

TECHNICKÁ UNIVERZITA V KOŠICIACH  
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY

Analýza MRI záznamov mozgovej aktivity pri vnímaní  
vzdialenosti sluchových podnetov

JOZEF VILČEK

DIPLOMOVÁ PRÁCA

2006

TECHNICKÁ UNIVERZITA V KOŠICIACH  
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A  
INFORMATIKY

Katedra Kybernetiky a Umelej Inteligencie

Analýza MRI záznamov mozgovej aktivity pri vnímaní  
vzdialenosti sluchových podnetov

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Jozef Vilček

Vedúci diplomovej práce:

Ing. Norbert Kopčo, Ph.D.

Konzultant diplomovej práce:

Ing. Norbert Kopčo, Ph.D.

Košice 2006

## Analytický list

---

Autor:	Jozef Vilček
Názov práce:	Analýza MRI záznamov mozgovej aktivity pri vnímaní vzdialenosti sluchových podnetov
Podnázov práce:	
Jazyk práce:	slovenský
Typ práce:	Diplomová práca
Počet strán:	77
Akademický titul:	Inžinier
Univerzita:	Technická univerzita v Košiciach
Fakulta:	Fakulta Elektrotechniky a Informatiky (FEI)
Katedra:	Katedra Kybernetiky a Umelej Inteligencie (KKUI)
Študijný odbor:	Umelá Inteligencia
Študijný program:	
Mesto:	Košice
Vedúci DP:	Ing. Norbert Kopčo, Ph.D.
Konzultanti DP:	Ing. Norbert Kopčo, Ph.D.
Dátum odovzdania:	2. 5. 2006
Dátum obhajoby:	
Kľúčové slová:	MRI, magnetická rezonancia, fMRI, funkcionálna magnetická rezonancia, predspracovanie fMRI dát, analýza fMRI dát, SPM, štatistické parametrické mapy, GLM, všeobecný lineárny model, štatistická inferencia, teória náhodných polí, fMRI softvér, vnímanie vzdialenosti zvukov, monaurálne vnímanie, binaurálne vnímanie
Kategória Konspekt:	Technika, technológie, inžinierstvo
Citovanie práce:	Vilček, Jozef: Analýza MRI záznamov mozgovej aktivity pri vnímaní vzdialenosti sluchových podnetov. Diplomová práca alebo Bakalárska práca. Košice: Technická univerzita v Košiciach, Fakulta Elektrotechniky a Informatiky, 2006. 77 s.

Názov práce v AJ: Analysis of MRI data of brain activity when perceiving distance of auditory objects

Podnázov práce v AJ:

Kľúčové slová v AJ: MRI, magnetic resonance imaging, fMRI, functional magnetic resonance imaging, preprocessing of fMRI data, analysis of fMRI data, SPM, statistical parametric mapping, GLM, general linear model, statistical inference, random field theory, fMRI software, auditory distance perception, monaural perception, binaural perception

## **Abstrakt v SJ**

V posledných rokoch sa vo výskume mozgových štruktúr a lokalizácii centier mozgu zodpovedných za určité činnosti, stále viac využíva technika Magnetickej Rezonancie (MRI). Pomocou Funkcionálnej Magnetická Rezonancie (fMRI) je možné neinvazívne zaznamenávať aktivitu mozgu, ktorá je najčastejšie reprezentáciou odozvy mozgových štruktúr na vonkajšiu stimuláciu. Zmeny signálu, reprezentujúce aktivitu mozgu, sú v rozmedzí niekoľkých percent a nie je ich možné sledovať voľným okom. Na získanie dôveryhodnej informácie o lokalite a veľkosti aktivácií je potrebná analýza fMRI dát, ktorú predchádza predspracovanie fMRI snímkov. Predspracovanie má za úlohu zlepšiť kvalitu snímkov a detekciu signálu v nich. Za štandardný, základný a najviac rozšírený prístup k analýze fMRI dát je považovaná štatistická analýza pomocou metódy SPM (Statistical Parametric Mapping). Táto práca je zameraná na teoretický princíp modelovania dát a štatistickej analýzy fMRI dát SPM metódou. Pomocou softvérového balíka SPM5, ktorý implementuje SPM metódu, analyzujeme fMRI dáta sluchového experimentu. Cieľom experimentu je nájsť centrá v mozgu reprezentujúce vnímanie vzdialenosti sluchových podnetov.

## **Abstrakt v AJ**

In recent years, the usage of Magnetic Resonance Imaging (MRI) method in research of brain structures and localization of brain centers responsible for certain activity, is growing up. With Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) it's possible to record brain activity in non-invasive manner. These signal changes, which represent brain activity, are in range of few percent and can not be seen by naked eye. To obtain reliable information about location and size of activation in brain regions, analysis of fMRI data is necessary. Analysis is preceded by preprocessing, which can improve image quality and signal detection. The basic, standard and most used method for analysis of fMRI data is considered statistical analysis by SPM method (Statistical Parametric Mapping). This thesis describes theory of modeling fMRI data and statistical analysis by SPM method. With software SPM5, implementing SPM method, we will analyze an fMRI auditory data. The goal of this experiment was to try to locate brain regions responsible for auditory distance perception.

**TECHNICKÁ UNIVERZITA V KOŠICIACH**

**Fakulta elektrotechniky a informatiky  
Katedra kybernetiky a umelej inteligencie  
akademický rok: 2005/2006**

**ZADANIE  
DIPLOMOVEJ PRÁCE**

pre: **Jozef Vilček**

Odbor: Umelá inteligencia

Študijný program:

*Vzhľadom k tomu, že ste splnili požiadavky učebného plánu, zadáva Vám dekan fakulty na návrh vedúceho vedecko-pedagogického pracoviska v zmysle zákona o VŠ č.171/2002 a Študijného poriadku TU §15, ods. 3, túto tému záverečnej práce:*

**Analýza MRI záznamov mozgovej aktivity pri vnímaní  
vzdialenosti sluchových podnetov**

**POKYNY PRE VYPRACOVANIE**

**Osnova práce:**

1. Vypracovať prehľad neinvazívnych metód pre pozorovanie anatómie a aktivity ľudského mozgu v reálnom čase, s dôrazom na metódu zobrazovania pomocou magnetickej rezonancie (MR).

2. Vypracovať prehľad nástrojov a procedúr pre analýzu obrazových dát získaných MR zobrazovaním. Zvoliť jeden z týchto nástrojov, a detailne sa oboznámiť s postupom používaným pri analyzovaní dát v tomto prostredí.
3. Zhrnúť dostupné poznatky o vnímaní vzdialenosti sluchových podnetov človekom. Zamerať sa na prehľad súčasného porozumenia mozgovým štruktúram, ktoré sa podieľajú na stanovenie vzdialenosti sluchových podnetov v ľudskom mozgu.
4. Oboznámiť sa s MR dátami z experimentov uskutočnených v Laboratóriu vnímania a kognície a študujúcich sluchové vnímanie vzdialenosti. Predspracovať tieto dáta a zosúladiť ich s podnetmi použitými v experimentoch.
5. Analyzovať a vyhodnotiť predspracované MR dáta použitím zvoleného nástroja. Zamerať sa na lokalizáciu mozgových štruktúr reprezentujúcich vnímané zvuky všeobecne, a špeciálne na štruktúry reprezentujúce vzdialenosť, resp. zmenu vzdialenosti sluchových podnetov.
6. Vypracovať dokumentáciu podľa pokynov vedúceho diplomovej práce.

#### **Rozsah laboratórnych a grafických prác :**

**Rozsah záverečnej práce:** odporúčaný počet strán 40 a viac

#### **Zoznam odporúčanej literatúry:**

1. Cathy et al. (2003). Human Brain Function, 2nd Edition. Academic Press.
2. Parasuraman R. (2000). Attentive Brain. MIT Press.
3. Bronkhorst AW, Houtgast T (1999). Auditory distance perception in rooms. Nature. 11;397(6719):517-20.

**Vedúci záverečnej práce: Ing. Norbert Kopčo, Ph.D.**

**Konzultant: Ing. Norbert Kopčo, Ph.D.**

**Dátum zadania záverečnej práce: 28. 2. 2006**

**Dátum odovzdania záverečnej práce: 2. 5. 2006**

V Košiciach, dňa 28. 2. 2006

.....  
doc. Ing. Dušan Kocur, CSc.  
dekan fakulty

.....  
prof. Ing. Ján Sarnovský, CSc  
vedúci vedecko-pedagogického  
pracoviska



## **Čestné vyhlásenie**

Vyhlasujem, že som celú diplomovú prácu vypracoval/a samostatne s použitím uvedenej odbornej literatúry.

Košice, 2. 5. 2006

.....  
*vlastnoručný podpis*

## **Pod'akovanie**

Ďakujem vedúcemu mojej diplomovej práce a zároveň konzultantovi Ing. Norbertovi Kopčovi, PhD. za cenné rady, pripomienky a odbornú pomoc pri vypracovaní diplomovej práce.

# Obsah

<b>1. Úvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Neinvazívne neuro-zobrazovacie techniky.....</b>	<b>3</b>
2.1    Prehľad metód .....	3
2.2    MRI – Magnetická Rezonancia.....	5
2.3    Funkcionálna MRI .....	11
<b>3. Analýza fMRI dát.....</b>	<b>13</b>
3.1    Predspracovanie fMRI dát .....	13
3.1.1    Slice-Timing.....	14
3.1.2    Motion Correction.....	15
3.1.3    Spatial Normalisation.....	17
3.1.4    Spatial Filtering.....	17
3.1.5    Intensity Normalisation.....	19
3.1.6    Temporal Filtering .....	19
3.2    Metódy analýzy fMRI dát .....	22
3.3    Všeobecný Lineárny Model - GLM.....	24
3.3.1    Špecifikácia modelu .....	24
3.3.2    Estimácia parametrov GLM.....	25
3.3.3    Preparametrizované modely.....	27
3.4    SPM – Statistical Parametric Mapping .....	27
3.4.1    Úvod.....	27
3.4.2    GLM v modelovaní fMRI dát .....	29
3.4.3    Generovanie regresovov .....	31
3.4.4    Sériové korelácie.....	34
3.4.5    Estimácia parametrov modelu.....	36
3.4.6    Štatistická inferencia .....	37
3.4.7    Random Field Theory .....	40
<b>4. Softvér pre analýzu fMRI dát .....</b>	<b>42</b>
4.1    Prehľad softvéru .....	42
4.2    Softvérový balík SPM – Statistical Parametric Mapping .....	43
<b>5. Vnímanie vzdialenosti sluchových podnetov .....</b>	<b>45</b>
5.1    Úvod.....	45
5.2    Monaurálne charakteristiky.....	45
5.2.1    Intenzita.....	45
5.2.2    Odrazy .....	46
5.2.3    Spektrum zvuku .....	46
5.3    Binaurálne charakteristiky .....	47
5.4    fMRI sluchové experimenty.....	47
<b>6. Sluchový experiment.....</b>	<b>51</b>

6.1	Charakteristika experimentu .....	51
6.2	Získané dáta .....	53
6.3	Analýza dát .....	53
6.4	Problém zarovnania fMRI dát a stimulov .....	54
6.5	Inferencia a vyhodnotenie modelu .....	58
6.6	Výsledky experimentu .....	59
6.7	Zhodnotenie .....	67
<b>7.</b>	<b>Záver .....</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Použitá literatúra.....</b>	<b>72</b>
	<b>Zoznam obrázkov.....</b>	<b>75</b>
	<b>Zoznam tabuliek.....</b>	<b>76</b>
	<b>Prílohy .....</b>	<b>77</b>

## 1. Úvod

Táto práca je zameraná na použité neuro-zobrazovacích techník, špeciálne magnetickej rezonancie, pri výskume mozgu. Magnetická Rezonancia (MRI) je neinvazívna zobrazovacia metóda, ktorá umožňuje študovať anatómiu a funkcie mozgu živého človeka bez poškodzovania zdravia. V súčasnosti je veľmi široko používaná v medicíne aj výskume.

Špeciálne pre neurovedu, štúdium neuroanatómie a funkčnej štruktúry mozgu je významná Funkcionálna Magnetická Rezonancia (fMRI). Táto technika je schopná zaznamenávať aktivitu ľudského mozgu vo veľmi malom časovom (rádovo sekundy) a priestorovom rozlíšení (rádovo milimetre). Technika fMRI sa napr. používa na lokalizáciu centier a mozgových štruktúr, zodpovedných za rôzne kognitívne procesy systémov mozgu (napr. pamäť, vizuálny systém, sluchový systém, motorický systém,...).

Realizácia experimentov a analýza fMRI dát je veľmi náročná úloha. fMRI dáta sú veľmi komplikované. Obsahujú mnoho nežiadúcich efektov, ktoré zťažujú ich interpretáciu a analýzu. Dáta sú veľmi zašumené dôsledkom šumu indukovaného skenerom, respiračným a kardiovaskulárnym systémom. Je nemožné udržať pacientov v nehybnej polohe pri vedomí, čo je zdrojom posunutí počas získavania dát a ďalších šumov. Odstup signálu a šumu v fMRI dátach je rádovo niekoľko percent. To všetko a omnoho viac je potrebné pri derivovaní hodnoverných výsledkov experimentu pri analýze fMRI dát zohľadniť.

Úlohou tejto práce je:

- 1) Vypracovať prehľad neinvazívnych metód pre pozorovanie anatómie a aktivity ľudského mozgu v reálnom čase, s dôrazom na metódu zobrazovania pomocou magnetickej rezonancie (MR).
- 2) Vypracovať prehľad nástrojov a procedúr pre analýzu obrazových dát získaných MR zobrazovaním. Zvoliť jeden z týchto nástrojov, a detailne sa oboznámiť s postupom používaným pri analyzovaní dát v tomto prostredí.
- 3) Zhrnúť dostupné poznatky o vnímaní vzdialenosti sluchových podnetov človekom. Zamerať sa na prehľad súčasného porozumenia mozgovým

štruktúram, ktoré sa podieľajú na stanovenie vzdialenosti sluchových podnetov v ľudskom mozgu.

- 4) Oboznámiť sa s MR dátami z experimentov uskutočnených v Laboratóriu vnímania a kognície a študujúcich sluchové vnímanie vzdialenosti. Predspracovať tieto dáta a zosúladiť ich s podnetmi použitými v experimentoch, analyzovať a vyhodnotiť predspracované dáta použitím zvoleného nástroja. Zamerať sa na lokalizáciu mozgových štruktúr reprezentujúcich vnímané zvuky všeobecne, a špeciálne na štruktúry reprezentujúce vzdialenosť, resp. zmenu vzdialenosti sluchových podnetov.

Členenie práce:

- Druhá kapitola je prehľadom neinvazívnych neurozobrazovacích techník a ich stručnou charakteristikou. Dôraz je kladený techniku MRI, jej fyzikálny princíp a fMRI pre zaznamenávanie aktivity mozgu.
- Tretia kapitola pojednáva o analýze fMRI dát od predspracovania, až po inferenciu a deriváciu výsledkov pomocou metódy SPM, ktorá je považovaná za štandard v analýze fMRI dát.
- Štvrtá kapitola poskytuje stručný prehľad softvérových nástrojov používaných pre analýzu fMRI dát, s dôrazom na nástroj SPM5, implementujúci SPM metódu.
- Piata kapitola je prehľadom charakteristík, ktoré ľudský mozog využíva pri vnímaní vzdialenosti zvukových podnetov. V závere kapitoly je uvedený prehľad experimentov študujúcich sluchový systém človeka pomocou fMRI.
- Šiesta kapitola popisuje sluchový experiment uskutočnený v Laboratóriu vnímania a kognície zameraný na lokalizáciu štruktúr vnímania vzdialenosti. Popisuje realizované predspracovanie, analýzu pomocou nástroja SPM5, a získané výsledky.

## 2. Neinvazívne neuro-zobrazovacie techniky

### 2.1 Prehľad metód

S rozvojom vedy a techniky sa v neurovedách a kognitívnych vedách začali používať na štúdium mozgu rôzne techniky umožňujúce zobrazit' anatómiu mozgu a jeho aktivitu. Dovedy neexistoval spôsob ako študovať mozog živého človeka. Tieto metodiky sa ukázali ako veľmi účinné a nápomocné pri štúdiu anatómie mozgu, jeho fungovania a diagnostike rôznych ochorení.

Zobrazovacie techniky je možné rozdeliť do dvoch hlavných skupín, a to na invazívne a neinvazívne. Neinvazívne techniky sú tie, pri ktorých nedochádza k poškodzovaniu živého organizmu, je ich možné použiť na živých organizmoch a nedochádza k odoberaniu tkanív z organizmu.

Neinvazívne zobrazovacie techniky sa ďalej delia podľa toho, či sú používané na zobrazovanie anatómie mozgu alebo mozgovej aktivity.

#### Neinvazívne zobrazovanie mozgovej anatómie

Prvou z techník pre zobrazovanie štruktúry mozgu bola počítačová tomografia (CT – *Computed Tomography*) [17]. CT využíva röntgenové lúče vysielané cez lebku z viacerých zdrojov. Po prechode tkanivom sú tieto lúče snímané. Každé tkanivo absorbuje časť energie lúčov podľa svojej hustoty. S použitím výpočtovej techniky a údajov o absorpcii röntgenových lúčov je možné skonštruovať anatomický obraz.

V súčasnosti je CT nahradzované pokročilejšou zobrazovacou technikou magnetickej rezonancie – MRI. MRI umožňuje získavanie snímok s rozlíšením až 1 mm. Bližšie o princípe tejto veľmi rozšírenej metódy pojednáva kapitola 2.2.

Existujú aj nové špeciálne zobrazovacie techniky, ako napr. DTI – *Diffusion Tensor Imaging*, ktorá bola špeciálne vyvinutá na vizualizáciu axonálnych myelinovaných prepojení v bielej mozgovej hmote [17].

#### Neinvazívne zobrazovanie mozgovej aktivity

Tieto techniky je možné rozdeliť do dvoch skupín. Do prvej skupiny patria techniky, ktoré priamo merajú elektrickú aktivitu mozgu asociovanú s pálením akčných potenciálov neurónov. Medzi tieto metódy patria elektroencefalografia (EEG)

a magneoenkefalografia (MEG). Do druhej skupiny patria metódy pre nepriame meranie mozgovej aktivity. Tieto metódy využívajú poznatok, že mozgová aktivita je sprevádzaná zvýšením prúdenia krvi do aktívnych oblastí a rôznymi metabolickými procesmi. Tieto metódy zahŕňajú pozitronovú emisnú tomografiu (PET), funkcionálnu magnetickú rezonanciu (fMRI) a NIRS – *Near-Infrared Spectroscopy*.

- a) **EEG** – elektroencefalografia je založená na Bergerovom objave (1929) možnosti snímania elektrickej aktivity mozgu pomocou elektród umiestnených na hlave [17]. Táto technika je dnes stále široko používaná, hlavne kvôli schopnosti merania neurálnej aktivity v reálnom čase. Pomocou EEG je možné merať neurálnu aktivitu medzi rozličnými stavmi mozgu, ako napr. spánok a bdenie, alebo, významnejšie pre kognitívnu neurovedu, merať tzv. *event-related potentials* (ERP), čo sú elektrické odozvy mozgu na rôzne stimulácie a prezentácie podnetov [17].
- b) **MEG** – zatiaľ čo EEG meria elektrickú aktivitu mozgu, novšia technika, MEG, meria magnetické polia spôsobené touto elektrickou aktivitou. Najväčší problém spojený s EEG a MEG je lokalizácia zdroja meraného signálu. Ten môže byť v značnej vzdialenosti od umiestnenia elektród [17]. Navyše je signál ovplyvňovaný rôznymi faktormi, ako napríklad tvar hlavy. Jedna z výhod MEG oproti EEG je, že MEG signál je menej senzitívny na faktory ako je tvar hlavy, avšak z fyzikálnej podstaty metód vyplýva, že EEG signál je silnejší než MEG [17]. Veľa výskumných pracovísk pristupuje k tomuto problému tak, že simultánne meria oba signály a využíva výhody každého z nich [17].
- c) **PET** – pozitronová emisná tomografia využíva poznatok, že vo viac aktívnych oblastiach mozgu sa zvyšuje prietok krvi. Do krvi sa vstrekujú rádioaktívne značkovače, z ktorých najväčšie množstvo sa dostane krvou do najviac aktívnych oblastí mozgu. Emisie pozitronov spôsobené rádioaktívnym agentom sa zachytávajú špeciálnym zariadením. Na základe týchto meraní je možné zostaviť snímky rCBF signálu (*regional Cerebral Blood Flow*), ktorý je úmerný mozgovej aktivite. Najväčšou nevýhodou PET je potreba rádioaktívneho agenta a nízke časové rozlíšenie (rádovo jednotky minút).



- d) **fMRI** – funkcionálna MRI je v súčasnosti najviac používaná neuro-zobrazovacia technika mozgovej aktivity. Hlavné dôvody sú: (1) široká dostupnosť MRI skenerov a technológií, (2) relatívne nízka cena za snímok, (3) dobré priestorové rozlíšenie, (4) lepšie časové rozlíšenie než iné nepriame zobrazovacie techniky (2 až 8 sekúnd) [17]. fMRI využíva poznatok, že pre metabolické procesy spojené s neurálnou aktivitou je potrebný kyslík, ktorý je dopravovaný krvou, jej zvýšeným prietokom, do potrebných oblastí. Hemoglobín v krvi mení svoje magnetické vlastnosti podľa toho, či je na ňom naviazaná molekula kyslíka alebo nie. fMRI meria rozdiely v koncentráciách okysličeného a neokysličeného hemoglobínu v mozgu. Princípom fMRI sa podrobnejšie zaoberá kapitola 2.4.
- e) **NIRS** – NIRS využíva fakt, že zmeny v koncentrácii hemoglobínu v mozgovej kôre ovplyvňujú absorpciu infračerveného žiarenia tkanivom. Na základe týchto zmien je možné zostrojiť snímky mozgovej aktivity.

V ďalšom sa budeme venovať podrobnejšie technike zobrazovania pomocou magnetickej rezonancie (MRI – *Magnetic Resonance Imaging*) a funkcionálnej magnetickej rezonancie (fMRI – *Functional MRI*).

## 2.2 MRI – Magnetická Rezonancia

Princíp Magnetickej rezonancie je postavený na fyzike vlastností javu *Nukleárnej Magnetickej Rezonancie (NMR)*, vlastností atómových jadier, ktorá bola objavená v roku 1946 [3]. *NMR* je založená na poznatku, že elementárne častice vykazujú tzv. *spin*, t.j. otáčajú sa okolo vlastnej pomyslenej osi. Z fyziky elektromagnetického poľa vieme, že každá pohybujúca sa nabitá častica vytvára vo svojom okolí elektromagnetické pole. Atómové jadrá môžu obsahovať párny alebo nepárny počet častíc. Atómy s párnym počtom protónov sa neprejavujú navonok magneticky, pretože magnetické momenty jednotlivých protónov sa navzájom vyrušia párovaním. Atómové jadrá s nepárnym počtom protónov sa naopak prejavujú k okoliu svojím magnetizmom, pretože aspoň jeden protón vždy ostane nepárovaný. Napríklad  $^1\text{H}$  má nepárny počet protónov, bude sa preto prejavovať magnetizmom. V tkanivách

má  $^1\text{H}$ , nazývaný aj „protón“, veľmi hojné zastúpenie, čím sa stáva vhodným kandidátom na použitie pri zobrazovaní pomocou MRI.

Za bežných okolností je usporiadanie magnetických momentov protónov celkom náhodné. Ak vložíme protóny do vonkajšieho statického magnetického poľa s indukciou  $B_0$ , budú mať tendenciu usporiadať svoje magnetické momenty podľa tohto poľa. Keďže *spin* protónu môže byť kladný alebo záporný, časť protónov sa ustáli v polohe kde je ich magnetický moment orientovaný súhlasne s vonkajším magnetickým poľom – *paralelne* a ostatné opačne – *antiparalelne*. Antiparalelné usporiadanie je energeticky náročnejšie než paralelné, preto sa vždy o niečo väčšia časť protónov usporiada paralelne s magnetickým poľom a vytvorí tak magnetizačný moment.

