

Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. M. Nałęczu Polskiej Akademii Nauk



ROZPRAWA DOKTORSKA

Mgr inż. Nikodem Hryniewicz

Środowiskowa Pracownia Nowych Zastosowań Diagnostycznych

Jądrowego Rezonansu Magnetycznego

CNS Lab

Studium hemodynamicznych modeli sygnału BOLD indukowanego padaczkowymi wyładowaniami międzynapadowymi

Promotor: dr hab. inż. Piotr Bogorodzki, prof. IBIB PAN

Warszawa 2024

Podziękowania

Niniejsza rozprawa jest efektem kilku lat pracy w Pracowni CNS Lab Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęczu Polskiej Akademii Nauk. Nie mogłaby ona powstać bez udziału profesora IBIB PAN, dr. hab. inż. Piotra Bogorodzkiego, któremu dziękuję za niezliczone godziny konsultacji i wszelką wiedzę, którą raczył mi przekazać.

Serdecznie dziękuję również Pani dr inż. Ewie Piątkowskiej - Janko za mobilizowanie, czujne oko i konstruktywne wskazówki.

Pragnę podziękować profesorowi WIML, dr. hab. n. med. Rafałowi Roli, za podzielenie się wiedzą z zakresu medycyny i owocną współpracę przy badaniach.

Dziękuję całemu zespołowi CNS Lab oraz wszystkim pracownikom IBIB PAN, którzy okazali mi przychylność.

Szczególnie pragnę podziękować żonie Oldze oraz całej mojej rodzinie za wsparcie.

Streszczenie

Praca dotyczy techniki czynnościowego rezonansu magnetycznego fMRI (z ang. *functional Magnetic Resonance Imaging*), opartej na zmianach intensywności obrazów MRI (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*) mózgu w czasie, znanych jako sygnał BOLD (z ang. *blood oxygenation level dependent*). Wyniki detekcji sygnału BOLD w ok. pół miliona wokseli obrazu MRI mają postać czynnościowych map SPM (z ang. *statistical parametric maps*), przedstawiających przestrzenny rozkład zmiennej losowej T (z ang. *t-score*), odzwierciedlających wielkość reakcji na zastosowany rodzaj stymulacji.

Kluczowym elementem analizy, który wiąże rejestrowany sygnał BOLD z przebiegiem czasowym stymulacji podczas sesji fMRI (funkcją stymulującą), jest tzw. odpowiedź hemodynamiczna HRF (z ang. *hemodynamic response function*). **Zagadnienie, któremu dedykowana jest niniejsza praca, dotyczy studiowania zmienności odpowiedzi hemodynamicznej, w szczególności gdy funkcją stymulującą są padaczkowe wyładowania międzynaładowe IED (z ang. *interictal epileptiform discharges*).** W pracy przebadano trzy liniowe modele HRF o niezmienniczej odpowiedzi impulsowej LTI (z ang. *linear time invariant*) oraz model Balloon integrujący zależności czasowe między ukrwieniem a metabolizmem mózgowym. Wykazano, że standardowa wersja kanonicznego modelu HRF różni się od optymalnej odpowiedzi HRF sygnału BOLD na IED. Zaprojektowano aplikację HOT (*HRF Optimization Toolbox*) umożliwiającą analizę danych fMRI na podstawie pojedynczych krzywych dynamicznych oraz uśrednionych przebiegów z obszaru zainteresowania MRR (z ang. *mean regional response*). Aplikacja umożliwia aproksymację odpowiedzi sygnału BOLD wybranym modelem HRF i funkcją stymulującą wyznaczoną z sygnału EEG pochodzącego z jednoczesnej akwizycji EEG-fMRI.

Nowatorskim elementem pracy jest zastosowanie modelu Balloon do analizy wyładowań międzynaładowych i modelowania odpowiedzi hemodynamicznej, a także zaprojektowanie narzędzia do analizy EEG-fMRI w badaniach pacjentów z padaczką. Przeprowadzono również optymalizację parametrów proponowanych modeli odpowiedzi hemodynamicznej, co umożliwiło opracowanie HRF charakteryzujących odpowiedź sygnału BOLD na zdarzenia IED.

Praca została podzielona na dwie części. W pierwszej przedstawiono przegląd literaturowy dotyczący badań EEG-fMRI oraz modeli odpowiedzi HRF sygnału BOLD, zdefiniowano cel oraz tezę pracy. Opisano chorobę jaką jest padaczka oraz zdefiniowano

wyładowania międzynapadowe. Przedstawiono również zasady przetwarzania i analizy danych czynnościowych fMRI oraz EEG: przetwarzanie wstępne, krzywą dynamiczną oraz MRR. W dalszej części podkreślono istotność modelu HRF w analizie SPM z zastosowaniem ogólnego modelu liniowego GLM (z ang. *general linear model*) wraz z opisem zaproponowanych modeli.

W drugiej części przedstawiono wyniki pracy własnej. We wstępie opisano funkcjonalność aplikacji HOT, umożliwiającej analizę danych EEG-fMRI. W dalszej części zaprezentowano wyniki działania aplikacji na danych fMRI i EEG-fMRI. Dane fMRI pochodziły z rejestracji pojedynczego przypadku, gdzie ochotnik poddany był typowej stymulacji FT (z ang. *finger tapping*), zaś dane EEG-fMRI pochodziły z 36 przypadków pacjentów z padaczką zebranych przez autora w Pracowni CNS LAB IBIB PAN latach 2017-2023. Następnie wykazano, że zastosowanie optymalnych modeli HRF zwiększa czułość detekcji oraz przestrzenną wielkość wykrytych obszarów w analizie fMRI, a w przypadku EEG-fMRI dodatkowo prowadzi do wzrostu liczby wykrytych obszarów. Pracę kończą podsumowanie oraz wnioski.

Abstract

The work concerns functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) technique, based on changes in the intensity of brain MRI images over time, referred to as the Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) signal. The outcome of the BOLD signal detection within approximately half a million voxels of the MRI image takes form of Statistical Parametric Maps (SPM), depicting the spatial distribution of random variable T (t-score). This distribution reflects the magnitude of the response to the stimulation.

A key element of the analysis that links the BOLD signal to the time course of stimuli during fMRI session (stimuli function) is the hemodynamic response function (HRF). **The subject matter addressed in this work pertains to the investigation of variability in the hemodynamic response, specifically when the stimuli function comprises interictal epileptiform discharges (IEDs).** The study examined three linear HRF models characterized by a Linear Time Invariant (LTI) impulse response, alongside a Balloon model integrating temporal dynamics between cerebral blood flow and metabolism. The work shows that the standard canonical HRF model differs from the optimal BOLD signal response to IEDs. MATLAB application called HOT (HRF Optimization Toolbox) was designed, enabling the analysis of fMRI data based on single-voxel data as well as on mean regional responses (MRR). The application allows for approximating the BOLD signal response using a chosen HRF model and a stimuli function derived from EEG signals acquired simultaneously with fMRI data.

