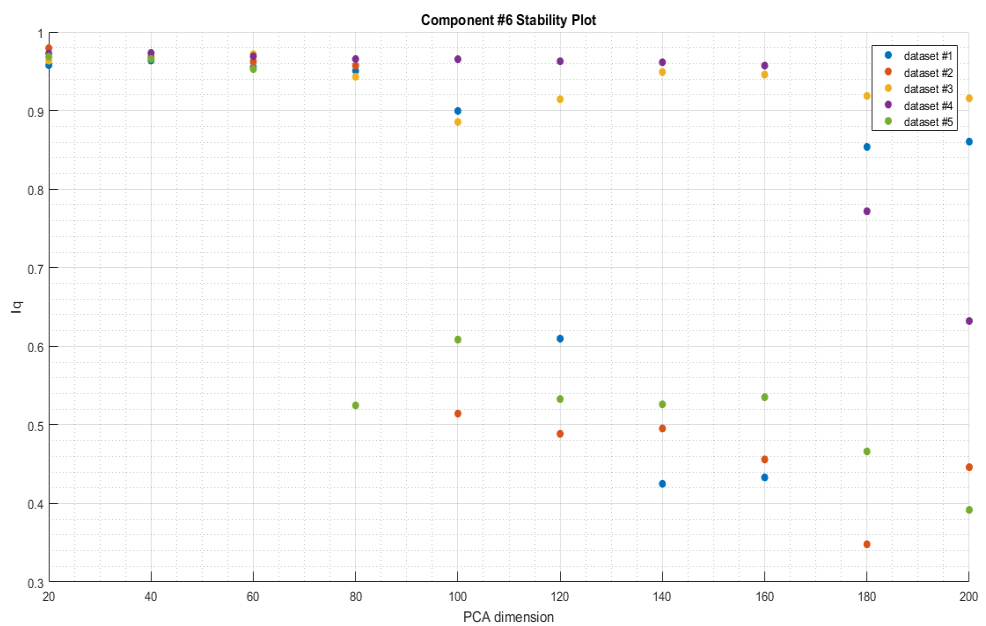


Σχήμα 5.9: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος MBS, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή διάσταση PCA.

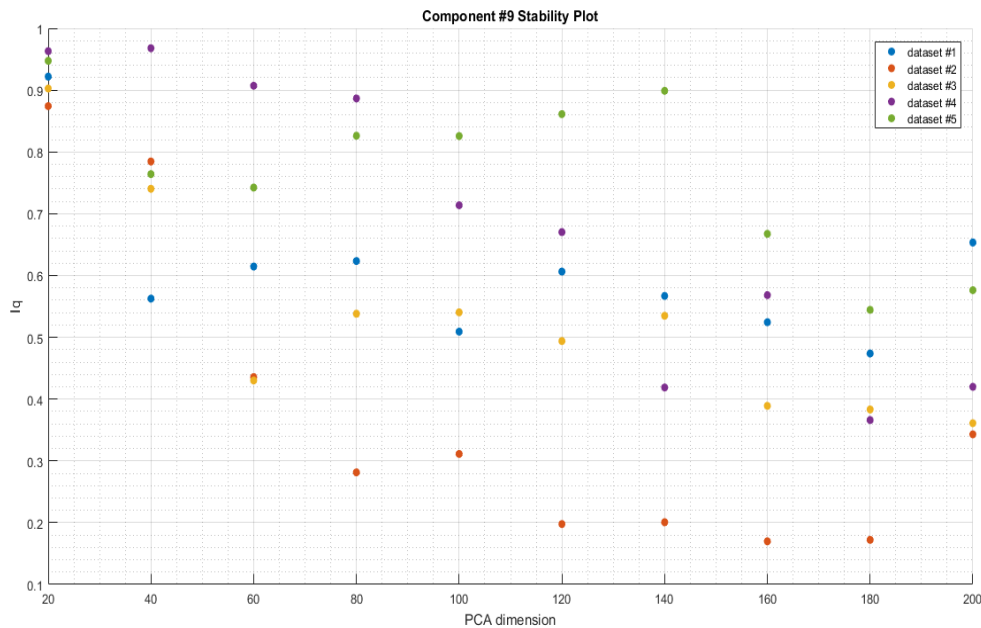
## Κεφάλαιο 5: Πειραματικά Αποτελέσματα



Σχήμα 5.10: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος SSP, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή διάσταση PCA.



Σχήμα 5.11: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος LGN, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή διάσταση PCA.



Σχήμα 5.12: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος Hip, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή διάσταση PCA.

### 5.1.2 Παρατηρήσεις και Συμπεράσματα

Στο πρώτο αυτό πείραμα της παρούσας έρευνας διερευνήσαμε την επιρροή της διάστασης προεπεξεργασίας PCA στην ποιότητα των αποτελεσμάτων της ICA. Χρησιμοποιώντας το δείκτη ευστάθειας  $I_q$  παρατηρούμε ότι τα αποτελέσματα των επαναλήψεων του Icasto με αυξανόμενη τιμή της διάστασης PCA παρουσιάζουν μείωση της συνολικής ευστάθειας για κάθε ένα από τα πέντε σύνολα δεδομένων και μετακίνηση των δειγμάτων της ICA σε χαμηλότερες τιμές ευστάθειας. Αυτό είναι κάτι που αναμένεται από τη θεωρία της προεπεξεργασίας δεδομένων με PCA. Καθώς αυξάνουμε τη διάσταση του συνόλου δεδομένων εισόδου που τροφοδοτείται στην ICA, αυξάνει η διάσταση του πίνακα των ιδιοδιανυσμάτων εισόδου και ο αλγόριθμος 'δυσκολεύεται' να εντοπίσει τις ίδιες ανεξάρτητες συνιστώσες σήματος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι, καθώς αυξάνει η διάσταση PCA, η μέγιστη τιμή  $I_q$  παραμένει σχεδόν αμετάβλητη, ενώ το ένα δέκατο περίπου των είκοσι ανεξάρτητων συνιστωσών διατηρεί τιμή  $I_q$  άνω του 0.7 - 0.75 για όλες τις τιμές της διάστασης δεδομένων εισόδου. Από τα διαγράμματα σχετικά με την ευστάθεια των μεμονωμένων συνιστωσών σήματος για κάθε σύνολο δεδομένων (Σχήματα 5.8 - 5.12, Σχήματα 15 - 16 Παραρτήματος) παρατηρούμε ότι υπάρχει ένα προφίλ ευστάθειας για κάθε μία από τις ανεξάρτητες συνιστώσες. Αυτό σημαίνει ότι δεν ακολουθούν όλες οι συνιστώσες το ίδιο προφίλ όσον αφορά το δείκτη  $I_q$  αλλά τα συγκεκριμένα αποτελέσματα εξαρτώνται τόσο από την επιλογή της συνιστώσας, όσο και από τη δεδομένη πειραματική λήψη του σήματος εισόδου. Μεταξύ διαφορετικών λήψεων, για τις περισσότερες ανεξάρτητες συνιστώσες που δίνει η ICA, εμφανίζονται μεγάλες διακυμάνσεις στην τιμή του δείκτη ευστάθειας,

με ορισμένες από τις καμπύλες των λήψεων να ακολουθούν πτωτική πορεία ως προς την αύξηση της διαστάσης PCA (π.χ. Σχήματα 15β', 15ζ', 16α') και άλλες να παρουσιάζουν πιο σύνθετη συμπεριφορά (π.χ. Σχήματα 15δ', 15ε', 15ζ', 15ς'). Το συμπέρασμα που προκύπτει από τις παραπάνω παρατηρήσεις είναι ότι για την τελική επιλογή των αξιολογών συνιστωσών σήματος λειτουργικού υπερήχου και γενικότερα για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ICA, πιθανόν να απαιτείται μια περαιτέρω εμβάθυνση στο λειτουργικό προφίλ των συνιστωσών που δίνει σαν αποτέλεσμα ο αλγόριθμος σε συνδυασμό με τις παραμέτρους του αρχικού πειράματος λειτουργικού υπερήχου, έτσι ώστε να γίνει δυνατή η αξιολόγηση του προφίλ ευστάθειας ανά συνιστώσα.

Σχετικά με την ερμηνεία και την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις περιοχές 3, 4, 5, 6 και 9 (RSP, MBS, SSP, LGN και Hip αντίστοιχα), μπορούμε να πούμε τα εξής:

Από το προφίλ ευστάθειας της περιοχής RSP (Σχήμα 5.8) βλέπουμε ότι εμφανίζεται με σταθερό τρόπο σε όλα τα πειράματα, με μια πτώση της ευστάθειάς της (κατά μέσο όρο) με την αύξηση της διάστασης PCA. Η συγκεκριμένη περιοχή παίζει ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου όταν αυτή δεν απαιτεί συγχέντρωση σε συγκεκριμένη εργασία. Ενώ για διάσταση PCA 20 εμφανίζει υψηλή ευστάθεια, η δυσκολία στον εντοπισμό της σε ορισμένα από τα σύνολα δεδομένων για μεγαλύτερες τιμές της συγκεκριμένης διάστασης προεπεξεργασίας πιθανόν να υποδεικνύει ότι δεν κατέχει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου κατά το συγκεκριμένο πείραμα οπτικής ενεργοποίησης.

Παρατηρώντας τώρα το προφίλ ενεργοποίησης της περιοχής MBS (Σχήμα 5.9) βλέπουμε ότι παρουσιάζει πολύ μεγάλη σταθερότητα σχεδόν σε όλα τα σύνολα δεδομένων και για όλες τις διαστάσεις PCA (με εξαίρεση το σύνολο δεδομένων 14\_48\_15). Επειδή η συγκεκριμένη περιοχή αποτελεί κομβικό σημείο του δένδρου αγγείων που αιματώνουν την περιοχή του εγκεφάλου, είναι ασφαλές να συμπεράνουμε το λόγο της σταθερής παρουσίας της στα αποτελέσματα. Σχετικά με την εξαίρεση του συνόλου δεδομένων 14\_48\_15, μια εικασία που θα μπορούσαμε να πραγματοποιήσουμε είναι η πρόταση ότι πιθανόν στο συγκεκριμένο πείραμα να υπήρξε κατά μέσο όρο χαμηλότερη αιμάτωση του εγκεφάλου, για κάποιο λόγο όμως που έχει να κάνει με συγκεκριμένες παραμέτρους της πειραματικής διάταξης και οι οποίες δεν ήταν διαθέσιμες στην παρούσα εργασία.

Παρόμοια σταθερό προφίλ ενεργοποίησης παρουσιάζει και η περιοχή SSP (Σχήμα 5.10) της οποίας η λειτουργία συνδέεται με τη χωρική αντίληψη του ζώου με το μουστάκι του. Επειδή η λειτουργία της συγκεκριμένης περιοχής, τουλάχιστον θεωρητικά) συνδέεται έμμεσα με την οπτική ενεργοποίηση στην οποία βασίζεται το πείραμα που μελετάμε, για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος σχετικά με το λόγο για τον οποίο παρουσιάζει υψηλή ευστάθεια, απαιτούνται επιπλέον πειραματικά δεδομένα ενεργοποίησης. Πιθανόν όμως η ευστάθεια αυτή να οφείλεται στη de facto σημασία του μουστακιού του ποντικού σε κάθε περίπτωση, ή ακόμη και στο γεγονός ότι, λόγω της προβολής αυθαίρετων και χωρίς κάποια χωρική σημασία εικόνων στο οπτικό πεδίο του ζώου -προβολή η οποία εμποδίζει την οπτική του ικανότητα να περιηγηθεί στο χώρο-, το ποντίκι βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην αίσθηση του μουστακιού προκειμένου να αντιληφθεί το περιβάλλον του, εξ' ου και η έντονη λειτουργία της συγκεκριμένης εγκεφαλικής περιοχής.

Παρατηρώντας το Σχήμα 5.11 στο οποίο απεικονίζεται ευστάθεια της περιοχής LGN κατά τη διάρκεια των πειραμάτων παρατηρούμε υψηλή ευστάθεια για χαμηλές τιμές της

διάστασης PCA, και διττή συμπεριφορά των πειραματικών μετρήσεων για τιμές PCA από 100 και πάνω. Στα μισά σύνολα δεδομένων η συγκεκριμένη περιοχή παρουσιάζει σταθερά υψηλή ευστάθεια, ενώ στα υπόλοιπα έχουμε σταδιακή πτώση της με την αύξηση της διάστασης PCA. Επειδή, όπως προαναφέρθηκε, δεν έχουμε πολλά και συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τις παραμέτρους της πειραματικής διάταξης λήψης των μετρήσεων λειτουργικού υπερήχου, θα ήταν επισφαλές να δώσουμε κάποιο συμπέρασμα σχετικά με τη συγκεκριμένη διαφορά μεταξύ των συνόλων δεδομένων, η οποία πιθανόν να οφείλεται στη χρονική σειρά λήψης των μετρήσεων, στην κόπωση του ζώου ή ακόμη και στη συνήθεια του οπτικού ερεθίσματος. Καθώς η περιοχή LGN είναι λειτουργικά συνυφασμένη με την επεξεργασία οπτικών ερεθισμάτων, είναι αναμενόμενη η ευστάθεια που παρουσιάζει κατά τη διάρκεια των πειραμάτων και της ανάλυσης. Η διαφορά της συμπεριφοράς των συνόλων δεδομένων στην ανάλυση επομένως, πιθανόν να έγκειται σε θεμελιώδεις διαφορές της λήψης των μετρήσεων.

Σχετικά με την περιοχή Hip (Σχήμα 5.12) η οποία συνδέεται με τη διαδικασία μάθησης και μνήμης, παρουσιάζει πολύ μεγάλο εύρος τιμών μεταξύ των πέντε συνόλων δεδομένων για κάθε διάσταση PCA. Παρατηρούμε επίσης ότι τα τρία από τα πέντε σύνολα δεδομένων διατηρούν σταθερή τιμή ευστάθειας της συγκεκριμένης περιοχής (σύνολα 14\_14\_53, 14\_39\_20, 14\_48\_15) και τα άλλα δύο (14\_30\_03, 14\_43\_46) παρουσιάζουν σταθερή πτώση στην ευστάθειά της. Η ομοιομορφία αυτή των αποτελεσμάτων -έστω και κατά ομάδες- παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον για την ανάλυση της λειτουργίας της συγκεκριμένης περιοχής και πιθανόν στο μέλλον να μπορέσει να δώσει ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την ερμηνεία της ενεργοποίησής της.

Σαν γενικό συμπέρασμα στο συγκεκριμένο πείραμα μπορεί να ληφθεί το ότι η επεξεργασία των δεδομένων εισόδου της ICA με PCA, μειώνει την πολυπλοκότητα του προβλήματος προσδιορισμού των κύριων συνιστωσών σήματος ενώ ταυτόχρονα ενέχει τον κίνδυνο να χαθούν από την ανάλυση πηγές μικρής χρονικής διάρκειας ενεργοποίησης, αλλά πιθανόν κομβικής σημασίας για τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η κάθε μία από τις χωρικές συνιστώσες ενεργοποίησης που προσδιορίζονται από την ICA παρουσιάζει ξεχωριστή συμπεριφορά ενεργοποίησης, συνυφασμένη σε μεγάλο βαθμό τόσο με τη θεωρητική λειτουργικότητά της, όσο και με τη λειτουργική σχέση της με τη δεδομένη πειραματική διάταξη και τις τεχνικές παραμέτρους αυτής. Για μια ακριβέστερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτείται γνώση των λειτουργικών χαρακτηριστικών των χωρικών συνιστωσών σε βάθος, καθώς και των χαρακτηριστικών της πειραματικής διάταξης λήψης των μετρήσεων λειτουργικού υπερήχου.

## 5.2 Προσθήκη θορύβου και ανάλυση δεδομένων με σταθερό αριθμό ανεξάρτητων πηγών σήματος

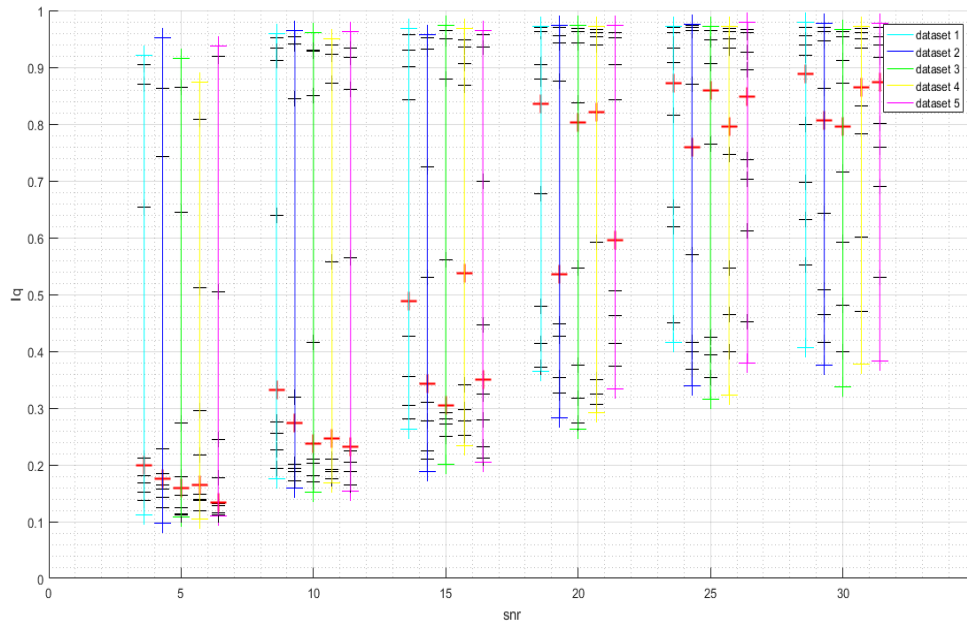
### 5.2.1 Πειραματικά Αποτελέσματα

Εδώ εφαρμόσαμε την ανάλυση ICA με αριθμό ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος ίσο με 20 και διάσταση PCA ίση με 20. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός επιλέχθηκε (όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο 4.4.3) ως σύστημα αναφοράς και στη συνέχεια χρησιμοποιείται στο σύνολο των δεδομένων εισόδου του αλγορίθμου. Προσθέτουμε σε κάθε ένα από τα πειράματα, γκαουσιανό θόρυβο με τιμές  $\text{snr}$  από 5 μέχρι 30 (με βήμα 5) και χρησιμοποιούμε το Icasto για να υπολογίσουμε τους δείκτες ευστάθειας των αποτελεσμάτων, τη χρονική πορεία ενεργοποίησης των συνιστωσών και να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα αυτά με τα αποτελέσματα που δίνει η ICA χωρίς την εφαρμογή επιπλέον θορύβου.

Η επιλογή του κάτω ορίου για το  $\text{snr}$  ( $\text{snr}=5$ ) δικαιολογείται από το γεγονός ότι για χαμηλότερες τιμές  $\text{snr}$  ο αλγόριθμος αδυνατεί να εντοπίσει ικανό αριθμό ανεξάρτητων συνιστωσών. Στην περίπτωση του  $\text{snr}=5$  εντοπίζονται, για τα πέντε σύνολα δεδομένων, τέσσερα με πέντε διακριτά components. Από την άλλη, το άνω όριο ( $\text{snr}=30$ ) επιλέχθηκε δεδομένου ότι ο αλγόριθμος εντοπίζει ικανοποιητικά σχεδόν το σύνολο των είκοσι κύριων components.

Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι αυξήθηκε το άνω όριο των επαναλήψεων του αλγορίθμου από το Icasto από 300 σε 1000, δεδομένου ότι ο αλγόριθμος -ειδικά για τιμές  $\text{snr}$  από 5 μέχρι 15- δεν συγκλίνει ικανοποιητικά στην πλειονότητα των περιπτώσεων προσθήκης θορύβου.

Στο Σχήμα 5.13 παρουσιάζεται ο συνολικός δείκτης ευστάθειας για κάθε ένα από τα πειράματα αυτά, για αυξανόμενη τιμή  $\text{snr}$ . Όπως είναι αναμενόμενο, παρατηρούμε μια συνολική αύξηση της ευστάθειας με τη μείωση του θορύβου. Παρατηρούμε ότι για όλα τα πειράματα, η μέγιστη τιμή  $I_q$  παραμένει κοντά στο 1, με την ελάχιστη να μετακινείται από το 0.1 σε υψηλότερες τιμές καθώς αυξάνει η τιμή του  $\text{snr}$ . Από την άλλη η διάμεσος αυξάνει σταθερά με την αύξηση του  $\text{snr}$  (με εξαίρεση το τρίτο σύνολο δεδομένων στο  $\text{snr}$  25 και το πέμπτο σύνολο δεδομένων στο  $\text{snr}$  30) και παρουσιάζει μικρό εύρος τιμών στις ακραίες τιμές  $\text{snr}$  (5-10 και 25-30) και μεγαλύτερο εύρος στις μεσαίες τιμές (20-25). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι συνιστώσες σήματος που προκύπτουν από τα πειράματα έχουν ως επί το πλείστον ακραίες τιμές  $I_q$  για χαμηλά  $\text{snr}$  με τις αποστάσεις των εκατοστημορίων να πλησιάζουν -και τη διάμεσο να μετακινείται προς το 1- καθώς το  $\text{snr}$  αυξάνει. Αυτό είναι πιο εμφανές στο διάγραμμα 5.14 όπου παρουσιάζονται τα ιστογράμματα για τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των πέντε λήψεων, όπου παρατηρούμε την ύπαρξη μιας κατανομής με δύο κορυφές: τη μία κοντά στο  $I_q=1$  και τη δεύτερη κοντά στο ελάχιστο  $I_q$ . Το ελάχιστο αυτό αυξάνει και ταυτόχρονα εμπεριέχει χαμηλότερο ποσοστό της συνολικής ενέργειας της κατανομής όσο αυξάνει η τιμή του  $\text{snr}$ . Η μορφή αυτή των ιστογραμμάτων προσομοιάζει τη μορφή των αντίστοιχων εικόνων 5.6-5.7 για μεταβλητό αριθμό ιδιοδιανυσμάτων, με το χαμηλό peak της κατανομής να αυξάνει και να



Σχήμα 5.13: Δείκτης ευστάθειας  $I_q$  για τη συσταδοποίηση που παράγει το Icasto με μεταβλητή τιμή  $snr$ , για καθένα από τα πέντε σύνολα δεδομένων.