Protóny sa v magnetickom poli nechovajú staticky. Zachovávajú si *spin* a navyše vykonávajú rotačný pohyb okolo myslenej osi, tzv. *percesný pohyb*. Vlastná rotačná os sa tak pohybuje po plášti kužeľa (Obr. 2.1a). Frekvencia percesného pohybu sa nazýva tzv. *Larmorova frekvencia* a podľa Larmorovho vzťahu je proporčne závislá od indukcie magnetického poľa:

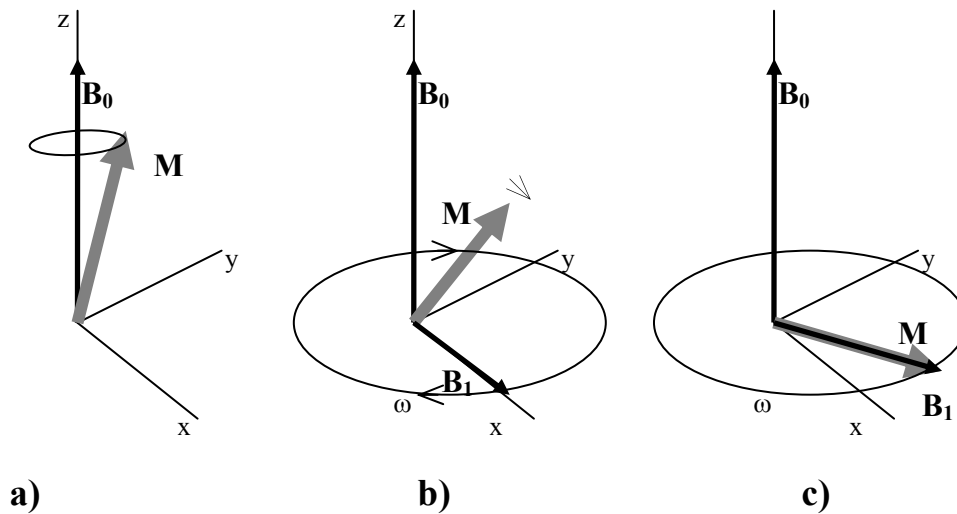
$$f = \gamma \cdot B_0 \quad (1)$$

kde  $B_0$  je intenzita magnetického poľa,  $\gamma$  je konštanta charakteristická pre jednotlivé atómy a  $f$  je charakteristická Larmorova frekvencia. Napríklad pre  $^1\text{H}$  je  $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$ , ak  $B_0$  bude  $1,5\text{T}$  potom rezonančná frekvencia bude rovná  $63,76 \text{ MHz}$ . Táto rezonančná frekvencia sa pohybuje vo vlnovej dĺžke rádiových vln.

Doteraz boli protóny vystavené len statickému magnetickému poľu a usporiadali svoj magnetický moment longitudálne s týmto poľom. Ak teraz privedieme impulz vo forme ďalšieho magnetického poľa indukcie  $B_1$ , s frekvenciou rovnou Larmarovej frekvencii (*Radio Frequency pulse – RF*) a kolmého na statické magnetické pole, nastane jav nazývaný rezonancia. Vďaka rezonancii sú protóny schopné prijať dodanú energiu vo forme *RF* pulzu, prejdú na vyššiu energetickú úroveň a začnú vychýľovať svoj magnetizačný moment do roviny magnetického poľa  $B_1$  a budú sledovať otáčanie tohto poľa rezonančnou frekvenciou (Obr. 2.1b). Navyše jednotlivé protóny vplyvom *RF* pulzu začnú vykonávať percesný pohyb súhlasne, vo fáze.

Po ukončení pôsobenia magnetického poľa  $B_1$  sa protóny začnú postupne vracat' späť do predchádzajúceho stavu. Súčasne sa udejú tri prechodové deje:

- a) Protóny vyžiaria prijatú energiu vo forme elektromagnetického vlnenia na rezonančnej frekvencii. Táto energia je *NMR* signál, ktorý je závislý od hustoty protónov, ktorá je v tkanivách rôzna a poskytuje nám tak o nich zásadnú informáciu
- b) Vektor magnetizácie sa exponenciálne, s časovou konštantou  $T1$ , vracia do pôvodnej rovnovážnej polohy, t.j. smeru súhlasného s indukciou statického magnetického poľa  $B_0$ . V čase  $t = T1$  po ukončení pôsobenia *RF* pulzu, 63,2% magnetizácie obnoví svoj smer podľa longitudálnej magnetizácie.  $T1$  relaxácia = exponenciálne znovunadobudnutie longitudálnej magnetizácie – *exponential recovery of signal*.
- c) Pôvodne sfázované protóny sa začnú defázovať. Toto defázovanie prebieha vplyvom náhodných spinových interakcií. Tieto interakcie a následné defázovanie spôsobí exponenciálny úbytok energie v rovine zhodnej s magnetickým poľom indukcie  $B_1$ , v ktorej sa magnetizačný moment protónov pohyboval. Tento exponenciálny úbytok je charakterizovaný časovou konštantou  $T2$ . V čase  $t = T2$  po ukončení pôsobenia *RF* pulzu, je amplitúda signálu redukovaná na 36,8% pôvodného signálu (resp. je stratených 63,2% signálu, čo je presne opak  $T1$  periódy).  $T2$  rozpad (*decay*) = exponenciálna strata signálu spôsobená náhodnými spinovými interakciami v rovine kolmej na  $B_0$  – *exponential decay of signal*



**Obr. 2.1 – Vplyv magnetických polí na magnetizačný vektor protónu: a) Percesia magnetizačného vektora protónu v dôsledku pôsobenia statického magnetického poľa  $B_0$  b) Vychýľovanie magnetizačného vektora protónu RF pulzom do roviny otáčavého magnetického poľa  $B_1$  c) Magnetizačný vektor protónu je plne vychýlený vplyvom RF pulzu a sleduje a sleduje otáčanie tohto poľa. [2]**

Časové konštanty  $T1$  a  $T2$  sú špecifické pre rôzne tkanivá. Tieto relaxačné konštanty sa využívajú ako kontrasty pri konštruovaní MRI obrazu.

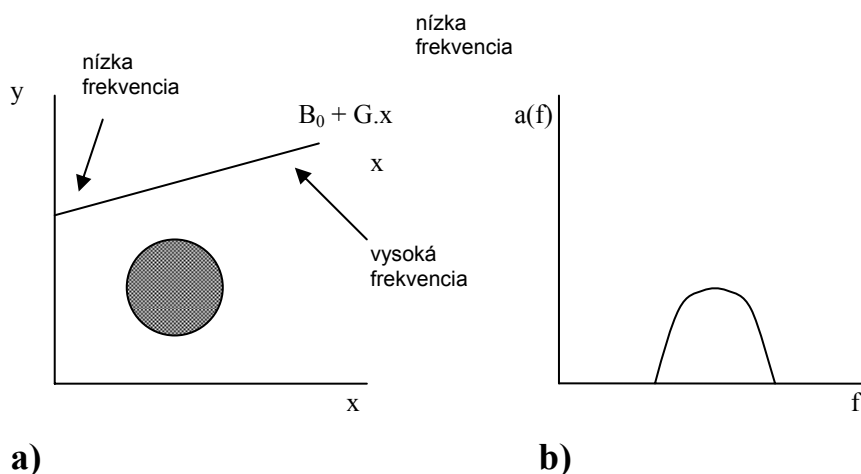
Vďaka vychýleniu magnetizačného momentu protónov RF pulzom z jeho longitudálneho smeru do kolmej roviny, stáva sa tento signál merateľný. Tento signál má svoju najvyššiu hodnotu tesne po ukončení pôsobenia RF pulzu a postupne exponenciálne klesá k nule podľa  $T2$ . Príčinou je popísané navracanie magnetizácie do longitudálnej polohy s  $B_0$ . Tento signál sa nazýva *Free Induction Decay* signál alebo *FID*.

Ďalšou dôležitou informáciou pre konštrukciu obrazu je priestorová informácia. Tá sa získava vhodnou manipuláciou indukcie magnetického poľa. Používa sa tzv. gradientové magnetické pole, ktorého indukcia sa mení lineárne s polohou. Uvažovaním takéhoto poľa, sa mení Larmarov vzťah nasledovne:

$$f(x) = \gamma \cdot (B_0 + G \cdot x) \quad (2)$$

kde  $B_0$  je intenzita statického magnetického poľa,  $\gamma$  je konštanta charakteristická pre jednotlivé atómy,  $x$  reprezentuje polohu v magnetickom poli,  $G$  je lineárny gradient magnetického poľa a  $f$  je Larmarova rezonančná frekvencia.

Takéto magnetické pole spôsobí rôznosť Larmarovej rezonančnej frekvencie v závislosti od priestorovej polohy. Detekovaný *FID* signál preto bude obsahovať viacero frekvenčných zložiek. V týchto frekvenciách je zakódovaná informácia o polohe, ktorú vieme získať frekvenčnou analýzou (frekvenčné kódovanie polohy). Pre tieto účely je možné použiť napríklad Fourierovu transformáciu. Takto je možné získať jednodimenzionálny obraz objektu (Obr. 2.2).



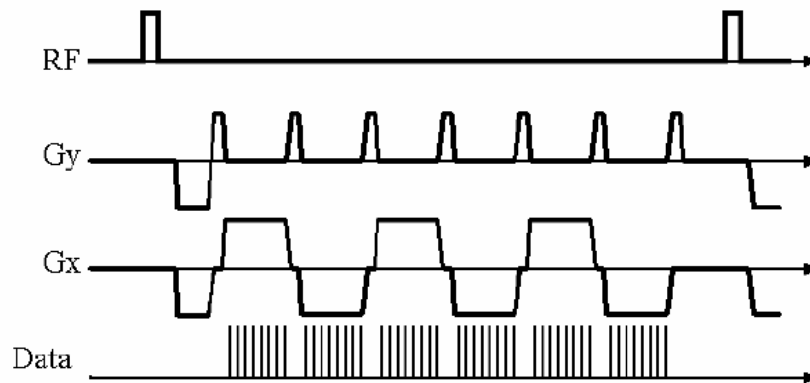
**Obr. 2.2 – Frekvenčné kódovanie dimenzie MRI obrazu: a) Pozdĺž osi  $z$  je umiestnený cylindrický objekt. Pozdĺž osi  $x$  je aplikované gradientové magnetické pole b) Počet spinov príslušnej frekvencie v detekovanom FID signáli. [2]**

Pre získanie dvojrozmerného obrazu je potrebné aplikovať gradientové magnetické pole v dvoch rovinách. Tieto polia však nemôžeme jednoducho aplikovať naraz, pretože by vzniklo pole s gradientom v šikmej rovine. Jednotlivé gradienty, napríklad  $G_x$  a  $G_y$ , je potrebné aplikovať v tzv. pulzných sekvenciách. Existuje mnoho metód riadenia pulzných sekvencií a kódovania dvojdimenzionálneho obrazu. Metóda *EPI - Echo Planar Imaging*, využíva na kódovanie 2D obrazu frekvenčné kódovanie jednej dimenzie (napr.  $G_x$ ) a fázové kódovanie dimenzie druhej (napr.  $G_y$ ). Pri aplikácii *RF* pulzu sa zarovnané magnetizačné vektory vychýlia do kolmej roviny. V tejto rovine kmitajú Larmarovou frekvenciou vo fáze. Aplikáciou magnetického poľa s gradientom

$G_y$  v rovine  $y$  sa podľa (2) zmení frekvencia percesného pohybu. Po prerušení pôsobenia gradientového poľa sa frekvencia percesu protónov vráti na rovnakú hodnotu, avšak po dobu pôsobenia poľa sa zmenou frekvencie naruší fázovanie protónov. Protóny teraz kmitajú na rovnakej frekvencii, avšak s rôznym fázovým posunom. Fázové kódovanie nesie informáciu o polohe v jednom rozmere. Ako ďalšie sa aplikuje gradientové pole  $G_x$  v rovine  $x$ . Pôsobením tohto poľa sa opäť zmení frekvencia percesu protónov rovnomerne s ich polohou v danej rovine. Počas tejto sekvencie sa zaznamená *FID* signál, ktorý takto bude niesť priestorovú informáciu danú frekvenčným a fázovým kódovaním.

Keďže MRI zobrazuje 2D snímky 3D objektov, je potrebné vybrať rovinu rezu objektu, ktorá sa zobrazí. Tento selektívny výber sa deje uplatnením Larmarovho vzťahu (2). Počas aplikácie RF impulzu sa 3D objekt vystaví pôsobeniu gradientového magnetického poľa  $G_z$ . V rôznych rovinách rezu preto budú mať protóny rôznu rezonančnú frekvenciu. K vychýleniu magnetizačného vektora protónov do kolmej roviny dôjde len pre protóny majúce rezonančnú frekvenciu zhodnú s frekvenciou *RF* pulzu, pretože len tieto protóny sú schopné absorbovať energiu dodanú týmto pulzom. V tejto rovine sa ďalej vyššie popísaným spôsobom získava kódovaný signál, pomocou ktorého sme schopní zobrazit' objekt. Celá *EPI* pulzná sekvencia je zobrazená na Obr.2.3.

Priestorovú informáciu o obraze získame frekvenčným a fázovým kódovaním. Základnou informáciou pre kontrast obrazu je hustota protónov vyžarujúca *NMR* signál, ktorá je rôzna pre rôzne typy tkanív. Niektoré tkanivá však majú malú hustotu protónov. Tá závisí od obsahu vody v tkanive, nakoľko MRI využíva atómy  $^1\text{H}$ . Preto sa na budovanie kontrastu využívajú aj iné informácie, a síce, rozdiel v časových konštantách *T1* a *T2*. Kombinovaním týchto informácií je možné zostrojiť MRI obraz. Na základe použitého mechanizmu budovania kontrastu a využitej informácie je možné v obraze vyzdvihnúť rôzne charakteristiky (v prípade mozgu napr. biela a sivá hmota).



Obr. 2.3 – Riadenie EPI pulznej sekvencie [3]

## 2.3 Funkcionálna MRI

Funkcionálna Magnetická rezonancia (fMRI) je zobrazovacia technika založená na princípe MRI, ktorá umožňuje sledovať zmeny aktivity mozgu.

Neurálna aktivita mozgu je založená na emitovaní elektrických potenciálov neurónmi, ktoré sú vzájomne poprepájané do rôznych štruktúr. Každý neurón pre svoju činnosť vyžaduje energiu, ktorá sa získava metabolickými reakciami. Tieto reakcie uvoľňujúce energiu pre svoj beh potrebujú kyslík. Miera spotreby kyslíka v určitých častiach mozgu je preto veľmi dobrým ukazovateľom intenzity aktivity danej mozgovej oblasti.

Kyslík potrebný pre metabolické reakcie v tele je dodávaný krvou. Krv obsahuje proteín Hemoglobín, ktorý je schopný viazať molekuly kyslíka. Keď nejaká mozgová oblasť vykazuje zvýšenú neurálnu aktivitu, zvýši sa prísun kyslíka do tejto oblasti zvýšením prietoku krvi.

V fMRI sa na meranie aktivity využíva tzv. BOLD signál (Blood Oxygen Level Dependent). Princíp využíva poznatok, že hemoglobín s naviazanou molekulou kyslíka má diamagnetické vlastnosti a neokysličený hemoglobín má vlastnosti paramagnetické. Prítomnosť neokysličeného hemoglobínu v krvi spôsobuje rozdiel v magnetizácii medzi oblasťami s rôznou koncentráciou neokysličeného hemoglobínu. Pri zobrazovaní pomocou MRI, tento rozdiel magnetizácie spôsobí defázovanie *NMR* signálu protónov, čo sa prejaví redukciou  $T_2$  konštánt.

Môže sa zdať, že pri zvýšení mozgovej aktivity sa zvýši spotreba kyslíka z krvi a tým sa zvýši aj množstvo neokysličeného hemoglobínu, čo sa prejaví znížením *NMR* signálu. Čo však pozorujeme je zvýšenie *NMR* signálu, čo implikuje zníženie množstva neokysličeného hemoglobínu. Tento jav je dôsledkom skutočnosti, že pri zvýšení neurálnej aktivity a následnej extrakcie kyslíka z krvi, je podstatné zvýšené aj prúdenie krvi v príslušných oblastiach mozgu, čím sa zvyšuje prísun nového kyslíka. Preto výsledný efekt zvýšenia neurálnej aktivity je zníženie koncentrácie paramagnetického neokysličeného hemoglobínu a s tým spojené zvýšenie *NMR* signálu.

Keďže zmeny BOLD signál majú vplyv na  $T_2$  konštantu, sme pri zobrazovaní pomocou MRI a použitia  $T_2$  vážených kontrastov schopní zaznamenať úrovně aktivity mozgu v rôznych jeho častiach. Sekvenčným skenovaním v fMRI je možné získať diskretnú aktivitu ľudského mozgu v čase, resp. časový rad BOLD signálu. Tento BOLD signál je časovo oneskorený voči začiatku neurálnej aktivity o niekoľko sekúnd, v dôsledku zmien v prúde krvi, ktoré sa touto technikou meria.



### 3. Analýza fMRI dát

Cieľom analýzy fMRI dát je nájsť oblasti v MRI resp. fMRI snímkach, kde sa signál mení podľa prezentovaného stimulu. Existuje mnoho techník ako nájsť aktivované oblasti z čoho sa odvádza množstvo metód analýzy fMRI dát. V tejto práci bude uvedená metóda SPM (*Statistical Parametric Mapping*) využívajúca pre potreby analýzy GLM (*General Linear Model*). Voľba tejto techniky je postavená na jej jednoduchosti a rozšírenosti. Je jednou zo základných metód používaných pre štatistickú analýzu. Je ju možné nájsť v 95% publikácií. Napriek svojej jednoduchosti predstavuje veľmi kvalitný modelovací nástroj [5].

Skôr ako pristúpime k analýze dát, je nutné tieto dáta k tejto analýze pripraviť. Krok predspracovania je veľmi významný. Pri predspracovaní sa z dát odstraňujú nežiaduce efekty vzniknuté v dôsledku chýb MRI skenera, rôzne deformácie, korekcie pohybov, nepresnosti v dôsledku použitej pulznej sekvencie skenera, z dát sa odstraňuje nežiaduci šum. Neskôršia štatistická analýza sa veľmi často vníma ako najdôležitejšia časť analýzy fMRI dát, avšak bez vhodného predspracovania, je prinajlepšom, značne degradovaná presnosť štatistickej analýzy a v najhoršom prípade absolútne neplatná [6].

V ďalšom sa budeme venovať najprv jednotlivým krokom predspracovania dát a neskôr samotnej štatistickej analýze, s dôrazom na analýzu a modelovanie pomocou SPM.

#### 3.1 Predspracovanie fMRI dát

Predspracovaním sa snažíme zo „surových“ dát, ktoré sú výstupom skenera, odstrániť čo najviac nežiaducich vplyvov, ktoré negatívne ovplyvňujú analýzu. Krokov predspracovania môže byť viacero. Medzi základné kroky predspracovania patrí:

- *Slice-Timing*
- *Motion Correction*
- *Spatial Normalisation*
- *Spatial Filtering*
- *Intensity Normalisation*
- *Temporal Filtering*

### 3.1.1 Slice-Timing

fMRI dáta, ktoré zobrazujú celý objem mozgu (*volume*), alebo len určitú časť objemu, sú tvorené skladaním 2D fMRI snímok mozgu (*slice*), rezoch, získaných v odlišných úrovniach. Zvyčajne sa získavajú snímky v horizontálnom reze a ich vyskladáním sa získa obraz aj v axiálnej a sagitálnej rovine. To je možné vďaka faktu že aj 2D snímky majú svoju hrúbku, t.j. nie sú tak úplne bez tretieho rozmeru. Jednotlivé snímky pozostávajú z tzv. *voxelov* (*VOLume piXEL*).

Celý objem mozgu, resp. určitá časť sa MRI skenerom získa za čas  $TR$  (*Time to Repetition*).  $TR$  je čas, za ktorý je skener pripravený na získanie snímok ďalšieho objemu mozgu. Pre fMRI a EPI pulznú sekvenciu sú typické  $TR$  časy od 2 do 4 sekúnd. Tento fakt spôsobuje že voxely v dátach pre daný objem mozgu a časový bod nie sú z hľadiska času zarovnané.

Povedzme, ak začneme skenovať v čase  $t = 0$ , prvý 3D snímok bude dokončený v čase  $t = 3s$  pre  $TR = 3s$ . Nech takýto snímok bude pozostávať z 24 horizontálnych rezov. Jednotlivé 2D snímky boli fyzicky získané v rozličných časoch s odstupom  $125ms$ . Jednotlivé rezy ukazujú neurálnu odozvu v rôznych diskretných časových bodoch. Tieto rozdiely sa neprejavujú len medzi jednotlivými rezmi 3D snímku ale aj medzi jednotlivými voxelmi 2D snímku, pretože proces získavania a zaznamenávania signálu MRI skenerom je sekvenčný.

Ďalšia analýza dát predpokladá diskretné funkcionálne dáta, kde diskretizačný krok, z hľadiska času, je daný konštantou  $TR$ . Inými slovami, predpokladá sa, že celý 3D snímok predstavuje záznam BOLD signálu v jednom časovom okamžiku. V skutočnosti však máme dáta, ktoré sú v čase posunuté. Na odstránenie týchto časových posunov signálu v dátach slúži *Slice-Timing*, zarovnanie dát na referenčný časový bod.

Toto zarovnanie sa realizuje posunom časových radov BOLD signálu voxelov interpoláciou signálu. Tu môže vzniknúť problém spojený s pohybmi hlavy. Ak počas experimentu subjekt pohne hlavou, blízke voxely sa môžu navzájom posunúť a prekryť. V časovom ráde pre niektorý voxel sa tak môže vyskytnúť signál z iných častí mozgu. Problém geometrických posunov sa rieši v krokoch predspracovania a bude vysvetlený

v nasledujúcej kapitole. Vzniká otázka či skôr aplikovať korekcie v čase alebo korekcie pohybu [7]:

- 1) Ak aplikujeme *Slice-timing* korekciu skôr, bude časový signál pre každý voxel korektný, avšak po následnej korekcii pohybov budú časti signálu v dôsledku posunov pochádzať z inej oblasti mozgu.
- 2) Ak budeme najprv korigovať pohyby, (ideálne) bude signál pochádzať zo správnej oblasti, avšak časovanie signálu bude nesprávne aj po nasledujúcej *Slice-Timing* korekcii, pretože pohybmi voxelov sa naruší diskretizačný krok časového rádu signálu.

Podľa [8] by *Slice-Timing* mal predchádzať korekciu pohybov pri prekladaných sekvenciách 3D snímok (t.j. keď časový sled získania 2D snímok skenerom nezodpovedá poradiu ako po sebe jednotlivé rezy nasledujú anatomicky a je z nich vyskladaný 3D snímok) a nasledovať až po korekcii pohybov, pri sekvenčných sekvenciách 3D snímok, v ktorých anatomické zoradenie rezov zodpovedá poradiu v akom boli získané skenerom.

Je potrebné podotknúť, že aj keď je *Slice-Timing* potenciálne viac dôležitý pre dáta získané pomocou dlhých pulzných sekvencií (*TR*), má zmysel ho aplikovať len pre krátke pulzné sekvencie, typicky  $TR < 3s$ , pretože pri dlhých *TR* je interpolácia v dátach nepresná. Pre dlhé *TR* sa rozdiely v časovaní kompenzujú v kroku analýzy dát pridaním dodatočného regresora v podobe časových derivácií (kapitola 3.4.3).

*Slice-Timing* a korekcie pohybu sú úzko späté. Ideálny krok predspracovania by mal kombinovať oba postupy v jedno, pretože sa navzájom veľmi ovplyvňujú a nemožno ich skutočne odlúčiť, avšak dodnes sa tejto oblasti venovalo veľmi málo výskumu na formovanie sofistikovaného prístupu k tomuto problému [6].

### 3.1.2 Motion Correction

*Motion Correction* (uvádzaný aj ako *Realignment*), čiže korekcia pohybov, je veľmi dôležitým bodom predspracovania dát. Pohyby majú na fMRI dáta veľmi nepriaznivý vplyv a môžu značne znehodnotiť nasledujúcu analýzu:

- 1) ak sa budeme na získaných dátach snažiť modelovať zmeny BOLD signálu v jednom voxelu, čiže v jednom bode (presnejšie elementárnom objeme)

mozgu, pohyby hlavy spôsobia, že tento signál bude zmesou signálov z priestorovo blízkyh oblastí mozgu, čo vnesie do signálu šum a spôsobuje zníženie presnosti analýzy

- 2) pohyby hlavy spôsobujú aj sekundárne problémy, a síce, zmeny v intenzite snímkov. Friston *et al.* (1996) ukázal, že intenzita snímku pre malý objem mozgu (napr. voxel) môže byť silno závislá na polohe v magnetickom poli. Tieto zmeny intenzity sa najviac prejavujú na okrajoch snímkov. V dôsledku pohybu aj menšieho než 1 mm, môže zmena intenzity okrajov snímkov prekročiť niekoľkonásobne priemer intenzity BOLD signálu [6].