An innovative element of the work is utilization of the Balloon model for the analysis of IEDs and modeling of the hemodynamic response, as well as design of a tool for EEG-fMRI analysis. Parameter optimization of proposed hemodynamic response models was also performed, which enabled the development of HRFs characterizing the BOLD signal response to IEDs.

The work is divided into two parts. In the first part, a literature review of EEG-fMRI studies and models of the hemodynamic response of the BOLD signal was presented. The research goals and thesis were outlined. Epilepsy disease was described and interictal discharges were defined. Furthermore, the first part of the work summarized the principles of processing and analyzing fMRI and EEG data, including preprocessing, dynamic curves, and MRR. The first part of the work concludes with an outline of significance of the HRF model in

SPM analysis using the General Linear Model (GLM), along with a description of proposed models.

The second part presents the results of the author's own work. The introduction described functionality of the HOT application, which enables the analysis of EEG-fMRI data. Subsequently, the outcomes of using the application on fMRI and EEG-fMRI data were presented. The fMRI data were obtained from a single case where a volunteer performed a typical finger-tapping (FT) stimulation. The EEG-fMRI data were gathered from 36 epilepsy patients by the author in the CNS LAB IBIB PAN between 2017 and 2023. It was demonstrated that utilization of optimized HRF models enhances the sensitivity of detection and increases the spatial extent of detected regions in fMRI analysis. In the case of EEG-fMRI, it also leads to an increase in the number of detected regions. The work concludes with a discussion.

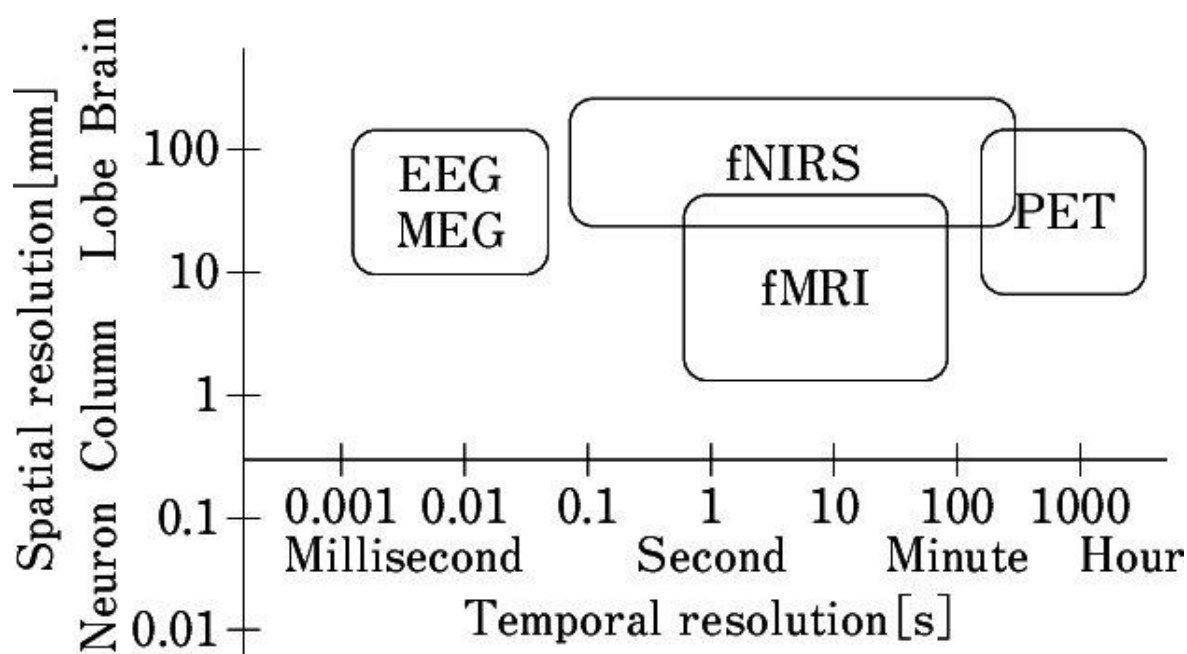
Spis treści

Streszczenie.....	3
Abstract.....	5
I. Wprowadzenie oraz przegląd literaturowy	8
1. Wstęp	8
2. Padaczka: definicja, wyładowania międzynapadowe, detekcja ognisk	11
3. Jednoczesny pomiar elektrofizjologiczny i hemodynamiczny EEG-fMRI.....	18
3.1. Technika czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI).....	18
3.2. Elektroencefalografia (EEG).....	22
3.3. Zastosowanie jednoczesnych rejestracji EEG-fMRI.....	23
4. Przetwarzanie i analiza danych czynnościowych.....	27
4.1. Wstępne przetwarzanie danych fMRI	28
4.2. Ogólny model liniowy (GLM) w analizie danych fMRI	32
4.3. Krzywa dynamiczna i średnia odpowiedź z obszaru (MRR) oraz ich aproksymacja	35
4.4. Przetwarzanie danych EEG.....	40
5. Modelowanie i optymalizacja odpowiedzi hemodynamicznej	44
II. Praca własna.....	58
6. Zdefiniowanie funkcjonalności i zaprogramowanie aplikacji HRF Optimization Toolbox (HOT)	58
7. Opis badania.....	68
7.1. Badanie finger tapping	71
7.2. Badanie EEG-fMRI pacjentów z padaczką.....	72
8. Wyniki optymalizacji HRF	82
8.1. Wyniki optymalizacji HRF dla danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką	84
9. Podsumowanie	94
Bibliografia	98
Załączniki.....	111
Załącznik A. Mapy SPM pochodzące z analizy danych EEG-fMRI	111
Załącznik B. Wskaźniki czułości analizy statystycznej wynikające z analizy danych EEG-fMRI	129
Wykaz użytych skrótów	133
Spis rysunków	136
Spis tabel.....	143

I. Wprowadzenie oraz przegląd literaturowy

1. Wstęp

Metody czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI – z ang. *functional magnetic resonance imaging*) jak i elektroencefalografii (EEG) są metodami neuroobrazowymi, przy użyciu których, uzyskać można informacje dotyczące czynności mózgu. Posiadają one pewne ograniczenia – w przypadku czynnościowego rezonansu magnetycznego jest to niska rozdzielczość czasowa, elektroencefalografia z kolei charakteryzuje się stosunkowo niewielką rozdzielczością przestrzenną (rys. 1.1.). Rejestrowanie tych dwóch metod jednocześnie jest zatem zasadne oraz istotne, gdyż umożliwia ich wzajemne uzupełnianie się. Dzięki takiemu połączeniu możliwa jest detekcja krótkotrwałych zjawisk elektrofizjologicznych w sygnale EEG i wykorzystywanie informacji o czasie ich występowania do dokładniejszej przestrzennej analizy danych fMRI.