εμπεριέχει χαμηλότερο ποσοστό της συνολικής ενέργειας της κατανομής όσο μειώνεται το πλήθος των ιδιοδιανυσμάτων του σήματος που τροφοδοτούμε στην ICA.

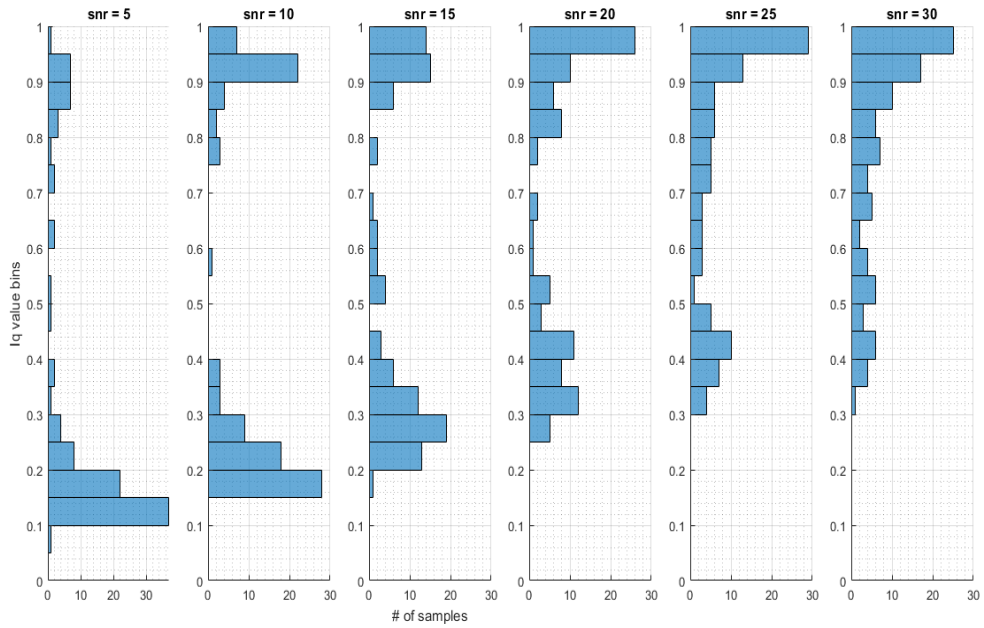
Όπως και στο προηγούμενο τμήμα της ανάλυσης των δεδομένων fUS (παράγραφος 5.1), παρουσιάζουμε στα Σχήματα 5.15 - 5.19 τις τιμές του δείκτη ευστάθειας  $I_q$  για κάθε ένα από τα χωρικά components RSP, MBS, SSr, LGN, Hip του συνόλου δεδομένων 14\_14.53, όπως αυτά περιγράφηκαν στην παράγραφο 5.1. Οι εικόνες αυτές παρήχθησαν με τον τρόπο που περιγράψαμε παραπάνω για τα Σχήματα 5.8 - 5.12.

Τέλος, στα Σχήματα 5.20 και 5.21, παρουσιάζονται οι χωρικές συνιστώσες σήματος για κάθε ένα από τα πειράματα μεταβλητής τιμής  $snr$  του συνόλου δεδομένων 14\_14.53. Στην πρώτη στήλη των Σχημάτων 5.20 και 5.21 παρουσιάζονται τα components αναφοράς του συγκεκριμένου συνόλου δεδομένων (όπως φαίνονται και στο Σχήμα 5.1) και ακολούθως, σε κάθε μία από τις επόμενες έξι στήλες, παρουσιάζεται η εξέλιξη των components αυτών όπως παράγεται από την ICA και το Icasto με μεταβλητή τιμή  $snr$  του σήματος εισόδου. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τα υπόλοιπα τέσσερα σύνολα δεδομένων παρατίθενται στο Παράρτημα Α.

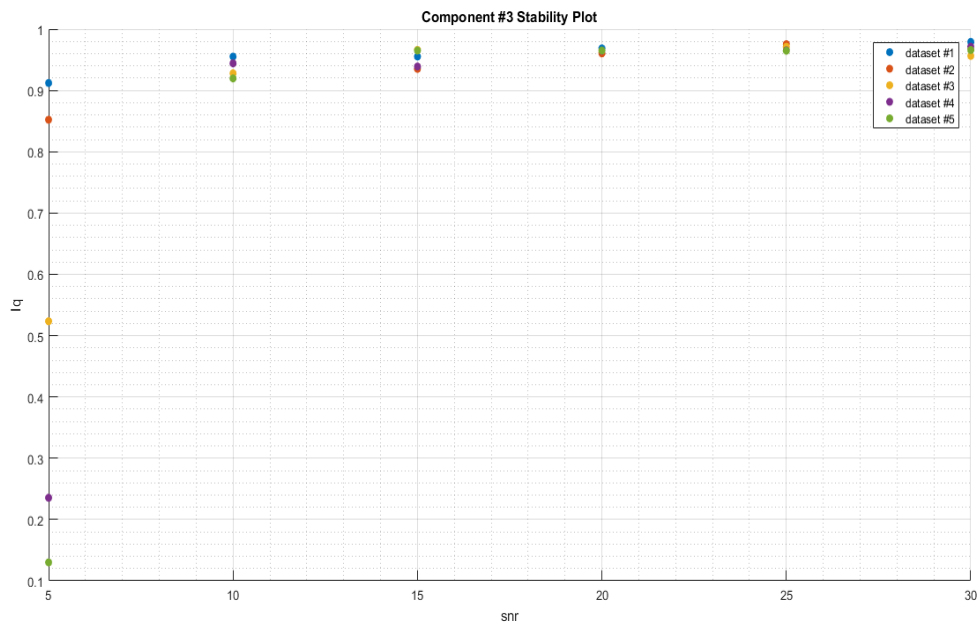
## 5.2.2 Παρατηρήσεις και Συμπεράσματα

Από το διάγραμμα των ποσοστιαίων κατανομών των τιμών ευστάθειας για τα αποτελέσματα κάθε συνόλου δεδομένων (Σχήμα 5.13) αλλά και από τα ιστογράμματα των τιμών ευστάθειας για το σύνολο των δεδομένων (Σχήμα 5.14) είναι εμφανής η αρνητική επίδρα-

## Κεφάλαιο 5: Πειραματικά Αποτελέσματα

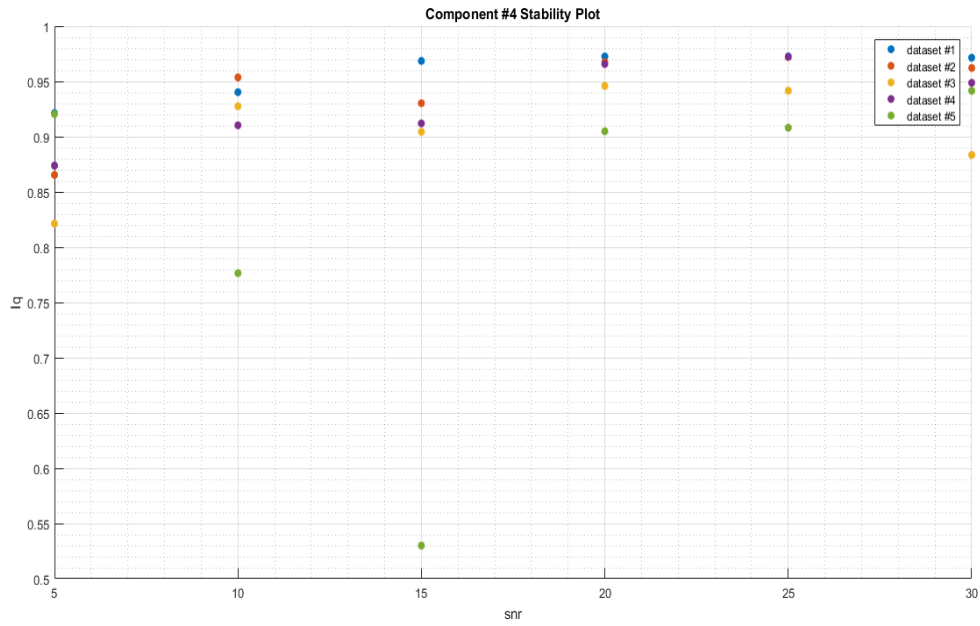


Σχήμα 5.14: Συγκριτική απεικόνιση των ιστογραμμάτων των τιμών  $I_q$  των συνολικών αποτελεσμάτων, με 100 σημεία ανά τιμή snr.

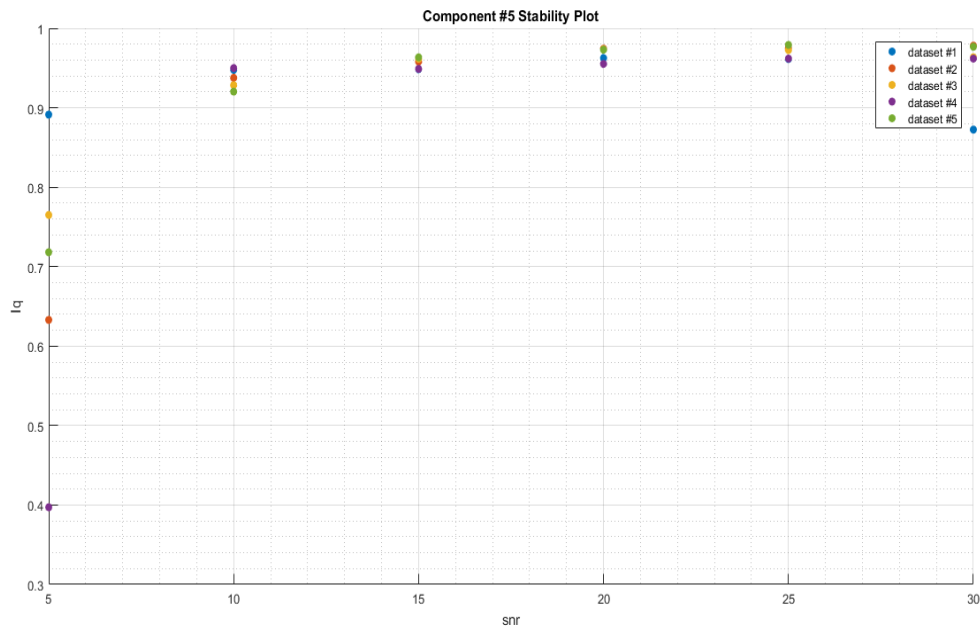


Σχήμα 5.15: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος RSP, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή τιμή snr.



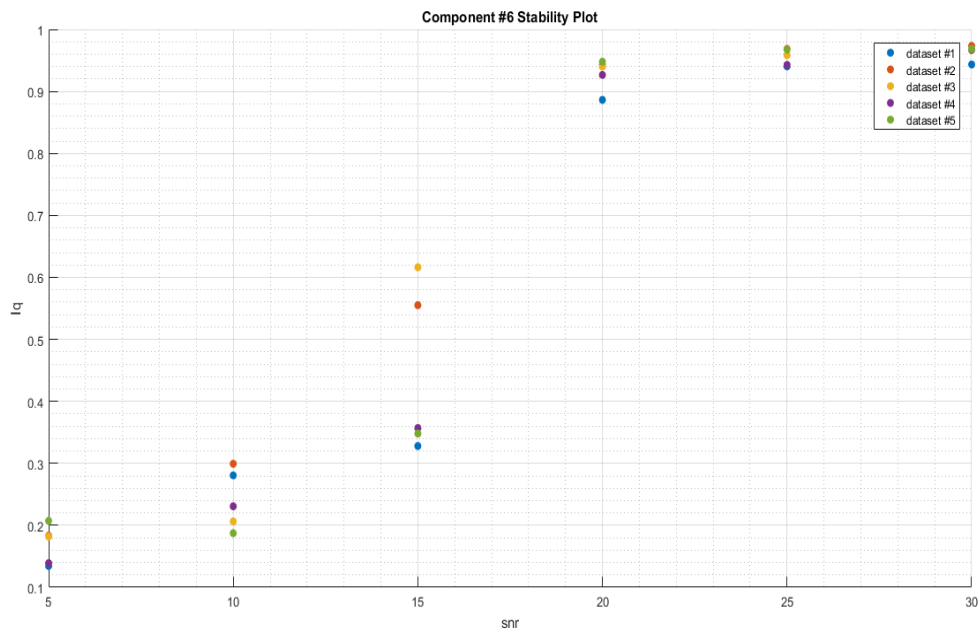


Σχήμα 5.16: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος MBS, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή τιμή snr.

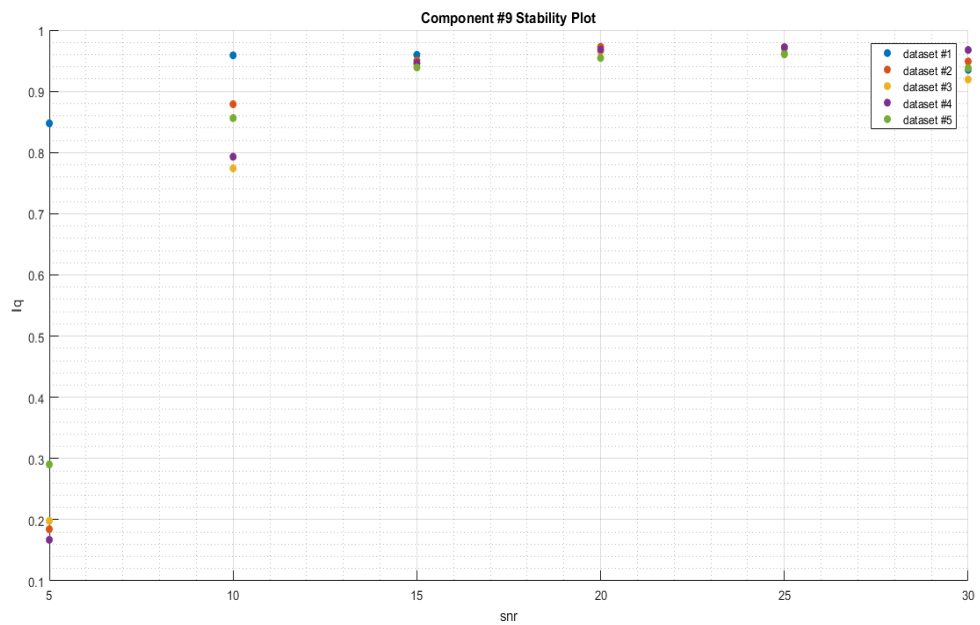


Σχήμα 5.17: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος SSP, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή τιμή snr.

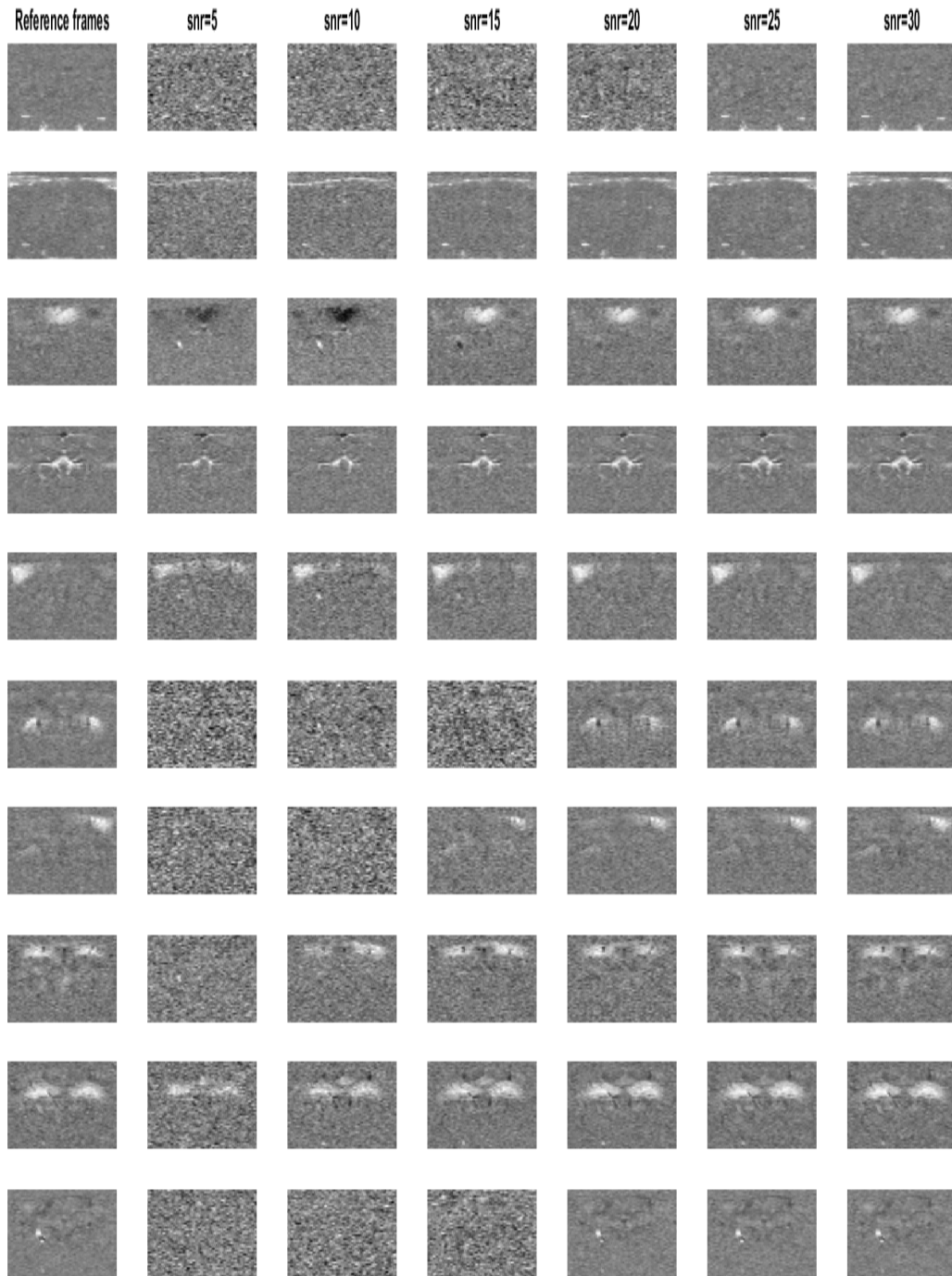
## Κεφάλαιο 5: Πειραματικά Αποτελέσματα



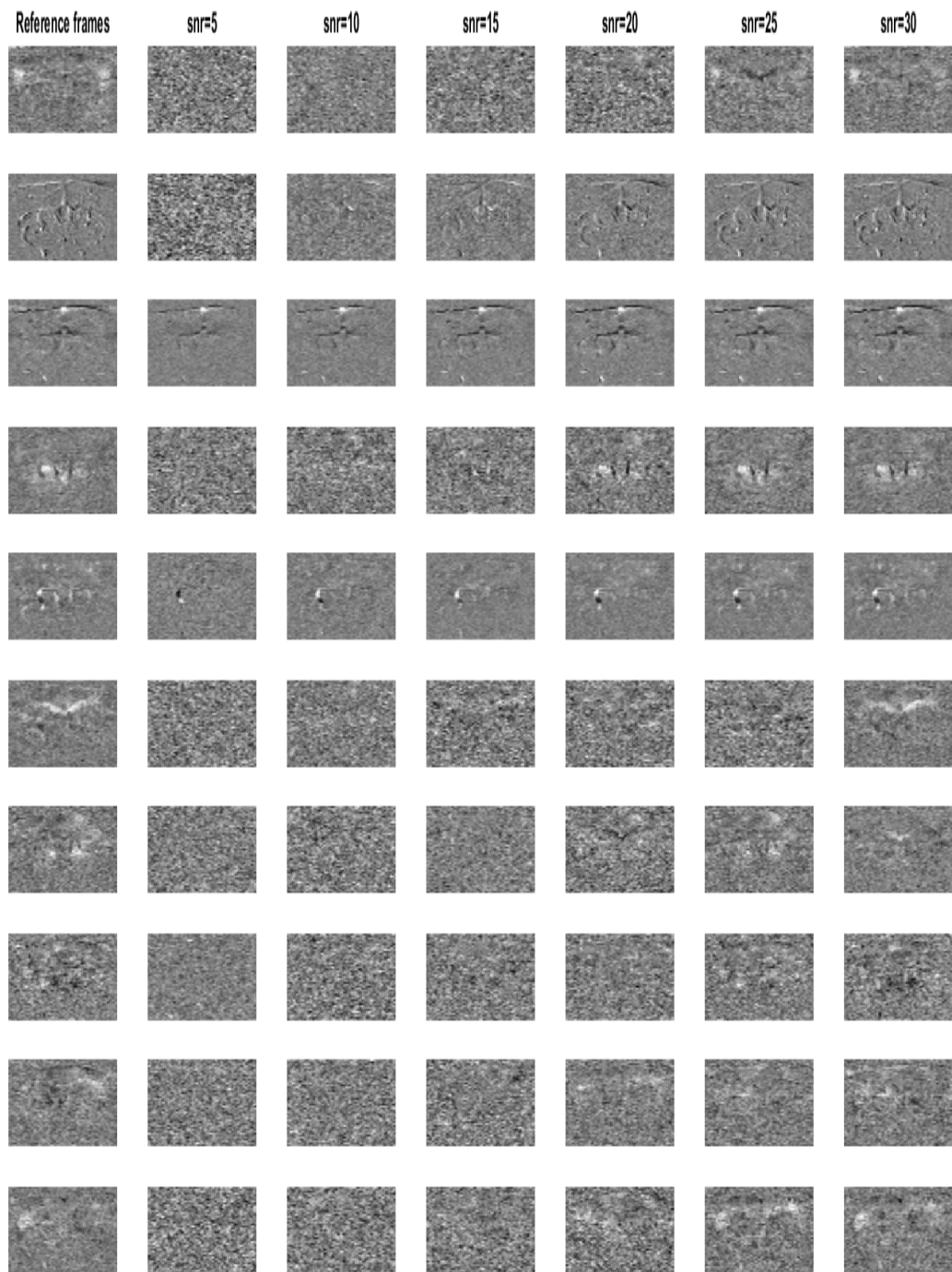
Σχήμα 5.18: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος LGN, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή τιμή snr.