Tieto nežiaduce vplyvy pohybov hlavy sa snažíme eliminovať. Proces korekcie začína výpočtom miery pohybov hlavy. Z dôvodu zjednodušenia výpočtov a zníženia výpočtového času sa uvažuje predpoklad že pohyby hlavy sú tzv. *rigid-body* proces, t.j. že pohybom hlavy sa mení jej poloha ale nemení sa tvar [6].

Treba však podotknúť, že algoritmy uvažujúce aj zmeny tvaru a deformácie existujú a sú v praxi používané hlavne pre transformovanie dát do štandardizovaných šablón počas procesu normalizácie. Pre rutinné korekcie stoviek snímkov fMRI dát sú však tieto metódy stále príliš nákladné z hľadiska výpočtového času a majú väčší význam len pre snímky s vysokým priestorovým rozlíšením [6].

Výpočet miery pohybov hlavy spočíva v zistení 6 parametrov ( pohyby v osi  $x$ ,  $y$ ,  $z$  a pootočená okolo osi  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) pre každý 3D snímok, aplikáciou ktorých, sa daný snímok transformuje tak, aby čo najviac sledoval orientáciu referenčného snímku. Ako referenčný snímok sa najčastejšie volí prvý snímok časovej postupnosti dát alebo tzv. priemerný snímok (*mean volume*), t.j. snímok získaný ako priemer zo všetkých snímkov. Výpočet parametrov sa realizuje minimalizáciou kritériálnej funkcie, najčastejšie minimálna suma štvorcov.

Aby bol proces odstránenia vplyvov pohybov hlavy na dáta úplný, je potrebné korigovať možné zmeny intenzity fMRI snímkov, zapríčinené pohybom hlavy. Friston *et al.* (1996) navrhol stratégiu modelovania týchto zmien intenzity pomocou polynomiálnej funkcie druhého stupňa, kde pohybom spôsobená zmena intenzity snímku v čase  $t$  je závislá od miery pohybu pre daný snímok a miery pohybu v predchádzajúcich snímkach (história). Po dokončení procesu korekcie pohybov hlavy

je k dispozícii vektor  $x$ ,  $y$  a  $z$  posunov a rotácií pre každý 3D snímok vzhľadom na referenčný snímok. Pomocou týchto dát je možné formulovať regresný model, ktorý bude vysvetľovať vzťah medzi pohybom a zmenou intenzity daného snímku [6].

### 3.1.3 Spatial Normalisation

*Spatial Normalisation* - priestorová normalizácia, sa používa na transformáciu fMRI dát do štandardizovaného systému koordinátov, šablóny. Najčastejšie používaným systémom koordinátov v *brain imaging* komunite je *Talairach & Tournoux* (1988) [9]. Aplikácia normalizácie má väčší význam len ak chceme naše snímky porovnať s výsledkami získanými od iných pacientov, čo by inak nebolo možné. Ďalším dôvodom prečo použiť normalizáciu je absencia anatomického snímku pre naše dáta. Ak chceme získané výsledky zobrazit' na anatomickom obraze alebo renderovať na 3D modeli mozgu, pričom nemáme príslušné snímky nášho subjektu, je možné transformovať naše dáta normalizáciou na štandardizované šablóny a použiť ich anatomické snímky.

Proces normalizácie má dve fázy. Začína prispôbovaním fMRI dát šablóne pomocou affinných transformácií, po čom nasleduje zavedenie nelineárnych deformácií pomocou lineárnej kombinácie tzv. *smooth bazových funkcií* (*smooth basis functions*) [9]. V oboch krokoch algoritmus minimalizuje sumu štvorcov rozdielov medzi šablónou a zdrojovým snímkom a taktiež štvorec vzdialenosti aktuálnych parametrov a ich očakávanou hodnotou [10].

### 3.1.4 Spatial Filtering

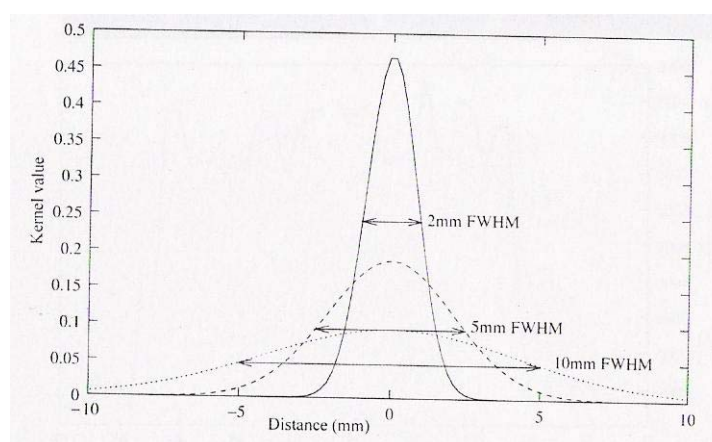
*Spatial filtering* (*smoothing*), alebo priestorové filtrovanie (vyhladzovanie), sa aplikuje na každý snímok z danej časovej postupnosti. Aplikáciou filtra sa získavajú vyhladené fMRI snímky. Sú dva hlavné dôvody prečo aplikovať priestorový filter [6]:

- 1) filtrovaním sa zvýši odstup signál-šum
- 2) určité štatistické kroky v neskoršej analýze dát, si pre svoju platnosť vyžadujú priestorovo vyhladené dáta

Odstup signál-šum predstavuje mieru aký silný je meraný signál v porovnaní s úrovňou šumu [6]. BOLD signál, ktorý sa snažíme v dátach nájsť, je zmena intenzity snímkov, ktorá vzniká v dôsledku prezentácie vonkajších stimulov. Šum predstavuje náhodné zmeny intenzity, ktoré sú prítomné aj keď nie sú prítomné vonkajšie stimuly. Pri typických experimentoch, zmena intenzity snímkov v dôsledku stimulácie sa pohybuje v rozmedzí 0,5 až 5 % priemernej intenzity a úroveň šumu medzi 0,5 až 1 % [6]. Odstup signál-šum je v fMRI dátach malý. Je dôležité správne voliť šírku filtra, resp. veľkosť okolia, na ktoré sa má aplikovať. Ak bude šírka filtra väčšia než oblasti aktivácie, môžeme tieto aktivácie, a tým aj hľadaný signál, z dát odstrániť. Preto, ak sa očakávajú v dátach veľmi malé oblasti aktivácie, je potrebné zvážiť či vôbec aplikovať priestorové filtrovanie [2].

Druhým dôvodom filtrácie je, že určité štatistické kroky, ktoré môžu byť v neskorších krokoch analýzy aplikované vyžadujú pre správnosť výsledkov priestorovo vyhladené dáta (Friston *et. al.* 1994b) [6]. Úroveň vyhladenia pre tieto účely je však malá (postačuje 4 mm FWHM Gaussovej krivky).

Najpoužívanejšou metódou priestorového filtrovania snímku je konvolúcia s Gaussovou krivkou. Šírka tohto filtra určuje úroveň vyhladenia. Pre fMRI dáta sa štandardne používa šírka filtra 3 až 10 mm [6] FWHM (Full-Width-Half-Maximum), čo je šírka Gaussovej krivky v polovici jej maximálnej výšky (Obr. 3.1).



**Obr. 3.1 – Gaussový filter s rôznou FWHM šírkou [6]**

### 3.1.5 Intensity Normalisation

Historicky bol problém normalizácie intenzity prebraný z PET predspracovania dát, kde sa prejavujú zmeny intenzity snímkov z dôvodu rozkladu rádioaktívneho agenta produkujúceho PET signál. Tieto kolísania intenzity sa prejavujú aj v fMRI, hoci v menšej miere. Elementárnym dôvodom tohto kolísania je aj samotný skener, v ktorom sa časom začnú prejavovať elektrické a teplotné zmeny [6].

Normalizáciou sa preškáluje intenzita každého snímku tak, aby mal snímky rovnakú priemernú intenzitu. Normalizácia však musí brať do úvahy možné nežiaduce efekty, ako napr. umelé silné aktivácie, ktoré môžu vzniknúť chybou alebo napr. nežiaducimi pohybmi (kapitola 3.1.2), ktoré by mohli umelo zvýšiť priemernú intenzitu snímku a v konečnom dôsledku potlačiť hodnoty aktivácií.

### 3.1.6 Temporal Filtering

*Temporal filtering*, čiže filtrácia signálu v čase. Filtrácia sa snaží z časového radu signálu jednotlivých voxelov odstrániť nežiaduce vplyvy a šum, čiže potenciálne všetko, čo nie je sledovaný a očakávaný signál. Toto odstraňovanie nežiaducich komponentov časového radu by samozrejme nemalo znehodnotiť hľadaný signál.

Ako už bolo spomenuté skôr, pri fMRI experimentoch sa subjektu prezentujú rôzne stimuly a očakáva sa neurálna odozva, ktorá je zaznamenaná skenerom na fMRI snímkach. Signál tejto neurálnej odozvy sa potom snažíme v dátach nájsť.

V ideálnom prípade by signál nášho záujmu mal obsadiť len určité úzke pásmo frekvencií, blízke frekvenciám danými prezentovanými podnetmi. *Temporal filtering* sa potom snaží eliminovať z časových radov voxelov všetky komponenty nižšej a vyššej frekvencie než je očakávaná frekvencia neurálnej odozvy. Problémom je, že reálne dáta sú vzdialené tomuto ideálnemu stavu. V reálnom prípade vieme len približne v akom frekvenčnom pásme sa nachádza hľadaný signál. Taktiež šum sa nachádza v celom spektre signálu a preto ho nie je možné úplne odstrániť bez znehodnotenia hľadaného signálu. Vieme len približne určiť frekvenčné pásma, v ktorých v značnej miere prevažuje šum než možný signál alebo pásma kde vôbec neočakávame signál, ktorý by nás mohol zaujímať. Na Obr.3.2 je ukázaný príklad dekompozície signálu na rôzne frekvenčné domény [6].

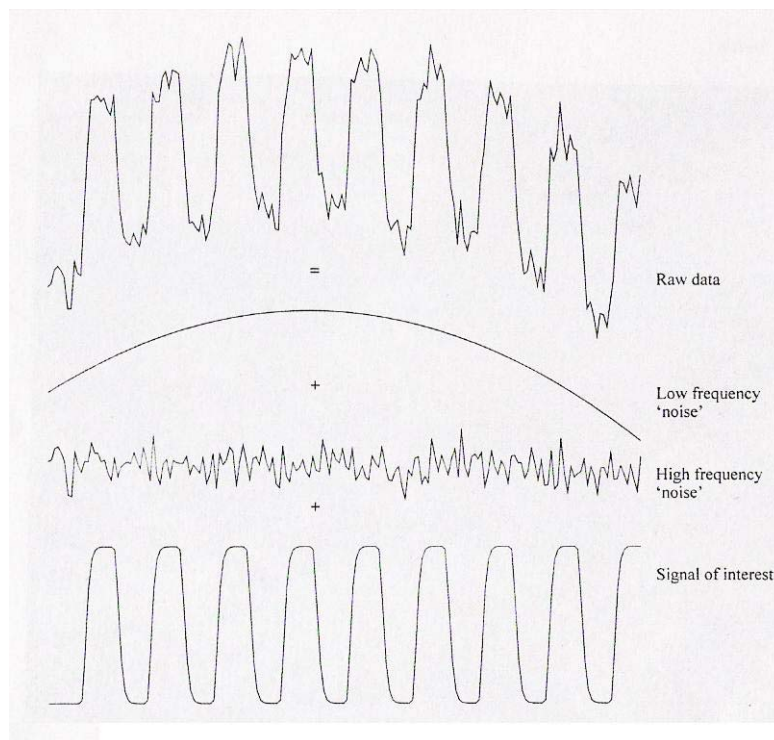
Spôsob a metodika prístupu k eliminácii nežiaducich frekvencií sa rôzni podľa toho, či ide o nízke alebo vysoké frekvencie. Často *Temporal Filtering* nie je súčasťou predspracovania dát, ale je zahrnutý v štatistickom modeli, ktorým sa snažíme popísať dáta, pretože jednoduchá filtrácia horno/dolno-priepustnými filtermi by mohla nepriaznivo ovplyvniť nasledujúcu analýzu dát (viď nižšie).

### **Filtrácia nízkych frekvencií (High-pass filtering)**

Touto filtráciou sa snažíme eliminovať komponenty časového signálu, ktoré sa menia frekvenciou nižšou, ako je frekvencia očakávanej BOLD odozvy. Takéto komponenty sú najčastejšie prejavom fyziologických vplyvov, ako je tep srdca alebo dýchanie, a šumom pochádzajúceho zo samotného skenera. Aj keď fyziologické vplyvy sa môžu vyskytovať na vyšších frekvenciách ako je BOLD signál nášho záujmu, časové „samplingovanie“ dát získavaných skenerom (dáta diskkrétne v čase), môže interagovať s frekvenciou signálu fyziologického efektu a posunúť ho tak do frekvenčne nižšej oblasti [6]. Treba podotknúť, že niektoré výskumné skupiny (napr. Hu *et al.* 1995) sa pokúšajú odstrániť fyziologické vplyvy z dát sofistikovanejším spôsobom, než je jednoduchá horno-priepustná filtrácia, napríklad snímaním kardiologických a respiračných cyklov a ich zahrnutím v algoritme filtrácie signálu [6].

Neodstránením nízkofrekvenčného šumu sa znižuje sila a presnosť ďalšej analýzy. Ak predpokladáme, že nízkofrekvenčný signál nijako nesúvisí so stimuláciou, určite sa vyplatí ho eliminovať. Povedie to k presnejšej estimácii parametrov modelu, pomocou ktorého sa snažíme dáta popísať a nájdené aktivácie budú omnoho signifikantnejšie [6].





**Obr. 3.2 – Dekompozícia fMRI signálu na frekvenčné domény [6]**

Problémom je, stanovenie prahu filtrácie. Ak bude hraničná frekvencia - *cutoff frequency* príliš vysoká, môže dôjsť k redukcii prípadne až k eliminácii hľadaného signálu. Podľa [6] je bežne používaná *cutoff* frekvencia rovná dvoj tretinovému násobku frekvencie stimulu (resp. *cutoff* perióda rovná 1,5 násobku periódy stimulu).

Veľmi často používaným filtrom je napr. *Butterworth FIR lineárny filter* (*FIR – finite impulse response*), pri ktorom je možné určiť *cutoff* a taktiež jeho strmosť resp. ostrosť – *sharpness* filtrácie [6]. Podľa [6]: „Takýto spôsob filtrácie je veľmi jednoduchý a bežne používaný, avšak má negatívny efekt; môže do signálu zavádzať negatívne autokorelácie (oscilačné komponenty), čím sa narúšajú presnosť a signifikantnosť ďalšej analýzy“.

Alternatívna cesta k eliminácii vplyvu nízkych frekvencií, je nájdenie modelu, ktorý by ich dostatočne presne popisoval. Ak pre tento nízkofrekvenčný drift v dátach nájdeme model, vieme jeho vplyv v neskoršej analýze eliminovať. Tento spôsob používa aj analytický nástroj SPM [11]. Pri použití tohto prístupu je filtrácia, resp. model nízkofrekvenčného driftu, súčasťou budovania štatistického modelu pri neskoršej analýze (podrobnejšie vid. kapitola 3.4.4).

### Filtrácia vysokých frekvencií – Low-pass filtering

Dolno-priepustná filtrácia má za úlohu odstrániť vysokofrekvenčný šum z časového rádu každého voxelu. Táto filtrácia by sa samozrejme nemala dotknúť hľadaného BOLD signálu. Bežne používaný spôsob filtrácie je konvolúcia s Gaussovou krivkou [2] [6]. Takáto filtrácia spôsobí, podobne ako pri *Spatial Filtering*, vyhladenie signálu. Keďže pri filtrovaní vysokofrekvenčných zložiek sa používajú relatívne úzke Gaussove krivky, táto filtrácia nerobí nič viac než nahradenie každej hodnoty časového rádu jej súčtom s frakciou hodnoty signálov z jej blízkeho okolia [6].

Takáto metóda filtrácie môže pôsobiť značné problémy ak pri experimente boli použité stimulácie, ktoré majú rýchlo meniaci sa charakter impulzov a spôsobujú rýchle zmeny signálu BOLD odozvy (tzv. *event-related design*). Veľmi krátka stimulácia sa môže prejaviť v získanom signáli impulzmi, ktorých amplitúda by sa takouto metódou filtrácie značne utlmila a následne by klesla aj „sila“ neskoršej štatistickej analýzy [6]. Pri *block design* (stimuly, ktoré sú prezentované kontinuálne určitý čas, sa striedajú s tzv. *rest* periódami, kedy je subjekt ponechaný bez prezentácie stimulov) experimentoch je tento problém redukovaný, pretože aktivácie nemajú charakter impulzov, ale majú určitú šírku závislú od dĺžky trvania stimulu (lokalita v mozgu prejavuje aktivitu po určitý čas).

Nevhodnosť použitia konvolučného filtra pre *event-related* experimenty v dôsledku potlačania aktivácii a prílišnému vyhladzovaniu signálu sa rieši buď nepoužitím dolno-priepustnej filtrácie alebo modelovaním vysokofrekvenčného šumu v dátach [6] [11]. V prípade použitia modelu na popis vysokofrekvenčného šumu, sa tento krok predspracovania prenáša do neskoršej štatistickej analýzy dát a s ňou spojeného budovania modelu (kapitola 3.4.4). Existujú a vyvíjajú sa aj iné sofistikovanejšie metódy založené na nelineárnej filtrácii, avšak zatiaľ nebol preukázaný významnejší prínos týchto metód pre analýzu fMRI dát [6].

## 3.2 Metódy analýzy fMRI dát

Po aplikovaní všetkých potrebných krokov predspracovania, je možné pristúpiť k samotnej analýze dát. Cieľom tejto analýzy je identifikácia oblastí mozgu (voxelov fMRI snímkov) so signifikantnou zmenou aktivácie dôsledkom stimulácie [2] [6] [12].

Výstupom analýzy je štatistická mapa, ktorá nesie informáciu o aktivovaných oblastiach mozgu.

Existuje množstvo metód analýzy fMRI dát, ktoré pristupujú odlišne k identifikácii aktivovaných oblastí, napr. jednoduchá korelačná analýza alebo pokročilé modelovanie očakávanej hemodynamickej odozvy v dôsledku stimulácie [6]. Úplný prehľad metód analýzy fMRI dát a ich rozdelenia ďaleko presahuje rámec tejto práce. Literatúra v tejto oblasti je veľmi rôznorodá. Existuje aj množstvo metód, ktoré boli vyvinuté jednoúčelovo a širšie sa nepoužívajú. Nasledujúci zoznam obsahuje základné hrubé delenie uvedené v [6]:

- **jednorozmerné metódy analýzy** – (*univariate methods*) každý časový rád voxel-u sa analyzuje samostatne; príkladom takejto metódy je SPM (*Statistical Parametric Mapping*), ktorá využíva na analýzu GLM; tieto metódy patria k základom fMRI analýzy
- **viacrozmerné metódy analýzy** – (*multivariate methods*) tieto metódy analyzujú všetky dáta paralelne; využíva sa priestorová informácia a závislosti medzi voxelmi
- **„model-based“ metódy analýzy** – generuje sa model popisujúci očakávanú odozvu v dátach na základe experimentu; analýza má za úlohu zistiť ako dobre daný model popisuje získané dáta (napr. GLM – General Linear Model)
- **„model-free“ metódy analýzy** – efekt záujmu v dátach je hľadaný na základe určitého kritéria, bez bližšej špecifikácie hľadaného pattern-u (odpovedá na otázku: nachádza sa v dátach niečo „zaujímavé“?); umožňuje analýzu dát, kde nie je možné alebo je veľmi náročné definovať model (napr. ICA – Independent Component Analysis, fMRI data analysis using kohonen clustering neural network, fuzzy cluster analysis of fMRI data a iné)

### 3.3 Všeobecný Lineárny Model - GLM

GLM (*General Linear Model*) je modelovací nástroj, ktorý je možné uplatniť všeobecne na popis dát. Je to jeden zo základných modelov štatistickej analýzy.

#### 3.3.1 Špecifikácia modelu

Príklad [11]: Predstavme si, že vedíme experiment, počas ktorého meriame hodnotu nejakej výstupnej premennej (napr. BOLD odozvu voxelu mozgovej oblasti, odozva riadeného systému a pod.)  $Y_j$ , kde  $j = 1, \dots, J$  predstavuje index pozorování. Náhodná premenná sa zväčša označuje veľkými písmenami. Predpokladajme, že pre každé pozorovanie existuje množina  $L$  ( $L < J$ ) tzv. „vysvetľujúcich“ premenných  $x_{jl}$ , kde  $l = 1, \dots, L$  predstavuje index „vysvetľujúcej“ premennej. Tieto premenné sú spojené (niekedy diskkrétne) prediktory, resp. funkcie prediktorov. GLM v rámci matematickej štatistiky radíme k regresným modelom, „vysvetľujúce“ premenné sa preto nazývajú aj regresory [15].

Všeobecný lineárny model GLM sa snaží vysvetliť odozvu premennej  $Y_j$  pomocou lineárnej kombinácie regresorov a chyby:

$$Y_j = \beta_1 x_{j1} + \dots + \beta_l x_{jl} + \dots + \beta_L x_{jL} + \varepsilon_j \quad (3)$$

kde parametre  $\beta_l$  sú neznáme parametre prislúchajúce každej z  $L$  „vysvetľujúcich“ premenných  $x_{jl}$ , chyby  $\varepsilon_j$  sú náhodné premenné s normálnou distribúciou,  $\varepsilon_j \approx N(0, \sigma^2)$ . Lineárne modely s inými distribúciami chyby  $\varepsilon_j$  sa nazývajú Zovšeobecnené lineárne modely – GLZ (*Generalized Linear Models*).

Z povahy GLM vyplýva vhodnosť jeho reprezentácie pomocou maticového zápisu. Rozpísaním rovnice (3) pre všetky pozorovania dostaneme:

$$\begin{aligned} Y_1 &= \beta_1 x_{11} + \dots + \beta_l x_{1l} + \dots + \beta_L x_{1L} + \varepsilon_1 \\ &\vdots \\ Y_j &= \beta_1 x_{j1} + \dots + \beta_l x_{jl} + \dots + \beta_L x_{jL} + \varepsilon_j \\ &\vdots \\ Y_J &= \beta_1 x_{J1} + \dots + \beta_l x_{Jl} + \dots + \beta_L x_{JL} + \varepsilon_J \end{aligned} \quad (4)$$

Ekvivalentný maticový zápis je:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_j \\ \vdots \\ Y_J \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1l} & \dots & x_{1L} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{j1} & \dots & x_{jl} & \dots & x_{jL} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{J1} & \dots & x_{Jl} & \dots & x_{JL} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_l \\ \vdots \\ \beta_L \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_j \\ \vdots \\ \varepsilon_J \end{pmatrix} \quad (5)$$

Čo môžeme zjednodušiť prepisom do matic:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (6)$$

kde  $\mathbf{Y}$  je stĺpcový vektor pozorovaní,  $\boldsymbol{\varepsilon}$  je stĺpcový vektor chýb,  $\boldsymbol{\beta}$  je stĺpcový vektor parametrov modelu. Matica  $\mathbf{X}$  rozmeru  $J \times L$  je matica popisujúca model, tzv. *design matrix* – matica „dizajnu“. *Design matrix* obsahuje apriórne vedomosti o očakávanom signále v dátach, pochádzajúce z charakteristiky experimentu [11].

### 3.3.2 Estimácia parametrov GLM

Po dokončení experimentu máme k dispozícii súbor experimentálnych dát. Keďže obyčajne je počet regresorov menší než počet vzoriek dát ( $L < J$ ), nie je možné určiť parametre modelu riešením sústavy lineárnych rovníc. Potrebujeme model riešiť v zmysle nejakého kritéria, ktoré nám ohodnotí, ako dobre pri daných parametroch model popisuje naše dáta. V zmysle tohto kritéria sa snažíme o optimálne parametre z hľadiska popisu dát modelom. Najčastejšie používaným kritériom je *minimálna suma štvorcov*.