Rys. 1.1. Rozdzielczość czasowa oraz przestrzenna popularnych metod obrazowania mózgu, źródło: [1].

Technika jednoczesnych rejestracji EEG-fMRI ma bardzo duże znaczenie w badaniach pacjentów z padaczką. Umożliwia ona bowiem śledzenie wyładowań międzynaopadowych - IED (z ang. *interictal epileptiform discharges*) w zapisie EEG oraz, na podstawie czasów ich występowania, wyznaczenie statystycznych map parametrycznych SPM (z ang. *statistical*

parametric maps) przeprowadzając analizę danych fMRI. Mapy SPM odzwierciedlają obszary mózgu, które można uznać za aktywne w trakcie określonych zdarzeń stymulujących, a w przypadku badań padaczki - wyładowań międzynapadowych. Po weryfikacji rezultatów uzyskanych metodą EEG-fMRI, a także po porównaniu ich z wynikami otrzymanymi z wykorzystaniem innych technik neuroobrazowych, możliwe jest usprawnienie procesu detekcji ogniska padaczkorodnego.

W celu wyznaczania wspomnianych map SPM wykorzystywany jest ogólny model liniowy (z ang. *general linear model* - GLM). Używając tego modelu, bardzo istotne jest odpowiednie zdefiniowanie przebiegu (nazywanego regresorem), który odzwierciedla oczekiwany przebieg sygnału BOLD na określoną stymulację. Aby skonstruować taką predykcję, wykorzystuje się wzorzec odpowiedzi hemodynamicznej na jednostkowe pobudzenie - HRF (z ang. *hemodynamic response function*). Stosując model GLM zakładamy najczęściej jednak pewne uproszczenie, mianowicie, że model odpowiedzi HRF jest w każdym przypadku jednakowy. Mając na uwadze, że zjawisko wyładowań międzynapadowych stanowi patologiczną manifestację aktywności mózgu, istotne jest przedstawienie adekwatnego modelu odpowiedzi hemodynamicznej na zdarzenie IED. Niesie to za sobą dużą wagę badawczą, gdyż precyzyjna charakteryzacja odpowiedzi hemodynamicznej może zwiększyć czułość wykrywania obszarów aktywacji w analizie statystycznej (rozumianej jako wzrost liczby wykrytych obszarów, ich objętości oraz odpowiadających im wartości zmiennej T wynikających z przeprowadzonych testów statystycznych). Dokładne określenie lokalizacji ogniska padaczkowego może usprawnić diagnostykę pacjentów i podjęcie odpowiedniego leczenia, co podkreśla znaczenie tej problematyki dla praktyki klinicznej i badań naukowych.

Sformułowano następującą tezę pracy:

Sygnal BOLD indukowany IED ma charakterystyczną, różną od kanonicznej, powszechnie używanej w analizie danych fMRI, odpowiedź hemodynamiczną.

Celem pracy było:

- przeprowadzenie przeglądu dostępnych modeli odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD oraz zaproponowanie optymalnych parametrów HRF do analizy danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką,
- zwiększenie czułości analizy statystycznej danych fMRI, rozumianej jako wzrost liczby wykrytych obszarów aktywacji, ich wielkości oraz wartości zmiennej T (nazywane dalej wskaźnikami czułości analizy statystycznej) poprzez zastosowanie charakterystycznego dla IED modelu hemodynamicznego,
- zaprojektowanie aplikacji do przetwarzania i analizy krzywych wyznaczonych z określonego obszaru zainteresowania oraz ich aproksymacji z użyciem zaproponowanych modeli HRF.

2. Padaczka: definicja, wyładowania międzypadkowe, detekcja ognisk

Padaczka obejmuje zbiór przewlekłych schorzeń neurologicznych, których nieodłączną cechą są nawracające napady padaczkowe spowodowane przez samoograniczające się i nadmiernie zsynchronizowane wyładowania elektryczne neuronów. Zgodnie z opinią Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (z ang. ILAE - The International League Against Epilepsy), nowy podział etiologiczny obejmuje następujące kategorie przyczyn: zmiany strukturalne, genetyczne, infekcyjne, metaboliczne, immunologiczne oraz nieznanne [2]. Choroba ta w znaczny sposób może utrudniać normalne funkcjonowanie, charakteryzuje się bowiem spontanicznymi napadami zaburzającymi czynność elektryczną mózgu, które niosą ze sobą liczne konsekwencje [3][4][5].

Padaczka została zdefiniowana w 2014 roku przez ILAE jako:

1. dwa spontaniczne (nieprowokowane) napady padaczkowe, które wystąpiły w odstępie większym niż 24 godziny,
2. pojedynczy napad jeżeli ryzyko nawrotu jest wysokie,
3. rozpoznanie zespołu padaczki [6].

Jak wskazuje R.D. Thijs, samodzielne rozpoznanie choroby nie jest wystarczającym krokiem w procesie diagnozowania i dostosowania odpowiedniego leczenia [4]. Wyróżnić można bowiem różne podziały padaczki. W 2017 roku Liga ILAE zaproponowała klasyfikację padaczki składającą się z trzech etapów: określenie typu napadu (ogniskowy, uogólniony, nieznan), typu padaczki (ogniskowy, uogólniony, złożony uogólniony i ogniskowy oraz nieznan) oraz zespołu padaczkowego [7].