Σχήμα 5.19: Τιμές ευστάθειας  $I_q$  για τη συνιστώσα σήματος Hip, για τα πέντε σύνολα δεδομένων εισόδου της ICA με μεταβλητή τιμή snr.



Σχήμα 5.20: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 πρώτων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14\_14.53 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου. Στην πρώτη στήλη παρουσιάζονται οι συνιστώσες αναφοράς, όπως προκύπτουν από το Icasso με είσοδο διάστασης PCA 20, και στις επόμενες στήλες έχουμε τα αποτελέσματα για τις διαφορετικές τιμές snr στο σήμα εισόδου του αλγορίθμου της ICA.



Σχήμα 5.21: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 επόμενων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14.14.53 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου.

ση της αύξησης του θορύβου εισόδου στα αποτελέσματα της ICA, η οποία αδυνατεί να εντοπίσει όλες τις ευσταθείς ανεξάρτητες συνιστώσες σήματος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ελάχιστη τιμή ευστάθειας συνιστώσας που εντοπίζεται από την ICA αυξάνει με την αύξηση του  $snr$  ενώ το μέγιστο παραμένει σταθερά σε τιμές μεταξύ 0.9 και 1, ενώ το ένα δέκατο των δειγμάτων παρουσιάζει τιμές ευστάθειας πάνω από 0.9 για όλα τα σύνολα δεδομένων και για όλες τις τιμές  $snr$  με εξαίρεση την τιμή 5. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την ύπαρξη ενός μικρού αριθμού ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος που εμφανίζονται αξιόπιστα, με υψηλή ευστάθεια, σε κάθε σύνολο δεδομένων. Από τα Σχήματα 5.15 έως 5.19 και από τα Σχήματα 17 και 18 του Παραρτήματος παρατηρούμε ενδεικτικά ότι η συνιστώσα RSP και οι συνιστώσες σήματος MBS, SSp και Hip, έχουν τιμές ευστάθειας πάνω από 0.9 για όλα (συνιστώσα ΡΣΠ) ή για τα περισσότερα σύνολα δεδομένων, για όλες τις τιμές  $snr$  με εξαίρεση την τιμή 5.

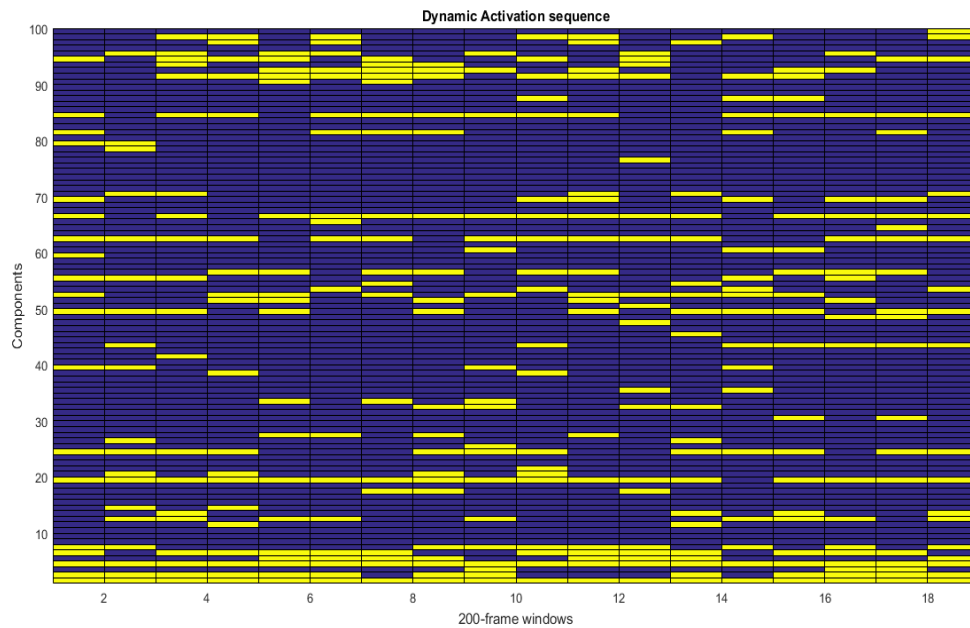
Γενικά για όλες τις χωρικές συνιστώσες της λήψης 14\_14\_53 παρατηρούμε κατά μέσο όρο αύξηση της ευστάθειας καθώς αυξάνεται η τιμή του  $snr$ , κάτι που είναι προφανώς αναμενόμενο θεωρητικά. Από την άλλη, παρατηρώντας την εξέλιξη του δείκτη ευστάθειας κάθε συνιστώσας ξεχωριστά για κάποια δεδομένη λήψη, δεν ακολουθείται πάντα μια ανοδική πορεία. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε λάθος αντιστοίχιση της συνιστώσας της δεδομένης λήψης, με κάποια από τις συνιστώσες της λήψης αναφοράς 14\_14\_53.

Από τα Σχήματα 5.20 και 5.21 τώρα, παρατηρούμε ότι κάθε χωρική συνιστώσα σήματος έχει διαφορετική ανοχή στο θόρυβο. Παρατηρούμε ότι οι συνιστώσες RSP, MBS, SSp, Hip είναι ευδιακριτες για όλες τις διαφορετικές τιμές  $snr$  που εξετάζουμε ενώ η συνιστώσα LGN διακρίνεται για τιμή  $snr$  από 20 και πάνω. Βλέπουμε επίσης ότι η ICA αδυνατεί να εντοπίσει την πλειοψηφία των ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος για  $snr$  ίσο με 5, κάτι που δικαιολογεί και την επιλογή του συγκεκριμένου κάτω ορίου. Αξίζει να σχολιαστεί επίσης το γεγονός ότι, ενώ κάποιες συνιστώσες σήματος (π.χ. συνιστώσα 10) εντοπίζονται από την ICA για τις ίδιες τιμές  $snr$  με κάποιες από τις πιο καθαρά ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου (συνιστώσα LGN), δεν παρουσιάζουν συμπαγή ανατομική μορφή, κάτι που υποστηρίζει τη θεωρία ότι οι πηγές σήματος που εντοπίζονται από την ICA δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε ευδιάκριτες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου αλλά αποτελούν τμήμα ενός λειτουργικού συνόλου, χωρίς ξεκάθαρη ανατομική αντιστοίχιση. Μια άλλη εξήγηση είναι βέβαια το γεγονός ότι η ICA διαχωρίζει πολλές φορές τις κύριες συνιστώσες σήματος σε γραμμικό συνδυασμό αυτών. Επειδή όμως ο λειτουργικός υπέρηχος χαρτογραφεί την αιμάτωση του εγκεφάλου, της οποίας το λειτουργικό διάγραμμα είναι συνδεδεμένο αλλά δεν ταυτίζεται με το ανατομικό-φυσιολογικό διάγραμμα του εγκεφάλου, πιθανόν να ισχύουν σε κάποιο βαθμό και οι δύο υποθέσεις.

## 5.3 Δυναμική ανάλυση δεδομένων

### 5.3.1 Πειραματικά Αποτελέσματα

Στο τρίτο μέρος της ανάλυσης των δεδομένων λειτουργικού υπέρηχου, εργαστήκαμε με την τεχνική της δυναμικής ανάλυσης. Λαμβάνοντας το σήμα εισόδου μετά τα στάδια προεπεξεργασίας που έχουν περιγραφεί παραπάνω, επαναλαμβάνουμε την ανάλυση με χρήση

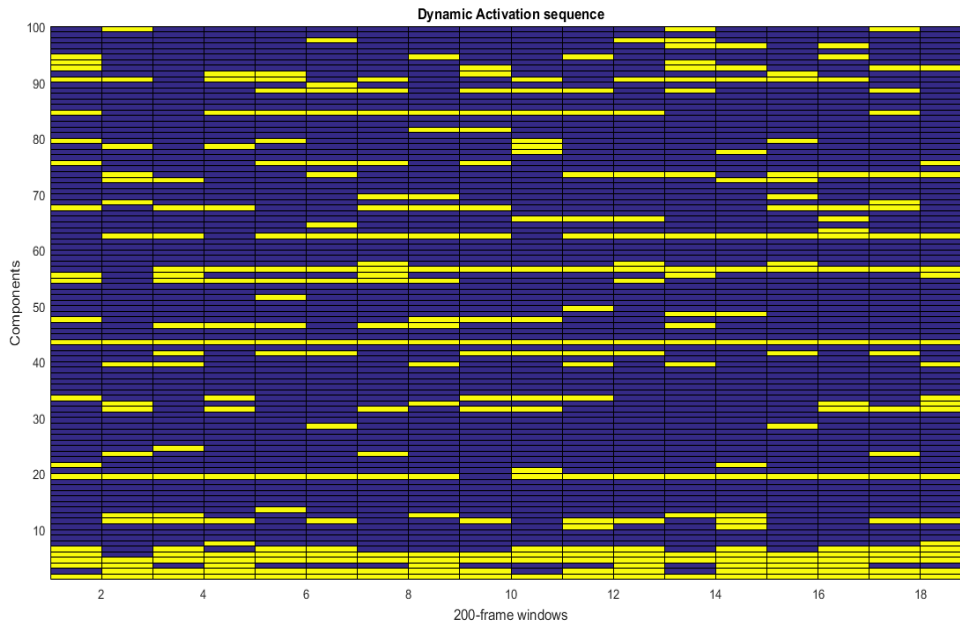


Σχήμα 5.22: Απεικόνιση των περιόδων 'on' και 'off' ενεργοποίησης, για τις 100 χωρικές συνιστώσες του σήματος fUS με μετακινούμενο χρονικό παράθυρο για το σύνολο δεδομένων 14\_14\_53.

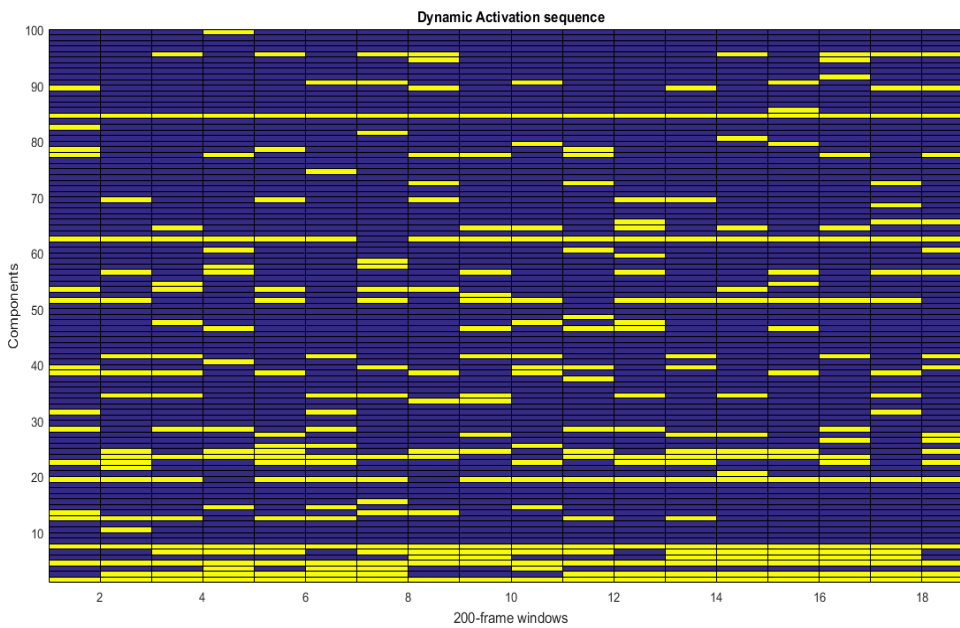
του Icasto, σε χρονικά παράθυρα μήκους 200 δειγμάτων ( $\sim 42\text{sec}$ ). Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται για την ICA είναι 20 components και διάσταση PCA ίση με 20. Χρησιμοποιήθηκαν 30 κύκλοι επανάληψης δειγματοληψίας λόγω της μεγάλης χρονικής διάρκειας των πειραμάτων.

Για την αντιστοίχιση των συνιστωσών του σήματος χρησιμοποιήθηκαν τα reference frames των 100 συνιστωσών που έχουν υπολογιστεί ξεχωριστά για κάθε σύνολο δεδομένων σαν κύριες συνιστώσες αναφοράς. Με τον τρόπο αυτό υπολογίστηκαν τα activation sequences για τις πέντε λήψεις, όπου σε κάθε ένα από τα 19 χρονικά παράθυρα της λήψης, προσδιορίστηκαν ποια από τα 100 components αναφοράς ενεργοποιήθηκαν. Για να είναι δυνατή η καλύτερη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των πέντε συνόλων δεδομένων (που έχουν προκύψει από πέντε ανεξάρτητες επαναλήψεις του ίδιου πειράματος, στο ίδιο πειραματόζωο) αντιστοιχήσαμε τα frames αναφοράς των συνόλων 1, 3, 4 και 5 στα frames αναφοράς του συνόλου 2. Με τον τρόπο αυτό προέκυψαν οι παρακάτω πέντε χάρτες ενεργοποίησης όπου οι περίοδος "on" συμβολίζεται με κίτρινο χρώμα και η περίοδος "off", με μπλε χρώμα. Η αρίθμηση των components στον κάθετο άξονα αντιστοιχεί στην αρίθμηση των 100 components αναφοράς του δεύτερου συνόλου δεδομένων (σύνολο 14\_30\_03), τα οποία παρατίθενται στο παράρτημα Α.

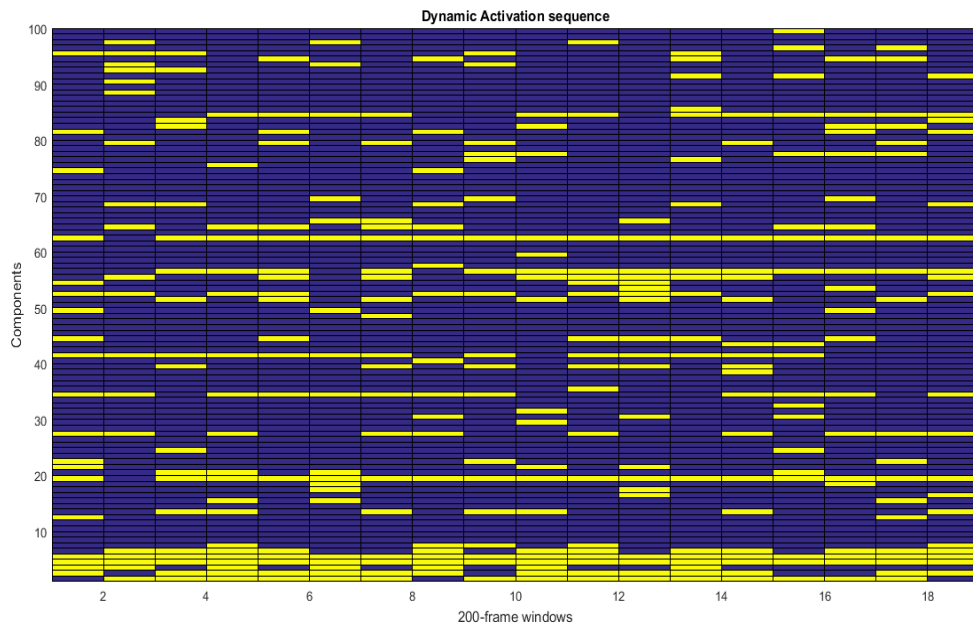
Στο Σχήμα 5.27 παρουσιάζονται τα ιστογράμματα των πέντε λήσεων με τον αριθμό των ανεξάρτητων συνιστωσών (από τις 100 συνιστώσες αναφοράς του συνόλου δεδομένων 14\_30\_03) που ενεργοποιήθηκαν ανά συνολικό αριθμό ενεργοποιήσεων, με μέγιστο το σύνολο και των 19 παραθύρων της δυναμικής ανάλυσης του σήματος. Από τη μορφή των



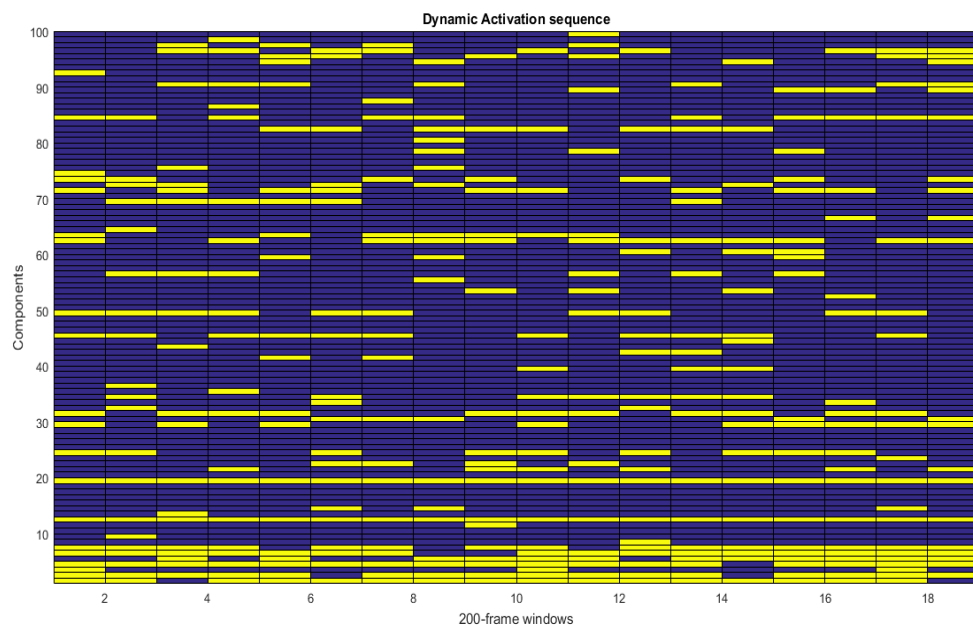
Σχήμα 5.23: Απεικόνιση των περιόδων 'on' και 'off' ενεργοποίησης, για τις 100 χωρικές συνιστώσες του σήματος fUS με μετακινούμενο χρονικό παράθυρο για το σύνολο δεδομένων 14\_30\_03.



Σχήμα 5.24: Απεικόνιση των περιόδων 'on' και 'off' ενεργοποίησης, για τις 100 χωρικές συνιστώσες του σήματος fUS με μετακινούμενο χρονικό παράθυρο για το σύνολο δεδομένων 14\_39\_20.

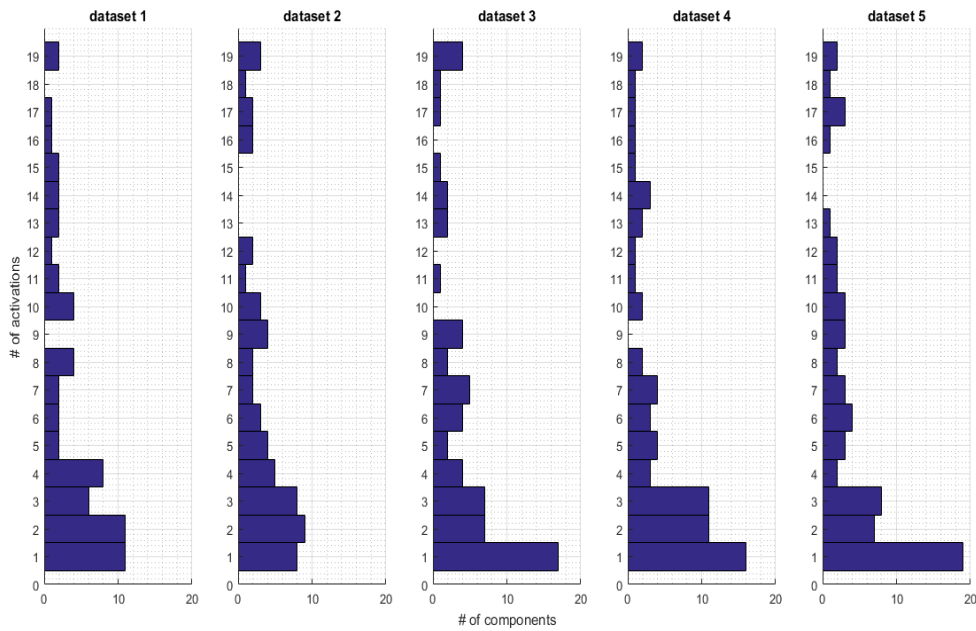


Σχήμα 5.25: Απεικόνιση των περιόδων 'on' και 'off' ενεργοποίησης, για τις 100 χωρικές συνιστώσες του σήματος fUS με μετακινούμενο χρονικό παράθυρο για το σύνολο δεδομένων 14\_43\_46.



Σχήμα 5.26: Απεικόνιση των περιόδων 'on' και 'off' ενεργοποίησης, για τις 100 χωρικές συνιστώσες του σήματος fUS με μετακινούμενο χρονικό παράθυρο για το σύνολο δεδομένων 14\_48\_15.

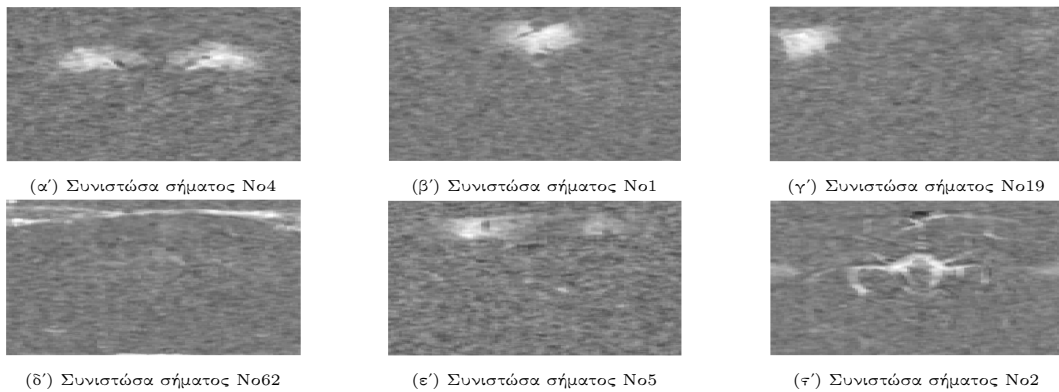




Σχήμα 5.27: Παρουσίαση ιστογραμμάτων για τα πέντε σύνολα δεδομένων λειτουργικού υπερήχου με το πλήθος ενεργοποιούμενων συνιστωσών ανά συνολικό αριθμό ενεργοποιήσεων (αριθμό ενεργοποιούμενων παραθύρων) κατά τη δυναμική ανάλυση με μετακινούμενο χρονικό παράθυρο.