Nech  $\boldsymbol{\beta}' = [\beta_1', \dots, \beta_L']^T$  sú vypočítané parametre GLM modelu na nejakých dátach. Tieto parametre definujú výstup modelu  $\mathbf{Y}' = [Y_1', \dots, Y_J']^T = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}'$ , ktorý popisuje experimentálne dáta s chybou  $\boldsymbol{\varepsilon} = [\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_J]^T = \mathbf{Y} - \mathbf{Y}' = \mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}'$ . Príslušná suma štvorcov  $S = \sum_{j=1}^J \varepsilon_j^2 = \boldsymbol{\varepsilon}^T \boldsymbol{\varepsilon}$  je daná sumou štvorcov rozdielov medzi experimentálnymi

dátami a dátami danými modelom. Model bude najlepšie popisovať dáta v zmysle kritéria minimálnej sumy štvorcov práve vtedy, ak jeho parametre budú túto sumu minimalizovať [11]:

$$S = \sum_{j=1}^J (Y_j - x_{j1}\beta_1' - \dots - x_{jL}\beta_L')^2 \quad (7)$$

Táto suma bude minimálna ak:

$$\frac{\partial S}{\partial \beta_l'} = 2 \sum_{j=1}^J (-x_{jl})(Y_j - x_{j1}\beta_1' - \dots - x_{jL}\beta_L') = 0 \quad (8)$$

$$\sum_{j=1}^J x_{jl}Y_j = \sum_{j=1}^J (x_{jl}x_{j1}\beta_1' - \dots - x_{jl}x_{jL}\beta_L') \quad (9)$$

Rovnica (9) je  $l$ -tým riadkom sústavy:

$$X^T Y = (X^T X) \beta' \quad (10)$$

Ak matica *design matrix*  $X$  má plnú hodnotu (t.j. neobsahuje lineárne kombinácie stĺpcov), potom je možné zostrojiť inverz k  $(X^T X)$  a parametre modelu, ktoré najlepšie popisujú dáta v zmysle kritéria najmenších štvorcov je možné určiť na základe [11]:

$$\beta' = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (11)$$

Variancia estimácií parametrov  $\beta'$  potom bude rovná:

$$\text{Var}(\beta') = \sigma^2 (X^T X)^{-1} \quad (12)$$

Estimované parametre modelu potom budú mať charakter normálnej distribúcie a bude platiť:

$$\beta' \approx N(\beta, \sigma^2 (X^T X)^{-1}) \quad (13)$$

Na základe týchto parametrov a skutočnosti, že variancia  $\sigma^2$  môže byť vhodne estimovaná [11][18], je možné zostrojiť vhodné štatistiky (*t* a *F*-štatistiky) a testovať model, či estimované parametre modelu  $\beta'$  sú dostatočne významné na zamietnutie nulovej hypotézy (napr. žiadna aktivácia v mozgových oblastiach).

### 3.3.3 Preparametrizované modely

Pokiaľ matica modelu  $X$  obsahuje lineárne závislé stĺpce (regresory), matica  $(X^T X)$  je singulárna a nie je k nej možné zostrojiť inverzu. V tomto prípade je GLM model preparametrizovaný a existuje nekonečne veľa možností riešenia sústavy rovníc (10) [11].

Podľa [11] je možné tento problém riešiť dvoma spôsobmi. Prvým je definovanie ohraničení pri estimácii parametrov  $\beta'$ , ktoré môžu byť doménovo závislé a vyplývať z charakteru riešeného problému. Druhým spôsobom je namiesto inverzu matice  $(X^T X)$  použiť pseudoinverzu. Táto technika tiež implicitne zavádza do výpočtu ohraničenia. Technika použitia pseudoinverzu pri estimácii parametrov GLM modelu je implementovaná aj v softvérovom analytickom nástroji fMRI dát SPM [11].

## 3.4 SPM – Statistical Parametric Mapping

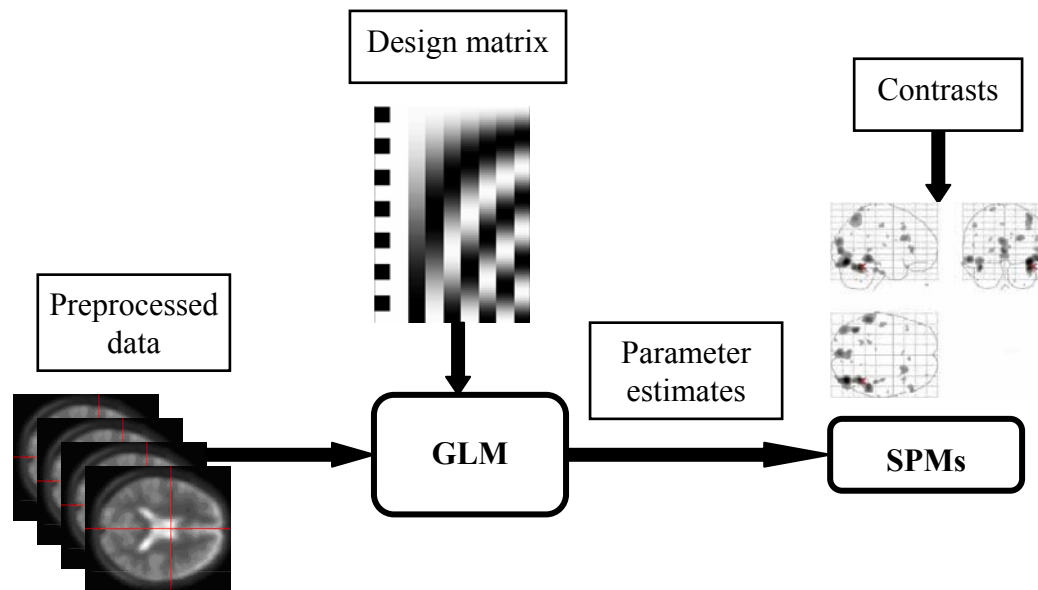
### 3.4.1 Úvod

V ďalšom sa budeme bližšie venovať analýze fMRI dát pomocou metódy SPM. Jadrom tejto metódy je GLM – *General Linear Model*. Táto metóda je jednou zo základných metód štatistickej analýzy fMRI dát. Svojou robustnosťou a vhodnosťou použitia na širokú skupinu úloh, si vyslúžila miesto medzi najpoužívanejšími metódami analýzy dát a z tohto pohľadu môže byť požadovaná za štandardný prístup k

„*neuroimaging*“ analýze [2][6][13]. SPM metóda je napr. implementovaná v softvérovom prostriedku na analýzu dát s názvom SPM, ktorý bol vytvorený Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UCL, UK (viď. kapitola 5.2). V tejto práci bude v kapitole 6 popísaná analýza fMRI dát práve pomocou tohto softvérového balíka, preto bude SPM metóda v niektorých bodoch vysvetľovaná v kontexte s SPM softvérom. Treba podotknúť, že SPM nie je jediný softvér implementujúci SPM metódu. V niektorej literatúre sa používa len pojem modelovania pomocou GLM, nakoľko SPM je postavené na využívaní tohto modelu, preto sa často pojem GLM ako modelu a SPM ako metódy nerozlišuje.

Ako už bolo spomenuté, základom SPM metódy je GLM model, ktorý pracuje s každým voxelom samostatne, čiže je to „*univariate*“ metóda analýzy. Tento model pozostáva z tzv. „*design*“ matice, vypočítaných voxel-špecifických parametrov a chyby. „*Design*“ matica obsahuje informácie o očakávanom vzore aktivácií v dátach a je jednotná pre všetky voxely. Po predspracovaní dát, je GLM, definujúci očakávaný priebeh BOLD odozvy, estimovaný pre každý voxel v zmysle určitého kritéria (napr. minimálna suma štvorcov). Získame pri tom parametre definujúce ako dobre daný model popisuje odozvu v danej mozgovej oblasti. Štatistickou inferenciou a definovanými kontrastmi je možné testovať model na rôzne hypotézy a overovať tak správnosť experimentálnych predpokladov. Výstupom sú tzv. štatistické parametrické mapy, ktoré pri danej hypotéze vyjadrujú signifikantnosť estimovaných parametrov modelu pre danú hypotézu. Priebeh analýzy dát SPM metódou je zobrazený na Obr. 3.3.





Obr. 3.3 – Proces analýza fMRI dát SPM metódou (prevzaté z [14])

### 3.4.2 GLM v modelovaní fMRI dát

Jednou z hlavných črt SPM metódy analýzy fMRI dát je jej lokálnosť, t.j. nezávislé modelovanie každého voxelu od svojho okolia. Predpokladajme, že výstupom experimentu je séria  $N$  fMRI snímok. Jeden a ten istý GLM model je potom použitý na popis časového rádu každého voxelu. Každý voxel po estimácii bude niesť „svoju sadu“ parametrov, ktoré sa neskôr použijú na testovanie relevantnosti hypotéz o danom modeli a formovanie štatistík.

Majme sériu pozorovaní  $Y_1, \dots, Y_s, \dots, Y_N$ , definujúcich časový rád, získaný experimentom v jednom voxelu v časoch  $t_s$ , kde  $s = 1, \dots, N$  je poradové číslo fMRI snímku. Ako bolo uvedené vyššie, snažíme sa modelovať toto pozorovanie pomocou GLM modelu, t.j. modelovať časový rád voxelu lineárnou kombináciou regresorov a chybového termu:

$$Y_s = \beta_1 f^1(t_s) + \dots + \beta_l f^l(t_s) + \dots + \beta_L f^L(t_s) + \varepsilon_s \quad (14)$$

Funkcie  $f^1(t), \dots, f^L(t)$  sú vhodnou skupinou regresorov, navrhnutou tak, aby ich lineárnou kombináciou bolo možné postihnúť všetky možné tvary fMRI signálov pre daný experiment s uvažovanou presnosťou [11]. Vyjadrením v maticovom zápise a pre všetky časové kroky dostaneme:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_s \\ \vdots \\ Y_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f^1(t_1) & \dots & f^l(t_1) & \dots & f^L(t_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f^1(t_s) & \dots & f^l(t_s) & \dots & f^L(t_s) \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f^1(t_N) & \dots & f^l(t_N) & \dots & f^L(t_N) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_l \\ \vdots \\ \beta_L \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_s \\ \vdots \\ \varepsilon_N \end{pmatrix} \quad (15)$$

Zjednodušené:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (16)$$

Jednotlivé regresory sú väčšinou spojité funkcie, ktoré sú diskretizované podľa potreby modelu a charakteru dát. Chybový term  $\varepsilon$  by mal mať charakter normálneho rozdelenia s nulovou strednou hodnotou  $\varepsilon \approx N(0, \sigma^2 I)$ . Chyba v fMRI dátach však nemá charakter sférického rozdelenia, hlavne kvôli sériovým koreláciám indukovaných v dátach (kapitola 3.5.4 a 3.5.5), preto budeme uvažovať iné formy kovariančnej matice pre chybu. Táto skutočnosť nás odvádza z domény GLM a presúva do domény GLZ (*Generalized Linear Model*), avšak pretože stále modelujeme dáta s normálnou distribúciou a nebudeme uvažovať iné distribúcie chyby, budeme pracovať so značne ohraničenou triedou GLZ. [11]. V literatúre sa však veľmi často nedodržiava skratkové označenie a vo väčšine literatúry je možné nájsť skratku GLM aj v spojitosti s GLZ. Nakoľko rozdiel medzi týmito modelmi nie je až tak závažný z principiálneho hľadiska použitia, bude ďalej všeobecne používaná skratka GLM.

### 3.4.3 Generovanie regresovov

Cieľom generovania regresorov je vyvinúť *design* maticu dostatočne dobre popisujúcu experimentálne dáta lineárnou kombináciou jej stĺpcov. Na zostrojenie takejto matice je potrebné poznať dve veci. Prvou je časovanie experimentu, t.j. časy v ktorých boli jednotlivé podnety prezentované a dĺžky trvania stimulov. Druhou, je tvar očakávanej BOLD odozvy v dôsledku stimulácie. Tento sa definuje použitím príslušných báзовých funkcií (vid'. nižšie). Pomocou týchto informácií sme schopný zostrojiť regresory pre *design* maticu experimentu.

#### Časovanie experimentu

Predpokladajme, že počet fMRI snímkov pre jednu *session* je  $N_{scans}$  a že dáta boli získané skenerom sekvenčným spôsobom. V SPM je začiatok každej *session* v čase nula, t.j. keď prvý rez prvého snímku začal byť snímaný skenerom [11].

*Design* matica môže byť popísaná ako séria stimulov, podnetov resp. udalostí (*trials*), kde každý stimul je asociovaný s typom stimulu. Nech  $N_{trials}^m$  je počet stimulov typu  $m$ , prezentovaných počas experimentu a  $N_{types}$  je počet typov stimulov. Pre každý stimul  $j$  typu  $m$  je potrebné definovať čas začiatku prezentácie stimulu (*onset time*) a jeho trvanie (*duration*). Stimul môže mať charakter krátko-trvajúceho impulzu (*Event-related design*) alebo epochy určitej dĺžky (*Block design*). Nech *onset* vektor stimulov typu  $m$  je  $O^m$ , potom  $O_j^m$  je *onset* čas stimulu  $j$  typu  $m$ . Nech vektor  $D^m$  obsahuje časy trvania všetkých stimulov typu  $m$  [11].

Pomocou všetkých *onset* časov definovaných vektormi  $O^m$  a ich trvania definovaných vektorom  $D^m$  je možné vytvoriť reprezentáciu experimentu. SPM si na základe týchto údajov definovaných používateľom vytvára internú reprezentáciu experimentu, ktorá pozostáva z diskretizovanej funkcie stimulu  $S^m$  pre každý typ stimulu  $m$ . Tieto funkcie sú „presamplované“ oproti experimentálnym dátam, t.j. každá funkcia pokrýva niekoľkými vzorkami TR periódu dát. V SPM balíku je diskretizácia funkcie stimulov nastavená tak, že TR periódu pokrýva 16 vzoriek. Túto diskretizáciu je však možné meniť [11].

### Tvar očakávanej BOLD odozvy – Bázové funkcie

Ak už máme vygenerovanú funkciu stimulu pre každý typ stimulu so správnym časovaním, je ďalej potrebné určiť tvar očakávanej BOLD odozvy. Tvar BOLD odozvy nie je rovnaký medzi ľuďmi a taktiež sa mení s lokalitou v mozgovej kôre [16]. Tento problém je riešený spôsobom bázových funkcií. Počas vývoja SPM sa pracovalo na bázových funkciách, ktoré by vhodne modelovali BOLD odozvu. Predpokladajme, že BOLD odozva je pre príslušný typ stimulu generovaná konvolúciou s tzv. *impuse response function*. Túto skutočnosť popisuje nasledovný model [11]:

$$Y = d\left(\sum_{m=1}^{N_{types}} h^m \otimes S^m\right) + \varepsilon_s \quad (17)$$

Kde  $h^m$  je *impulse response function* pre stimul typu  $m$ , funkcia  $d(.)$  je tzv. *down-sample* operátor, ktorý potrebné diskretizuje generovanú BOLD odozvu do priestoru experimentálnych dát  $Y$ .

Funkcie  $h^m$  nám nie sú známe, predpokladáme však, že môžu byť modelované lineárnou kombináciou bázových funkcií  $b_i$  [11]:

$$Y = \sum_{m=1}^{N_{types}} \sum_{i=1}^{N_{bf}} d(b_i \beta_i^m \otimes S^m) + \varepsilon_s \quad (18)$$

kde  $\beta_i^m$  je  $i$ -ty koeficient pre stimul typu  $m$  a  $N_{bf}$  je počet bázových funkcií  $b_i$ .

Úpravou na maticový tvar dostaneme [11]:

$$Y = d([(b \otimes S^1) \beta^1 + \dots + (b \otimes S^{N_{types}}) \beta^{N_{types}}]) + \varepsilon_s \quad (19)$$

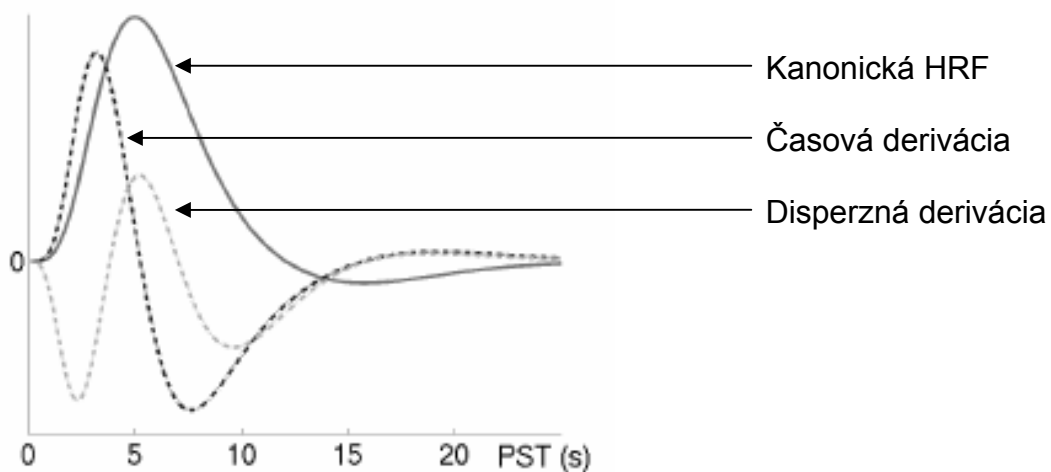
kde  $b = [b_1, \dots, b_{N_{bf}}]$  a  $\beta^m = [\beta_1^m, \dots, \beta_{N_{bf}}^m]^T$ .

Ak označíme  $X = [(b \otimes S^1) \vdots \dots \vdots (b \otimes S^{N_{types}})]$  a  $\beta = [\beta^1, \dots, \beta^{N_{types}}]^T$ , je zrejmé, že rovnica (17) je lineárnym modelom ako (14). Stĺpce *design* matice  $X$  sú dané diskretizovanou konvolúciou každej z  $N_{types}$  typov funkcií stimulu so všetkými  $N_{bf}$

bázovými funkciami. Aj keď sme uvažovali pre každý typ stimulu inú *impulse response function*, táto parametrizácia vedie k rovnakým bázovým funkciám  $b_i$  pre všetky typy stimulov ale k rôznym vektorom parametrov  $\beta^m_{1,..., \beta^m_{Nbf}}$  [11].

Voľbou príslušných bázových funkcií vyjadrujeme naše presvedčenie, že lineárnou kombináciou ich konvolúcií je možné modelovať experimentálne indukovaný efekt v dátach [11]. Otázkou ale ostáva, aké zvolit' bázové funkcie pre fMRI dáta. V SPM je možnosť výberu bázových funkcií: *HRF*, *Fourierove bázove funkcie*, *Gama funkcie* a *FIR (Finite Impulse Response)*. Predvolenou a najviac používanou množinou bázových funkcií je *HRF* (Haemodynamic Response Function). Tvar *HRF* funkcie je zobrazený na Obr.3.2. V SPM máme možnosť použiť *HRF* bázovú funkciu samotnú alebo s deriváciami (*temporal* a *dispersion*). Dostávame teda množinu jedna, dvoch alebo troch bázových funkcií [11]. Vlastná *HRF* funkcia má tvar všeobecnej BOLD odozvy. Skutočný tvar BOLD odozvy je rôzny v kortikálnych oblastiach a taktiež od človeka k človeku. Kvôli tejto skutočnosti je možné pridať práve derivácie *HRF*. *Temporal* derivácia je schopná eliminovať nepresnosti v časovaní okolo 1 sek posúvaním časového radu dopredu alebo dozadu. *Dispersion* derivácia umožňuje meniť šírku *HRF* funkcie.

Nakoniec, jednotlivé vygenerované regresory sú diskretizované na nižšiu frekvenciu do priestoru experimentálnych dát  $Y$ . Jednotlivé regresory sú potom vložené do stĺpcov *design* matice  $X$ . Ak je potrebné modelovať tzv. *baseline* (modelovať strednú hodnotu signálu, ktorá nemusí byť nulová), je možné pridať prídavný konštantný regresor. SPM ho pridáva automaticky. Je možné definovať aj iné prídavné regresory, napr. definujúce pohyby hlavy, ktorých parameter boli získané pri predspracovaní fMRI dát.



Obr. 3.2 – HRF bazové funkcie [24]

#### 3.4.4 Sériové korelácie

Stanovením *design* matice experimentu  $X$  sme fMRI dáta „rozdělili“ na dve časti (viď. kapitola 3.3.2):

- a) modelovaná deterministická časť daná:  $X\beta$
- b) náhodné vplyvy a poruchy dané rozdielom medzi experimentálnym popisom a skutočnými dátami:  $Y - Y' = Y - X\beta = \varepsilon_s$

Otázka, ktorú je potrebné zodpovedať pred estimáciou modelu a samotnou štatistickou analýzou je, či vektor chyby  $\varepsilon_s$  obsahuje naozaj len náhodné vplyvy. fMRI dáta sú známe prítomnosťou sériových korelácií, t.j. chyba  $\varepsilon_s$  v danom snímku  $s$  je korelovaná so svojimi susedmi v časovom ráde [11]. Tieto korelácie je nutné nájsť a modelovať, pretože významne ovplyvňujú neskoršie stanovovanie signifikantnosti štatistických testov v inferencii modelu [11].

Korelácie, ktoré sa môžu vyskytnúť, môžu byť (z hľadiska času) krátke, spôsobené vysokofrekvenčným signálom, alebo dlhé, spôsobené pomalšie sa meniacim signálom nižšej frekvencie. Tieto zložky môžeme považovať za deterministický nízko- a vysokofrekvenčný šum.

**Krátke sériové korelácie**

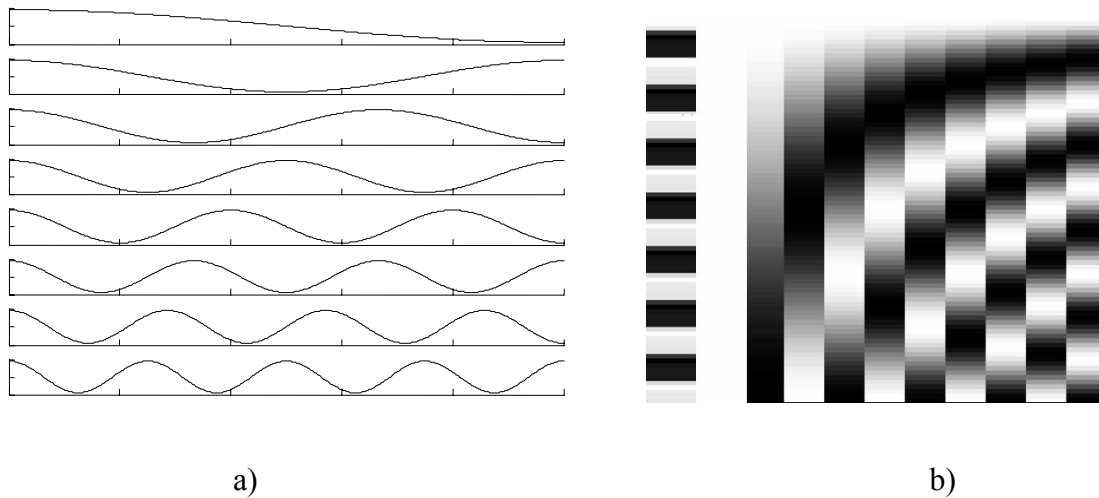
Model, ktorý dokáže zachytiť takúto formu korelácií v fMRI dátach je autoregresný model prvého stupňa s bielim šumom ( $AR(1) + wn$ ) (Purdon and Weisskoff, 1998) [11]. Tento model predpokladá, že forma a množstvo korelácie môže byť modelovaná jedným (AR) koeficientom. Stupeň modelu sa nevzťahuje na rozsah korelácie v čase ktorú vie model nájsť. Tento model dokáže popísať korelácie v rozsahu od 6 do 8 snímok [11].

**Dlhé sériové korelácie**

Tieto korelácie sú spôsobené prítomnosťou nízkofrekvenčných signálov, ktoré nesúvisia s experimentom, preto ich nepopisuje *design* matica  $X$  a sú považované za nízkofrekvenčný šum (kolísanie signálu skenera, tepová frekvencia srdca, respirácia,...). Preto modelovanie týchto korelácií je úzko späté s horo-priepustnou filtráciou signálu. Tieto signály je možné odstrániť filtráciou pri predspracovaní dát (kapitola 3.1), avšak z dôvodov už skôr uvedených (kapitola 3.1.6), sa tento šum snažíme namiesto fyzického odstránenia modelovať.