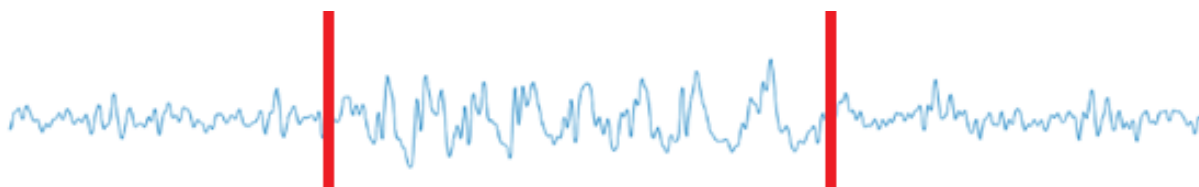
Wyładowanie padaczkowe polega na zsynchronizowanej, patologicznej aktywności neuronów w mózgu. Epileptogenezą nazywamy proces, wskutek którego zdrowy mózg zaczyna być zdolnym do wytwarzania wyładowań padaczkowych. Związany jest on z brakiem równowagi pomiędzy pobudzeniem a hamowaniem aktywności sieci neuronalnej – powoduje to hipersynchroniczne pobudzenie prowadzące do napadu padaczkowego [4]. Padaczka uogólniona, której podłoże najczęściej jest genetyczne [4][8], polega na szeroko rozdystrybuowanym występowaniu sieci epileptogennych (obejmującym wzgórze bilateralnie), zaś padaczka ogniskowa zazwyczaj obejmuje sieci związane z jedną półkulą a ich podłożem często są zmiany na poziomie strukturalnym mózgu [4]. Wtórnymi przyczynami padaczki mogą być urazy głowy, choroba alkoholowa, udary czy też nowotwory mózgu.

W sytuacji, gdy mówimy o wtórnych przyczynach choroby, najczęściej spotykamy się z przypadkami padaczki ogniskowej.

Mechanizmy wyjaśniające wpływ struktur epileptogennych na wyładowania padaczkowe nie są do końca poznane. Wyładowania padaczkowe związane są jednak głównie z aktywnością neuronów w korze, ale również pośrednio z aksonami i komórkami glejowymi w istocie białej [4][9].

Wyładowania międzynapadowe w padaczce

Ważną rolę w diagnostyce, a w szczególności w detekcji ogniska padaczkorodnego, pełnią wspomniane we wstępie wyładowania międzynapadowe - IED. Są to zaburzenia elektrycznej czynności mózgu, które występują pomiędzy napadami padaczkowymi i mogą być wykryte nawet podczas rutynowego badania EEG. Wyładowania te mogą występować u pacjentów z różnymi typami padaczki. Rys 2.1. przedstawia zdarzenie IED z jednego wybranego odprowadzenia EEG zarejestrowane podczas badania EEG-fMRI pacjenta z padaczką uogólnioną.



Rys. 2.1. Fragment zapisu EEG (7 sekund) z odprowadzenia CZ, na którym czerwonymi liniami zaznaczono wyładowanie międzynapadowe. Zapis pochodzi z badania EEG-fMRI pacjenta z padaczką pierwotnie uogólnioną, źródło: opracowanie własne.

Wyładowania IED mogą trwać do kilku sekund, powodując krótkotrwałe napady nieświadomości oraz mioklonie powiek lub kończyn z minimalną manifestacją ruchową. Z tego powodu pacjenci często pozostają przez długi czas niezdiagnozowani, a rozpoznanie często bywa stawiane dopiero po rutynowo wykonanym badaniu EEG. Jednocześnie, powtarzające się w ciągu dnia wyładowania wpływają na czynności poznawcze chorego i w przypadku przedłużających się do kilku sekund mogą doprowadzić do zaburzeń świadomości lub uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

Padaczka należy do jednych z najczęstszych chorób mózgu. Pomimo dużego postępu w zakresie farmakoterapii, wciąż u znaczącej grupy chorych nie udaje się uzyskać pełnej kontroli napadów. Padaczka lekooporna często występuje u chorych z padaczką ogniskową,

która stanowi 60 % wszystkich rodzajów napadów u osób dorosłych, stąd od wielu lat podejmowane są próby leczenia operacyjnego padaczki. Postęp w zakresie możliwości diagnostyki neuroobrazowej i czynnościowej powoduje, że metody leczenia operacyjnego są coraz częściej stosowane z bardzo dobrym skutkiem [10]. Fakt, że podczas występowania IED, pacjent nie wykazuje żadnych (bądź minimalne) manifestacji ruchowych, umożliwia poznanie podłoża hemodynamicznego związanego z wyładowaniami poprzez jednoczesną rejestrację EEG oraz fMRI. Tak jak zostało wcześniej wspomniane, metoda EEG-fMRI znajduje szerokie zastosowanie w detekcji ognisk padaczkowych poprzez rejestrację IED w zapisie EEG i analizę statystyczną danych fMRI. Wysokorozdzielcze mapy SPM, odzwierciedlające aktywność mózgu podczas wyładowań międzynapadowych, mogą pomóc uzyskać dodatkowe informacje opisujące charakterystykę choroby danego pacjenta, a także ukierunkować dalsze postępowanie diagnostyczne i kliniczne. Podstawą uzyskania pełnej kontroli napadów jest precyzyjna lokalizacja ogniska padaczkorodnego, a badania EEG-fMRI w ostatnich latach zaczynają mieć coraz większe znaczenia w diagnostyce przedoperacyjnej padaczki.

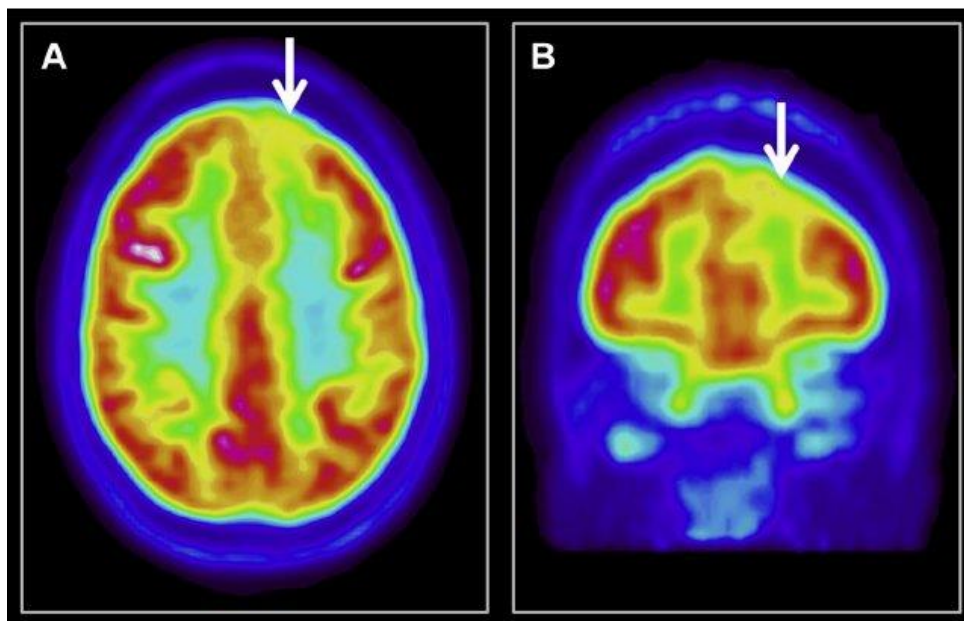
Metody detekcji ogniska padaczkorodnego

Oprócz techniki EEG-fMRI, która została wykorzystana do akwizycji danych niezbędnych do powstania niniejszej pracy i zostanie szczegółowo opisana w kolejnych rozdziałach, istnieją inne metody służące detekcji obszarów w mózgu uznawanych za ognisko padaczkorodne. W rozdziale tym przedstawione zostaną najważniejsze z nich.