ιστογραμμάτων είναι φανερό ότι η πλειοψηφία των συνιστωσών που προσδιορίζονται μέσω της ICA εμφανίζονται κάτω από 5 φορές στα παράθυρα δυναμικής ανάλυσης ενώ υπάρχει και ένας σταθερός αριθμός συνιστωσών που εμφανίζεται σχεδόν καθόλη τη διάρκεια της εκάστοτε λήψης. Στον Πίνακα 5.2 προσδιορίζονται τα components με σειρά αυξανόμενου πλήθους παραθύρων ενεργοποίησης.

Αναλύοντας τα αποτελέσματα των μοτίβων ενεργοποίησης, προσδιορίσαμε τα components με το μεγαλύτερο πλήθος περιόδων ενεργοποίησης, καθώς και το πλήθος των components με μηδενική ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια του πειράματος. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι από τα 100 components αναφοράς που χρησιμοποιούνται για την αντιστοίχιση των 20 components κάθε dynamic frame, ο αριθμός των μη ενεργών components για τα πέντε σύνολα δεδομένων είναι 37, 41, 36, 31 και 34 αντίστοιχα.



Σχήμα 5.28: Παρουσίαση των έξι χωρικών συνιστωσών σήματος (αρίθμηση σύμφωνα με το σύνολο 100 συνιστωσών αναφοράς της λήψης 14\_30\_03, Σχήματα 1 - 5 Παραρτήματος) με το μεγαλύτερο πλήθος παραθύρων ενεργοποίησης κατά τη δυναμική ανάλυση των πέντε συνόλων δεδομένων λειτουργικού υπερήχου.

### 5.3.2 Παρατηρήσεις και Συμπεράσματα

Η δυναμική ανάλυση πραγματοποιείται σε μετακινούμενο χρονικό παράθυρο πάνω στο σύνολο των δεδομένων εισόδου της ICA. Στην παρούσα εργασία επιλέχθηκε παράθυρο μήκους  $\sim 42sec$  λόγω των μεγάλων χρονικών απαιτήσεων του αλγορίθμου για τον προσδιορισμό των ίδιων συνιστωσών με παράθυρα μικρότερου μήκους. Στο συγκεκριμένο βήμα ανάλυσης μας ενδιαφέρει κυρίως η διερεύνηση των δυνατοτήτων της ICA όσον αφορά τον προσδιορισμό των κύριων συνιστωσών σήματος σε υποσύνολα του συνόλου δεδομένων και η σειρά ενεργοποίησης των διαφόρων συνιστωσών-κέντρων κατά τη διάρκεια του πειράματος.

Η χρήση των reference frames για την αντιστοίχιση των αποτελεσμάτων της ICA υποδεικνύει ένα σύνολο 100 κύριων συνιστωσών για κάθε πείραμα. Από αυτές τις συνιστώσες, ένας αριθμός (περίπου 30 με 40) δεν εμφανίστηκε καθόλου στην δυναμική ανάλυση. Ο αριθμός αυτός των ενεργών συνιστωσών μας δίνει μια χονδρική ιδέα για το μέγεθος του πραγματικού συνόλου των κέντρων ενεργοποίησης του εγκεφάλου που δύναται να προσδιοριστούν από την ανάλυση δεδομένων λειτουργικού υπερήχου μέσω της ICA. Λόγω του σφάλματος που ενέχει ο αλγόριθμος αντιστοίχισης, ο αριθμός αυτός είναι μικρότερος από 60 - 70 και επίσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος του χρονικού παραθύρου. Εντούτοις είναι ενθαρρυντικό το γεγονός ότι ο αριθμός των ενεργών συνιστωσών δεν παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των ανεξάρτητων συνόλων δεδομένων.

Το μέγεθος του χρονικού παραθύρου είναι καθοριστικής σημασίας για τη δυναμική ανάλυση διότι καθορίζει την κλίμακα των μεταβατικών φαινομένων που μπορούμε να παρατηρήσουμε. Στον Πίνακα 5.2 φαίνονται τα αποτελέσματα σχετικά με τα ενεργά κέντρα του εγκεφάλου που προέκυψαν από τη δυναμική ανάλυση. Από τα αποτελέσματα αυτά, τα πέντε πιο ενεργά components είναι τα εξής (η αρίθμηση έγινε με βάση τα reference frames του συνόλου δεδομένων 14\_30\_03): 4, 1, 19, 62, 5, 2 (Σχήμα 5.28).

Βάσει του ανατομικού άτλαντα<sup>1</sup> για την απεικόνιση του εγκεφάλου του ποντικιού, δια-

<sup>1</sup><https://portal.brain-map.org/>

πιστώνουμε ότι οι συνιστώσες 4, 1, 19, 5 αντιστοιχούν σε διακριτές περιοχές του νευρικού δικτύου του ποντικιού. Συγκεκριμένα, η συνιστώσα #4 η οποία παρουσιάζει τη μεγαλύτερη χρονική ενεργοποίηση, αντιστοιχεί χονδρικά στην ανατομική περιοχή του ιππόκαμπου, η οποία σύμφωνα με τη βιβλιογραφία παίζει καθοριστικό ρόλο στη γνωσιακή λειτουργία του εγκεφάλου. Η συνιστώσα #1 αντιστοιχεί στον οπισθοσπληνικό φλοιό του εγκεφάλου ο οποίος αποτελεί τμήμα του Default Mode Network (DMN). Αφορά στην χωρική αντίληψη του ζώου. Η συνιστώσα #19 αποτελεί τμήμα της σωματοαισθητήριας περιοχής του εγκεφάλου και αφορά στην επεξεργασία του ερεθίσματος στο μουστάκι του ποντικιού το οποίο αποτελεί βασική πηγή χωρικής πληροφορίας και επιτρέπει στο ζώο να αντιλαμβάνεται και να αντιδρά στα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντός του. Η συνιστώσα #5 αντιστοιχεί στις οπίσθιες βρεγματικές περιοχές συσχέτισης, οι οποίες σχετίζονται -στην παρούσα εργασία- με την κίνηση των ματιών και την αντίληψη του χώρου. Η λειτουργία τους συνδέεται στενά με τη λειτουργία του ιππόκαμπου.

Οι συνιστώσες #62 και #2 με μια πρώτη ματιά δεν αντιστοιχούν σε διακριτές ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου. Εντούτοις παρατηρούμε από την εικόνα της συνολικής αιμάτωσης ότι διαγράφουν ακριβώς το σύστημα αγγείων στο κέντρο και την οπίσθια περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού που μελετάμε. Αυτό μας δίνει τη δυνατότητα να συμπεράνουμε ότι η επεξεργασία των δεδομένων του λειτουργικού υπερήχου με την ICA δίνει αποτελέσματα τόσο σε μορφή διακριτών νευρο-ανατομικών περιοχών, όσο και σαν τμήματα του δικτύου αιμάτωσης του εγκεφάλου. Το στοιχείο αυτό παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον καθώς δίνει την ευκαιρία για περαιτέρω έρευνα των αποτελεσμάτων της ICA, λαμβάνοντας υπόψιν ότι μας δίνεται η δυνατότητα παρακολούθησης της εγκεφαλικής λειτουργίας από τη σκοπιά δύο διαφορετικών βιολογικών συστημάτων: του νευρικού και του κυκλοφορικού.

Από τα ιστογράμματα για κάθε σύνολο δεδομένων στο Σχήμα 5.27 αλλά και από τους πίνακες που ακολουθούν παρατηρούμε ότι τα πέντε σύνολα δεδομένων παρουσιάζουν ποσοτικά, παρόμοια συμπεριφορά κατά τη δυναμική ανάλυση των δεδομένων τους. Επίσης παρουσιάζουν και ποιοτική ομοιότητα όσον αφορά τις συνιστώσες που ενεργοποιούνται με μεγαλύτερη συχνότητα. Είναι όμως πολύ πιο δύσκολο να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα όσο μειώνεται η συχνότητα ενεργοποίησης, καθώς η σχέση μεταξύ των συνόλων παύει να είναι τόσο ξεκάθαρη. Στο Κεφάλαιο 6 θα αναφερθούμε σε πιθανές μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας όσον αφορά τη δυναμική ανάλυση των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου.

Total #frames = 19	19 frames on	18 frames on	17 frames on	16 frames on
Dataset 14_14_53	1, 4	-	19	66
Dataset 14_30_03	1, 4, 43	19	5, 56	2, 62
Dataset 14_39_20	1, 4, 28, 91	62	19	-
Dataset 14_43_46	4, 5	62	19	1
Dataset 14_48_15	12, 19	4	1, 2, 6	66

(a) Συνιστώσες με 16 έως 19 παράθυρα ενεργοποίησης

Total #frames = 19	15 frames on	14 frames on	13 frames on	12 frames on
Dataset 14_14_53	84, 100	2, 62	6, 24	91
Dataset 14_30_03	-	-	-	6, 90
Dataset 14_39_20	2	23, 100	6, 51	-
Dataset 14_43_46	56	2, 41, 100	6, 34	84
Dataset 14_48_15	-	-	62	5, 45

(b) Συνιστώσες με 12 έως 15 παράθυρα ενεργοποίησης

Total #frames = 19	11 frames on	10 frames on	9 frames on	8 frames on
Dataset 14_14_53	7, 49	12, 52, 56, 94	-	<b>5, 43, 92, 98</b>
Dataset 14_30_03	84	11, 67, 100	3, 41, 73, 88	31, 54
Dataset 14_39_20	24	-	22, 34, 38, 95	41, 77
Dataset 14_43_46	27	52, 55	-	51, 64
Dataset 14_48_15	31, 84	29, 49, 71	24, 82, 96	73, 90

(c) Συνιστώσες με 8 έως 11 παράθυρα ενεργοποίησης

Total #frames = 19	7 frames on	6 frames on	5 frames on
Dataset 14_14_53	69,95	51, 81	55, 70
Dataset 14_30_03	33, 39	46, 75, 92	12, 55, 65, 91
Dataset 14_39_20	5, 12, 28, 39, 56	53, 64, 69, 89	27, 46
Dataset 14_43_46	3, 13, 39, 44	68, 79, 94	7, 77, 81, 95
Dataset 14_48_15	21, 34, 63	30, 56, 69, 95	72, 94, 97

(d) Συνιστώσες με 5 έως 7 παράθυρα ενεργοποίησης

Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα και Μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας

Total #frames = 19	4 frames on	3 frames on
Dataset 14_14_53	<b>13, 20, 27, 32, 39, 53, 93, 97</b>	3, 17, 33, 48, 60, 87
Dataset 14_30_03	<b>32, 47, 72, 79, 94</b>	23, 57, 69, 77, 78, 96, 97, 99
Dataset 14_39_20	3, 25, 78, 90	13, 14, 31, 47, 60, 65, 72
Dataset 14_43_46	20, 21, 82	15, 22, 30, 49, 54, 65, 69, 91, 92, 97
Dataset 14_48_15	22, 89	3, 14, 39, 53, 59, 60, 78, 100

(e) Συνιστώσες με 3 έως 4 παράθυρα ενεργοποίησης

Total #frames = 19	2 frames on
Dataset 14_14_53	11, 14, 26, 30, 35, 38, 41, 54, 79, 90, 99
Dataset 14_30_03	7, 10, 21, 28, 48, 49, 68, 81, 93
Dataset 14_39_20	26, 33, 54, 57, 79, 82, 94
Dataset 14_43_46	12, 16, 17, 18, 24, 43, 53, 74, 76, 83, 96
Dataset 14_48_15	32, 33, 41, 42, 66, 75, 98

(f) Συνιστώσες με 2 παράθυρα ενεργοποίησης

Total #frames = 19	1 frame on
Dataset 14_14_53	<b>21, 25, 45, 47, 50, 59, 64, 65, 76, 78, 80</b>
Dataset 14_30_03	<b>13, 20, 22, 24, 51, 63, 64, 89</b>
Dataset 14_39_20	<b>10, 15, 20, 21, 37, 40, 48, 52, 58, 59, 68, 74, 80, 81, 85, 91, 99</b>
Dataset 14_43_46	<b>8, 29, 31, 32, 35, 38, 40, 48, 57, 59, 72, 75, 85, 88, 90, 99</b>
Dataset 14_48_15	<b>8, 9, 11, 13, 23, 35, 36, 43, 44, 52, 55, 64, 70, 74, 80, 86, 87, 92, 99</b>

(g) Συνιστώσες με 1 παράθυρο ενεργοποίησης

Πίνακας 5.2: Παρουσίαση των χωρικών συνιστωσών σήματος ανά πλήθος παραθύρων ενεργοποίησης, κατά τη διάρκεια του πειράματος δυναμικής ανάλυσης των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου. Η αρίθμηση των συνιστωσών ακολουθεί το σύνολο αναφοράς 100 συνιστωσών σήματος του πειράματος 14.30.03, το οποίο παρουσιάζεται στο Παράρτημα Α.

## Κεφάλαιο 6

# Συμπεράσματα και Μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας

### 6.1 Εισαγωγή

Στην παρούσα εργασία διερευνήσαμε την καταλληλότητα της μεθόδου ICA όσον αφορά την ανάλυση δεδομένων λειτουργικού υπερήχου και την ανάδειξη δικτύων και περιοχών του εγκεφάλου με ανατομική και λειτουργική σημασία. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε ως προς την προεπεξεργασία των δεδομένων που τροφοδοτήσαμε στην ICA ως είσοδο, ως προς την ανοχή της μεθόδου στο επίπεδο θορύβου του σήματος εισόδου και ως προς τη δυναμική ανάλυση των σημάτων εξόδου της. Για κάθε μια από τις παραπάνω τρεις κατευθύνσεις, αναπτύχθηκε ξεχωριστή πορεία επεξεργασίας και ανάλυσης των δεδομένων fUS, με στόχο την κατά το δυνατόν εξαντλητική διερεύνηση των δυνατοτήτων της ICA στην εξαγωγή χρήσιμης πληροφορίας από τα δεδομένα αυτά.

Στο παρόν κεφάλαιο θα πραγματοποιηθεί μια συνολική επισκόπηση της διπλωματικής εργασίας με έμφαση στα πειραματικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα στα οποία καταλήγει. Θα παρουσιαστούν επίσης διάφορες κατευθύνσεις και δυνατότητες επέκτασης των αποτελεσμάτων αυτών στο μέλλον.

### 6.2 Επισκόπηση Διπλωματικής Εργασίας

Στο επιστημονικό πεδίο της λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου και της ανάλυσης των παραγόμενων εικόνων, η fMRI αποτελεί το χρυσό κανόνα των χρησιμοποιούμενων μεθόδων και οι εφαρμογές της καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος της σχετικής βιβλιογραφίας. Τα τελευταία χρόνια, λόγω των πλεονεκτημάτων φορητότητας, κόστους και υψηλής χωροχρονικής ανάλυσης, βάθους διεύθυνσης και ευαισθησίας, η τεχνική fUS εξερευνάται ως προς τη δυνατότητά της να αντικαταστήσει την πολύ πιο δύσχρηστη fMRI στο συγκεκριμένο πεδίο έρευνας της νευροεπιστήμης. Ως συνέπεια της χρονικής διαδοχής των δύο τεχνικών λήψης εικόνων, η πορεία ανάλυσης των αποτελεσμάτων του λειτουργικού υπε-

ρήχου ακολουθεί μέχρι στιγμής τις ήδη δοκιμασμένες τεχνικές ανάλυσης των δεδομένων της fMRI.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία διερευνήσαμε τις δυνατότητες που μας παρέχει η μεθοδολογία ICA όσον αφορά την ανάλυση δεδομένων λειτουργικού υπερήχου. Η συγκεκριμένη μέθοδος ανάλυσης έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε μεγάλο μέρος της ανάλυσης fMRI εικόνων του εγκεφάλου, τόσο σε διατάξεις resting-state, όσο και σε task-based πειράματα. Ο χαρακτήρας της ICA ως μέθοδος που δεν βασίζεται σε συγκεκριμένο πρότυπο ενεργοποίησης του εγκεφάλου αλλά διερευνά τα δεδομένα με αγνωστικιστικό τρόπο και με στόχο την ανάδειξη των κρυφών συσχετίσεών τους, την καθιστά πλέον κατάλληλη για την ανάλυση των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου.

Η διερεύνηση της μεθόδου ICA στην παρούσα εργασία, βασίστηκε σε πέντε σύνολα δεδομένων λειτουργικού υπερήχου που παρήχθησαν από πειράματα οπτικής διέγερσης του εγκεφάλου ποντικίου, και ανίχνευσης της αιμοδυναμικής απόκρισής του. Το κάθε ένα από τα τρισδιάστατα σύνολα δεδομένων αποτελείται από μια σειρά δισδιάστατων χωρικών εικόνων PDI (Power Doppler Image), οι οποίες απεικονίζουν το σήμα CVB (Cerebral Blood Volume) στον εγκέφαλο, συναρτήσει του χρόνου.

Στο Κεφάλαιο 4 αναλύθηκαν τα χαρακτηριστικά και η διαδικασία λήψης των μετρήσεων λειτουργικού υπερήχου οι οποίες αποτέλεσαν τα πέντε σύνολα δεδομένων που προαναφέρθηκαν. Ακολούθως περιγράφηκαν τα στάδια προεπεξεργασίας των δεδομένων εισόδου, ο αλγόριθμος FastICA και το λογισμικό συσταδοποίησης των αποτελεσμάτων της ICA, Icasso. Τέλος παρουσιάστηκε συνοπτικά η πορεία επεξεργασίας των δεδομένων.

Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται αναλυτικά η πορεία προεπεξεργασίας και τα αποτελέσματα της ανάλυσης των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου για κάθε έναν από τους τρεις άξονες διερεύνησης της μεθόδου ICA, καθώς και τα συμπεράσματα που προκύπτουν σε κάθε περίπτωση.

Πριν την τροφοδότησή του στον αλγόριθμο υλοποίησης της ICA, το κάθε σύνολο διαδοχικών εικόνων PDI υφίσταται αφαίρεση των χωρικών οριακών τιμών του, γκαουσιανό φίλτράρισμα, αφαίρεση των χρονικών οριακών τιμών του, κανονικοποίηση και τέλος, μείωση της διάστασής του με χρήση της μεθόδου PCA. Το τελευταίο στάδιο προεπεξεργασίας αποτελεί και τον πυρήνα της πρώτης κατεύθυνσης διερεύνησης της ICA, στα πλαίσια της οποίας, μεταβάλλοντας τη διάσταση του εκάστοτε συνόλου δεδομένων εισόδου από 20 έως 200 με βήμα 20, παρατηρούμε την κατανομή των δεικτών ευστάθειας των ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος που δίνει σαν αποτέλεσμα η εφαρμογή της ICA στα δεδομένα του συνόλου αυτού.

Στη δεύτερη κατεύθυνση επεξεργασίας, στα προεπεξεργασμένα δεδομένα λειτουργικού υπερήχου διάστασης PCA 20, προστίθεται γκαουσιανός θόρυβος με μεταβλητή τιμή snr από 5 μέχρι 30 με βήμα 5, παρατηρώντας και πάλι την κατανομή των δεικτών ευστάθειας των ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος που δίνει σαν αποτέλεσμα η εφαρμογή της ICA.

Και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις διερεύνησης, επιλέχθηκαν πέντε συγκεκριμένες ανεξάρτητες χωρικές συνιστώσες σήματος, για τις οποίες αναλύσαμε περαιτέρω τις τιμές ευστάθειας κατά τη διάρκεια των παραπάνω πειραμάτων. Οι τέσσερις από τις συνιστώσες αυτές αντιστοιχούν, βάσει ανατομικού άτλα, σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου του ποντικίου (RSP, SSr, LGN, Hip) ενώ η πέμπτη (MBS) ταυτίζεται με

βασικό τμήμα του δικτύου αιμάτωσης. Ένας επιπλέον λόγος για τον οποίον επιλέχθηκαν οι συγκεκριμένες συνιστώσες ήταν το γεγονός ότι προκύπτουν από την εφαρμογή της ICA και στα πέντε σύνολα δεδομένων fUS διάστασης εισόδου 20, τα οποία θεωρούνται σαν αποτελέσματα αναφοράς για τη σύγκριση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που δίνει η ICA στα διάφορα πειράματα.

Όσον αφορά το πείραμα δυναμικής ανάλυσης, τα δεδομένα λειτουργικού υπερήχου τροφοδοτήθηκαν όπως και πριν στον αλγόριθμο υλοποίησης της ICA, με διάσταση PCA 20, με τη διαφορά ότι αντί να δωθεί σαν είσοδος ολόκληρο το εκάστοτε σύνολο δεδομένων, δώθηκαν σαν είσοδοι μια σειρά από διαδοχικά υποσύνολα, τα οποία προέκυψαν με εφαρμογή μετακινούμενου παραθύρου διάστασης 200. Τα αποτελέσματα που έδωσε η ICA κατά τη διαδικασία αυτή αντιστοιχήθηκαν σε ένα σύνολο 100 ανεξάρτητων συνιστωσών σήματος αναφοράς και καταγράφηκαν οι ανεξάρτητες χωρικές συνιστώσες σήματος με βάση τη συχνότητα εμφάνισής τους κατά τη μετακίνηση του χρονικού παραθύρου σε κάθε σύνολο δεδομένων.

### 6.3 Συμπεράσματα Ανάλυσης

Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας μπορούμε να πούμε τα εξής:

1. Τα αποτελέσματα που δίνει ως έξοδο η μέθοδος ICA επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη διάσταση του συνόλου δεδομένων εισόδου. Συγκεκριμένα η μείωση της διάστασης της εισόδου απλοποιεί το πρόβλημα προσδιορισμού των ανεξάρτητων χωρικών πηγών σήματος ενώ ταυτόχρονα ενέχει τον κίνδυνο να χαθούν δυνητικά σημαντικές πηγές πληροφορίας με μικρή χρονική διάρκεια ενεργοποίησης.