Vhodným prostriedkom na popis nízko-frekvenčného driftu v dátach je použitie DCT (*Discrete Cosine Transform*) báзовých funkcií (Obr.3.3a). Nízko-frekvenčný drift sa potom snažíme modelovať ako lineárnu kombináciu týchto báзовých funkcií [11].

Tento spôsob je implementovaný aj v SPM. DCT báзовé funkcie sú súčasťou *design* matice  $X$  (Obr.3.3b), avšak sú skryté pred používateľom. Nízko-frekvenčný drift je eliminovaný z výsledného signálu ako tzv. *confounds*, na základe estimácií parametrov šumu (*adjusted data*).



**Obr. 3.3 – DCT bazové funkcie: a) príklad DCT bazových funkcií pre modelovanie nízkofrekvenčného šumu; b) DCT bazové funkcie vo forme design matice**

### 3.4.5 Estimácia parametrov modelu

V kapitole 3.3 bola uvedená špecifikácia GLM modelu, estimácia jeho parametrov a štatistická inferencia potrebná pre vyhodnotenie modelu. Hlavným predpokladom pre korektnosť uvedenej estimácie štatistických parametrov je predpoklad, že chybový člen má charakter náhodnej chyby s normálnym rozdelením.

V fMRI dátach je tento fakt porušený kvôli indukovaným sériovým koreláciám, ktoré nepriaznivo vplyvajú na korektnosť estimácie modelu a štatistickej inferencie (kapitola 3.5.4). V tejto kapitole načrtneme spôsob korekcie voči týmto vplyvom, ktorý je implementovaný v softvérovom balíku SPM.

Ako bolo uvedené v kapitole 3.5.2, kvôli koreláciám v dátach, budeme uvažovať iný tvar kovariančnej matice pre chybový term než  $\sigma^2 I$ . V kapitole 3.5.4 boli uvedené metódy estimácie sériových korelácií. Nízkofrekvenčné korelácie boli modelované pomocou DCT a zapracované do *design* matice  $X$ . Vysokofrekvenčné korelácie sú modelované  $AR(1) + wn$  modelom, ktorého estimované parametre môžu byť použité na výpočet kovariančnej matice.



V balíku SPM sa na výpočet kovariančnej matice využíva fakt, že môže byť separovaná do dvoch komponentov. Prvým je variancia  $\sigma^2$  a druhým korelačná matica  $V$  [11]. Ďalším predpokladom, ktorý znižuje náročnosť výpočtu je, že korelačná matica je rovnaká pre každý voxel. Variancia ostáva pre každý voxel rozdielna. Inými slovami, predpokladá sa, že patern sériových korelácií je rovnaký pre každý voxel. Tento predpoklad je podložený pozorovaniami, ktoré naozaj došli k záverom, že patern sériových korelácií voxelov rovnakého typu tkaniva je veľmi podobný. Estimácia korelačnej matice môže byť veľmi precízna, pretože sa v nej bude podieľať veľké množstvo voxelov [11].

Variancia  $\sigma^{2k}$  je pre každý voxel estimovaná podľa (Worsley and Friston, 1995) [11]:

$$\sigma^{2k} = \frac{Y^k{}^T R Y^k}{\text{trace}(RV)} \quad (20)$$

kde  $R$  je tzv. *residual forming matrix* ( $\varepsilon = RY$ ) a  $V$  je korelačná matica. Týmto dostávame popis pre chybu v  $k$ -tom voxely v tvare  $\varepsilon^k \approx N(0, \sigma^{2k}V)$ , čo vyjadruje skutočnosť rozdielnosti variancie a cez všetky voxely a nemennosť korelačnej matice.

Uvedené je možné zhrnúť takto: Regresory v design matici  $X$  by mali modelovať všetky experimentálne indukované korelácie v fMRI dátach až po rezidualnú chybu. Nežiaduce nízko-frekvenčné komponenty, korelácie, sú z dát dodatočne odstránené horno-priepustným filtrom, ktorý je súčasťou *design* matice. Vysokofrekvenčné korelácie sú modelované  $AR(1)$  + *wn* modelom a na ich základe je formovaná kovariančná matica chyby. Celé snaženie smeruje k popísaniu všetkých nie náhodných závislostí v chybovom terme, aby bolo možné vyvodit' čo najpresnejšie výsledky zo štatistickej inferencie.

### 3.4.6 Štatistická inferencia

Korektnou estimáciou modelu získame estimácie parametrov modelu podľa kritéria minimálnej sumy štvorcov:

$$\beta' = (X^T X)^{-1} X^T Y = X^{-1} Y \quad (21)$$

Ako bolo uvedené vyššie, po estimácii modelu taktiež poznáme korelačnú maticu chyby  $V$  a kovariančnú maticu chyby  $\sigma^2 V$  a je teda možné vypočítať korektnú varianciu estimácií parametrov modelu, ktorá zahrňuje aj korelácie v dátach:

$$\text{Var}(\beta') = \sigma^2 X^{-1} V X^{-T} \quad (22)$$

kde  $\sigma^2$  je estimované podľa (20).

Týmto je možné prikročiť ku generovaniu štatistík a testovaniu hypotéz o danom modeli. Softvérový balík SPM implementuje dve základné štatistické testy, a to *t-test* pre testovanie špecifických hypotéz o danom voxeli a *F-test* pre testovanie tzv. *omnibus* efektu v danom voxely [18].

Uvediem príklad [19]. Predstavme si experiment, v ktorom úlohou subjektu je stlačiť tlačidlo pravou alebo ľavou rukou v závislosti na vizuálne prezentovanom podnete, ktoré sa menili pseudonáhodne. Takýto model je možné popísať tromi regresormi, jeden pre modelovanie podnetov, ktoré podnietili stlačenie tlačidla ľavou rukou, druhý pre modelovanie podnetov, ktoré podnietili stlačenie tlačidla pravou rukou a implicitný tretí regresor reprezentujúci *baseline*. Estimáciou modelu nájdeme parametre modelu  $\beta'$  pre každý voxel. Následne nás môže zaujímať, napríklad ktoré voxely (resp. oblasti mozgu), sú signifikantne aktívnejšie viac pri ľavej motorickej odozve než pri pravej motorickej odozve. Takúto hypotézu môžeme testovať *t-kontrastom* (lineárnym kontrastom definujúcim lineárnu kombináciu estimácií parametrov)  $c^T = [1 \ -1 \ 0]$  a zostrojením *t-štatistiky* kontrastu estimovaných parametrov modelu  $c^T \beta'$ :

$$T = \frac{c^T \beta'}{\sqrt{\sigma^2 c^T X^{-1} V X^{-T} c}} \quad (23)$$

Vypočítanú  $T$  hodnotu je potom možné porovnať so študentovou  $t$  distribúciou s  $\nu$  efektívnymi stupňami voľnosti a stanoviť signifikantnosť daného testu, pričom [11][18][19]:

$$\nu = \frac{2E(\hat{\sigma}^2)^2}{\text{Var}(\hat{\sigma}^2)} = \frac{\text{trace}(RV)^2}{\text{trace}(RVRV)} \quad (24)$$

Ak by sme sa, pri danom experimente rozhodli použiť na modelovanie každého regresoru tri  $HRF$  bazové funkcie, mala by *design* matica takéhoto experimentu sedem stĺpcov a estimáciou modelu by sme získali sedem parametrov  $\beta'$  pre každý voxel. Ak chceme testovať takýto model napríklad na celkový rozdiel medzi pravou a ľavou motorickou odozvou je potrebné vypočítať  $F$ -štatistiku pre daný  $F$ -kontrast, ktorý má formu matice. Každý stĺpec matice  $F$ -kontrastu je jednoduchým lineárnym kontrastom.  $F$ -kontrasty sú preto zovšeobecnením lineárnych kontrastov (vektory). Pre náš prípad by mal  $F$ -kontrast tvar  $c^T = [1 \ 0 \ 0 \ -1 \ 0 \ 0 \ 0; \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ -1 \ 0 \ 0]$ .

Definovaním kontrastov si definujeme hypotézy, na ktoré chceme model testovať a overiť ich platnosť voči tzv. nulovej hypotéze, ktorá hovorí, že v danom voxely sa nič nedeje. Signifikantnosť hypotézy je pre daný voxel reprezentovaná príslušnou  $T$  alebo  $F$ -hodnotou, ktorá sa porovná s  $t$  resp.  $F$ -distribúciou nulovej hypotézy a takto sa transformuje na  $p$ -hodnotu. Táto  $p$ -hodnota nám udáva, aká je pravdepodobnosť, že pozorovaná  $T$  resp.  $F$ -hodnota analyzovaného voxela nie je prejavom efektu, ale len náhodným prejavom. Napríklad, ak pre daný voxel nám vychádza  $p$ -hodnota 0,05, znamená to, že existuje 5% pravdepodobnosť pozorovania  $T$  resp.  $F$ -hodnoty rovnkej alebo väčšej než má daný voxel, za predpokladu, že voxel neobsahuje žiaden efekt. Ak sa teda pre daný voxel rozhodneme zamietnuť nulovú hypotézu, akceptujeme 5% pravdepodobnosť, že výsledok nie je prejavom hľadaného efektu, ale prejavom náhody a pochádza z nulovej distribúcie. Týmto sa dopúšťame 5% tzv. *Type I error* – chyby typu I [20].

### 3.4.7 Random Field Theory

V predchádzajúcej kapitole bolo vysvetlené, ako je možné testovať pravdivosť nejakej hypotézy pre jeden voxel a rozhodnúť o jej prijatí alebo zamietnutí. V analýze fMRI dát je však voxelov veľa, preto ak testujeme stanovenú hypotézu pre všetky voxely, dostaneme tzv.  $SPM\{t\}$  resp.  $SPM\{F\}$  mapy štatistických hodnôt (SPM - Štatistické Parametrické Mapy). Je potrebné rozhodnúť, či tieto mapy štatistických hodnôt, ktorých je pri fMRI dátach rádovo desiatky až stovky tisíc, vykazujú dôkaz prejavu sa testovanej hypotézy (resp. efektu). Dôkaz prejavu sa efektu sa zväčša získa porovnaním hypotézy s nulovou hypotézou, ktorá hovorí, že pozorované mapy štatistických hodnôt pochádzajú z nulovej distribúcie. Otázky, ktoré si teraz kladieme, sa týkajú celej skupiny štatistických hodnôt (*family*), a chyba ktorú sne pripravený akceptovať je tzv. *Family-Wise Error* – *FWE*, ktorá udáva pravdepodobnosť, že daná skupina štatistík voxelov je pozorovaná náhodou [20].

Jedným z možných spôsobov testovania *family-wise* nulovej hypotézy je hľadanie štatistických hodnôt väčších, ako by sme očakávali, ak by pochádzali z nulovej distribúcie. Táto metóda vyžaduje stanovenie vhodnej prahovacej hodnoty tak, aby pre všetky hodnoty prekračujúce prah bolo nepravdepodobné aby pochádzali z nulovej distribúcie (*height thresholding*). Tento prah, ktorý kontroluje *FWE*, musí brať do úvahy počet porovnaní, pretože s ich narastaním narastá aj pravdepodobnosť výskytu *Type I Error* [18][20].

Jadro tohto problému (*Multiple Comparison Problem*) spočíva v tom, že pri fMRI dátach nie sú pozorovania štatistických hodnôt nezávislé. Kvôli tomuto faktoru nemôže byť použitá *Bonferroni* korekcia, ktorá predpokladá nezávislosť pozorovaní. Závislosť pozorovaní v fMRI dátach pramení so sériových korelácii dát a priestorového vyhladenia v predspracovaní fMRI dát.

Na vyriešenie tohto problému je možné použiť Teóriu Náhodných Polí - *Random Field Theory* (*RFT*). Aplikáciou *RFT* je možné nájsť správnu prahovú hodnotu vyhladených (filtrovaných, priestorovo korelovaných) štatistických parametrických máp  $SPM\{T\}$  resp.  $SPM\{F\}$  pre danú *FWE* chybu. Na aplikovanie *RFT* teórie sa môžeme pozeráť ako na trojkrokovú procedúru [18][20]:

- 1) zistenie počtu tzv. *resel*-ov (*resel* = *resolution element*) snímku

- 2) počet *resel*-ov je použitý na výpočet očakávanej Eulerovej charakteristiky - *EC* snímku, ak je prahovaný na rôznych úrovniach
- 3) tieto očakávané Eulerove charakteristiky môžu byť použité na generovanie korektnej resp. korigovanej prahovej hodnoty dávajúcej stanovenú *FWE* chybu.

Priestorové vyhladenie je možné definovať pomocou *FWHM* (viď kapitola 3.1.4). *FWHM* je možné použiť na výpočet počtu *resel*-ov. Počet *resel*-ov je možné chápať približne ako počet nezávislých pozorovaní, avšak nie je to isté [18][20]. *Resel* je jednoducho definovaný ako blok hodnôt, rovnakej veľkosti ako *FWHM* [20].

Eulerova charakteristika snímku, pre naše účely, je počet oblastí po jeho prahovaní. Pri vysokých prahovacích hodnotách je *EC* snímku jedna alebo nula. Priemerná alebo aj očakávaná *EC* ( $E[EC]$ ), potom približne zodpovedá pravdepodobnosti nájdenia jednej oblasti v štatistickej mape, presahujúcej prahovú hodnotu. Môžeme povedať, že pravdepodobnosť pozorovania určitej *FWE* chyby je ekvivalentná očakávanej Eulerovej charakteristike:  $p_{FWE} \approx E[EC]$ .

Ak je nám známy počet *resel*-ov je možné vypočítať  $E[EC]$  pre ľubovoľnú prahovú hodnotu. Analogicky, ak poznáme počet *resel*ov snímku a pravdepodobnosť *FWE* chyby, ktorú sme ochotný akceptovať, je možné za predpokladu  $p_{FWE} \approx E[EC]$  vypočítať korektnú prahovú hodnotu [18][20].

Dokážeme teda pre fMRI dáta určiť správne prahové hodnoty a testovať tak  $SPM_{\{t\}}$  resp.  $SPM_{\{F\}}$  mapy na signifikantnosť stanovených hypotéz oproti *family-wise* nulovej hypotéze.

## 4. Softvér pre analýzu fMRI dát

### 4.1 Prehľad softvéru

V kapitole 3 boli ukázané základné kroky, ktoré je potrebné aplikovať na fMRI dáta od ich získania skenerom, cez predspracovanie až po samotnú analýzu a vyhodnotenie. Aplikácia týchto krokov bez použitia výpočtovej techniky je nemysliteľná. Veľa z týchto krokov je výpočtovo a algoritmicke veľmi náročných (napr. korekcia pohybov, normalizácia) a je preto nepraktické, aby si každý kto chce analyzovať fMRI dáta musel vyvíjať výpočtový prostriedok.

Existuje množstvo tzv. *neuroimaging* softvéru vhodného pre tieto účely. Niektoré z nich sú určené len na špeciálne účely a nie je ich možné samostatne použiť na celú analýzu dát. Musia sa kombinovať s viacerými prostriedkami (napr. *McStrip* – slúži na odstraňovanie lebky z anatomických snímok a segmentáciu bielej a sivej hmoty; *MRICro* – vizualizácia, konverzia formátov, ROI - *Region Of Interest*; a iné). Iné softvérové balíky poskytujú celý reťazec potrebný pre plnohodnotnú analýzu dát. Takýchto programov taktiež nie je málo. Medzi najviac používané a najviac populárne patria *SPM*, *FSL*, *AFNI*, *MEDx*, *Brain Voyager*. Širší zoznam najpoužívanejších nástrojov pre analýzu fMRI dát je možné nájsť v [22].

Ťažko definovať, ktorý softvér je najlepší. Väčšina z nich dáva pre rovnakú analýzu veľmi podobné výsledky. Hlavné rozdiely sú v podporovaných platformách, formátoch a modalitách, na ktorých je možné vykonať analýzu.

*SPM*, *FSL*, *AFNI* sú produkty voľne šíriteľné pre výskumné a výučbové účely. Ich zdrojové kódy sú voľne dostupné a je ich možno modifikovať. *SPM* funguje ako aplikácia využívajúca prostredie MATLAB-u. *FSL* a *AFNI* fungujú pre Linux a Mac OS X platformu, pričom sú dostupné pomocou Cygwin aj pre Windows platformy. Na druhej strane *Brain Voyager* je komerčný produkt. Jeho nevýhodou je cena, avšak oproti *free* softvéru má výhodu v rýchlosti vykonávania analýzy a mnohým pridaným funkcionalitám (napr.: renderovanie aktivácií na povrchu tzv. *flat brain*, prepracovanejšia vizualizácia, a iné). Je dostupný pre platformy Windows, Linux a Mac OS X. *MEDx* je taktiež komerčný softvér a obsahuje skompilované verzie *SPM* a *FSL* a je dostupný pre Linux, Solaris a Irix platformy.

Ďalšie odlišnosti sú v predspracovaní dát. Pre jednotlivé kroky predspracovania, ako napr. korekcia pohybov, filtrácia a iné, existuje viacero algoritmov. Každý softvérový produkt implementuje svoj preferovaný algoritmus a ohodnocovaciu funkciu. V [23] je možné nájsť porovnanie metód korekcie pohybov hlavy pre softvérové balíky *SPM2*, *AFNI*, *AIR*, *FSL*, *Brain Voyager*.

Rozdiely je možné nájsť aj v normalizácii, a síce, aký systém koordinátov daný balík využíva. Používané sú *Talairach atlas* a *MNI space* (*Montreal Neurological Institute*). *SPM* a *FSL* pracujú v *MNI* priestore [22].

Možnosti typu analýzy sú ďalším rozdielnym faktorom nástrojov. Metódu *SPM* postavenú na GLM je implementovaná ako základ v *SPM*, *FSL*, a *Brain Voyager*. Niektoré z nich poporujú aj tzv. *model-free* metódy, kedy neexistuje apriórna vedomosť o očakávanom paterne aktivácií v dátach. V *FSL*, *Brain Voyager* je implementovaná ICA metóda (*Independent Component Analysis*), *AFNI* využíva metódu *Agglomerative Hierarchical Clustering*.

Podľa *Brede Database* záznamov je *SPM* v jeho rôznych verziách (*SPM96*, *SPM99*, *SPM2* a *SPM5*) najviac používaný softvérový nástroj. V súčasnosti stúpa na popularnosti *FSL*, ktorý je v porovnaní s *SPM* novým nástrojom na fMRI analýzu [22].

## 4.2 Softvérový balík SPM – Statistical Parametric Mapping

*SPM* je softvér na analýzu fMRI dát implementujúci *SPM* metódu analýzy dát postavenú na modelovaní pomocou GLM. Primárne bol vyvinutý pre analýzu PET a SPECT dát ale neskôr bol rozšírený aj pre fMRI a od verzie *SPM5* aj pre EEG a MEG dáta. Tento softvér je vyvíjaný na Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, UK a je si ho možné bezplatne stiahnuť na <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>. Implementuje všetky kroky od predspracovania až po inferenciu, uvedené v kapitole 3.

Dlhodobá existencia *SPM* a fakt, že tento softvér je voľne dostupný sa podpísali na jeho značnej rozšírenosti z čoho pramení množstvo tutoriálov pre analýzu dát (napr. [8]), modulov rozširujúcich jeho funkcionality, dostupné je aj množstvo teoretickej literatúry na ktorej je *SPM* založené, *slidy* s konferencií a podpora komunity pomocou *mailing-listu*. Všetky tieto informácie sú dostupné na hlavnej stránke

<http://www.fil.ion.bpmf.ac.uk/spm>. SPM je napísaný v MATLABE, pričom niekoľko kľúčových rutín je napísaných v jazyku C. Zdrojový kód je veľmi prehľadný a dobre zdokumentovaný, preto ho nie je problém upraviť pre konkrétne potreby experimentátora bez zdĺhavého študovania kódu. Možnosti modifikácie zdrojového kódu sa ukázala ako veľká výhoda aj pri našom experimente.

Stručný popis SPM5 GUI vid'. Príloha A.



## 5. Vnímanie vzdialenosti sluchových podnetov

### 5.1 Úvod

Vnímanie vzdialenosti sluchových podnetov je veľmi komplexná úloha. Kvalita resp. presnosť vnímania závisí od množstva faktorov ako je charakter počúvaného zvuku, prostredie v ktorom sa vnímanie realizuje, prítomnosť rušivých elementov a iné. Ľudský mozog využíva na vnímanie vzdialenosti sluchových podnetov určité charakteristiky. Mnoho experimentov smerovalo k nájdeniu týchto charakteristík a určeniu ich významnosti pri percepcii vzdialenosti. V tejto kapitole si uvedieme hlavné charakteristiky používané pri vnímaní a určovaní vzdialenosti sluchových podnetov. Tieto charakteristiky je možné rozdeliť na dve hlavné skupiny podľa toho, či si vyžadujú na prenos informácie jedno alebo dve uši na [21]:

- a) monaurálne charakteristiky
- b) binaurálne charakteristiky

V ďalších kapitolách sa bližšie oboznámime so základnými monaurálnymi a binaurálnymi charakteristikami.

### 5.2 Monaurálne charakteristiky

#### 5.2.1 Intenzita

Pre stacionárne zdroje zvuku v akusticky otvorenom priestore (kde sa zvuk šíri bez obmedzovania, pohlcovania), ktoré emitujú sférické zvukové vlny, je intenzita zvuku nepriamo úmerná vzdialenosti (*zákon  $1/R$* , kde  $R$  je vzdialenosť) [21].

Veľmi dlho bola intenzita považovaná za primárny atribút pre určovanie vzdialenosti. Táto charakteristika má však mnoho nedostatkov. Len veľmi málo reálnych prostredí môžeme považovať za tzv. „*free-field*“ prostredia, hlavne v prostredí s odrazmi je *zákon  $1/R$*  len slabou aproximáciou vzdialenosti. Ďalej, *zákon  $1/R$*  platí striktne len pre bodové zdroje. Pre veľmi malé vzdialenosti je tento zákon prakticky nepoužiteľný, lebo zmena intenzity je príliš malá [21].

Človek je fyziologicky schopný detekovať zmenu intenzity určitej minimálnej úrovne. Prenesením na vnímanie vzdialenosti, by mala byť rozpoznateľná zmena

vzdialenosti približne okolo 1m. Avšak výskumy tento predpoklad nepotvrdili. Skutočná citlivosť na zmenu vzdialenosti je horšia. Pravdepodobne v mechanizme „prevodu“ intenzity na vzdialenosť existuje určitý prah [21].

Experiment (Gardner 1969): V neechoickom prostredí boli vo vzdialenosti od 1,5 – 9,1 m za sebou rozostavené reproduktory, z ktorých boli subjektom prezentované sluchové podnety. Úlohou bolo určiť vzdialenosť, resp. ktorý reproduktor je aktívny pri prezentácii podnetu. V tomto experimente každý subjekt uvádzal zmenu vzdialenosti, avšak podnety boli prezentované len z jedného reproduktora, pričom sa menila intenzita prezentovaného zvuku.

Dokazuje to že intenzita nie je dostačujúca na presnú lokalizáciu vzdialenosti zdroja zvuku, pričom sa zdá, že na otvorených priestranstvách využívame len tento, alebo primárne tento parameter [21].

### 5.2.2 Odrazy

V prostrediach s povrchmi odrážajúcimi zvukové vlny, pomer energie, ktorá dosiahne poslucháča priamo, k energii ktorá dosiahne poslucháča po odrazoch, sa systematicky mení so vzdialenosťou. Pomer priamej a odrazovej energie sa znižuje so zvyšujúcou sa vzdialenosťou [21].

Experiment (Mershon, King 1975): Prezentácia šumu v echoickej aj neechoickej miestnosti. V experimente boli prezentované stimuly s rôznou intenzitou. Poslucháči mali určovať vzdialenosti z akej stimuly prichádzali. Experiment priniesol dve dôležité zistenia. Za prvé, rozhodnutia o vzdialenosti boli oveľa viac presnejšie v echoickej než v neechoickej miestnosti. Za druhé, s ohľadom na opakujúce sa vzorky boli rozhodnutia v echoických prostrediach viac stabilné než v neechoických.

Záverom, odrazy sú považované za jeden z primárnych atribútov na určovanie vzdialenosti. Táto charakteristika sa uplatňuje len v niektorých prostrediach a je použiteľná len pre menšie vzdialenosti [21].