Pozytonowa tomografia emisyjna PET (z ang. *positron emission tomography*) oraz tomografia emisyjna pojedynczych fotonów SPECT (z ang. *single-photon emission computed tomography*) znajdują szerokie zastosowanie w detekcji ognisk padaczkorodnych, w szczególności w badaniach przedoperacyjnych [9]. Obrazowanie za pomocą obu tych technik uwidacznia powiązane z napadami padaczkowymi zmiany perfuzji mózgowej, związane z metabolizmem glukozy oraz dostarcza informacji na temat neuroreceptorów w mózgu [9].

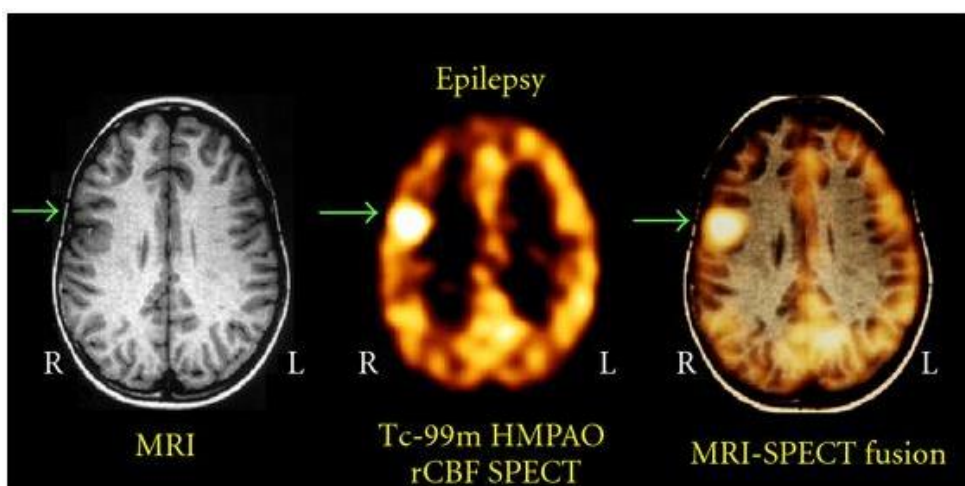
W przypadku PET, często stosowanym radioizotopem jest ^{18}F -FDG (fludeoksyglukoza F18). FDG-PET, metoda, która obrazuje metabolizm glukozy w mózgu, umożliwia detekcję ogniska padaczkorodnego. Głównym ograniczeniem jednak jest dokładność lokalizacji ogniska (np. przed operacją), gdyż zazwyczaj hipometaboliczny obszar wykracza poza obszar epileptogeny [11]. Z wykorzystaniem metody FDG-PET otrzymuje się obrazy o rozdzielczości przestrzennej mieszczącej się zazwyczaj w zakresie wartości od 3 mm do

6 mm. Rys. 2.2. przedstawia hipometaboliczny obszar wyznaczonym przy użyciu metody FDG-PET.



Rys. 2.2. Hipometaboliczny obszar (biała strzałka) pokrywający ognisko padaczkorodne wyznaczony przy użyciu metody FDG-PET, źródło: [12].

Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów SPECT oparta jest na zjawisku przekrwienia ogniska padaczkorodnego podczas wystąpienia napadu [13]. SPECT uwidacznia miejscowy zwiększony przepływ krwi (hiperperfuzję) w trakcie wyładowań. Przedstawione jest to na rys. 2.3. Rozdzielczość przestrzenna obrazów otrzymanych metodą SPECT przyjmuje zazwyczaj wartości rzędu kilku – kilkunastu milimetrów.

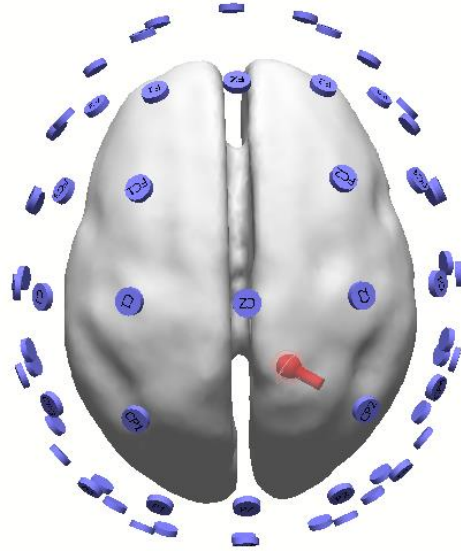


Rys. 2.3. Wyznaczenie ogniska padaczkorodnego przy użyciu SPECT. W prawej części kory przedruchowej widoczne jest miejsce hiperperfuzji, źródło: [14].

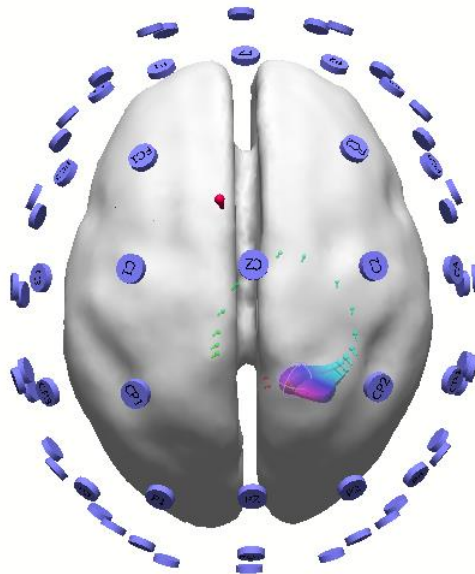
Należy jednak odnotować, że metody PET oraz SPECT oparte są na użyciu radioizotopów, co niesie ze sobą ryzyko narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące. To ograniczenie wpływa na częstotliwość, z jaką można wykorzystywać te metody diagnostyczne. Istnieje zatem zapotrzebowanie na nieinwazyjne metody diagnostyczne, które są możliwie bezpieczne dla zdrowia pacjenta.