2. Η αύξηση του θορύβου στην είσοδο της ICA επηρεάζει αρνητικά τον εντοπισμό των ανεξάρτητων συνιστωσών, όπως είναι διαισθητικά αναμενόμενο.

3. Σαν ένα άνω όριο για τη σύγκλιση της ICA με την αύξηση του θορύβου στα δεδομένα εισόδου μπορεί να ληφθεί το  $\text{snr}$  ίσον 5.

4. Κάθε μια από τις ανεξάρτητες χωρικές συνιστώσες σήματος που εντοπίζει η ICA παρουσιάζει διαφορετική συμπεριφορά ευστάθειας κατά την πορεία επεξεργασίας με μεταβλητή διάσταση PCA και μεταβλητή τιμή  $\text{snr}$ . Αυτό μπορεί να οφείλεται τόσο σε παραμέτρους της πειραματικής διάταξης λήψης του συνόλου δεδομένων λειτουργικού υπερήχου όσο και στην χαρακτηριστική συμπεριφορά της ICA να διαχωρίζει τις πηγές σήματος (αξιόλογες και μη) σε γραμμικούς συνδυασμούς αυτών.

5. Η ICA παρουσιάζει μεγάλες δυνατότητες εφαρμογής στη δυναμική ανάλυση των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου.

6. Η ICA θα μπορούσε να αποτελέσει αξιόλογη μέθοδο ανάλυσης των ανεξάρτητων χωρικών συνιστωσών σήματος μία προς μία, βάσει συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της διαδικασίας λήψης.



## 6.4 Μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας

### 6.4.1 Γενικές κατευθύνσεις έρευνας

Μια σημαντική κατά την άποψή μου διάσταση επέκτασης αποτελεί τόσο η επέκταση του συνόλου πειραματικών δεδομένων με τη διενέργεια επιπλέον πειραμάτων με περισσότερα του ενός υποκείμενα, όσο και μια επέκταση των επεξεργαστικών πόρων για τη διενέργεια των πειραμάτων της παρούσας εργασίας. Συγκεκριμένα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, σε όλα σχεδόν τα πειράματα υπήρξαν περιορισμοί -κυρίως όσον αφορά τον απαιτούμενο χρόνο υπολογισμών- ανάλογα με τις παραμέτρους της ICA (αριθμός κύκλων επανάληψης, μέγεθος πινάκων, μέγεθος PCA κτλ.), οι οποίοι θα μπορούσαν να διερευνηθούν σε βάθος με τη χρήση διατάξεων High Performance Computing (HPC).

Μια ενδιαφέρουσα στρατηγική ανάλυσης είναι η προσέγγιση των αποτελεσμάτων της ICA με στόχο την εξαγωγή συγκεκριμένων συμπερασμάτων για πιθανές παθήσεις, ανατομικές ανωμαλίες και εντοπισμό προβλημάτων στην εγκεφαλική λειτουργία του υποκειμένου. Η διάσταση αυτή αποτελεί και απώτερο σκοπό της έρευνας των δεδομένων λειτουργικού υπερήχου με στόχο την καθιέρωσή του σαν μέθοδο λειτουργικής απεικόνισης. Οι παρακάτω στοχευμένες επεκτάσεις της παρούσας έρευνας, μπορούν να προσεγγιστούν υπό το πρίσμα κάποιας ορισμένης εφαρμογής.

### 6.4.2 Στοχευμένες επεκτάσεις

Μια σημαντική κατά την άποψή μου διάσταση της παρούσας έρευνας που αξίζει να μελετηθεί, είναι τα αποτελέσματα σχετικά με την ευστάθεια των παραγόμενων components στην περίπτωση μεταβαλλόμενης PCA διάστασης και μεταβαλλόμενης συνιστώσας θορύβου, για αυξανόμενο αριθμό επαναλήψεων της ICA μέσω του Iclasso. Ιδιαίτερα στην περίπτωση της ανάλυσης με εισαγωγή θορύβου στο σήμα εισόδου, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η διερεύνηση του μέγιστου ορίου επαναλήψεων στο πώς επηρεάζει την ποιότητα των αποτελεσμάτων.

Στην παρούσα εργασία επιλέχθηκαν πέντε components για περαιτέρω διερεύνηση της ευστάθειας, τόσο όσον αφορά το πείραμα της μεταβαλλόμενης διάστασης PCA όσο και το πείραμα του θορύβου. Η ανάλυση αυτή μπορεί να επεκταθεί σε όλα τα components που παράγει η ICA και να διερευνηθεί η υπόθεση της ύπαρξης διακριτών προφίλ του δείκτη  $I_q$  για κάθε component.

Στην ανάλυση του θορυβώδους σήματος μπορούν να αναλυθούν επίσης θορυβώδη σήματα με εισαγωγή θορύβου μη γκαουσιανής μορφής και επίσης, σε σχέση με την αύξηση του αριθμού και του άνω ορίου των επαναλήψεων, σήματα με ακόμη μικρότερο snr.

Τέλος όσον αφορά τη δυναμική ανάλυση του σήματος λειτουργικού υπερήχου, η επιλογή του μήκους του παραθύρου χρονικής ανάλυσης μοιάζει να ορίζει την κλίμακα των διαδοχών ενεργοποίησης που μπορούμε να εντοπίσουμε με την ICA. Επανάληψη του πειράματος με μικρότερα μήκη παραθύρων, διαφορετικό βήμα ανάλυσης και περισσότερες επαναλήψεις -που απαιτούνται λόγω του μικρότερου συνόλου δεδομένων- αποτελεί μια ενδιαφέρουσα κατεύθυνση έρευνας για τον προσδιορισμό διαφορετικών αλληλουχιών ενεργοποίησης.

Μια ακόμη, σημαντική κατά τη γνώμη μου, κατεύθυνση έρευνας είναι η ανάπτυξη ενός νευρωνικού δικτύου για τον εντοπισμό μοτίβων ενεργοποίησης στις ακολουθίες ενεργοποίησης, που παράγει η ICA με την επεξεργασία των δεδομένων δυναμικής ανάλυσης, με απώτερο στόχο την πραγματοποίηση προβλέψεων ενεργοποίησης. Ενθαρρυντικό στοιχείο προς αυτή την κατεύθυνση αποτελεί το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των αναλύσεων στα πέντε ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα, τόσο στις αναλύσεις ολόκληρου του συνόλου δεδομένων, όσο και για τη δυναμική ανάλυση.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ICA παράγει components που μπορεί να ανήκουν σε διαφορετικά συστήματα του οργανισμού. Μια διερεύνηση και κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων ανάλυσης με βάση αυτό το κριτήριο, με στόχο την ανάπτυξη διαφορετικών ρών επεξεργασίας για κάθε κατηγορία αποτελεί μια επίσης ενδιαφέρουσα κατεύθυνση έρευνας.

# Bibliography

- [1] N. K. Logothetis, “What we can do and what we cannot do with fmri”, *Nature*, vol. 453, no. 7197, pp. 869–878, 2008.
- [2] E. Macé, G. Montaldo, I. Cohen, M. Baulac, M. Fink, and M. Tanter, “Functional ultrasound imaging of the brain”, *Nature methods*, vol. 8, no. 8, pp. 662–664, 2011.
- [3] T. Deffieux, C. Demene, M. Pernot, and M. Tanter, “Functional ultrasound neuroimaging: A review of the preclinical and clinical state of the art”, *Current opinion in neurobiology*, vol. 50, pp. 128–135, 2018.
- [4] J. Bercoff, G. Montaldo, T. Loupas, *et al.*, “Ultrafast compound doppler imaging: Providing full blood flow characterization”, *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 58, no. 1, pp. 134–147, 2011.
- [5] K. K. Shung, R. A. Sigelmann, and J. M. Reid, “Scattering of ultrasound by blood”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, no. 6, pp. 460–467, 1976.
- [6] E. Mace, G. Montaldo, B.-F. Osmanski, I. Cohen, M. Fink, and M. Tanter, “Functional ultrasound imaging of the brain: Theory and basic principles”, *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 60, no. 3, pp. 492–506, 2013.
- [7] C. Demené, E. Tiran, L.-A. Sieu, *et al.*, “4d microvascular imaging based on ultrafast doppler tomography”, *Neuroimage*, vol. 127, pp. 472–483, 2016.
- [8] B.-F. Osmanski, S. Pezet, A. Ricobaraza, Z. Lenkei, and M. Tanter, “Functional ultrasound imaging of intrinsic connectivity in the living rat brain with high spatiotemporal resolution”, *Nature communications*, vol. 5, no. 1, pp. 1–14, 2014.
- [9] L.-A. Sieu, A. Bergel, E. Tiran, *et al.*, “Eeg and functional ultrasound imaging in mobile rats”, *Nature methods*, vol. 12, no. 9, pp. 831–834, 2015.

- [10] A. Urban, C. Dussaux, G. Martel, C. Brunner, E. Mace, and G. Montaldo, “Real-time imaging of brain activity in freely moving rats using functional ultrasound”, *Nature methods*, vol. 12, no. 9, pp. 873–878, 2015.
- [11] C. Demene, J. Baranger, M. Bernal, *et al.*, “Functional ultrasound imaging of brain activity in human newborns”, *Science translational medicine*, vol. 9, no. 411, 2017.
- [12] R. Rau, P. Kruizinga, F. Mastik, *et al.*, “3d functional ultrasound imaging of pigeons”, *Neuroimage*, vol. 183, pp. 469–477, 2018.
- [13] A. Hyvärinen and E. Oja, “Independent component analysis: Algorithms and applications”, *Neural networks*, vol. 13, no. 4-5, pp. 411–430, 2000.
- [14] V. D. Calhoun, T. Adali, L. K. Hansen, J. Larsen, and J. J. Pekar, “Ica of functional mri data: An overview”, in *in Proceedings of the International Workshop on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation*, Citeseer, 2003.
- [15] P. J. Huber, “Projection pursuit”, *The annals of Statistics*, pp. 435–475, 1985.
- [16] T. M. Cover and J. A. Thomas, “Wiley series in telecommunications and signal processing”, in *Elements of information theory*, Wiley-Interscience USA, 2006.
- [17] A. Papoulis and S. U. Pillai, *Probability, random variables, and stochastic processes*. Tata McGraw-Hill Education, 2002.
- [18] E. Cardoso, W. Vale, L. McDowell, *et al.*, “Seasonal variation of selenium, crude protein, and in vitro organic matter digestibility of brachiaria humidicola from marajo island, brazil”, *Communications in soil science and plant analysis*, vol. 28, no. 19-20, pp. 1683–1691, 1997.
- [19] B. A. Pearlmutter and L. C. Parra, “A context-sensitive generalization of ica”, *Advances in neural information processing systems*, vol. 151, 1996.
- [20] J. Himberg and A. Hyvarinen, “Icasso: Software for investigating the reliability of ica estimates by clustering and visualization”, in *2003 IEEE XIII Workshop on Neural Networks for Signal Processing (IEEE Cat. No. 03TH8718)*, IEEE, 2003, pp. 259–268.
- [21] G. Schwarz, “Estimating the dimension of a model”, *The annals of statistics*, pp. 461–464, 1978.
- [22] C. Errico, B.-F. Osmanski, S. Pezet, O. Couture, Z. Lenkei, and M. Tanter, “Transcranial functional ultrasound imaging of the brain using microbubble-enhanced ultrasensitive doppler”, *NeuroImage*, vol. 124, pp. 752–761, 2016.

- 
- [23] E. Tiran, J. Ferrier, T. Deffieux, *et al.*, “Transcranial functional ultrasound imaging in freely moving awake mice and anesthetized young rats without contrast agent”, *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 43, no. 8, pp. 1679–1689, 2017.
- [24] A. Bergel, T. Deffieux, C. Demené, M. Tanter, and I. Cohen, “Local hippocampal fast gamma rhythms precede brain-wide hyperemic patterns during spontaneous rodent rem sleep”, *Nature communications*, vol. 9, no. 1, pp. 1–12, 2018.
- [25] C. Rabut, J. Ferrier, A. Bertolo, *et al.*, “Pharmaco-fus: Quantification of pharmacologically-induced dynamic changes in brain perfusion and connectivity by functional ultrasound imaging in awake mice”, *Neuroimage*, vol. 222, p. 117231, 2020.
- [26] É. Macé, G. Montaldo, S. Trenholm, *et al.*, “Whole-brain functional ultrasound imaging reveals brain modules for visuomotor integration”, *Neuron*, vol. 100, no. 5, pp. 1241–1251, 2018.
- [27] C. Bimbard, C. Demene, C. Girard, *et al.*, “Multi-scale mapping along the auditory hierarchy using high-resolution functional ultrasound in the awake ferret”, *Elife*, vol. 7, e35028, 2018.
- [28] J. Ferrier, E. Tiran, T. Deffieux, M. Tanter, and Z. Lenkei, “Functional imaging evidence for task-induced deactivation and disconnection of a major default mode network hub in the mouse brain”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, no. 26, pp. 15270–15280, 2020.
- [29] A. Dizeux, M. Gesnik, H. Ahnine, *et al.*, “Functional ultrasound imaging of the brain reveals propagation of task-related brain activity in behaving primates”, *Nature communications*, vol. 10, no. 1, pp. 1–9, 2019.
- [30] K. Blaize, F. Arcizet, M. Gesnik, *et al.*, “Functional ultrasound imaging of deep visual cortex in awake nonhuman primates”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, no. 25, pp. 14453–14463, 2020.
- [31] C. Brunner, M. Grillet, A. Sans-Dublanc, *et al.*, “A platform for brain-wide volumetric functional ultrasound imaging and analysis of circuit dynamics in awake mice”, *Neuron*, vol. 108, no. 5, pp. 861–875, 2020.
- [32] M. Gesnik, K. Blaize, T. Deffieux, *et al.*, “3d functional ultrasound imaging of the cerebral visual system in rodents”, *NeuroImage*, vol. 149, pp. 267–274, 2017.
- [33] A. Anfray, A. Drieu, V. Hingot, *et al.*, “Circulating tpa contributes to neurovascular coupling by a mechanism involving the endothelial nmda receptors”, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 40, no. 10, pp. 2038–2054, 2020.

- [34] D. Boido, R. L. Rungta, B.-F. Osmanski, *et al.*, “Mesoscopic and microscopic imaging of sensory responses in the same animal”, *Nature communications*, vol. 10, no. 1, pp. 1–13, 2019.
- [35] P. Song, C. A. Cuellar, S. Tang, *et al.*, “Functional ultrasound imaging of spinal cord hemodynamic responses to epidural electrical stimulation: A feasibility study”, *Frontiers in neurology*, vol. 10, p. 279, 2019.
- [36] J. Tang, D. D. Postnov, K. Kilic, *et al.*, “Functional ultrasound speckle decorrelation-based velocimetry of the brain”, *Advanced Science*, vol. 7, no. 18, p. 2001044, 2020.
- [37] J. Claron, V. Hingot, I. Rivals, *et al.*, “Large-scale functional ultrasound imaging of the spinal cord reveals in-depth spatiotemporal responses of spinal nociceptive circuits in both normal and inflammatory states”, *Pain*, vol. 162, no. 4, p. 1047, 2021.
- [38] M. G. Shapiro, P. W. Goodwill, A. Neogy, *et al.*, “Biogenic gas nanostructures as ultrasonic molecular reporters”, *Nature nanotechnology*, vol. 9, no. 4, pp. 311–316, 2014.
- [39] R. W. Bourdeau, A. Lee-Gosselin, A. Lakshmanan, *et al.*, “Acoustic reporter genes for noninvasive imaging of microorganisms in mammalian hosts”, *Nature*, vol. 553, no. 7686, pp. 86–90, 2018.
- [40] A. Farhadi, G. H. Ho, D. P. Sawyer, R. W. Bourdeau, and M. G. Shapiro, “Ultrasound imaging of gene expression in mammalian cells”, *Science*, vol. 365, no. 6460, pp. 1469–1475, 2019.
- [41] C. Demené, D. Maresca, M. Kohlhauer, *et al.*, “Multi-parametric functional ultrasound imaging of cerebral hemodynamics in a cardiopulmonary resuscitation model”, *Scientific reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1–10, 2018.
- [42] A. Bergel, E. Tiran, T. Deffieux, C. Demené, M. Tanter, and I. Cohen, “Adaptive modulation of brain hemodynamics across stereotyped running episodes”, *Nature communications*, vol. 11, no. 1, pp. 1–19, 2020.
- [43] J. Provost, A. Garofalakis, J. Sourdon, *et al.*, “Simultaneous positron emission tomography and ultrafast ultrasound for hybrid molecular, anatomical and functional imaging”, *Nature biomedical engineering*, vol. 2, no. 2, pp. 85–94, 2018.
- [44] R. L. Rungta, B.-F. Osmanski, D. Boido, M. Tanter, and S. Charpak, “Light controls cerebral blood flow in naive animals”, *Nature communications*, vol. 8, no. 1, pp. 1–9, 2017.

- 
- [45] R. Nayak, J. Lee, S. Chantigian, M. Fatemi, S.-Y. Chang, and A. Alizad, “Imaging the response to deep brain stimulation in rodent using functional ultrasound”, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 66, no. 5, 05LT01, 2021.
- [46] S. L. Norman, D. Maresca, V. N. Christopoulos, *et al.*, “Single-trial decoding of movement intentions using functional ultrasound neuroimaging”, *Neuron*, vol. 109, no. 9, pp. 1554–1566, 2021.
- [47] C. Rabut, M. Correia, V. Finel, *et al.*, “4d functional ultrasound imaging of whole-brain activity in rodents”, *Nature methods*, vol. 16, no. 10, pp. 994–997, 2019.
- [48] B. Vidal, M. Droguerre, L. Venet, *et al.*, “Functional ultrasound imaging to study brain dynamics: Application of pharmaco-fus to atomoxetine”, *Neuropharmacology*, vol. 179, p. 108 273, 2020.
- [49] B. Vidal, M. Droguerre, M. Valdebenito, *et al.*, “Characterizing drugs for alzheimer’s disease with pharmaco-fus”, *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, p. 835, 2020.
- [50] C. Demené, M. Pernot, V. Biran, *et al.*, “Ultrafast doppler reveals the mapping of cerebral vascular resistivity in neonates”, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 34, no. 6, pp. 1009–1017, 2014.
- [51] J. Baranger, C. Demene, A. Frerot, *et al.*, “Bedside functional monitoring of the dynamic brain connectivity in human neonates”, *Nature communications*, vol. 12, no. 1, pp. 1–10, 2021.
- [52] M. Imbault, D. Chauvet, J.-L. Gennisson, L. Capelle, and M. Tanter, “Intraoperative functional ultrasound imaging of human brain activity”, *Scientific reports*, vol. 7, no. 1, pp. 1–7, 2017.
- [53] S. Soloukey, A. J. Vincent, D. D. Satoer, *et al.*, “Functional ultrasound (fus) during awake brain surgery: The clinical potential of intra-operative functional and vascular brain mapping”, *Frontiers in neuroscience*, vol. 13, p. 1384, 2020.
- [54] S. M. Smith, “Overview of fmri analysis”, *The British Journal of Radiology*, vol. 77, no. suppl\_2, S167–S175, 2004.
- [55] J. Xu, M. N. Potenza, and V. D. Calhoun, “Spatial ica reveals functional activity hidden from traditional fmri glm-based analyses”, *Frontiers in neuroscience*, vol. 7, p. 154, 2013.
- [56] F. Yao, J. Coquery, and K.-A. Lê Cao, “Independent principal component analysis for biologically meaningful dimension reduction of large biological data sets”, *BMC bioinformatics*, vol. 13, no. 1, pp. 1–15, 2012.

- [57] K. J. Friston, “Functional and effective connectivity: A review”, *Brain connectivity*, vol. 1, no. 1, pp. 13–36, 2011.
- [58] K. Li, L. Guo, J. Nie, G. Li, and T. Liu, “Review of methods for functional brain connectivity detection using fmri”, *Computerized medical imaging and graphics*, vol. 33, no. 2, pp. 131–139, 2009.
- [59] F. V. Farahani, W. Karwowski, and N. R. Lighthall, “Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: A systematic review”, *frontiers in Neuroscience*, vol. 13, p. 585, 2019.
- [60] K. J. Friston, “Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis”, *Human brain mapping*, vol. 2, no. 1-2, pp. 56–78, 1994.
- [61] Z. S. Saad, K. M. Ropella, R. W. Cox, and E. A. DeYoe, “Analysis and use of fmri response delays”, *Human brain mapping*, vol. 13, no. 2, pp. 74–93, 2001.
- [62] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, and R. S. Frackowiak, “Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach”, *Human brain mapping*, vol. 2, no. 4, pp. 189–210, 1994.
- [63] P. Comon, “Independent component analysis, a new concept?”, *Signal processing*, vol. 36, no. 3, pp. 287–314, 1994.
- [64] C. F. Beckmann and S. M. Smith, “Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 137–152, 2004.
- [65] X. Golay, S. Kollias, G. Stoll, D. Meier, A. Valavanis, and P. Boesiger, “A new correlation-based fuzzy logic clustering algorithm for fmri”, *Magnetic resonance in medicine*, vol. 40, no. 2, pp. 249–260, 1998.
- [66] K.-H. Chuang, M.-J. Chiu, C.-C. Lin, and J.-H. Chen, “Model-free functional mri analysis using kohonen clustering neural network and fuzzy c-means”, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 18, no. 12, pp. 1117–1128, 1999.
- [67] S.-C. Ngan and X. Hu, “Analysis of functional magnetic resonance imaging data using self-organizing mapping with spatial connectivity”, *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 41, no. 5, pp. 939–946, 1999.
- [68] D. Cordes, V. Haughton, J. D. Carew, K. Arfanakis, and K. Maravilla, “Hierarchical clustering to measure connectivity in fmri resting-state data”, *Magnetic resonance imaging*, vol. 20, no. 4, pp. 305–317, 2002.