### 5.2.3 Spektrum zvuku

V niektorých prípadoch sa so vzdialenosťou mení aj spektrum zvuku [21]:

- a) Pri väčších vzdialenostiach (viac ako 15 m) sa prejavujú absorpčné vlastnosti vzduchu, ktoré ovplyvňujú spektrum. Absorpčné vlastnosti vzduchu najviac ovplyvňujú vysoké frekvencie. Tlmenie je závislé na rozličných faktoroch prostredia ako je napr. vlhkosť.
- b) Pre veľmi blízke zdroje zvuku nie je možné uvažovať filtračné vlastnosti hlavy a ucha ako nezávislé od vzdialenosti zvuku. Monaurálne spektrum zvuku, ktoré dosiahne ušný bubienok poslucháča v týchto veľmi blízkych vzdialenostiach, veľmi silno závisí od vzdialenosti.

### 5.3 Binaurálne charakteristiky

V blízkych vzdialenostiach, zmena vzdialenosti zdroja (pre všetky polohy zdrojov, okrem priamo pred a za poslucháčom – *medial plane*) zvuku spôsobuje interaurálne rozdiely. Tento efekt je známy ako *acoustic parallax* efekt. Ukazuje sa že *acoustic parallax* by mohol byť absolútnym ukazovateľom vnímanej vzdialenosti. Ak by to bola pravda, potom by rozhodnutia o vzdialenosti zdroja zvuku mali byť viac presné v „blízkych oblastiach“ ležiacich na interaurálnej osi, než na zdroje ležiace na mediálnej rovine. Taktiež, pre vzdialené zdroje by malo byť rozhodovanie o vzdialenosti nezávislé na smere, pretože *parallax effect* existuje len v blízkych okoliach. Experimenty sa v tomto rôznia. Jední tvrdia, že vzdialenosť detekovaná poslucháčmi (pre vzdialené zvuky) sa so smerom nemení, iní uvádzajú vyššiu presnosť pri polohe zdroja zvuku v blízkosti interaurálnej osi [21].

Ak je *parallax effect* nápomocný pri určovaní vzdialenosti pre blízke zvukové podnety, dá sa predpokladať, že pohyby hlavy by mali pomáhať pri jej určovaní, avšak experimenty tento predpoklad nepotvrdili. Celkovo sa o úlohe binaurálnych charakteristík pri percepcii vzdialenosti vie len málo [21].

### 5.4 fMRI sluchové experimenty

V porovnaní s inými mozgovými systémami, štúdium sluchového systému pomocou fMRI je v relatívne počiatočnom a málo preskúmanom štádiu, hlavne oproti

vizuálnemu systému. Toto je spôsobené hlavne metodologickými ohraničeniami a interferenciou zvuku skenera s experimentálnymi stimulmi [25].

Ako bolo popísané vyššie, ľudský mozog odvádza priestorovú informáciu zdroja zvuku v priestore hlavne z ineraurálnych rozdielov hlasitosti (ILD), čase (ITD) a spektrálnych charakteristík zvukovej informácie. Topografická mapa zvukového priestoru, formovaná priestorovo selektívnymi neurónmi, je syntetizovaná z týchto charakteristík na úrovni stredného mozgu [25]. Neurálne procesy prebiehajúce v kmeňových štruktúrach aferentných sluchových dráh, sú relatívne dobre porozumené. Naproti tomu, úloha kortikálnych oblastí, špecificky oblastí za primárnym sluchovým kortexom, v priestorovom počutí je oveľa menej jasná a známa [26].

### **Kódovanie priestoru:**

Veľa otázok smeruje na možnosť existencie špeciálnych oblastí mozgu reagujúcich na polohu zdroja zvukovej informácie, ktoré by formovali priestorovú topologickú mapu tak, ako napríklad reprezentácia tela v somato-senzorickom kortexe. Kvôli bilaterálnej organizácii aferentných sluchových dráh, dostávajú zvukovú informáciu oba hemisféry, bez ohľadu na priestorový výskyt zvukového podnetu. Z uskutočnených experimentov, ani nie je jasné, či výskyt zvukovej stimulácie na pravej alebo ľavej strane, vyústi do silnejšej stimulácie pravej alebo ľavej strany. Na jednej strane fMRI štúdie napr. *Woldorff et al. (1999)* [27] uvádzajú symetrickú aktiváciu v ľavých a pravých superiorných temporálnych oblastiach pri prezentácii binaurálnych stimulov na pravej a ľavej strane, na druhej strane, existujú štúdie potvrdzujúce nesymetrickosť bilaterálnych aktivácií. Napr. *Pavani, Macaluso, Warren, Driver, Griffiths (2002)* [28] uvádzajú asymetrické aktivácie pravých a ľavých superiorných temporálnych oblastí, so silnejšou aktiváciou pre kontralaterálne než ipsilaterálne polohy zvukov. Aj keď zvukové podnety z rôznych priestorových oblastí sú spracovávané bilaterálne, môžu evokovať rozdielny patern aktivácie a intenzity aktivácie rozdielnych mozgových oblastí [26].

Práca *Zimmer, Leward et. al. (2006)* [26], sa pokúsila zodpovedať otázky existencie špeciálnych oblastí aktivovaných v závislosti od polohy zdroja zvuku, či sa na spracovávaní zvukovej informácie sprava alebo zľava podieľajú v oboch hemisférach rovnaké alebo rozdielne oblasti a či existujú oblasti majúce preferencie pre spracovávanie centrálnych a necentrálnych polôh zvukov. Stimuly boli tvorené sériou

piatich pulzných tónov frekvencie 1kHz, kde vnem strany bol vytvorený zmenou ILD pre pravé a ľavé ucho. Experimentom sa nepodarilo nájsť špecifické oblasti aktívne zvlášť pre ľavé, pravé a centrálné pozície zdrojov zvuku. Bola však pozorovaná signifikantne zvýšená aktivácia pravého inferiórneho parietálneho laloku pre centrálné pozície v kontraste s necentrickými polohami. Navyše, s porovnaním u viacerých subjektov, bola nájdená veľká prekrývajúca sa oblasť aktivácií v temporálnom, parietálnom a frontálnom laloku oboch hemisfér, spracovávajúca priestorové charakteristiky, čo podporuje teóriu distribuovanej bilaterálnej siete sprístupňujúcej internú reprezentáciu tela pre kódovanie pozície stimulu, vzhľadom na mediálnu rovinu tela [26].

**Kódovanie intenzity:**

*Jancke et. al. (1998)* [29] sa vo svojej práci zamerali na vplyv intenzity zvukových stimulov na aktiváciu mozgových štruktúr. V experimente boli subjektom binaurálne prezentované verbálne stimuly formou slabík aj neverbálne stimuly, tvorené tónmi rôznej frekvencie. Stimuly boli prezentované v troch úrovniach intenzity, 95, 85 a 75 dB (SPL). Všetky subjekty vykazovali bilaterálne zvýšenie intenzity fMRI signálu, dôsledkom zvýšenia intenzity zvukových stimulácií, v oblasti superior temporal gyrus, pokrývajúci primárnu a sekundárnu sluchovú kôru. Pri zvýšení intenzity stimulácie bolo pozorované výrazné zvýšenie rozsahu aktivácie oblasti superior temporal gyrus.

**Kódovanie Frekvencie:**

Tonotopický princíp bol veľmi dobre popísaný u viacerých druhov zvierat. Tonotopický systém u ľudí je málo známi a je predmetom kontroverzných názorov [25]. Neurozobrazovacie experimenty odhalili existenciu frekvenčne závislých aktivácií v sluchovom kortexe pozostávajúcu z viacerých tonotopicky organizovaných oblastí [30]. Mnoho experimentov zdokumentovalo diskkrétne úzke oblasti v primárnom sluchovom kortexe, v ktorých aktivácia menila svoju polohu zo zmenou frekvencie stimulu. Nieje však jasné ako sú tieto oblasti anatomicky a funkcionálne spájané a preto počet a organizácia tonotopických máp v ľudskom sluchovom kortexe je stále nejasná. *Tvalarg, Serano et al. (2002)* [30], sa použitím stimulov dynamicky meniacich svoju frekvenciu, snažili lokalizovať oblasti s premenlivou frekvenčnou senzitivitou a preskúmať patern dynamickej zmeny aktivácie mozgových štruktúr vplyvom frekvencie. Identifikovali

šesť oblastí v superiornom temporálnom laloku vykazujúcich zmenu frekvenčnej senzitivity.

**Vplyv monaurálnej a binaurálnej prezentácie:**

Práca *Jancke et. al. (2002)* [32] ukázala vplyv monaurálnej a binaurálnej prezentácie na aktiváciu mozgových štruktúr. Boli použité stimuly vo forme tónov rôznej frekvencie a slabík. Výsledkom experimentu bolo 1) pozorovanie silného kontralaterálneho efektu pri monaurálnej akustickej stimulácii v oblasti posteriorného superiorného temporálneho gyru, zahrňujúceho planum temporale a dorzálna strana superior temporal sulcus; 2) hemodynamická odozva na kontralaterálne prezentované stimuly (pri monaurálnych stimuloch) bola zväčša silnejšia než odozva na binaurálne prezentované tóny a slabiky; 3) nebola pozorovaná žiadna interakcia medzi typom stimulu a veľkosťou kontralaterálneho efektu; 4) nebola pozorovaná binaurálna sumácia.

## 6. Sluchový experiment

### 6.1 Charakteristika experimentu

#### Definícia použitých stimulov:

Pri experimente boli subjektom prezentované zvukové stimuly pomocou slúchadiel. Každý stimul mal charakter päťice zašumených po sebe nasledujúcich zvukových impulzov. V experimente bolo použitých osem typov zvukových stimulov. Každý stimul obsahoval tri charakteristické informácie: a) stimul bol prezentovaný binaurálne alebo monaurálne, t.j. zvuková informácia prichádzala len do jedného ucha, toho bližšie k zdroju zvuku, alebo do oboch uší b) zašumené zvukové impulzy stimulu sa postupne približovali alebo vzdďaľovali c) približovanie a vzdďaľovanie sa uskutočňovalo buď na pravej strane alebo na ľavej strane. Ak to zhrnieme, experiment bol *2x2x2 faktorový*. Prvý faktor bol efekt počúvania – *HEARING*, ktorý mal dve hodnoty *monaurálne* počúvanie a *binaurálne* počúvanie. Druhý faktor bol efekt smeru pohybu stimulu – *DIRECTION*, ktorý mal taktiež dve hodnoty a stimul sa mohol *približovať* alebo *vzdďaľovať*. Tretím faktorom bol efekt strany – *SIDE*, ktorý hovoril o tom, či sa daný stimul približuje alebo vzdďaľuje *sprava* alebo *zľava*.

Stimuly boli generované pomocou HRTF (*Head-Related Transfer Function*) prenosovej funkcie. Monaurálna reprezentácia stimulu bola vytvorená z jeho binaurálneho ekvivalentu vynechaním zvukovej informácie pravej alebo ľavej strany.

Stimuly boli subjektom prezentované v opakujúcich sa periódach. Jedna perióda bola tvorená sekvenciou štyridsiatich pseudonáhodne usporiadaných stimulov. Jeden mal trvanie 2,925 sekundy. Celá perióda potom trvala 117 sekúnd (vid'. Tabuľka 6.1). Stimuly boli subjektom púšťané z CD prehrávača, na ktorom boli periódami stimulov napálené vo forme audio stôp. Medzi jednotlivými periódami bola CD prehrávačom vložená pauza približne 2 sekundy. Môžeme povedať, že z hľadiska behu experimentu bola perióda stimulov 119 sekúnd.

ID stimulu	8	2	7	4	3	6	5	1	7	8
Čas (sekunda)	2,925	5,85	8,775	11,7	14,625	17,55	20,475	23,4	26,325	29,25

2	3	6	4	1	5	8	5	6	3
32,175	35,1	38,025	40,95	43,875	46,8	49,725	52,65	55,575	58,5

7	4	2	1	7	1	3	6	2	5
61,425	64,35	67,275	70,2	73,125	76,05	78,975	81,9	84,825	87,75

4	8	7	4	1	3	6	8	5	2
90,675	93,6	96,525	99,45	102,38	105,3	108,23	111,15	114,08	117

**LEGENDA:**

Stimul 1 - BI - prichádza z R	Stimul 5 - BI - odchádza do R
Stimul 2 - BI - prichádza z L	Stimul 6 - BI - odchádza do L
Stimul 3 - MO - odchádza do L	Stimul 7 - MO - prichádza z L
Stimul 4 - MO - odchádza do R	Stimul 8 - MO - prichádza z R

**Tabuľka 6.1 – Časová charakteristika stimulov experimentu. ID stimulu je jeho identifikačné číslo použité pri generovaní stimulov, čas udáva dobu v sekundách kedy bola ukončená prezentácia daného stimulu**

**Funkcionálna MRI:**

Počas doby počúvania stimulov bola zaznamenávaná aktivita mozgu subjektov pomocou fMRI. Subjekty boli požiadané sústrediť sa a správne identifikovať či sa aktuálne prezentovaný stimul približuje alebo vzdďaľuje. Odpoveďou bolo spojenie vopred dohodnutej dvojice prstov na ruke.

Dáta boli získané skenerom *GE Signa MR/i Signa Select* s magnetickým poľom o veľkosti 1,5T. Pred začatím experimentu bolo od každého subjektu získaný T1 anatomický snímok pozostávajúci z 19 2D snímokov s hrúbkou 7,5 mm (zobrazované pole 240x240 mm; snímok 256x256 pixelov). fMRI snímky boli získane 2D EPI sekvenciou (TR = 3 sekundy), kde v rámci jedného behu skenera (za dobu TR) boli získane 4 2D rezy hrúbky 7,5 mm (zobrazované pole 240x240 mm; snímok 128x128 pixelov). Získané boli teda tzv. *partial brain volumes*, ktoré zaznamenali BOLD odozvu vo vymedzených oblastiach mozgu. Každý subjekt sa podrobil štyrom opakovaniom experimentu, v ktorých sa získavali snímky rôznych mozgových oblastí, a to v axiálnej rovine, koronárnej rovine a v pravej a ľavej hemisfére mozgu v sagitálnej rovine. Každé opakovanie experimentu trvalo 375 sekúnd počas ktorých sa získalo 125 snímokov



reprezentujúcich objem mozgu a časovú postupnosť BOLD odozvy na dané stimuly (spolu  $125 \times 4 = 500$  2D snímkov).

## 6.2 Získané dáta

V experimente boli získané kompletne dáta od dvoch subjektov. Pre každý subjekt anatomický snímok v podobe 19-tich 2D snímkov a funkcionálne 2D dáta pre štyri mozgové oblasti. Výstupné dáta zo skenera boli vo formáte DICOM. DICOM je univerzálny štandard pre ukladanie medicínskych dát. Obsahuje hlavičku s množstvom údajov ako meno pacienta, dátum získania dát, špecifikácia prístroja na ktorom boli získané dáta, poradie snímku, použitý TR čas a iné. Za hlavičkou nasledujú samostatné dáta. DICOM neslúži len na uchovávanie MRI resp. fMRI dát, ale aj napr. snímkov ultrazvuku, PET, CT a iné.

DICOM dáta sa nepoužívajú priamo pre analýzu, pretože obsahujú množstvo nerelevantných dát, ktoré by sťažovali uchovávanie a spracovávanie už aj tak objemných dát. Z tohto dôvodu pred analýzou bola nevyhnutná konverzia dát na formát požadovaný zvoleným nástrojom pre analýzu dát.

## 6.3 Analýza dát

Na predspracovanie a analýzu dát sme použili softvérový balík SPM5 (viď. kapitola 4.2). Tento balík pracuje s dátami vo formáte ANALYZE alebo s novším NIFTI formátom. Je schopný pracovať s 3D aj 2D snímkami. Pre 2D snímky by bolo potrebné opakovať rovnakú analýzu pre všetky štyri rezy, preto je vhodnejšie používať 3D reprezentáciu dát. SPM obsahuje funkciu, ktorá konverguje DICOM dáta do formátu ANALYZE. Funkcia však nie je univerzálna pre všetky DICOM formáty, pretože výrobcovia skenerov nedodržiavajú striktne štandard hlavičky a pridávajú si svoje špecifické položky do DICOM súborov. Pre konverziu našich dát bolo potrebné funkciu vhodne upraviť pre naše potreby. Táto funkcia zároveň zoskupuje súvisiace 2D snímky tak, aby sformovali korektný 3D snímok.

Z každej série funkcionálnych, dát bolo skartovaných prvých päť snímkov (15 sekúnd) kvôli ustáleniu sa výstupu skenera.

Pred samotnou analýzou je dáta potrebné predspracovať. Vykonané predspracovanie zahŕňalo korekciu pohybov hlavy, slice-timing, priestorovú filtráciu a koregistráciu, v danom poradí (viď. kapitola 2.1). Bližšie o použitom predspracovaní viď. Príloha B.1.

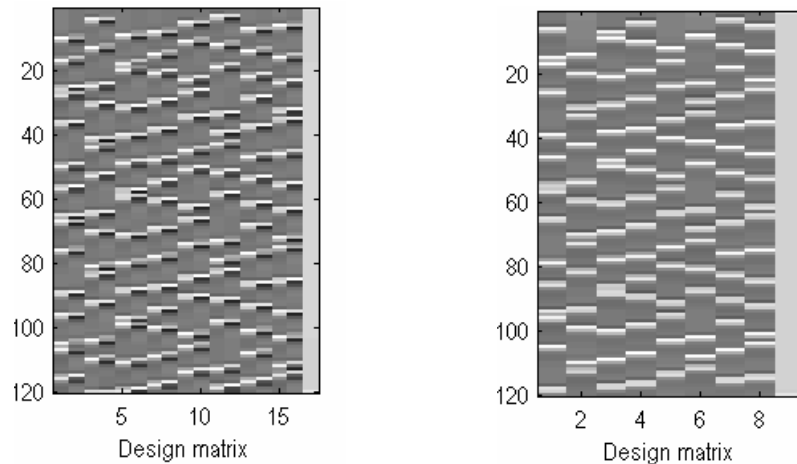
Po predspracovaní sú dáta pripravené na analýzu. Je potrebné definovať GLM model, ktorý bude odrážať charakter experimentu (kapitola 2.3.1 a 2.4.2). Definovaný model je v SPM reprezentovaný design maticou, ktorá zobrazuje počet regresorov a vizualizuje ich časový rád (Obr. 6.1). Po definovaní modelu nasleduje jeho estimácia. Estimáciou modelu sa získajú parametre vážiace príspevok každého regresora na vysvetlení variancie dát (kapitola 2.3.2 a 2.4.5). Tieto estimácie využijeme pri vyhodnocovaní výsledkov modelu (kapitola 2.4.6 a 2.4.7). Bližšie o definovaní modelu a jeho estimácii viď. Príloha B.2.

Pred samotným vyhodnocovaním experimentu bolo potrebné vyriešiť problém zarovnania fMRI dát a stimulov (viď. Nasledujúca kapitola).

## 6.4 Problém zarovnania fMRI dát a stimulov

Problém zarovnania dát a stimulov vyplynul s priebehu experimentu. Nebolo možné dosiahnuť presnú synchronizáciu medzi spustením MRI skenera a spustením prezentácie stimulov. Preto prvému získanému snímku nezodpovedá začatie prezentácie prvého stimuly. Toto je porušenie zásadného predpokladu SPM pre modelovanie signálu GLM modelom. Dáta bolo preto potrebné zosúladiť so stimulmi.

Asynchronita bola očakávaná v rozsahu do  $\pm 25$  sekúnd. Prístup použitý na riešenie tohto problému bol nasledovný. Postupne sme menili *onset* časy stimulov experimentu v rozsahu od -25 po +25 sekúnd. Posúvanie stimulov bolo cyklické, t.j. v závislosti od smeru posunu sa stimuly pridávali na koniec a začiatok tak, aby sa nevytvárali „prázdne miesta“. Pre každú hodnotu posunutia boli tieto nové *onset* časy stimulov vložené do dizajnu GLM modelu do zložky *Conditions* (viď. Príloha B.2). Pre takýto model boli estimované jeho parametre a analyzovali sa signifikancie nájdených aktivácií. Z celého radu časových posunov sme za najkorektnejšie zarovnanie dát a stimulov považovali ten časový posun, v ktorom boli aktivácie najsignifikantnejšie.



**Obr. 6.1 – Design matica experimentu:** Design matica, ktorej stĺpce reprezentujú regresory a riadky čas s krokom TR, resp. poradie fMRI snímku. Príklad dvoch matíc: a) vľavo – matica experimentu pri použití HRF a časovej derivácie, dvojica stĺpcov popisuje jeden stimul (regresor pre kanonickú časť HRF a regresor pre časovú deriváciu), b) vpravo – matica experimentu pri použití HRF bázevej funkcie bez derivácií. Usporiadanie stimulov z ľava do prava (podľa ID v charakteristike experimentu – kapitola 6.1): stimul 1, 2, 5, 6, 8, 7, 4, 3. Toto usporiadanie je nutné kvôli automatickému generovaniu faktorov.

Proces zarovnania dát mal dva fázy:

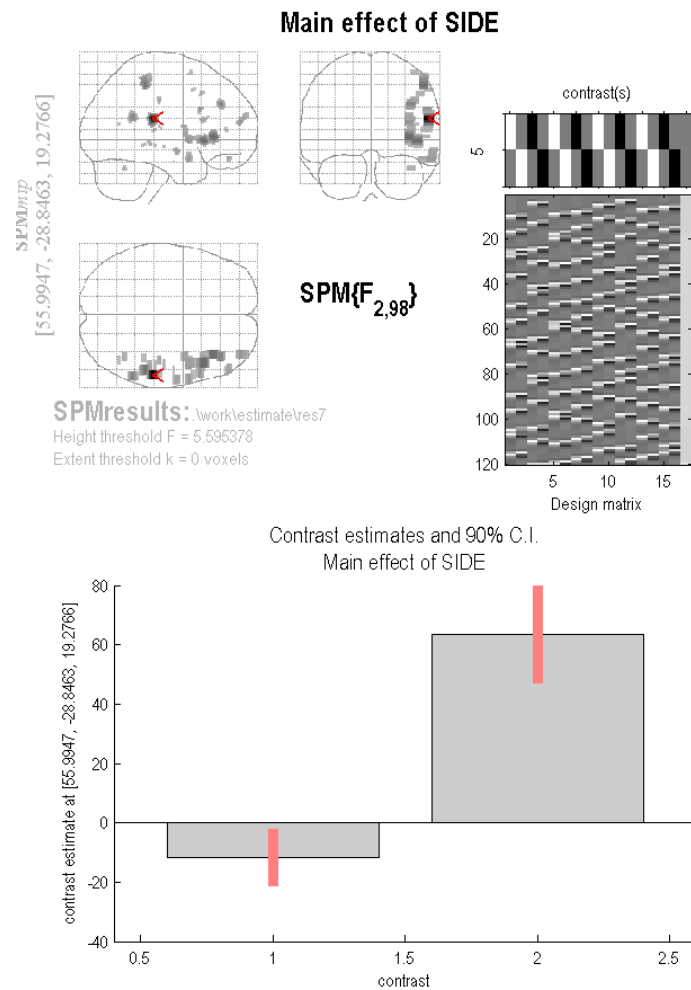
- 1) V prvom kroku sme sa rozhodli modelovať BOLD signál dvoma bazovými funkciami, a to *HRF* a jej časovou deriváciou. Keďže časová derivácia by mala korigovať časové posuny v rozsahu okolo 1 sekundy (viď. kapitola 3.4.3), použili sme krok 2 sekundy a rozsah od -15 po 15 sekúnd. Pri pohľade na estimované parametre sme však zistili, že pri niektorých oblastiach ukazujúcich sa ako významné boli estimácie parametrov časovej derivácie *HRF* oveľa väčšie než parametre kanonickej *HRF* bázevej funkcie. Túto skutočnosť ilustruje Obr. 6.2. Keďže príspevok regresora *HRF* bázevej funkcie bol malý, nepovažovali sme takéto aktivácie za relevantné. Možné vysvetlenie je: Ak je časovanie experimentu správne, časové derivácie môžu posúvať maximá *HRF*

regresorov správne, avšak ak sa toto posunutie snažíme nájsť, časové derivácie sa potom snažia nájsť v okolí signálu, aj keď v tomto časovom posune nemusí byť prítomný a takto modelovať reziduálne charakteristiky chyby signálu narúšaním SOA (*Stimulus Onset Asynchrony*) onset časov stimulov experimentu.

- 2) Kvôli neúspech prvého prístupu, sme sa rozhodli použiť len jednu HRF bazovú funkciu, ktorá popisuje očakávaný tvar odozvy a všetky časové zarovnania modelovať explicitným posúvaním stimulov experimentu. Modelovaný rozsah posunutia bol zväčšený od -25 po 25 sekúnd s krokom 0,5 sekundy.