Zastosowanie EEG do lokalizacji źródła (z ang. ESL – electroencephalographic source localization) [15] jest metodą wyznaczania ognisk padaczkowych, którą charakteryzują niewielkie koszty wykonania badania. Zastosowanie metody ESL wymaga rozwiązania tzw. problemu odwrotnego, który polega na określeniu położenia źródeł aktywności mózgu, które generują zarejestrowane na powierzchni czaszki sygnały. Zagadnienie to nawet przy skrajnie uproszczonym modelu źródeł nie ma jednoznacznego rozwiązania. Istnieje nieskończenie wiele różnych konfiguracji prądów wewnątrz modelu, które generują dokładnie taki sam rozkład potencjałów na powierzchni. W związku z tym lokalizacja przestrzenna źródeł aktywności zarejestrowanych metodą EEG może znacznie różnić się od lokalizacji wyznaczonych z wykorzystaniem metod tomografii komputerowej czy też rezonansu magnetycznego [15].

Dwie najczęściej stosowane metody przy wyznaczaniu dipola elektrycznego to dipol obracający się (z ang. *rotating dipole*) oraz dipol ruchomy (z ang. *moving dipole*) [15]. Algorytm wyznaczania dipola ruchomego zakłada jego stacjonarność w czasie (przyjmuje się zazwyczaj interwały rzędu kilku milisekund). Wyznaczenie dipola ruchomego polega na śledzeniu zmian lokalizacji źródła aktywności aby jak najlepiej wyjaśnić źródło elektryczne w konkretnej chwili. Algorytm wyznaczania dipola obracającego się zakłada stałą lokalizację w przestrzeni, ale umożliwia przyjęcie określonej orientacji dipola w określonym przedziale czasowym [15,16]. Na rys. 2.4. oraz 2.5. przedstawiono wyznaczenie lokalizacji dipola ruchomego oraz obracającego się na podstawie określonego przedziału czasowego z zapisu EEG podczas zadania FT (z ang. *finger tapping*) (zasady eksperymentu zostały wyjaśnione w rozdziale 7.1.).



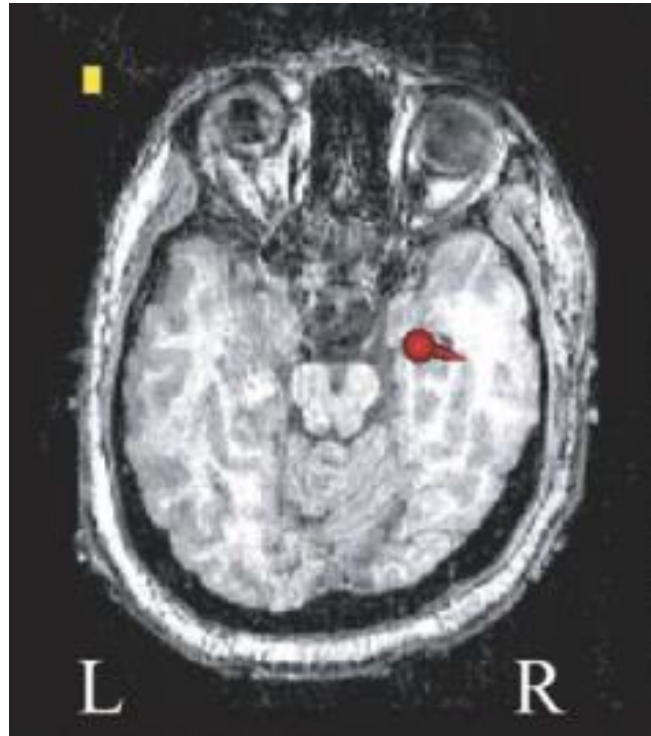
Rys. 2.4. Mapowanie dipola elektrycznego na podstawie danych EEG z badania FT – dipol obracający się, źródło: opracowanie własne (Curry 7).



Rys. 2.5. Mapowanie dipola elektrycznego na podstawie danych EEG z badania FT – dipol ruchomy, źródło: opracowanie własne (Curry 7).

Przedstawione ilustracje (rys. 2.4., rys. 2.5.) ukazują oszacowaną lokalizację źródła zarejestrowanych zmian potencjałów podczas badania FT, który polega na naprzemiennym dotykaniu kciuka z pozostałymi palcami dłoni podczas jednoczesnej rejestracji EEG (schemat badawczy opisany został dokładnie w rozdziale 7). W przypadku analizy danych EEG pacjenta z padaczką zmiany potencjałów pochodzą od IED, a źródło dipolowe może wskazywać

prawdopodobną lokalizację ogniska padaczkorodnego. Zatem lokalizacja źródła dipolowego jest bardzo cenną dodatkową informacją z klinicznego punktu widzenia [16] – umożliwia z pewną dokładnością szacować lokalizację źródła zmiany potencjałów, co w przypadku padaczki jest kluczowe. Poniższa ilustracja (rys 2.6.) ukazuje lokalizację dipola wyznaczoną na podstawie danych EEG zarejestrowanych dla pacjenta z padaczką ogniskową (Bagshaw i in. [17]).



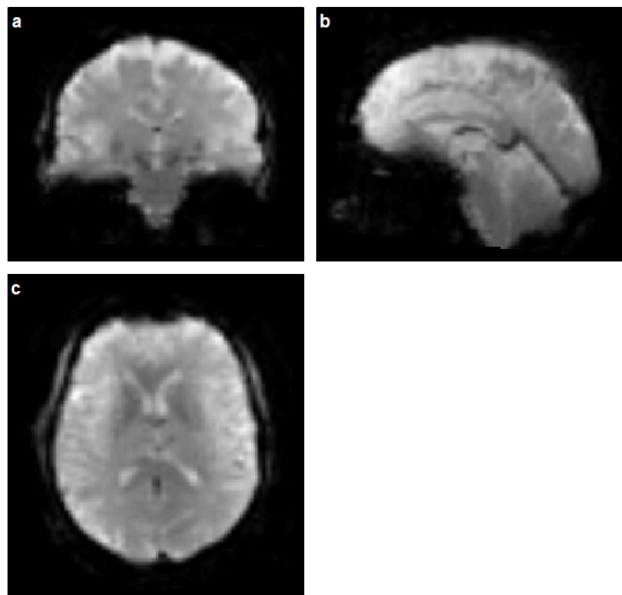
Rys. 2.6. Lokalizacja dipola elektrycznego wyznaczona na podstawie zapisu EEG pacjenta z padaczką ogniskową, źródło: [17].