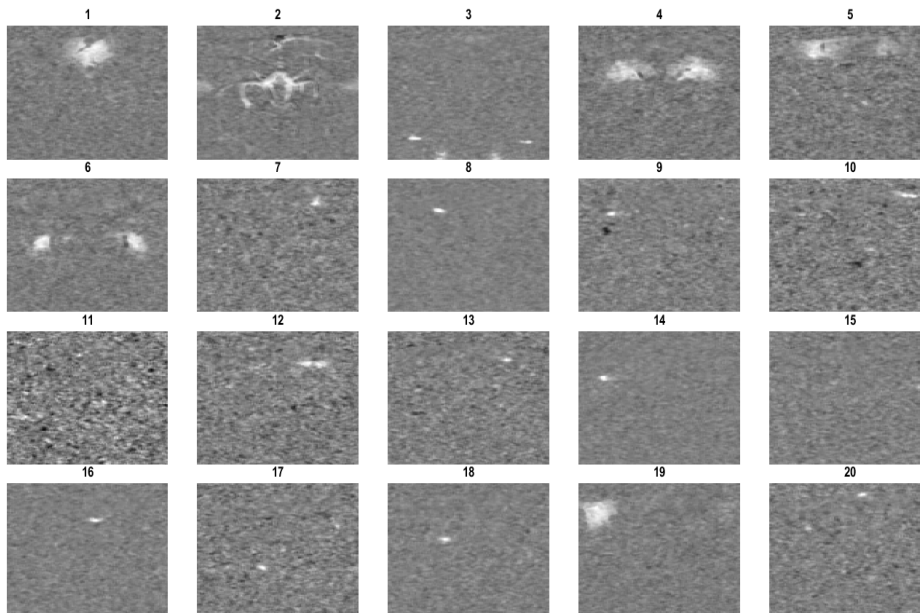


- [69] Y. Golland, P. Golland, S. Bentin, and R. Malach, “Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems”, *Neuropsychologia*, vol. 46, no. 2, pp. 540–553, 2008.
- [70] M. Van Den Heuvel, R. Mandl, and H. Hulshoff Pol, “Normalized cut group clustering of resting-state fmri data”, *PloS one*, vol. 3, no. 4, e2001, 2008.
- [71] P. Bellec, P. Rosa-Neto, O. C. Lyttelton, H. Benali, and A. C. Evans, “Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fmri”, *Neuroimage*, vol. 51, no. 3, pp. 1126–1139, 2010.
- [72] M. H. Lee, C. D. Hacker, A. Z. Snyder, *et al.*, “Clustering of resting state networks”, *PloS one*, vol. 7, no. 7, e40370, 2012.
- [73] P. Grassberger, T. Schreiber, and C. Schaffrath, “Nonlinear time sequence analysis”, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 1, no. 03, pp. 521–547, 1991.
- [74] A. Kraskov, H. Stögbauer, and P. Grassberger, “Estimating mutual information”, *Physical review E*, vol. 69, no. 6, p. 066 138, 2004.
- [75] J. X. O’Reilly, M. W. Woolrich, T. E. Behrens, S. M. Smith, and H. Johansen-Berg, “Tools of the trade: Psychophysiological interactions and functional connectivity”, *Social cognitive and affective neuroscience*, vol. 7, no. 5, pp. 604–609, 2012.
- [76] J. Guàrdia-Olmos, M. Peró-Cebollero, and E. Gudayol-Ferré, “Meta-analysis of the structural equation models’ parameters for the estimation of brain connectivity with fmri”, *Frontiers in behavioral neuroscience*, vol. 12, p. 19, 2018.
- [77] S. Sadeghi, D. Mier, M. F. Gerchen, S. N. Schmidt, and J. Hass, “Dynamic causal modeling for fmri with wilson-cowan-based neuronal equations”, *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, 2020.
- [78] E. Kim, D.-S. Kim, F. Ahmad, and H. Park, “Pattern-based granger causality mapping in fmri”, *Brain connectivity*, vol. 3, no. 6, pp. 569–577, 2013.
- [79] A. D. Huberman and C. M. Niell, “What can mice tell us about how vision works?”, *Trends in neurosciences*, vol. 34, no. 9, pp. 464–473, 2011.
- [80] L. Erskine and E. Herrera, “Connecting the retina to the brain basic anatomy of the mammalian visual system: From the eye to the cortex”, *ASN neuro*, vol. 6, Dec. 2014. DOI: 10.1177/1759091414562107.
- [81] N. Correa, T. Adali, and V. D. Calhoun, “Performance of blind source separation algorithms for fmri analysis using a group ica method”, *Magnetic resonance imaging*, vol. 25, no. 5, pp. 684–694, 2007.

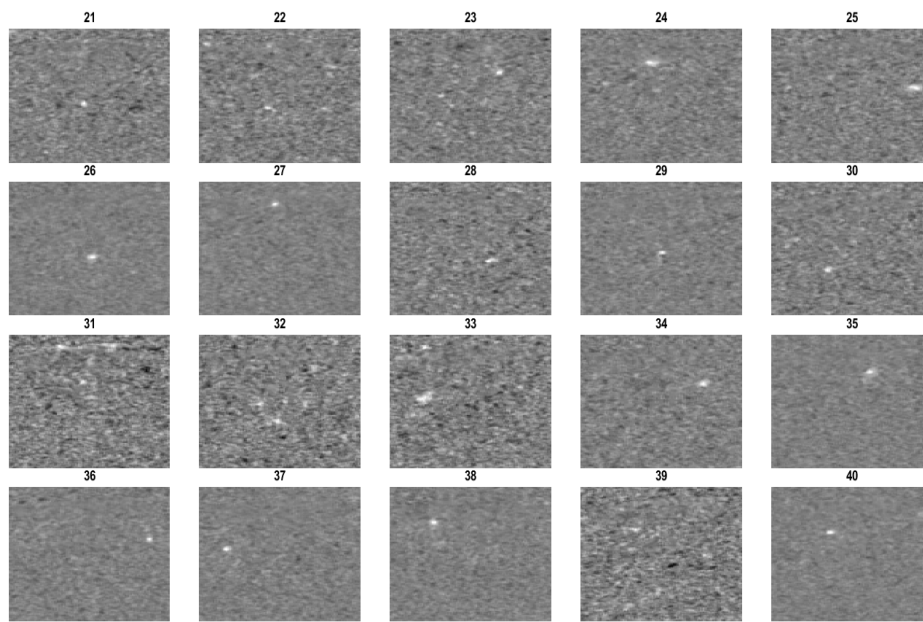
- [82] A. Hyvarinen, “Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis”, *IEEE transactions on Neural Networks*, vol. 10, no. 3, pp. 626–634, 1999.
- [83] H. W. Kuhn, “The hungarian method for the assignment problem”, *Naval research logistics quarterly*, vol. 2, no. 1-2, pp. 83–97, 1955.

# Παράρτημα Α

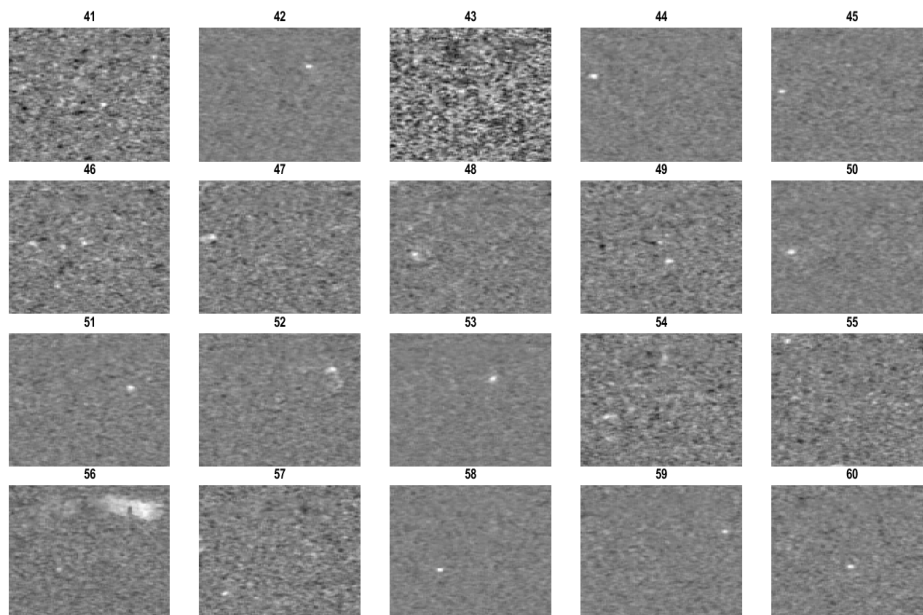
**A.1 Πηγές σήματος αναφοράς 100 συνιστωσών:** Προς χάριν πληρότητας προσθέτουμε το σύνολο αναφοράς εκατό χωρικών πηγών του συνόλου δεδομένων 14\_30\_03, το οποίο χρησιμοποιείται στη δυναμική ανάλυση για την αντιστοίχιση των αποτελεσμάτων που δίνει το Iclasso σε όλα τα πειράματα δυναμικής ανάλυσης. Οι παρακάτω συνιστώσες προκύπτουν με εφαρμογή της ICA μέσω του Iclasso, με παραμέτρους 100 επαναλήψεις, 100 ανεξάρτητες συνιστώσες και διάσταση PCA 100:



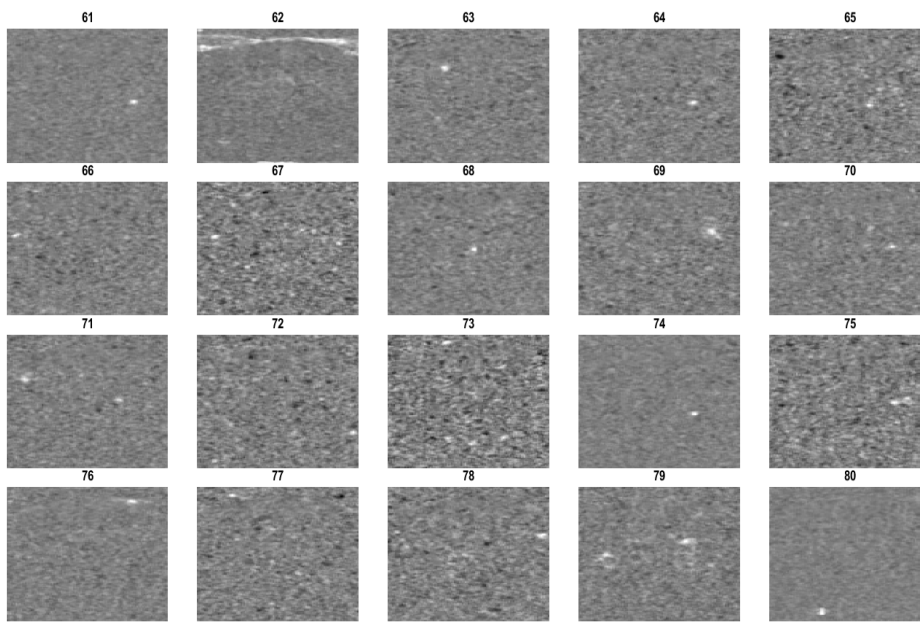
Σχήμα 1: Συνιστώσες αναφοράς 14\_30\_03 #1 – #20



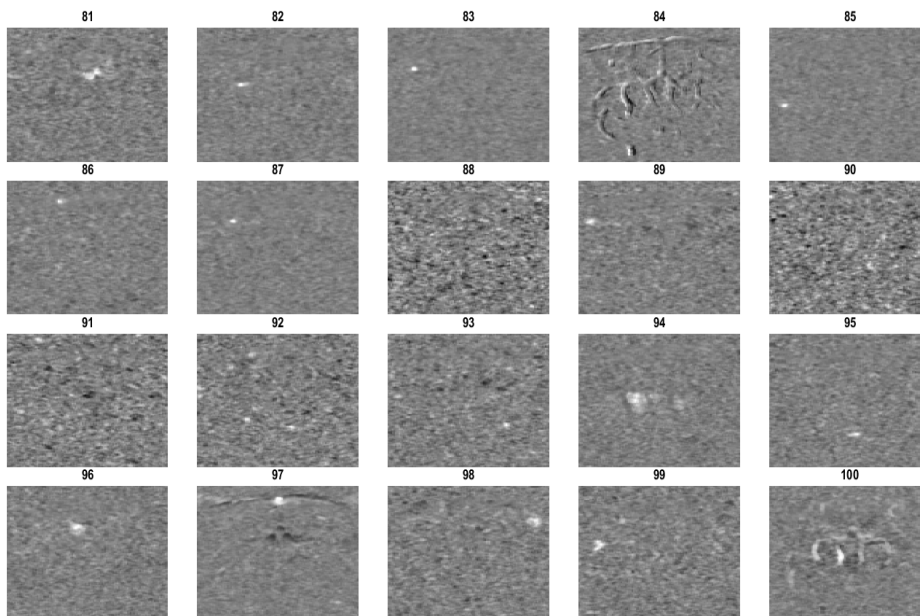
Σχήμα 2: Συνιστώσες αναφοράς 14.30.03 #21 – #40



Σχήμα 3: Συνιστώσες αναφοράς 14.30.03 #41 – #60



Σχήμα 4: Συνιστώσες αναφοράς 14\_30\_03 #61 – #80



Σχήμα 5: Συνιστώσες αναφοράς 14\_30\_03 #81 – #100

**A.2 Ευστάθεια και αξιοπιστία πηγών σήματος:** Στο Σχήμα 6 φαίνονται τα αποτελέσματα του Icasso στα οποία βασίστηκε το πρώτο μέρος της ανάλυσης με

σταθερό αριθμό κυρίων συνιστωσών και μεταβαλλόμενη διάσταση PCA. Οι πίνακες αυτοί προέρχονται από το πρώτο σύνολο δεδομένων (14\_14\_53) αλλά τα αποτελέσματα είναι παρόμοια και για τα υπόλοιπα τέσσερα σύνολα δεδομένων.

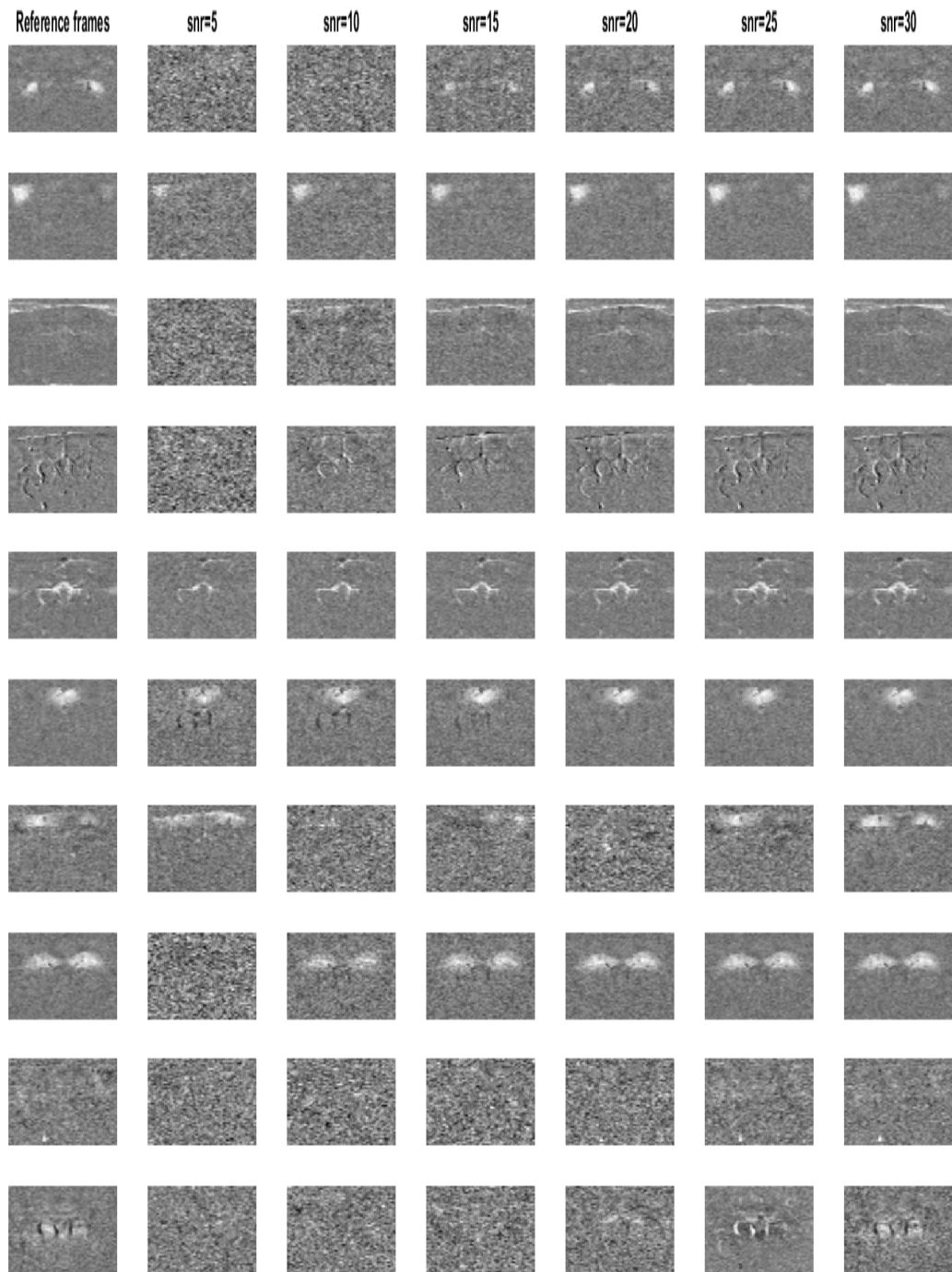
**A.3 Θορυβώδη αποτελέσματα:** Στα Σχήματα 7 - 14 φαίνονται τα αποτελέσματα του Icasso στα οποία βασίστηκε το δεύτερο σκέλος ανάλυσης της παρούσας εργασίας. Στην περίπτωση αυτή έχουμε σταθερό αριθμό κύριων συνιστωσών σήματος και σταθερή διάσταση PCA ίση με 20, με μεταβαλλόμενο snr σήματος εισόδου. Τα παρακάτω αποτελέσματα αφορούν τα τέσσερα από τα πέντε σύνολα δεδομένων λειτουργικού υπερήχου. Τα αποτελέσματα για το σύνολο 14\_14\_53 παρατίθενται στα Σχήματα 5.20 και 5.21.

**A.4 Ευστάθεια συνιστωσών συνόλου δεδομένων 14\_14\_53 για μεταβλητή διάσταση PCA:** Στα Σχήματα 15 και 16 παραθέτουμε τους δείκτες ευστάθειας για τις χωρικές συνιστώσες σήματος που δίνει η ICA στο πείραμα μεταβλητής διάστασης PCA και αριθμού ανεξάρτητων συνιστωσών ίσου με 20. Τα διαγράμματα των συνιστωσών 3, 4, 5, 6, 9 παρατέθηκαν στην ενότητα 5.1 στα Σχήματα 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, και 5.12 αντίστοιχα. Η αντιστοίχιση των συνιστωσών αναφέρεται στις 20 ανεξάρτητες συνιστώσες του συνόλου δεδομένων 14\_14\_53 (Σχήμα 5.1) και καθώς δεν εμφανίζονται ακριβώς οι ίδιες συνιστώσες στα υπόλοιπα τέσσερα σύνολα δεδομένων (Σχήματα 5.2, 5.3, 5.4 και 5.5), οφείλουμε να επισημάνουμε ότι η αντιστοίχιση πραγματοποιήθηκε με χρήση του αλγορίθμου munkres και ιεράρχηση των αποτελεσμάτων των συνελίξεων μεταξύ των ανεξάρτητων συνιστωσών. Ορίστηκε επίσης αυθαίρετα ένα κατώφλι συνέλιξης ίσο με 100, κάτω από το οποίο, η συγκεκριμένη συνιστώσα του εκάστοτε συνόλου δεδομένων δεν αντιστοιχίζεται σε κάποια από τις 20 συνιστώσες του συνόλου 14\_14\_53 (Σχήματα 16γ'-16ζ').

**A.5 Ευστάθεια συνιστωσών συνόλου δεδομένων 14\_14\_53 για μεταβλητή τιμή snr:** Στα Σχήματα 17 και 18 παραθέτουμε τους δείκτες ευστάθειας για τις χωρικές συνιστώσες σήματος που δίνει η ICA στο πείραμα μεταβλητής τιμής snr και αριθμού ανεξάρτητων συνιστωσών ίσου με 20. Τα διαγράμματα των συνιστωσών 3, 4, 5, 6, 9 παρατέθηκαν στην ενότητα 5.2 στα Σχήματα 5.15, 5.16, 5.17, 5.18, και 5.19 αντίστοιχα. Η αντιστοίχιση των συνιστωσών αναφέρεται στις 20 ανεξάρτητες συνιστώσες του συνόλου δεδομένων 14\_14\_53 (Σχήμα 5.1) και καθώς δεν εμφανίζονται ακριβώς οι ίδιες συνιστώσες στα υπόλοιπα τέσσερα σύνολα δεδομένων (Σχήματα 5.2, 5.3, 5.4 και 5.5), οφείλουμε να επισημάνουμε ότι η αντιστοίχιση πραγματοποιήθηκε με χρήση του αλγορίθμου munkres και ιεράρχηση των αποτελεσμάτων των συνελίξεων μεταξύ των ανεξάρτητων συνιστωσών. Ορίστηκε επίσης αυθαίρετα ένα κατώφλι συνέλιξης ίσο με 100, κάτω από το οποίο, η συγκεκριμένη συνιστώσα του εκάστοτε συνόλου δεδομένων δεν αντιστοιχίζεται σε κάποια από τις 20 συνιστώσες του συνόλου 14\_14\_53 (Σχήματα 18γ'-18ζ').