Tento postup sa vykonal zvlášť pre každý zo štyroch rezov. Pre každý rez sme získali 101 estimácií modelu, každý s iným posunom stimulov. Pre tieto modely bolo potrebné vyhodnotiť signifikantnosť aktivácií a nájsť najpravdepodobnejší čas zarovnania dát a stimulov.

Navrhnutý osem regresorový dizajn testuje vážené odozvy na stimulácie a dovoľuje postihovať aj prípadné modulácie efektov. Pri takomto dizajne, by mohla signifikancia testov hlavných efektov faktorov, v porovnaní s moduláciami, byť umelo potlačená. Bol preto zostrojený dizajn šiestich regresorov, jeden pre úroveň každého faktora. Napr. regresor, pre binaurálne prezentácie faktora HEARING, obsahoval onset časy všetkých binaurálne prezentovaných stimulov. Hlavné efekty takéhoto dizajnu potom testujú priemernú hodnotu v rozdiel aktivácií úrovní faktorov. Aj na takýto dizajn bola aplikovaná procedúra zarovnania dát a stimulov. Neboli nájdené žiadne signifikantné hlavné efekty faktorov, okrem subjektu 2 v koronárnom reze (viď. kapitola 6.6), kde bol nájdený hlavný efekt faktora HEARING. Efekt bol však signifikantný pri oboch typoch dizajnu, pričom viac pri osem regresorovom.

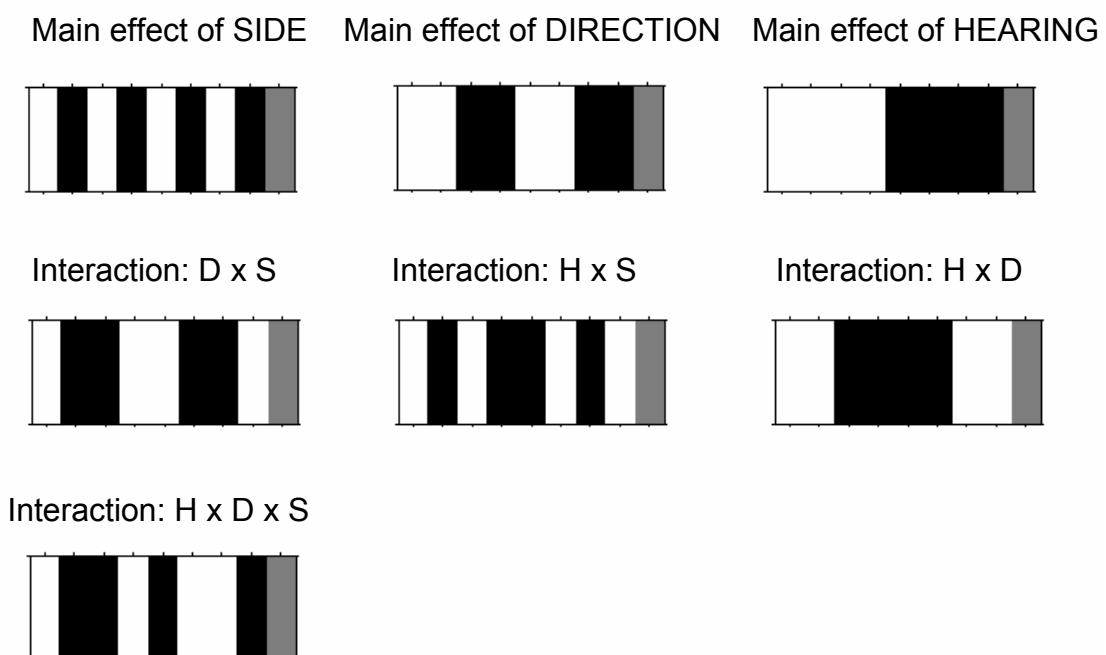


**Obr. 6.2 – Signifikantnosť estimácií parametrov modelu: Model obsahuje bázové funkcie HRF a časovú deriváciu. SPM{F} štatistická mapa prahovaná nekorigovanou p-hodnotou = 0,005 zobrazuje signifikantné aktívacie pre F-kontrast, ktorý testuje hlavný efekt strany (SIDE). Prvý riadok F-kontrastu testuje efekt medzi HRF regresormi a druhý medzi regresormi časových derivácií. Najsignifikantnejšia oblasť je označená červenou šípkou. V dolnej časti obrázku je zobrazena signifikancia estimácií parametrov pre daný najaktívnejší voxel. Prvý stĺpec prislúcha prvému riadku F-kontrastu, druhý prislúcha druhému riadku F-kontrastu. Je zrejmé, že estimácie parametrov kanonických HRF regresorov sú zanedbateľné v porovnaní s estimáciami regresorov časových derivácií.**

## 6.5 Inferencia a vyhodnotenie modelu

Každý zo 101 modelov pre iný posun stimulov, je potrebné vyhodnotiť z hľadiska signifikancie nájdených aktivácií. Vyhodnocovaním sa spúšťa štatistická inferencia modelu, testujú sa experimentálne hypotézy pomocou kontrastných vektorov a snažíme sa lokalizovať oblasti, ktoré sú prejavom dotazovanej hypotézy (kapitola 2.4.6 a 2.4.7). Informácie o štatistickej inferencii v prostredí SPM5 viď. Príloha B.3.

Estimované modely boli podrobené analýze. Vyhodnocovala sa signifikantnosť aktivácií pomocou F-kontrastov, reprezentujúcich hypotézy hlavných efektov *SIDE*, *HEARING* a *DIRECTION*, dvojcestných interakcií medzi jednotlivými faktormi a trojcestnej interakcie faktorov. Reprezentácia použitých F-kontrastov je na Obr. 6.3. Po identifikácii signifikantnej odpovede na F-kontrast sa testoval efekt T-kontrastom pre zistenie, či ide o pozitívnu alebo negatívnu aktiváciu. Takáto analýza sa vykonala pre dáta všetkých rezov od dvoch subjektov. Výsledky sumarizuje nasledujúca kapitola.



**Obr. 6.3 – F-kontrasty použité pri analýze: stĺpce reprezentujú regresory (9 stĺpcov = 8 regresorov + 1 implicitný pre offset), farby stĺpcov reprezentujú váhy regresorov (biela = 1, čierna = -1, šedá = 0)**

## 6.6 Výsledky experimentu

Zarovnaním dát a stimulov boli nájdené signifikantné aktivácie pre druhý subjekt pre každý rez (vid'. Tabuľka 6.2 a 6.3). V experimentálnych dátach prvého subjektu bola nájdená signifikantná aktivácia len v koronárnom reze. Pre axiálny a pravý sagitálny rez neboli nájdené žiadne signifikantne aktivácie. Dáta ľavého sagitálneho rezu boli počas predspracovania a analýzy identifikované ako chybné, na základe estimácie parametrov posunutia pri zarovnaní fMRI snímok, ktoré bolo rádovo v jednotkách milimetrov a taktiež nekonzistentné číslovanie v DICOM hlavičke 2D fMRI snímok, zistené pri konverzii dát. Pri niektorých posunutíach SPM5 zamietlo pokračovať v analýze na základe absencie signifikantných globálnych zmien signálu v jednotlivých snímkoch. Pravepodobne pri experimente došlo k prerušeniu procesu získavania fMRI dát, preto dáta boli vylúčené z ďalšej analýzy.

Subjekt 2						
Rez	Aktivovaná oblasť	Z-skóre	p-hodnota (FWE kor.)	Rozsah aktivácie (poč. voxelov)	Čas posunutí a stimulov (sek.)	Signifikantný kontrast
Axiálny	žiadne signifikantné aktivácie					
Sagitálny vpravo	žiadne signifikantné aktivácie					
Koronárny	Ľavý precentrálny gyrus	5,19	< 0,001	4	-17,5	Interakcia: HEARING x SIDE

**Tabuľka 6.2 – Signifikantné aktivácie získané experimentom (subjekt 1):** Tabuľka sumarizuje získané signifikantné aktivácie pre subjekt 1. Hodnoty uvedené v tabuľke boli získané T-kontrastami a prahovným štatistických máp FWE korigovanou p-hodnotou 0,05.

Subjekt 2						
Rez	Aktivovaná oblasť	Z-skóre	p-hodnota (FWE kor.)	Rozsah aktivácie (poč. voxelov)	Čas posunutí a stimulov (sek.)	Signifikantný kontrast
Axiálny	pravá oblasť planum temporale	5,39	< 0,001	7	-11	Interakcia: HEARING x DIRECTION x SIDE
	ľavá oblasť superior temporal sulcus	5,21	< 0,002	10	-11	
Sagitálny vpravo	inferiórny temporálny gyrus v ľavej ventrálnej okcipitotemporálnej oblasti	5,00	< 0,004	11	-15,5	Hlavný efekt SIDE
Sagitálny vľavo	posteriórny parietálny kortex	5,30	< 0,001	13	12	Interakcia: DIRECTION x SIDE
Koronárny	stredný mozog	4,95	< 0,006	29	20,5	Hlavný efekt HEARING

**Tabuľka 6.3 – Signifikantné aktivácie získané experimentom (subjekt 2): Tabuľka sumarizuje získané signifikantné aktivácie pre subjekt 2. Hodnoty uvedené v tabuľke boli získané T-kontrastami a prahovým štatistických máp FWE korigovanou p-hodnotou 0,05.**

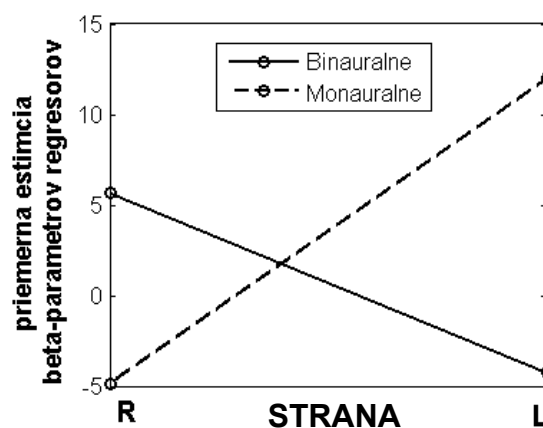
V nasledujúcom budú uvedené akým spôsobom odpovedali signifikantné oblasti na stimuláciu počas experimentu. V Prílohe B.4 sú uvedené, pre každú nájdenú signifikantnú oblasť v Tabuľke 6.2 a 6.3, priebehy signálu definovaného estimovaným modelom v porovnaní s korigovaným fMRI signálom, prahované štatistické parametrické mapy s príslušnými štatistickými hodnotami a poloha aktivácie v anatomickom snímku.



## SUBJEKT 1

### Koronárny rez:

Pre prvý subjekt sme našli signifikantne aktívnu len jednu oblasť, **ľavý precentrálny gyrus**, z dát získaných v koronárnom reze. Táto signifikantná oblasť bola získaná testovaním modelu F-kontrastom interakcie faktorov HEARING a SIDE. Následným testovaním pomocou T-kontrastu bol zistený pozitívny efekt interakcie voči použitému F-kontrastu. Z toho vyplýva, že oblasť bola pozitívne aktivovaná pri stimuloch prezentovaných na ľavej strane v prípade binaurálnej prezentácie a pozitívne aktivovaná pri stimuloch na ľavej strane ak boli prezentované monaurálne. Ináč bola aktivita oblasti inhibovaná. Oblasť nereagovala zemnou aktivitu na zmenu hodnoty faktora smeru pohybu stimulu DIRECTION. Tento záver demonštruje Obr. 6.4. Priebiehy boli získané porovnaním veľkosti estimácií  $\beta$ -parametrov jednotlivých regresorov modelu. Pre interakciu faktorov HEARING a SIDE je tretí faktor voľný, preto  $\beta$ -parametre súvisiacich regresorov môžeme nahradiť jediným parametrom, ktorý je ich priemerom a bude reprezentovať aktivitu oblasti pre danú kombináciu faktorov (napr.: odozva na binaurálny stimul prezentovaný vľavo je priemerom  $\beta$ -parametrov regresorov reprezentujúcich binaurálny prichádzajúci aj odchádzajúci stimul prezentovaný na ľavej strane).



Obr. 6.3 – Aktivita signifikantnej oblasti (subjekt 1, koronárny rez): Zobrazuje interakciu dvoch faktorov, HEARING a SIDE.

Precentrálny gyrus je známy reprezentáciou motorických povelov. Jeho aktivácia môže byť spôsobená motorickou reakciou pacientov na počuté vnemy. Fakt, že subjekty odpovedali na vnemy len jednou rukou a aktivácia oblasti je len jednostranná tento záver podporuje.

## SUBJEKT 2

### Axiálny rez:

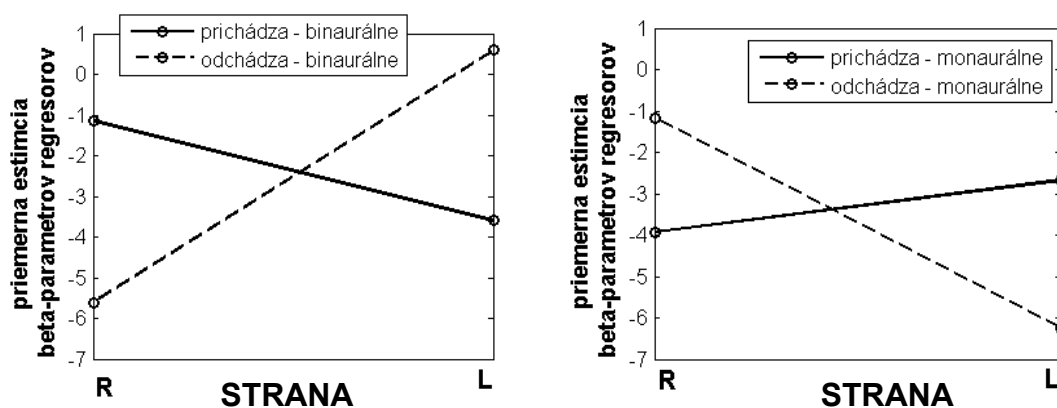
Pre axiálny rez druhého subjektu sa našli dve signifikantné aktivované oblasti. Oblasti boli získané testovaním modelu F-kontrastom trojcestnej interakcie faktorov HEARING, DIRECTION a SIDE. Test T-kontrastom ukázal pozitívny efekt interakcie voči použitému F-kontrastu.

**Ľavá oblasť planum temporale:** Estimácie  $\beta$ -parametrov danej oblasti sumarizujú Obr. 6.5. a 6.6. Pri Obr. 6.6 boli, pre lepšiu interpretáciu výsledkov, prichádzajúce a odchádzajúce reprezentácie stimulov, ktoré sú závislé od strany prezentácie, transformované na faktor smeru pohybu stimulu s hodnotami R  $\rightarrow$  L (sprava doľava) a L  $\rightarrow$  R (zľava doprava).

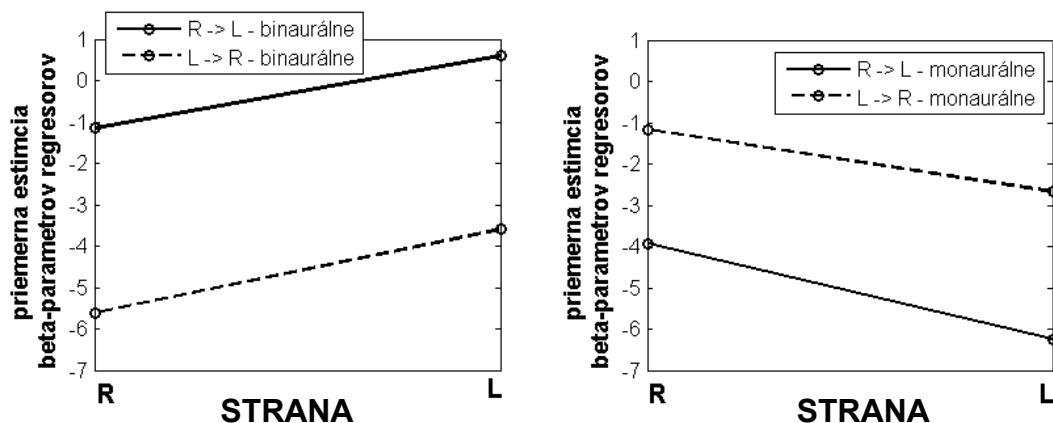
Keďže testy dvojcestných interakcií pre oblasť neboli signifikantné, existuje len signifikantná komplexná interakcia medzi všetkými tromi faktormi. Oblasť bola pozitívnejšie aktívna pri stimuloch prichádzajúcich sprava a odchádzajúcich zľava než pri prichádzajúcich zľava a odchádzajúcich sprava pre binaurálne prezentácie. Pre monaurálne prezentácie je situácia opačná, oblasť bola pozitívnejšie aktívna pre stimuly prichádzajúce zľava a odchádzajúce sprava než pre prichádzajúce sprava a odchádzajúca zľava.

Pri analýze estimácií  $\beta$ -parametrov vyplynulo, že v oblasti je kódovaná interakcia medzi faktormi DIRECTION a SIDE, ktorá je ovplyvňovaná faktorom HEARING. Aktivácia oblasti je pozitívnejšia pre prichádzajúce stimuly prezentované na pravej strane než na ľavej pri binaurálnej prezentácii a naopak pri monaurálnej prezentácii. Pre odchádzajúce stimuly je oblasť pozitívnejšie aktívna ak sú stimuly prezentované na ľavej strane než na pravej pri binaurálnej prezentácii a naopak pri monaurálnej prezentácii (Obr. 6.5).

Situáciu po transformácii faktora DIRECTION na faktor smeru pohybu stimulu zobrazuje Obr.6.6. Oblasť bola pozitívnejšie aktívna pri stimuloch meniacich vzdialenosť R  $\rightarrow$  L a L  $\rightarrow$  R na ľavej strane než na strane pravej pri binaurálnej prezentácii. Celkovo bola pri binaurálnej prezentácii aktivita oblasti pozitívnejšia pri stimuloch meniacich vzdialenosť z R  $\rightarrow$  L než L  $\rightarrow$  R. Zmenou typu prezentácie na monaurálnu, oblasť pozitívnejšie reagovala na stimuly meniace sa z R  $\rightarrow$  L a L  $\rightarrow$  R na pravej strane než na ľavej, pričom celkovo bola jej aktivita pozitívnejšia pre stimuly meniace sa z L  $\rightarrow$  R než R  $\rightarrow$  L (Obr. 6.6).

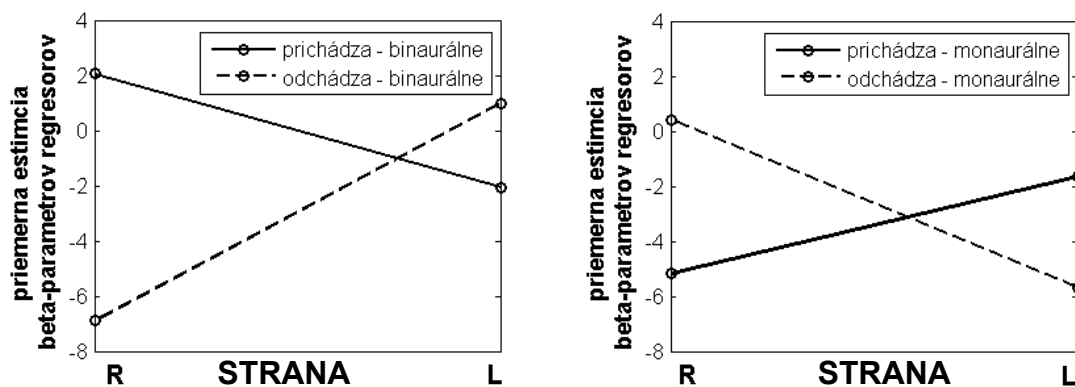


Obr. 6.5 – Aktivita signifikantnej oblasti 1 (subjekt 2, axiálny rez): a) vľavo – interakcia faktorov DIRECTION a SIDE pri binaurálnej prezentácii, b) vpravo – interakcia faktorov DIRECTION a SIDE pri monaurálnej prezentácii

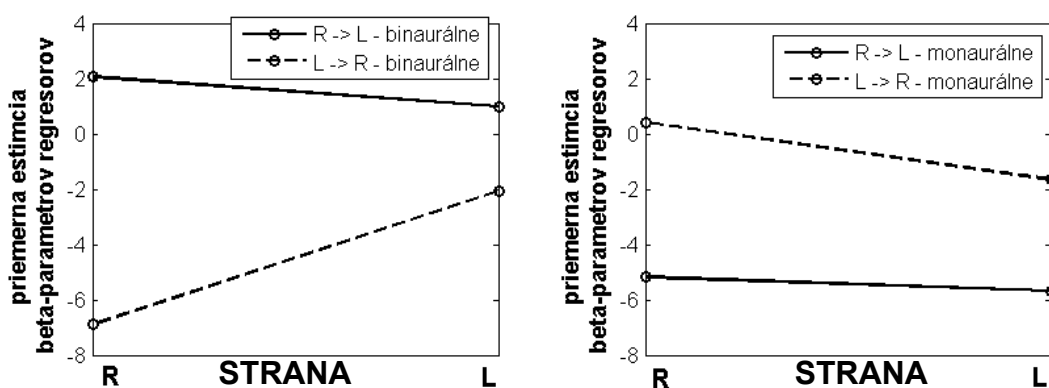


Obr. 6.6 – Aktivita signifikantnej oblasti 1 (subjekt 2, axiálny rez): a) vľavo – interakcia faktorov SIDE a transformácie faktora DIRECTION na smer zmeny vzdialenosti pri binaurálnej prezentácii, b) vpravo – interakcia faktorov SIDE a transformácie faktora DIRECTION na smer zmeny vzdialenosti pri monaurálnej prezentácii

**Pravá oblasť superior temporal slucus:** Táto oblasť bola významná, tak ako predchádzajúca, pri pozitívnej trojcestnej interakcii faktorov. Patern aktivácií oboch oblastí je veľmi podobný. Rozdiel je v sile aktivácií a pri interakcii binaurálne prezentovaných smerov pohybu R → L a L → R s faktorom strany. Táto oblasť je pri binaurálnej prezentácii pozitívnejšie aktívna pri prezentácii pohybov stimulov v smere R → L na pravej strane a L → R na strane ľavej a negatívnejšie pri pohybe stimulov R → L na ľavej strane a L → R na strane pravej. V prípade monaurálnej prezentácie je patern aktivácie oblasti zhodný s pravou oblasťou planum temporale.



Obr. 6.7 – Aktivita významnej oblasti 2 (subjekt 2, axiálny rez): a) vľavo – interakcia faktorov DIRECTION a SIDE pri binaurálnej prezentácii, b) vpravo – interakcia faktorov DIRECTION a SIDE pri monaurálnej prezentácii



Obr. 6.8 – Aktivita významnej oblasti 2 (subjekt 2, axiálny rez): a) vľavo – interakcia faktorov SIDE a transformácie faktora DIRECTION na smer zmeny

**vzdialenosti pri binaurálnej prezentácii, b) vpravo – interakcia faktorov SIDE  
a transformácie faktora DIRECTION na smer zmeny vzdialenosti pri  
monaurálnej prezentácii**

**Pravý Sagitálny rez:**

V pravom sagitálnom reze bol nájdený signifikante aktívny **inferiórny temporálny gyrus v pravej ventrálnej okcipitotemporálnej oblasti**. Oblasť bola signifikantná pre F-kontrastom testujúci hlavný efekt faktora SIDE. T-kontrastom bola zistená pozitívna aktivácia oblasti pre stimuly na pravej strane a negatívna pre stimuly na ľavaj strane. Priemerná hodnota estimácií  $\beta$ -parametrov je uvedená v Tabuľke 6.4.