3. Jednoczesny pomiar elektrofizjologiczny i hemodynamiczny EEG-fMRI

W poprzednim rozdziale przedstawiono definicję padaczki oraz kluczowe metody służące do detekcji ognisk padaczkorodnych - wraz z uwzględnieniem ich ograniczeń. Aby zaprezentować potencjał metody EEG-fMRI, między innymi w obszarze badań nad padaczką, w niniejszym rozdziale omówione zostaną techniki czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI) i elektroencefalografii (EEG), a także możliwości ich jednoczesnego zastosowania.

3.1. Technika czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI)

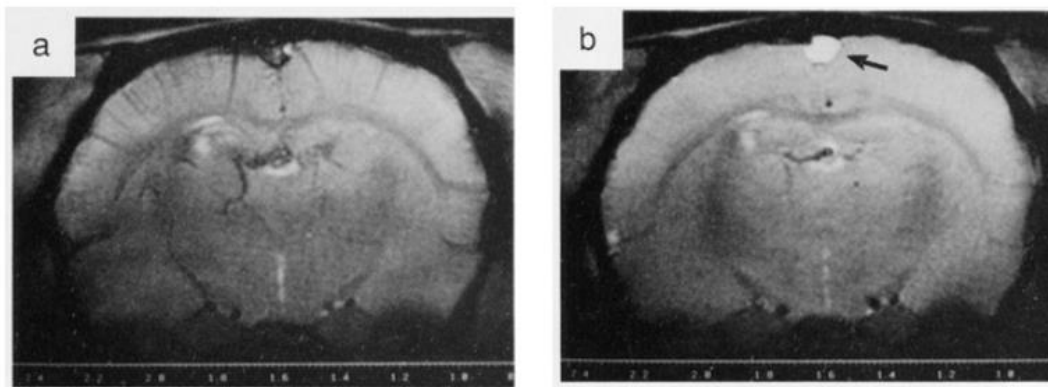
Technika czynnościowego rezonansu magnetycznego umożliwia nieinwazyjne monitorowanie zmian hemodynamicznych w mózgu z rozdzielczością czasową w przedziale częstotliwości od 0,1 Hz do 1 Hz. Akwizycja pełnego obrazu mózgu w tak krótkim czasie stała się możliwa dzięki opracowaniu szybkich, T2* - zależnych, sekwencji akwizycji danych echa gradientowego, a w szczególności sekwencji EPI (z ang. Echo Planar Imaging) [18,19]. Rys. 3.1. przedstawia obraz pojedynczej objętości mózgu (w wybranym przekroju) zarejestrowanej z częstotliwością próbkowania 0,4 Hz przy użyciu skanera rezonansu magnetycznego (MR – z ang. *magnetic resonance*) GE Discovery o indukcji pola magnetycznego 3 T (sekwencja EPI).



Rys. 3.1. Trzy przekroje obrazu fMRI (a - czołowy, b – strzałkowy, c – osiowy), rozmiar woksela: [3 mm x 3 mm x 3 mm], źródło: opracowanie własne.

W technice czynnościowego rezonansu magnetycznego rejestrowana jest seria obrazów pełnych objętości mózgu w stosunkowo krótkim czasie. Zazwyczaj jedna objętość zapisywana jest co 2-3 sekundy – w czasie nazywanym czasem repetycji TR (z ang. *repetition time*), a całość akwizycji może trwać do kilkadziesiąt minut – w zależności od realizowanego schematu badawczego. Pojedynczy, trójwymiarowy punkt obrazu fMRI nazywany jest wokselem. Na podstawie zarejestrowanych danych obrazowych z każdego woksele, w funkcji czasu tworzony jest przebieg intensywności obrazów fMRI, który nazywany jest sygnałem BOLD (z ang. *blood oxygenation level dependent*). Nazwa tego sygnału pochodzi od zjawiska polegającego na zmianie wartości sygnału w czasie, w zależności od stopnia utlenowania krwi. Hemoglobina (Hb) w stosunku do wody jest diamagnetyczna po natlenieniu i paramagnetyczna po odtlenieniu. Obecność deoksyhemoglobiny zmienia lokalną podatność magnetyczną, powodując zniekształcenia pola magnetycznego w naczyniach krwionośnych i wokół nich, a to mikroskopijnie niejednorodne pole powoduje niewielkie zmiany w lokalnym sygnale MR [20].

Początki metody fMRI sięgają roku 1990, kiedy to Seiji Ogawa wykazał, że hemoglobina w postaci odtlenowanej (deoksyhemoglobina) wpływa na lokalne zniekształcenia pola magnetycznego [20]. W przeprowadzonym przez niego eksperymencie, rejestrowano obrazy mózgow żywych myszy i szczurów oddychających w znieczuleniu gazem o różnym poziomie tlenu, używając skanera rezonansu magnetycznego oraz sekwencji T2*. Badania wykazały, że gdy zawartość tlenu w gazie oddechowym zmieniała się stopniowo, zmieniał się również kontrast rejestrowanych obrazów. Rys. 3.2. przedstawia zmianę kontrastu obrazu wraz ze zmianą zawartości tlenu we wdychanym gazie. CO₂ zwiększa przepływ krwi, czego skutkiem jest więcej oksyhemoglobiny (która jest diamagnetykiem) w naczyniach krwionośnych, co powoduje zmniejszenie kontrastu obrazu pomimo zmniejszonej ilości wdychanego tlenu. A zatem zmiana stężenia deoksyhemoglobiny, która jest bardziej paramagnetyczna niż jej utlenowana postać, wpływa na intensywność obrazów rejestrowanych przy użyciu sekwencji T2*. Zwiększenie jej stężenia w naczyniach krwionośnych powoduje zwiększenie kontrastu poprzez pojawienie się ciemniejszych miejsc na obrazie. Dwa lata później, Ogawa wykazał, że zmiany w utlenowaniu krwi mózgowej są fizjologiczną konsekwencją zmian w aktywności neuronów. Chwila ta dała początek definicji efektu BOLD oraz rozpoczęła erę obrazowania techniką czynnościowego rezonansu magnetycznego [21], która obecnie stanowi jedną z podstawowych metod badawczych mających na celu obrazowanie czynności mózgu.



Rys. 3.2. Wpływ wdychanego CO₂ na kontrast rejestrowanych obrazów fMRI. a) 100 % O₂. b) 90 % O₂. 10 % CO₂, źródło: [20].