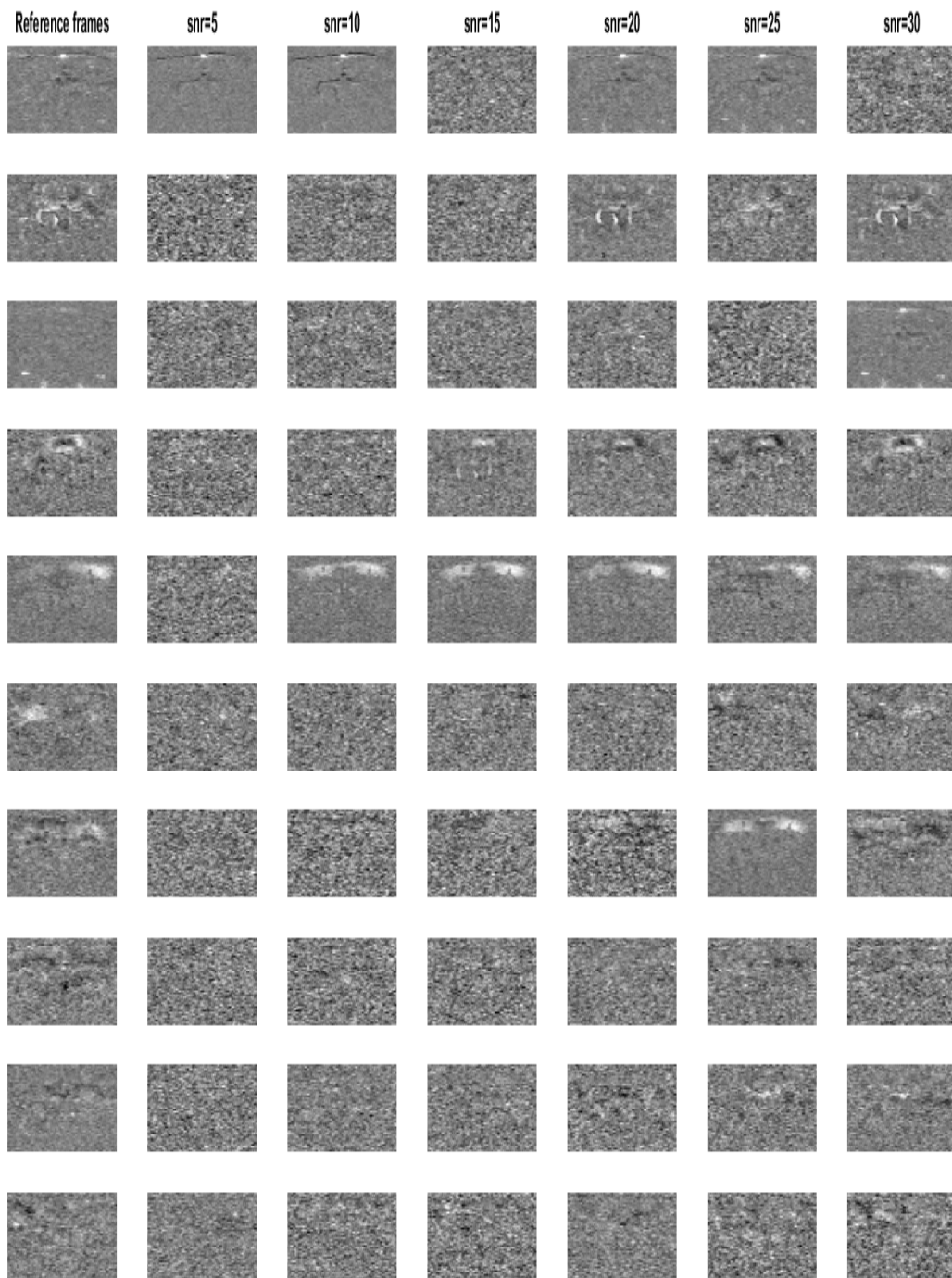


Σχήμα 6: Σύνολο δεδομένων 14\_14\_53  
Αποτελέσματα ανάλυσης 20 συνιστωσών με μεταβλητή διάσταση PCA.

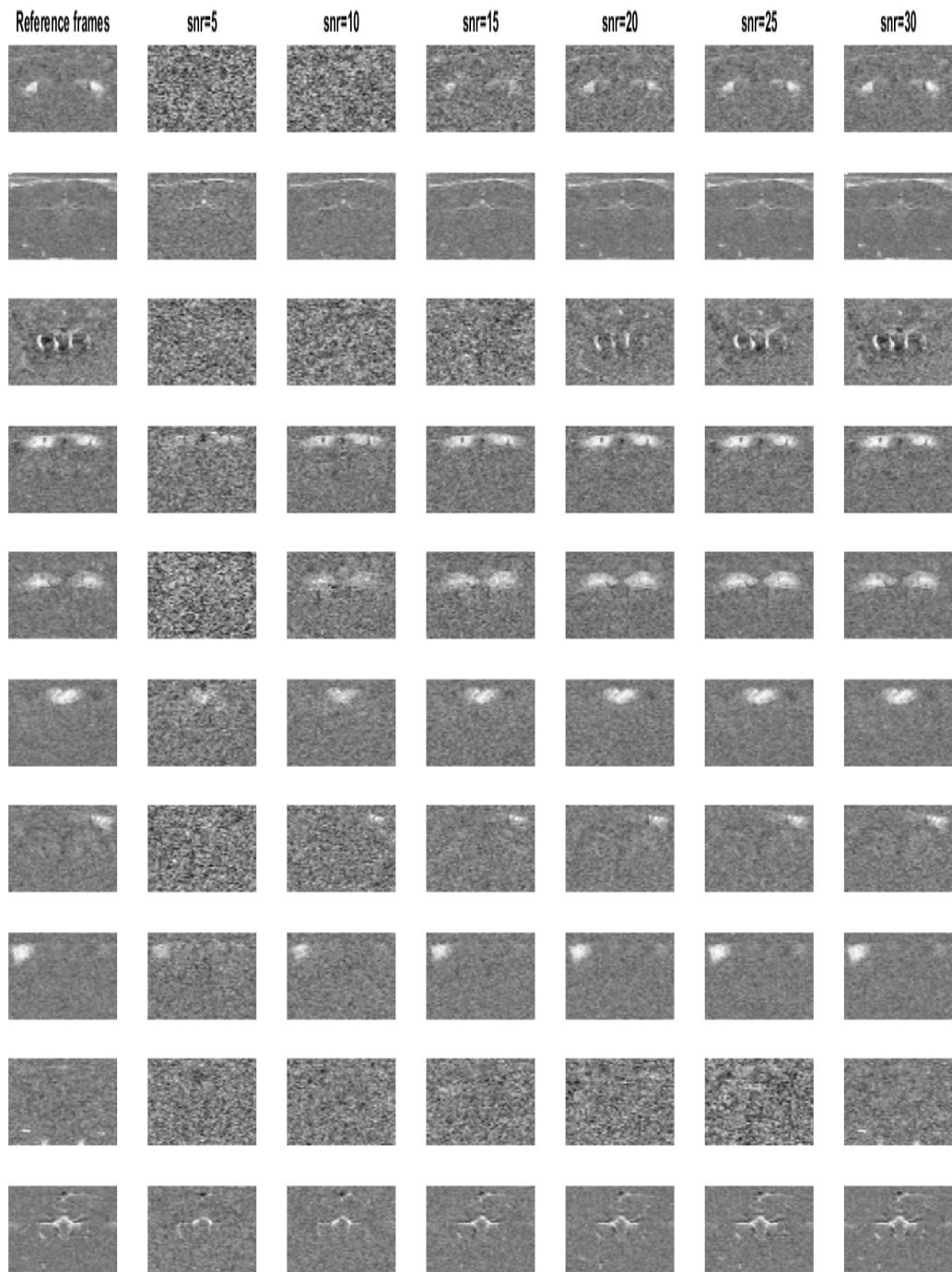


Σχήμα 7: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 πρώτων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14\_30\_03 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου. Στην πρώτη στήλη παρουσιάζονται οι συνιστώσες αναφοράς, όπως προκύπτουν από το Icasso με είσοδο διάστασης PCA 20, και στις επόμενες στήλες έχουμε τα αποτελέσματα για τις διαφορετικές τιμές snr στο σήμα εισόδου του αλγορίθμου της ICA.

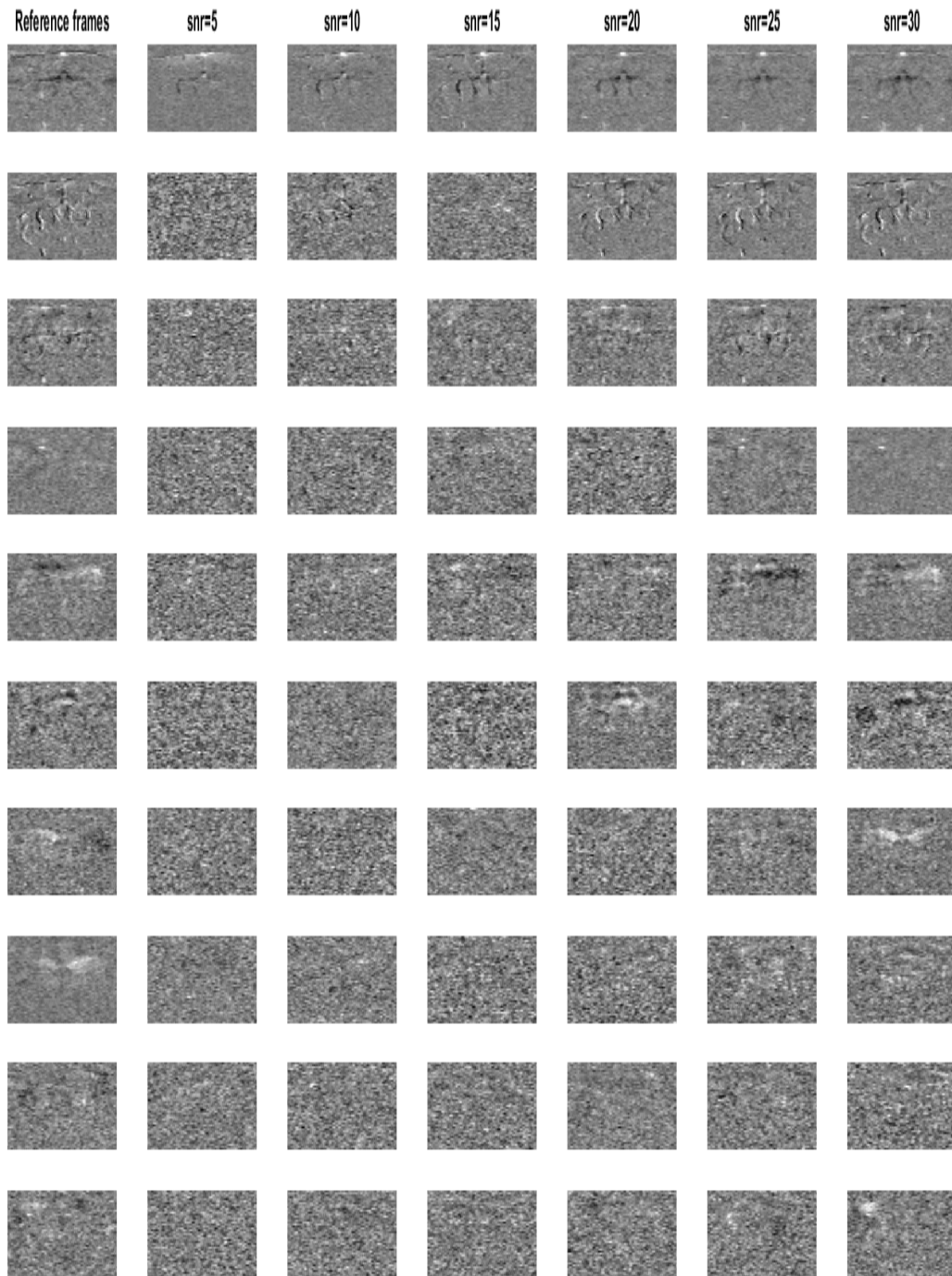




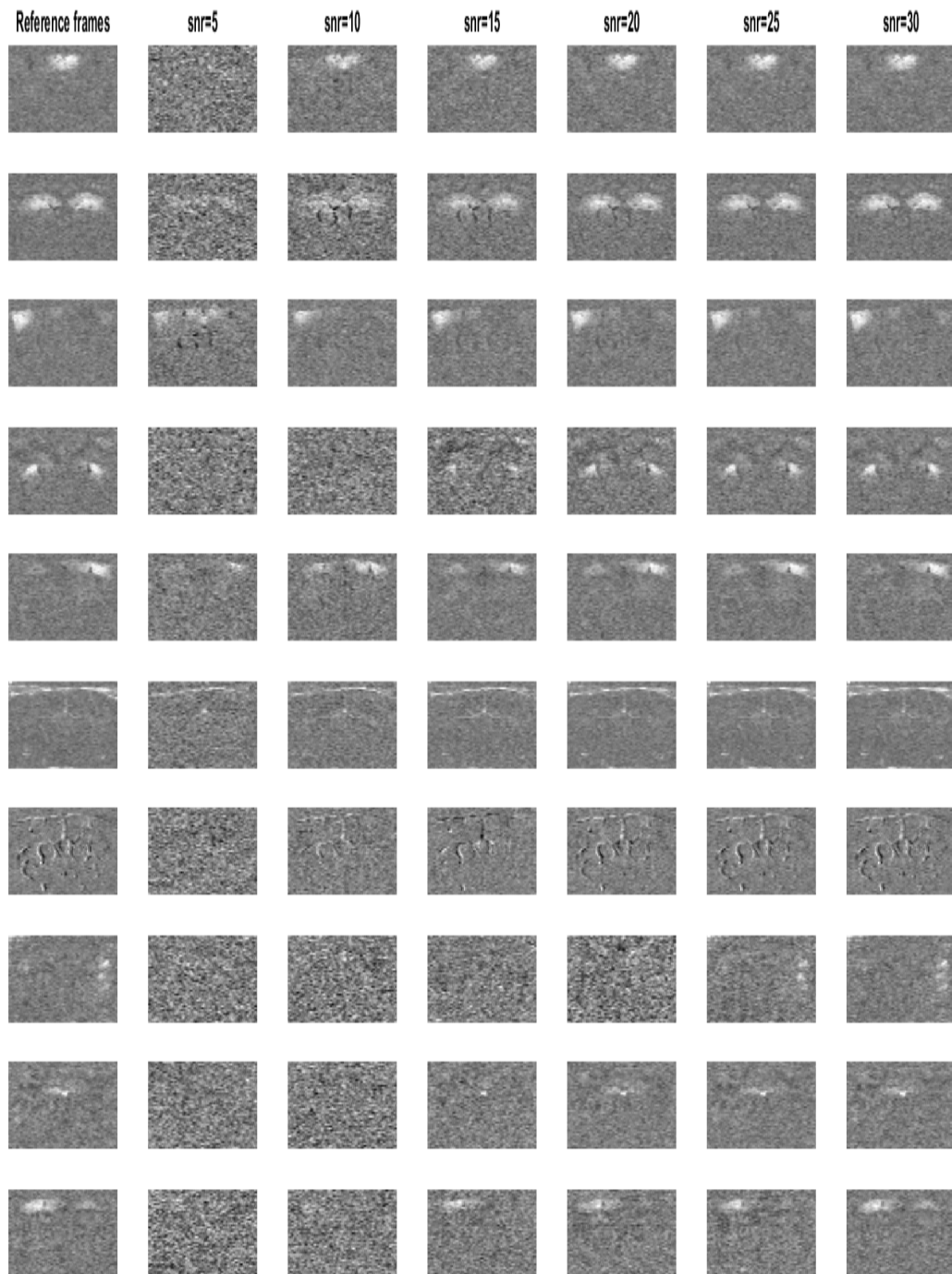
Σχήμα 8: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 επόμενων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14\_30\_03 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου.



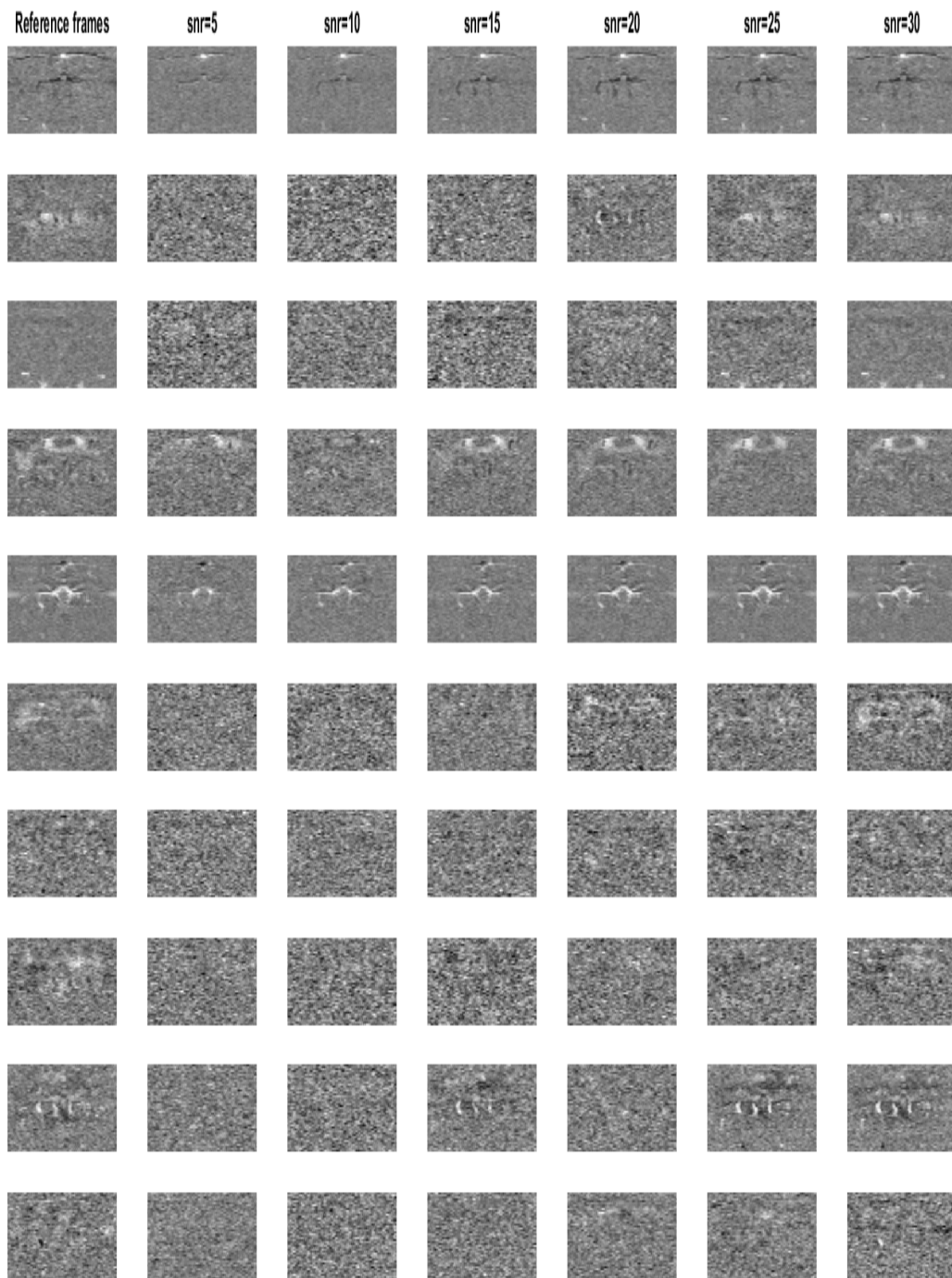
Σχήμα 9: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 πρώτων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14-39.20 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου. Στην πρώτη στήλη παρουσιάζονται οι συνιστώσες αναφοράς, όπως προκύπτουν από το Icasso με είσοδο διάστασης PCA 20, και στις επόμενες στήλες έχουμε τα αποτελέσματα για τις διαφορετικές τιμές snr στο σήμα εισόδου του αλγορίθμου της ICA.



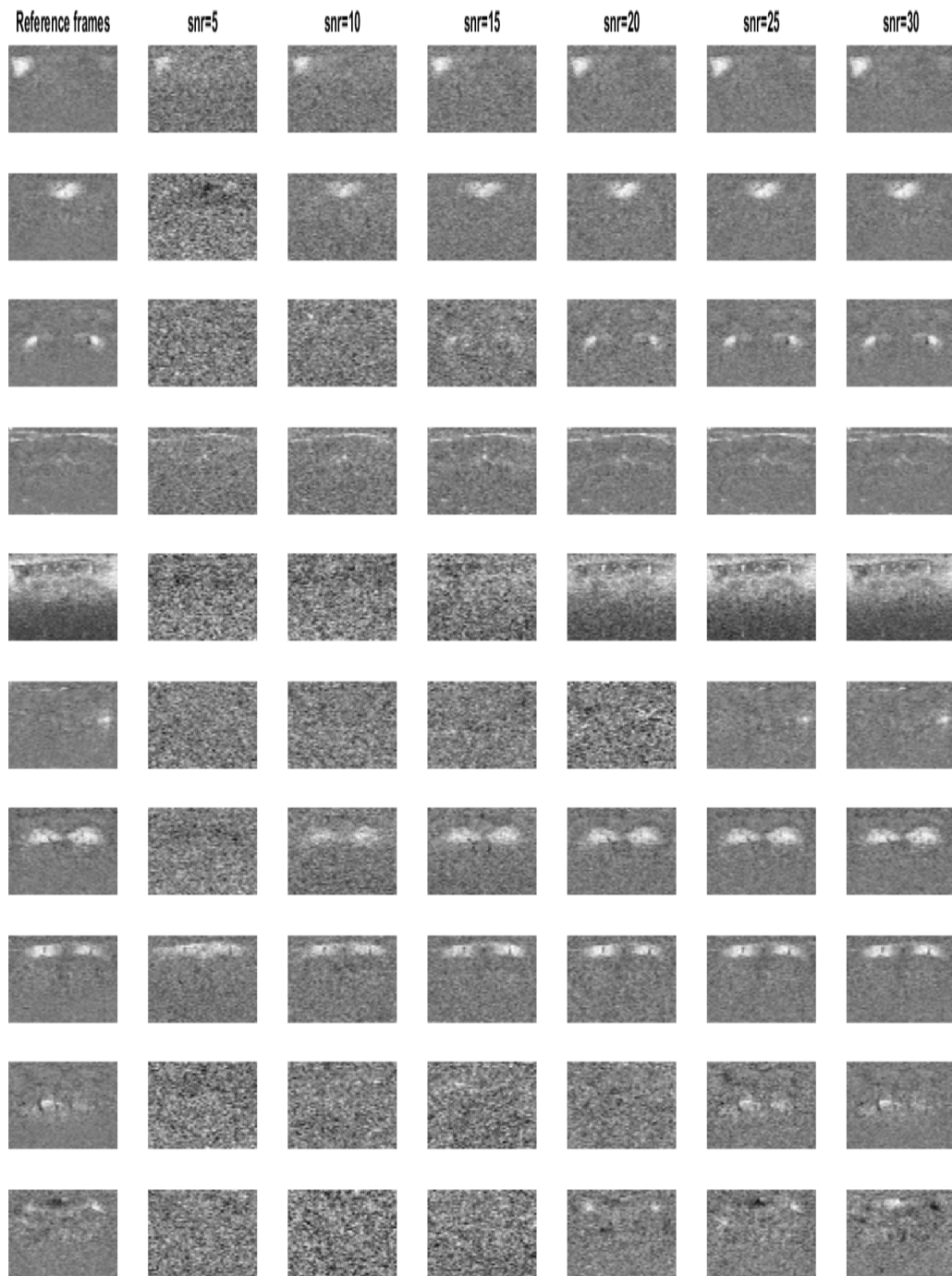
Σχήμα 10: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 επόμενων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14-39\_20 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου.