R	3,87
L	-4,37

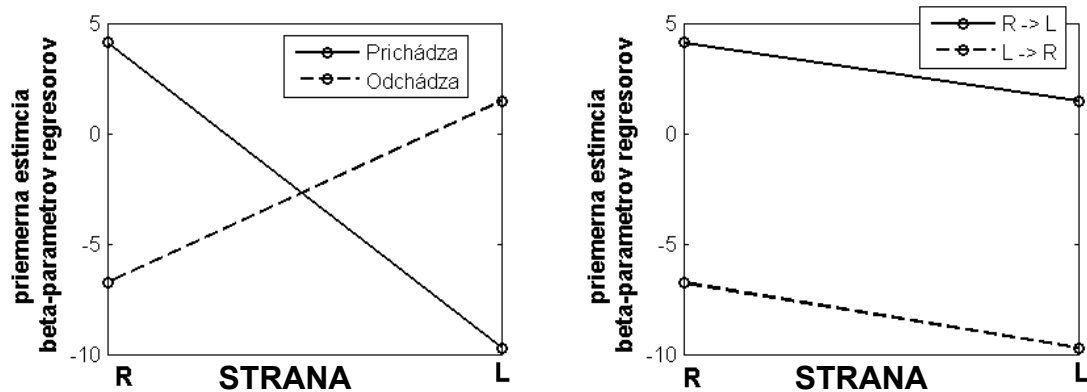
**Tabuľka 6.4 – Aktivita signifikantnej oblasti (subjekt 2, pravý sagitálny rez):  
aktivita je reprezentovaná priemerom estimácií súvisiacich regresorov**

**Ľavý Sagitálny rez:**

V ľavom sagitálnom reze bola identifikovaná signifikantná **oblasť posteriórneho parietálneho kortexu**. Bolo zistené, že oblasť kóduje interakciu faktorov DIRECTION a SIDE. Test T-kontrastom ukázal pozitívnu interakciu voči použitému F-kontrastu. Obr. 6.9 graficky sumarizuje priemer estimácií regresorov modelu. Spriemernené boli  $\beta$ -parametre cez faktor HEARING, ktorý signifikantne neovplyvňoval odozvu oblasti na stimuláciu. Výsledky sú uvedené pre faktor ponechaný DIRECTION aj pre jeho transformáciu na smer pohybu R -> L a L -> R.

Oblasť sa prejavovala pozitívnou aktiváciou pri stimuloch prichádzajúcich sprava a odchádzajúcich zľava. Naopak, oblasť vykazovala potlačenú aktiváciu pre stimuly odchádzajúce sprava a prichádzajúce zľava (Obr. 6.9a). Celkovo oblasť bola aktívnejšia pri stimuloch na pravej strane než na ľavej, pričom zmena vzdialenosti a vplyv pohybu stimulov spôsobil, že pri stimuloch meniacich vzdialenosť sprava

doprava (R -> L) bola oblasť značne aktívnejšia než pri zmene vzdialenosti zľava doprava (L -> R), bez ohľadu na stranu prezentácie (Obr. 6.9b).



**Obr. 6.9 – Aktivita signifikantnej oblasti (subjekt 2, ľavý sagitálny rez): a) vľavo – interakcia faktorov DIRECTION a SIDE, b) vpravo – interakcia medzi faktorom SIDE a transformáciou faktora DIRECTION na smer zmeny vzdialenosti.**

### Koronárny rez:

V koronárnom reze bola identifikovaná signifikantná aktivácia v strednom mozgu. Oblasť bola signifikantná pri teste F-kontrastom hlavného efektu faktora HEARING. Pomocou T-kontrastu bola oblasť identifikovaná ako aktívna pri stimuloch prezentovaných monaurálne. Oblasť potlačila svoju aktiváciu pri binaurálne prezentovaných stimuloch. Priemer estimácií  $\beta$ -prametrov regresorov modelu sumarizuje Tabuľka 6.9.

Binaurálne	-3,01
Monaurálne	7,86

**Tabuľka 6.5 – Aktivita signifikantnej oblasti (subjekt 2, koronárny rez): aktivita je reprezentovaná priemerom estimácií súvisiacich regresorov**

## 6.7 Zhodnotenie

Pomocou metódy SPM a softvérového balíka SPM5 boli analyzované fMRI dáta sluchového experimentu pre dva subjekty.

U druhého subjektu boli nájdené signifikantné aktivácie pre každý analyzovaný rez. V axiálnom reze boli nájdené dve signifikantné oblasti, jedna v pravej a jedna v ľavej hemisfére. Obe oblasti boli signifikantné pri trojcestnej interakcii faktorov HEARING x DIRECTION x SIDE. Oblasť v ľavej hemisfére, planum temporale, reagovala na priestorové charakteristiky stimulov, avšak veľmi komplikovaným spôsobom. Pri binaurálnej prezentácii bola značne aktívnejšia pre stimuly meniace vzdialenosť na ľavej strane než na pravej, pričom vykazovala preferencie pre stimuly pohybujúce sa sprava doľava. Zmenou typu prezentácie na monaurálnu sa preferencie oblasti extrémne zmenili. Oblasť bola aktívnejšia pre stimuly na pravej strane a preferencia pohybu sa zmenila na pohyb zľava doprava. Oblasť kóduje priestorové charakteristiky smeru pohybu a strany silne závislé od typu prezentácie. V práci [33], kde skúmali aktiváciu kortexu na približujúce sa zvukové prezentácie, pozorovali aktiváciu tejto oblasti, pri kontraste meniacich sa zvukov oproti stacionárnym, avšak len v pravej hemisfére. Naproti tomu v [28], pozorovali bilaterálnu aktiváciu tejto oblasti. V oboch prácach boli použité rozdielne stimuly, zamerané na percepciu pohybu zvuku. Oblasť v pravej hemisfére, superior temporal sulcus, vykazovala podobný patern aktivácie, ako oblasť v ľavej hemisfére, pre stimuly pohybujúce sa zľava doprava. Preferencia strany však nebola taká výrazná. Pre stimuly pohybujúce sa sprava doľava bola oblasť aktívnejšia pre ľavú stranu prezentácie než pravú, bez ohľadu na typ prezentácie. Typ prezentácie vnášal rovnakú preferenciu pohybu stimulu ako pri oblasti v ľavej hemisfére. Túto oblasť uvádza signifikantnú aj [33], kde odpovedala na kontrast meniacich sa zvukov oproti stacionárnym, čiže pravdepodobne kodovala, konzistentne s našim pozorovaním priestorové charakteristiky stimulu. V [33] boli použité len binaurálne prezentácie stimulov.

V pri sagitálnom reze pravej hemisféry, bol nájdený signifikantne aktívny inferiórny temporálny gyrus v ľavej ventrálnej okcipitotemporálnej oblasti. Oblasť bola signifikantná pri teste hlavného efektu faktora SIDE a vykazovala preferenciu pre stimuly prezentované na pravej strane než na ľavej. V práci [33], kde skúmali aktiváciu kortexu na približujúce sa zvukové prezentácie, pozorovali signifikantnú bilaterálnu

aktiváciu oblasti middle temporal gyri. Táto oblasť bola významná pri teste „vzrastajúca vs. klesajúca“ intenzita, čo vyvoláva percepciu vzdialujúceho respektíve približujúceho sa zvuku. Aktivácia je blízko nami nájdenej oblasti, avšak reakcia oblasti na stimuláciu je rozdielna. Práca [26], kde subjektom boli prezentované binaurálne stimuly formou pulzov tónov frekvencie 1kHz s vnemom strany tvoreným zmenou ILD charakteristiky, uviedla taktiež významnú aktiváciu oblasti middle temporal gyrus. Oblasť bola viac aktívna pre zvuky na ľavej než na pravej strane. Nami nájdená významná oblasť, bola aktívna pre zvuky na pravej strane. V našom experimente však nie je možné vylúčiť zámenu pravej a ľavej strany slúchadiel, z ktorých boli stimuly prezentované subjektom počas experimentu. Tento fakt môže vysvetliť skutočnosť, prečo nami nájdená oblasť bola významná pre zvuky napravo a oblasť v [26] pre zvuky naľavo. Významnosť pre preferenciu opačnej strany prezentácie zvukov (nami vľavo vs. vpravo a [26] vpravo vs. vľavo) nebola pozorovaná ani nami ani v [26].

V ľavom sagitálnom reze bola nájdená významná oblasť posteriórnej parietálnej kôry pri interakcii faktorov DIRECTION a SIDE. Interakcia týchto faktorov naznačuje kódovanie priestorových charakteristík stimulov. Konkrétne bola oblasť aktívnejšia pre zvuky na pravej strane a preferovala pohyb sprava doľava. Vplyv typu prezentácie sa neprejavil. Parietal kortex je známy reprezentáciou priestoru. Aktivácia tejto oblasti je známa z viacerých experimentov zaoberajúcich sa statickými (napr. [26]) aj dynamickými zvukovými stimuláciami, hlavne pohybom zvuku (napr. [28] [33] [34] [35]). Aktivácia parietálneho kortexu v pravej hemisfére nebola pozorovaná, pravdepodobne preto, že pravý sagitálny rez bol vedený laterálnejšie než ľavý.

V koronárnom reze bola významná oblasť stredného mozgu, pravdepodobne colliculus inferior a superior. Táto oblasť kodovala typ prezentácie a aktívne odpovedala na monaurálne prezentované stimuly. Pri binaurálnych stimuloch bola jej aktivita potlačená. Táto oblasť bola nájdená ako významná aj v [33], „looming“ experimente, pri kontraste „vzrastajúca vs. klesajúca“ intenzita prezentácie.

U prvého subjektu sme našli jedinou významnú oblasť v koronárnom reze. Táto oblasť, ľavý precentrálny gyrus, je známa reprezentáciou motorických povelov. Jeho aktivácia môže byť spôsobená motorickou reakciou pacientov na počuté vnemy. Nevieme povedať, či je možné aby bola motorická odozva pozorovaná pri danom kontraste. Počas experimentu nebola monitorovaná správnosť odpovedí pacientov, preto



nemôžeme vylúčiť ani potvrdiť hypotézu aktivácie dôsledkom motorických reakcií subjektov na prezentované stimulácie.

V experimente nebolo možné porovnať nájdené aktivácie medzi subjektami. Hlavnou príčinou bolo rozdielne umiestnenie jednotlivých rezov. U prvého subjektu boli výsledky neúspešnejšie než u subjektu druhého. Je to spôsobené hlavne iným umiestnením rezov. Axiálny rez prvého subjektu bol vedený príliš superiórne oproti druhému subjektu. Koronárny rez subjektu 1 bol vedený príliš anteriórne pre zasiahnutie centier reprezentujúcich priestor. Dáta ľavého sagitálneho rezu boli identifikované ako chybné.

## 7. Záver

Cieľom práce bolo oboznámiť sa s princípmi analýzy fMRI dát a aplikovať tieto poznatky pri analyzovaní fMRI dát sluchového experimentu uskutočneného v Laboratóriu vnímania a kognície.

O princípoch analýzy fMRI dát metódou štatistických parametrických máp (SPM – Statistical Parametric Mapping), základnou metódou analýzy fMRI dát, pojednávala kapitola 3. Boli v nej nastolené otázky komplexity fMRI dát, zložitosti, dôležitosť predspracovania dát a vplyv tohto predspracovania na výsledky analýzy. Podrobne boli uvedené základné kroky predspracovania, vysvetlené dôvody nutnosti ich aplikácie a princípy ich aplikácie. Samotná analýza môže byť realizovaná pomocou rôznych metód. Zdokumentovali sme princípy analýzy a modelovania fMRI dát pomocou SPM metódy, ktorá je považovaná za štandard v analýze fMRI dát. SPM využíva princípy modelovania fMRI signálu pomocou GLM (General Linear Model – Všeobecný Lineárny Model) modelu. Estimáciou modelu, definovaním hypotéz vo forme kontrastných vektorov a matíc a štatistickou inferenciou sú vygenerované mapy štatistických hodnôt. Tieto mapy je potrebné analyzovať a nájsť signifikantné aktívacie, s ohľadom na tzv. *multiple comparison problem*, ktorý je možné riešiť pomocou teórie náhodných polí. Pochopenie celého reťazca spojeného s analýzou fMRI dát bolo nevyhnutné na pochopenie nastoleného problému analyzovania dát sluchového experimentu a práce s SPM softvérom.

V kapitole 4 boli analyzované základné charakteristiky sluchových podnetov, ktoré ľudský mozog používa pre vnímanie vzdialenosti. Pochopenie týchto charakteristík a ich príspevkov k vnímaniu vzdialenosti pomohlo chápaniu stimulov použitých v experimente. V závere kapitoly bola venovaná pozornosť prehľadu experimentov študujúcich sluchový systém pomocou fMRI, špeciálne kódovaniu intenzity, frekvencie podnetov, rozdiely v aktivácii dôsledkom binaurálnej a monaurálnej prezentácie a otázky existencie topologickej mapy kódujúcej zvukový priestor. Prehľad bol nevyhnutný pre konfrontáciu výsledkov experimentu v kontexte s už realizovanými experimentami a ich výsledkami.

Hlavným cieľom práce bola analýza dát sluchového experimentu, so zameraním na lokalizáciu centier reprezentujúcich vzdialenosť. Našli sme centrá, signifikantne aktívne, ktoré kodovali priestorové charakteristiky silno ovplyvnené typom prezentácie,

v palnnum temporale v ľavej hemisfére a superior temporal gyri v pravej hemisfére. Tieto oblasti boli signifikantne aktívne aj v prácach [28] [33]. Oba práce sa venovali sluchovým experimentom zameraným na pohyb stimulov a oblasti kodovali dynamické priestorové charakteristiky stimulov. Ďalšia signifikantná oblasť, ktorá kodovala priestorové charakteristiky podnetov, bola nájdená v posteriornom parietálnom kortexe. Táto oblasť je známa reprezentáciou priestoru a bola uvádzaná ako signifikantná pri viacerých sluchových experimentoch, hlavne v spojitosti s precepciou pohybu sluchových podnetov [26] [28] [33] [34] [35]. Nájdená bola aj oblasť v precentrálniom gyre ľavej hemisféry, kde sa reprezentujú motorické povely. Táto oblasť bola signifikantná pravdepodobne kvôli motorickým odpovediam subjektov na stimuláciu v experimente. V pravej hemisfére bol nájdená signifikantná aktivácia inferiorneho temporalneho gyrusu v ľavej ventrálnej okcipitotemporalnej oblasti. Oblasť kodovala hlavný efekt strany prezentácie s dôrazom pre stimuly na pravej strane. Toto zistenie je podobné s [26], avšak ich aktivácia bola v ľavej hemisfére a aktivácia bola pozitívnejšia na ľavú stranu prezentácie. Efekt rozdielu preferencie strany je možné vysvetliť možnou zámenu strán slúchadiel v našom experimente. Rozdiel v aktivácii medzi hemisférami vysvetliť nevieme. Poslednou signifikantnou aktiváciu nájdenou analýzou sluchového experimentu je stredný mozog, pravdepodobne colliculus inferior a superior, ktorá kodovala typ prezentácie stimulov (binaurálna alebo monaurálna) s aktiváciu pre monaurálne prezentované stimuly.

Skoro všetky nájdené aktivácie boli signifikantné pre druhý subjekt. U prvého subjektu boli identifikované chybné dáte pre ľavý sagitálny rez a ostatné rezy boli nevhodne umiestnené. Čiastocnosť fMRI dát, reprezentovaná rezm,i značne zťažovala analýzu dát. Táto skutočnosť znemožnila porovnanie nájdených oblasti medzi subjektami. Ďalším problémom bola nesynchronnosť dát a stimulov, ktorá musela byť estimovaná pre každý rez a subjekt. Táto estimácia mohla vniest do dát nepresnosti. Veľkosť šírky rezu mohla nepriaznivo ovplyvniť senzitivitu analýzy a signifikantnosť aktivácií. Nami použitá šírka 7,5 mm je oveľa väčšia než bežne používaná šírka od 2 do 5 mm. Pri potenciálnych opakovaníach experimentu, by za uváženie stálo aj použitie tzv. rest prezentácií medzi jednotlivými stimulmi, na navrátenie aktivácie do kľudovej polohy, čo môže od seba lepšie separovať aktivácie v závislosti od typu stimulu.

## 8. Použitá literatúra

- [1] HORNAK J.: The Basic of MRI, <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>.
- [2] CLARE S.: Functional Magnetic Resonance Imaging: Methods and Applications, University of Nottingham, 1997
- [3] NOLL D.: A Primer on MRI and Functional MRI, Departments of Biomedical Engineering and Radiology, University of Michigan, 2001
- [4] NESSAIVER M.: All you relly need to know About MRI Physics, Simply Physics, 1996. ISBN 096609820X
- [5] POLINE J. – CIUCIU P. – ROCHE A.: fMRI Data Analysis: State ofArt and Future Chalenges, Tutorial MICCAI, 2004
- [6] JEZZARD P. et. al.: Functional MRI: an introduction to methods, Oxford University Press, New York, 2004. ISBN 019852773X
- [7] HENSON R.: RE:Slice-Timing Question, Mail question, MRC CBU, 2000. <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/Common/rikslicetime.shtml>
- [8] PATTERSON D.: SPM2 Event Related Work Book: Face House Data set, 2005 <http://merlin.psych.arizona.edu/~dpat/Public/Imaging/SPM/FaceHouse/Docs/SPM2WorkbookFaceHouseBlock.doc>
- [9] ASHBOURNER J. – FRISTON K. J.: Spatial Transformation of Images, The Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Queen Square, London UK, 1999.
- [10] ASHBOUNER J.: Spatial Preprocessing, Presentation from SPM course in USA, 2005. [http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides05-usa/ppt/Lec\\_01\\_SpatPreproc.ppt](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides05-usa/ppt/Lec_01_SpatPreproc.ppt)
- [11] KIEBEL S. – HOLMES A.: The General Linear Model. In R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C. Frith, R. Dolan, K.J. Friston, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, and W.D. Penny, editors, Human Brain Function. Academic Press, 2nd edition, 2003.
- [12] CLARE S. – HUMBERSTONE M. et. al.: Detecting Activations in Event-Related fMRI Using Analysis of Variance, Magnetic Resonance in Medicine 42, 1117-1122, 1999.
- [13] PENNY W. – FRISTON K.: Mixtures of General Linear Models for Functional Neuroimaging, IEEE Transactions on Medical Imaging, 22(4):504-514, 2003.

- 
- [14] MORCOM A. – KIEBEL A. – HENSON R. et. al.: The general linear model and Statistical Parametric Mapping II: GLM for fMRI, Presentation from SPM course in USA, 2005.
- [15] TAKÁČ M.: Štatistické riadenie kvality, Ekonomická Univerzita v Bratislave, Vydavateľstvo Ekonóm, 2001. ISBN 80-225-0145-X
- [16] HENSON R.: Analysis of fMRI time series. In R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C. Frith, R. Dolan, K.J. Friston, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, and W.D. Penny, editors, Human Brain Function. Academic Press, 2nd edition, 2003.
- [17] Bunge S.A., and Kahn I.: Cognition, neuroimaging. In: The Encyclopedia of Neuroscience (3rd edition), Elsevier Science, 2004.
- [18] WIMMER K.: fMRI Time Series Analysis with the Software SPM99, Formal- und Naturwissenschaftlichen Fakultät, Universität Wien, 2003.
- [19] POLINE J. B. – KHERIF F. – PENNY W.: Contrasts and Classical Inference. In R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C. Frith, R. Dolan, K.J. Friston, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, and W.D. Penny, editors, Human Brain Function. Academic Press, 2nd edition, 2003.
- [20] BRETT M. – PENNY W. – KIEBEL S.: An Introduction to Random Field Theory. In R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C. Frith, R. Dolan, K.J. Friston, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, and W.D. Penny, editors, Human Brain Function. Academic Press, 2nd edition, 2003.
- [21] ZAHORIK P.: Auditory Distance Perception: A Literature review, University of Wisconsin, Madison, 1996.
- [22] NIELSEN F. A. - CHRISTENSEN M. S. - MADSEN K. M. et. al.: fMRI Neuroinformatics, IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, vol. 25(2), pp. 112-119, 2006.
- [23] OAKES T. R. - JOHNSTONE T. - ORES WALSH K. S. et. al.: Comparison of fMRI motion correction software tools. Neuroimage, 28, pp. 529-543, 2005.
- [24] HENSON R.: Event-related fMRI, Presentation from SPM course in USA, 2005.  
[http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides05-usa/ppt/Lec\\_09\\_efMRI.ppt](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides05-usa/ppt/Lec_09_efMRI.ppt)
- [25] BILECEN D. – SEIFRITZ E. – HENNIG J. et. al.: fMRI of the Human Auditory Cortex, MR-Physics, Department of Medical Radiology, University Hospital and University Basel.

---

[http://pages.unibas.ch/dmr/mr\\_physik/research/fMRI/auditory/index.htm](http://pages.unibas.ch/dmr/mr_physik/research/fMRI/auditory/index.htm)

- [26] ZIMMER U. – LEWARD J. – ERB M. – KARNAH H.O.: Processing of auditory spatial cues in human cortex: an fMRI study, *Neuropsychologia*, 44(3):454-61, 2006.
- [27] WOLDORFF M. G. – TEMPELMANN C. – FELL J. et. al.: Lateralized auditory spatial perception and the contralaterality of cortical processing as studied with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Human Brain Mapping*, 7, 49–66, 1999.
- [28] PAVANI F. – MACALUSO E. – WARREN J. D. et. al.: A common cortical substrate activated by horizontal and vertical sound movement in the human brain. *Current Biology*, 12, 1584–1590, 2002.
- [29] JANCKE L. – SHAH N.J. – POSSE S. et. al.: Intensity coding of auditory stimuli: an fMRI study, *Neuropsychologia*, 36(9):875-83, 1998.
- [30] TALAVAGE T. M. – SERENO M.I. et. al.: Tonotopic Organization in Human Auditory Cortex Revealed by Progressions of Frequency Sensitivity, *Journal Neurophysiology* 91: 1282-1296, 2004.
- [31] BILECEN D. - SCHEFFLER K. et. al.: Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-FMRI, *Hearing Res.*, 126(1-2): 19-27, 1998.
- [32] JANCKE L. – WUSTENBERG T. – SCHULZE K. – HEINZE H.J.: Asymetric hemodynamic responses of the human auditory cortex to monaural and binaural stimulation, *Hearing Research* 170: 166-178, 2002.
- [33] SEIFRITZ E. – NEUHOFF J.G. et. al.: Neural Processing of Auditory Looming in the Human Brain, *Current Biology* 14, 2147-2151, 2002.
- [34] GRIFFITHS T.D. – REES G. – REES A. et al.: Right parietal cortex is involved in perception of sound movement in humans, *Nature Neuroscience*, 1(1):74-9, 1998.
- [35] GRIFFITHS T.D. – GREEN G.G.R. – REES A. – REES G.: Human Brain Areas Involved in the Analysis of Auditory Movement, *Human Brain Mapping*, 9:72-80, 2000.

## Zoznam obrázkov

Obr. 2.1 – Vplyv magnetických polí na magnetizačný vektor protónu .....	8
Obr. 2.2 – Frekvenčné kódovanie dimenzie MRI obrazu .....	9
Obr. 2.3 – Riadenie EPI pulznej sekvencie [3] .....	11
Obr. 3.1 – Gaussový filter s rôznou FWHM šírkou [6] .....	18
Obr. 3.2 – Dekompozícia fMRI signálu na frekvenčné domény [6] .....	21
Obr. 3.3 – Proces analýza fMRI dát SPM metódou .....	29
Obr. 3.2 – HRF bazové funkcie [24] .....	34
Obr. 3.3 – DCT bazové funkcie .....	36
Obr. 6.1 – Design matica experimentu .....	55
Obr. 6.2 – Signifikantnosť estimácií parametrov modelu .....	57
Obr. 6.3 – F-kontrasty použité pri analýze .....	58
Obr. 6.3 – Aktivita signifikantnej oblasti (subjekt 1, koronárny rez) .....	61
Obr. 6.5 – Aktivita signifikantnej oblasti 1 (subjekt 2, axiálny rez) .....	63
Obr. 6.6 – Aktivita signifikantnej oblasti 1 (subjekt 2, axiálny rez): .....	63
Obr. 6.7 – Aktivita signifikantnej oblasti 2 (subjekt 2, axiálny rez) .....	64
Obr. 6.8 – Aktivita signifikantnej oblasti 2 (subjekt 2, axiálny rez): .....	64
Obr. 6.9 – Aktivita signifikantnej oblasti (subjekt 2, ľavý sagitálny rez) .....	66

## Zoznam tabuliek

Tabuľka 6.1 – Časová charakteristika stimulov experimentu .....	52
Tabuľka 6.2 – Signifikantné aktivácie získané experimentom (subjekt 1) .....	59
Tabuľka 6.3 – Signifikantné aktivácie získané experimentom (subjekt 2) .....	60
Tabuľka 6.4 – Aktivita signifikantnej oblasti (subjekt 2, pravý sagitálny rez): .....	65
Tabuľka 6.5 – Aktivita signifikantnej oblasti (subjekt 2, koronárny rez): .....	66



## Prílohy

Príloha A: SPM5 GUI

Príloha B: Dokumentácia Experimentu

Príloha C: CD médium – diplomová práca v elektronickej podobe, prílohy v elektronickej podobe