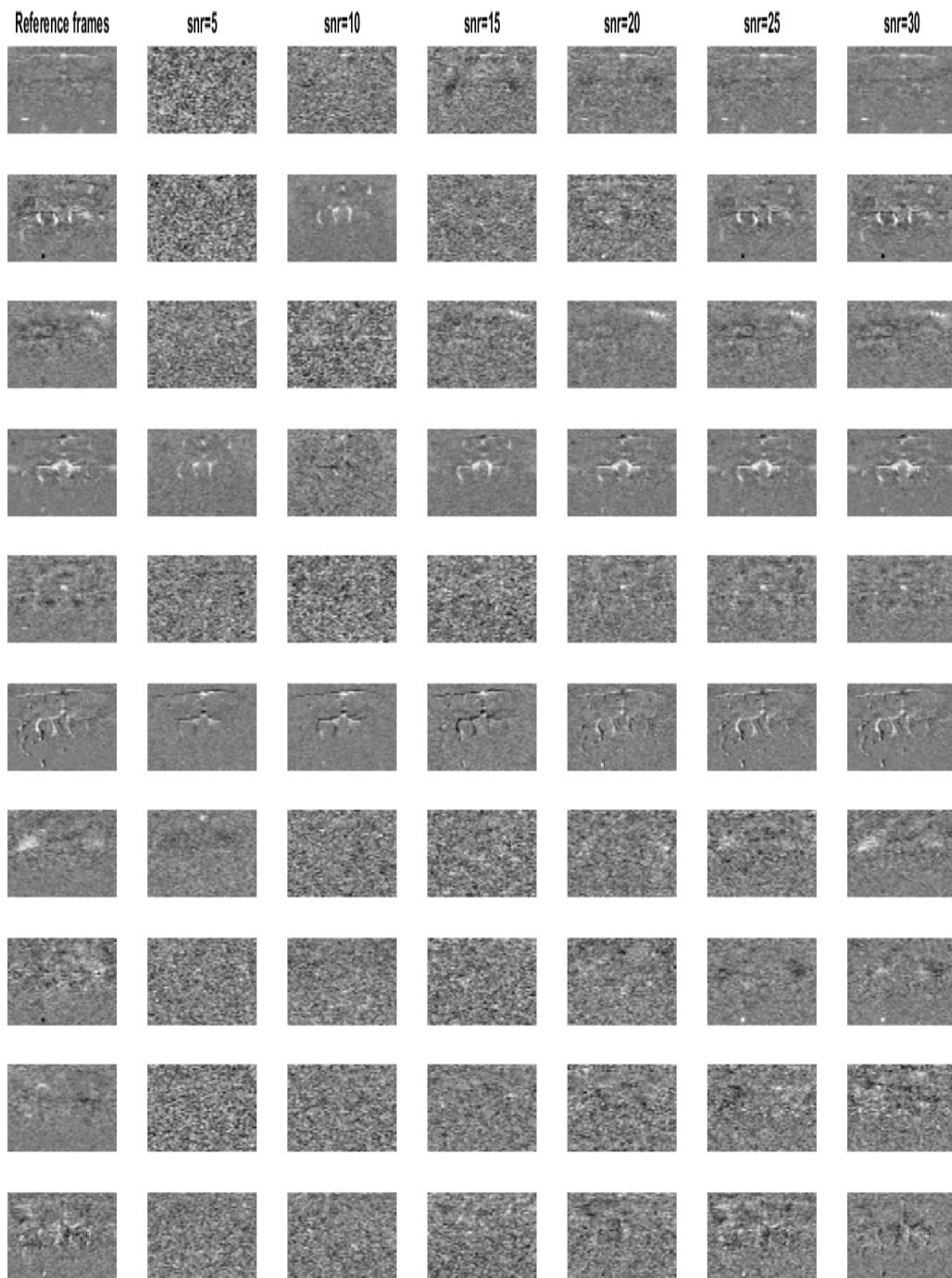
Σχήμα 11: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 πρώτων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14-43.46 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου. Στην πρώτη στήλη παρουσιάζονται οι συνιστώσες αναφοράς, όπως προκύπτουν από το Icasso με είσοδο διάστασης PCA 20, και στις επόμενες στήλες έχουμε τα αποτελέσματα για τις διαφορετικές τιμές snr στο σήμα εισόδου του αλγορίθμου της ICA.



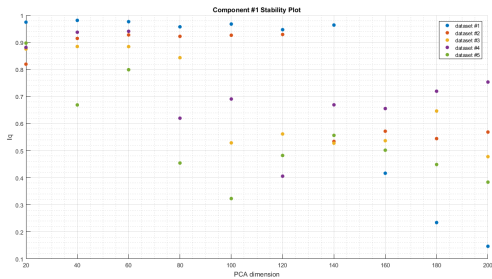
Σχήμα 12: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 επόμενων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14-43\_46 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου.



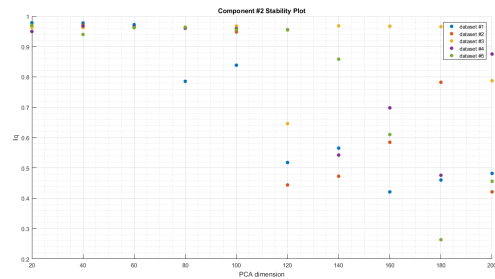
Σχήμα 13: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 πρώτων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14-48.15 που παράγει το Icasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου. Στην πρώτη στήλη παρουσιάζονται οι συνιστώσες αναφοράς, όπως προκύπτουν από το Icasso με είσοδο διάστασης PCA 20, και στις επόμενες στήλες έχουμε τα αποτελέσματα για τις διαφορετικές τιμές snr στο σήμα εισόδου του αλγορίθμου της ICA.



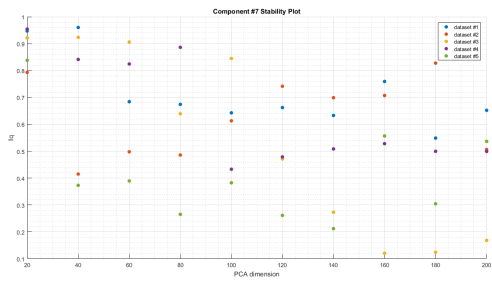
Σχήμα 14: Παρουσίαση της εξέλιξης των 10 επόμενων από τις 20 βασικές χωρικές συνιστώσες του συνόλου 14-48\_15 που παράγει το Iclasso για μεταβλητή τιμή snr του σήματος εισόδου.



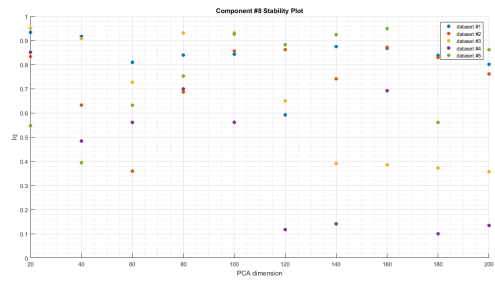
(α') Stability of component No1



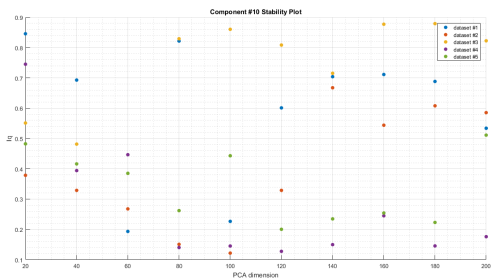
(β') Stability of component No2



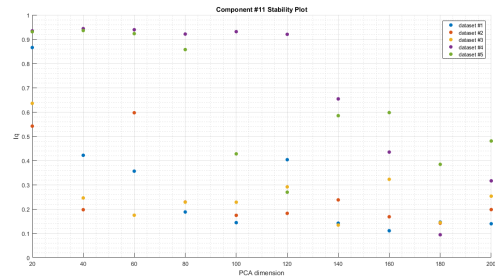
(γ') Stability of component No7



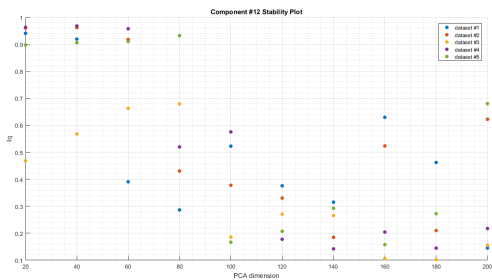
(δ') Stability of component No8



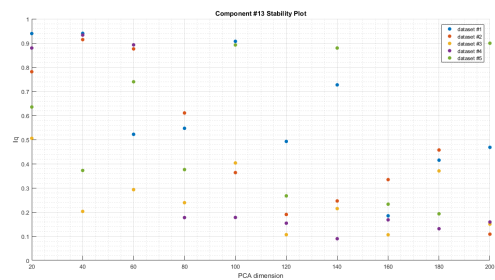
(ε') Stability of component No10



(ζ') Stability of component No11



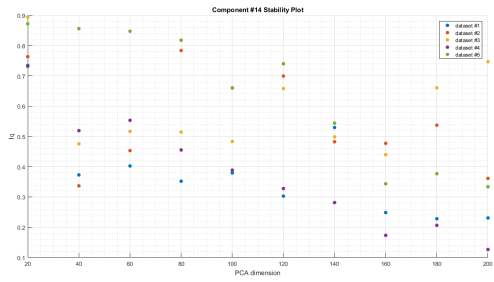
(ζ') Stability of component No12



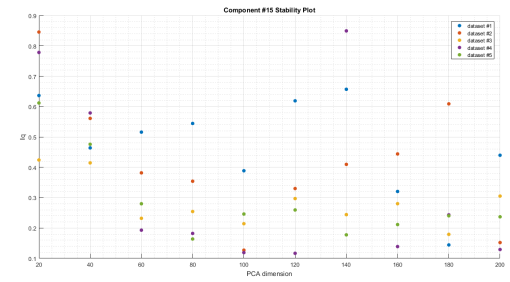
(η') Stability of component No13

Σχήμα 15: Ευστάθεια χωρικών συνιστωσών σήματος του συνόλου δεδομένων 14\_14\_53 για μεταβλητή διάσταση PCA, Μέρος 1

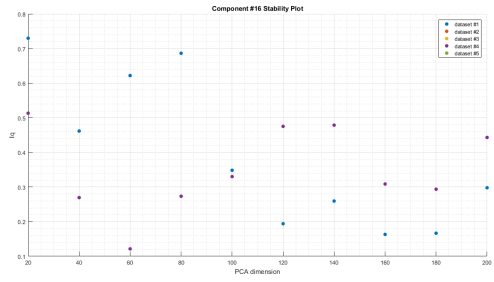




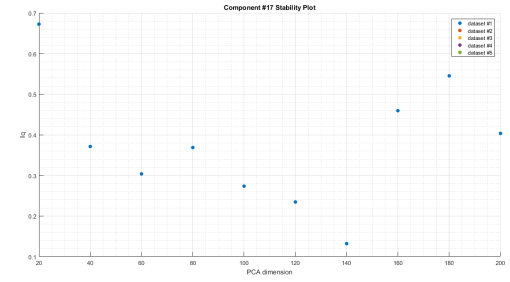
(α') Stability of component No14



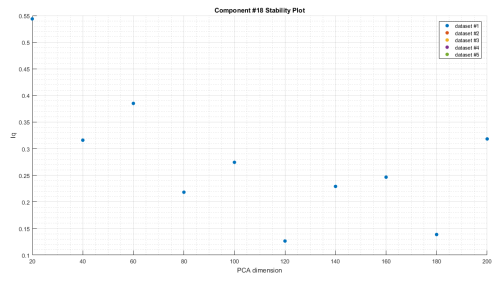
(β') Stability of component No15



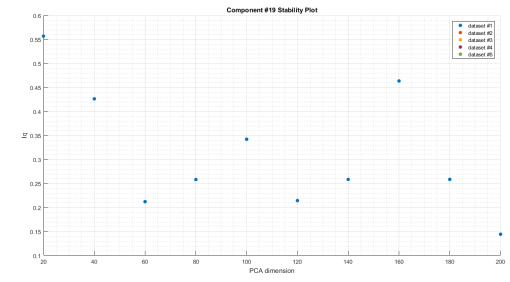
(γ') Stability of component No16



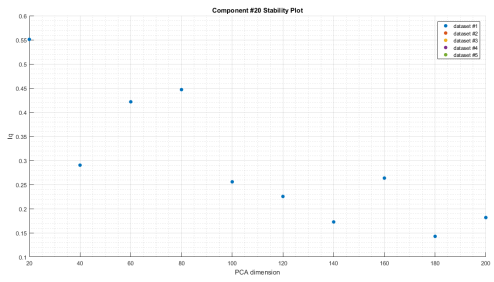
(δ') Stability of component No17



(ε') Stability of component No18



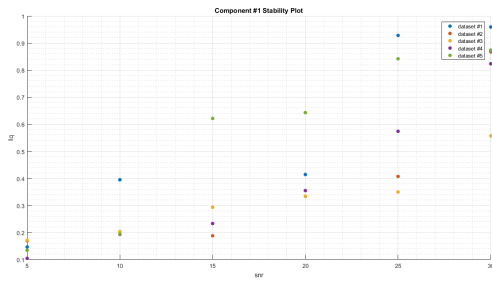
(ζ') Stability of component No19



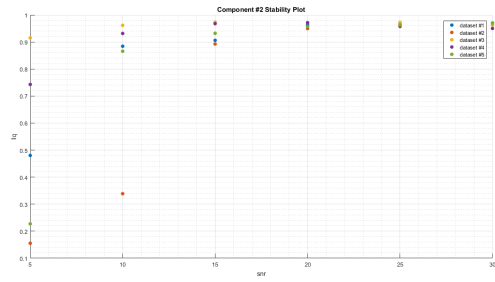
(ζ') Stability of component No20

Σχήμα 16: Ευστάθεια χωρικών συνιστωσών σήματος του συνόλου δεδομένων 14\_14\_53 για μεταβλητή διάσταση PCA, Μέρος 2

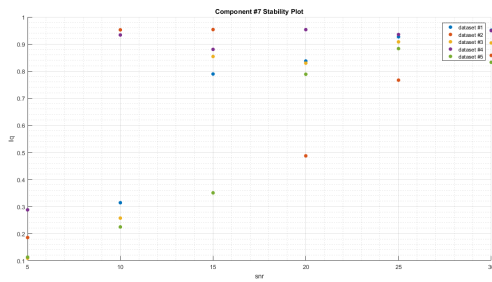
# Παράρτημα Α



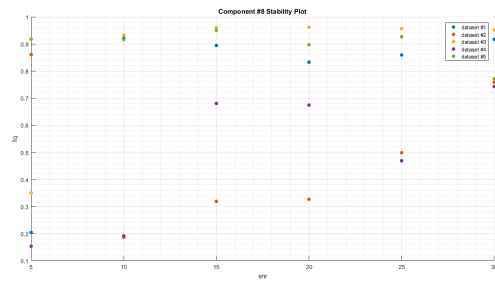
(α') Stability of component No1



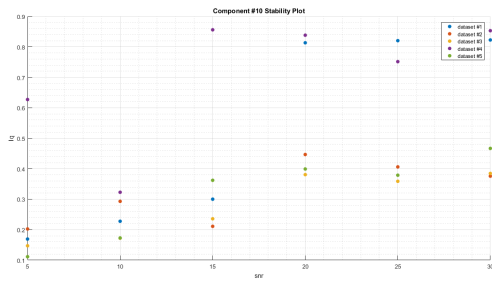
(β') Stability of component No2



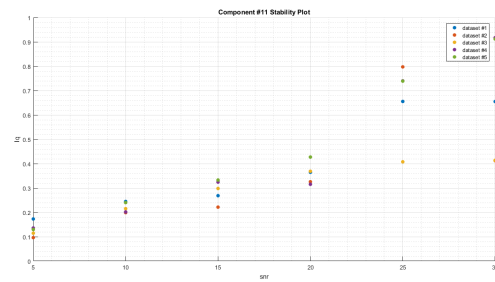
(γ') Stability of component No7



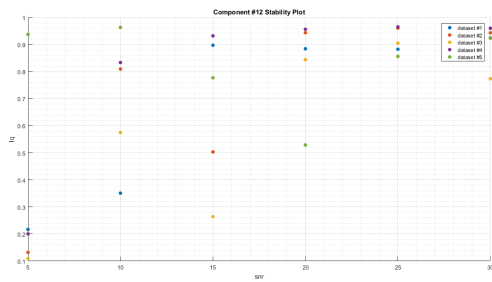
(δ') Stability of component No8



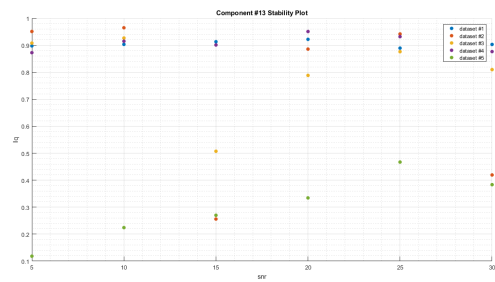
(ε') Stability of component No10



(ζ') Stability of component No11

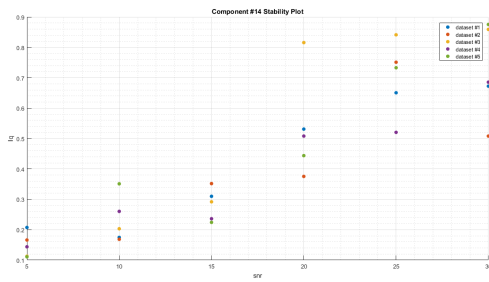


(η') Stability of component No12

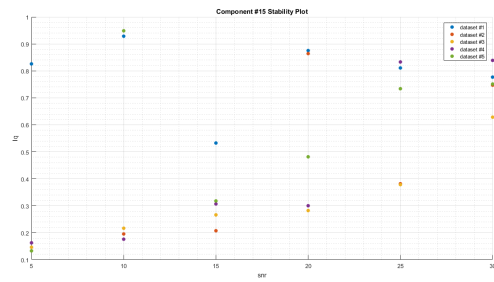


(θ') Stability of component No13

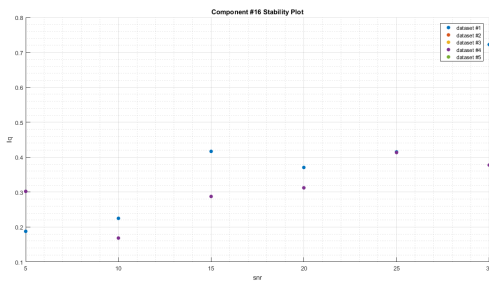
Σχήμα 17: Ευστάθεια χωρικών συνιστωσών σήματος του συνόλου δεδομένων 14\_14\_53 για μεταβλητή τιμή SNR, Μέρος 1



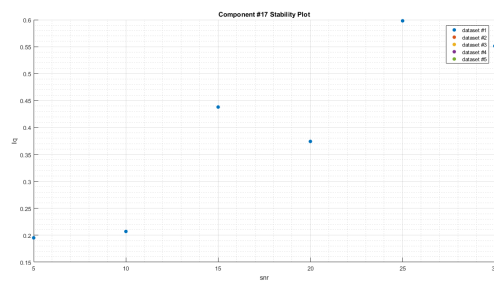
(α') Stability of component No14



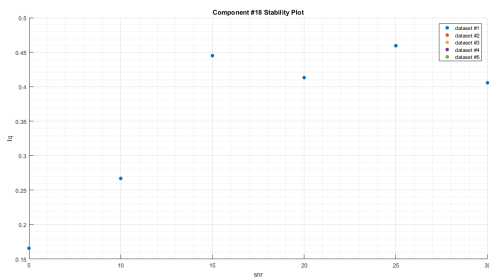
(β') Stability of component No15



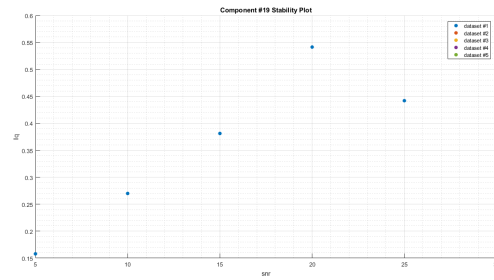
(γ') Stability of component No16



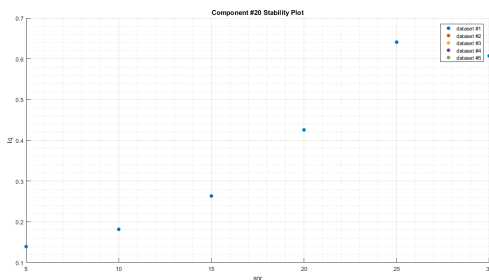
(δ') Stability of component No17



(ε') Stability of component No18



(ζ') Stability of component No19



(ζ') Stability of component No20

Σχήμα 18: Ευστάθεια χωρικών συνιστωσών σήματος του συνόλου δεδομένων 14\_14\_53 για μεταβλητή τιμή SNR, Μέρος 2