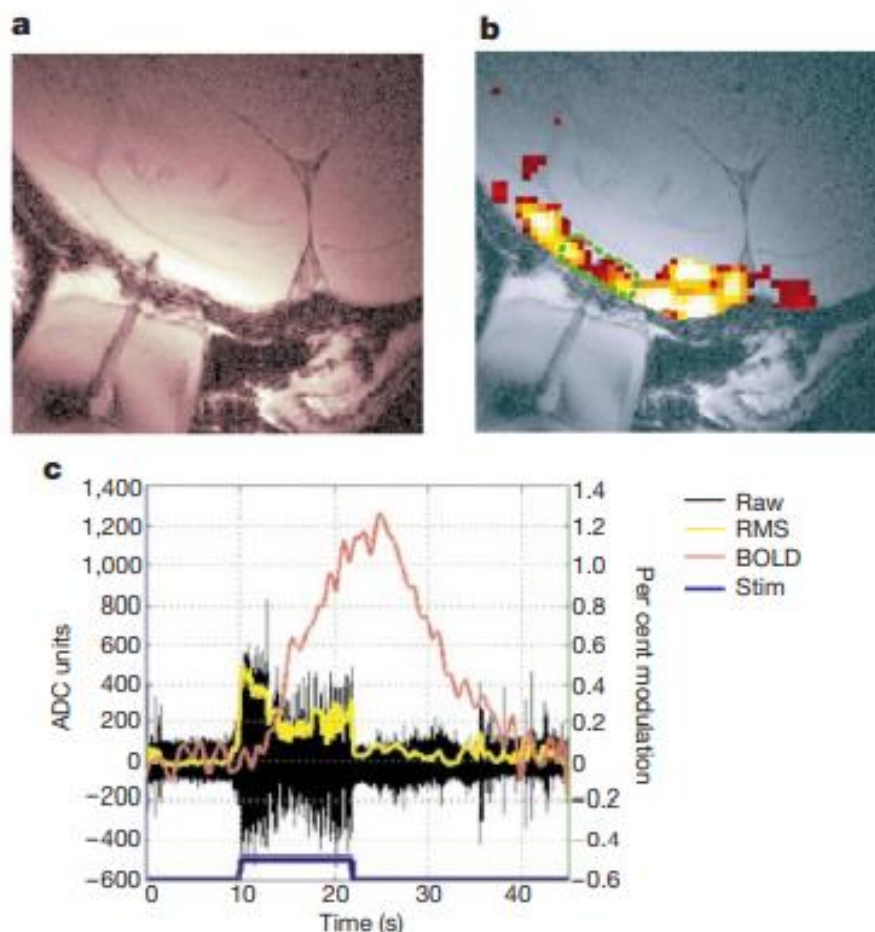
Opisane powyżej eksperymenty ukazały więc, że utworzony na podstawie zarejestrowanych obrazów sygnał BOLD zależy jest od lokalnego stężenia deoksyhemoglobiny w mózgu. Wzrost jej stężenia skutkuje bowiem spadkiem amplitudy sygnału BOLD a zatem ciemniejszym obrazem fMRI. Na przebieg sygnału BOLD wyznaczonego z określonego regionu wpływa kilka zjawisk hemodynamicznych związanych z aktywnością neuronalną. Podczas wzrostu aktywności określonego obszaru mózgu wzrasta metabolizm tlenu, którego miarą jest CMRO₂ (z ang. *cerebral metabolic rate of oxygen*). Mogło by to sugerować wzrost stężenia deoksyhemoglobiny prowadzący do spadku sygnału BOLD. Skutkiem zwiększonej aktywności neuronalnej jest jednak również znaczne zwiększenie przepływu krwi. Dużo bardziej znacząca zmiana przepływu krwi CBF (z ang. *cerebral blood flow*) prowadzi wypadkowo do spadku zawartości deoksyhemoglobiny i wzrostu sygnału BOLD. Zależność ta przedstawiona jest w graficzny sposób na rys. 3.3.



Rys. 3.3. Zależność pomiędzy zmianami w CMRO₂, CBF, dHB a sygnałem BOLD, źródło: opracowanie własne.

Zrozumienie zależności między utworzonym na podstawie danych neuroobrazowych sygnałem BOLD, a aktywnością neuronalną ma bardzo duże znaczenie w kontekście badaniach dotyczących czynności mózgu. Logothetis w 2001 roku zrealizował eksperyment, podczas którego umieszczono elektrodę w okolicach kory wzrokowej małpy i porównano potencjały LFP (z ang. *local field potential*) z sygnałem skonstruowanym na bazie rejestrowanych obrazów fMRI [22]. Jak wspomniano, sygnał BOLD odzwierciedla zmiany hemodynamiczne,

związane między innymi z przepływem, metabolizmem tlenowym i objętością krwi naczyniowej w mózgu – nie daje jednak bezpośredniej informacji o aktywności neuronalnej, która wywołuje te zjawiska. Badanie polegało zatem na jednoczesnej rejestracji sygnału neuronalnego z wewnątrzczaszkowej mikroelektrody oraz sygnału BOLD za pomocą techniki rezonansu magnetycznego - sekwencji EPI. Stymulacja kory wzrokowej polegała na wyświetlaniu małpie obracającej się szachownicy. Wykazano, że wzrost amplitudy sygnału mierzonego metodą fMRI związany jest ze wzrostem aktywności neuronalnej - w szczególności z potencjałami LFP. Wyniki eksperymentu przedstawione zostały na rys. 3.4. Można zatem stwierdzić, że sygnał BOLD, który odzwierciedla zjawiska hemodynamiczne w mózgu, jest powiązany z jego aktywnością neuronalną.



Rys. 3.4. Badanie przeprowadzone przez Logothetisa: a) mikroelektroda umieszczona w korze wzrokowej mózgu małpy; b) odpowiedź BOLD na stymulację wzrokową; c) czerwony przebieg – średnia odpowiedź hemodynamiczna sygnału BOLD z obszaru wokół elektrody; czarny przebieg – sygnał neuronalny; żółty przebieg – wartość skuteczna sygnału; niebieski przebieg – przebieg czasowy stymulacji wzrokowej, źródło: [22].

3.2. Elektroencefalografia (EEG)

Elektroencefalografia jest całkowicie nieinwazyjną oraz jedną z podstawowych technik obrazowania czynności elektrycznej mózgu. Początki pomiarów EEG sięgają jeszcze XIX wieku, kiedy to w roku 1875 Richard Caton zaproponował użycie galwanometru do mierzenia aktywności kory mózgowej u zwierząt. W Polsce zaś, pierwszy zapis EEG (był to pomiar aktywności mózgu psa) miał miejsce na Uniwersytecie Jagiellońskim w 1890, i wykonany został przez Adolfa Becka. Sygnał elektroencefalograficzny pochodzący od czynności ludzkiego mózgu jako pierwszy zarejestrował w 1924 roku Hans Berger [23,24], który często nazywany jest ojcem metody EEG.

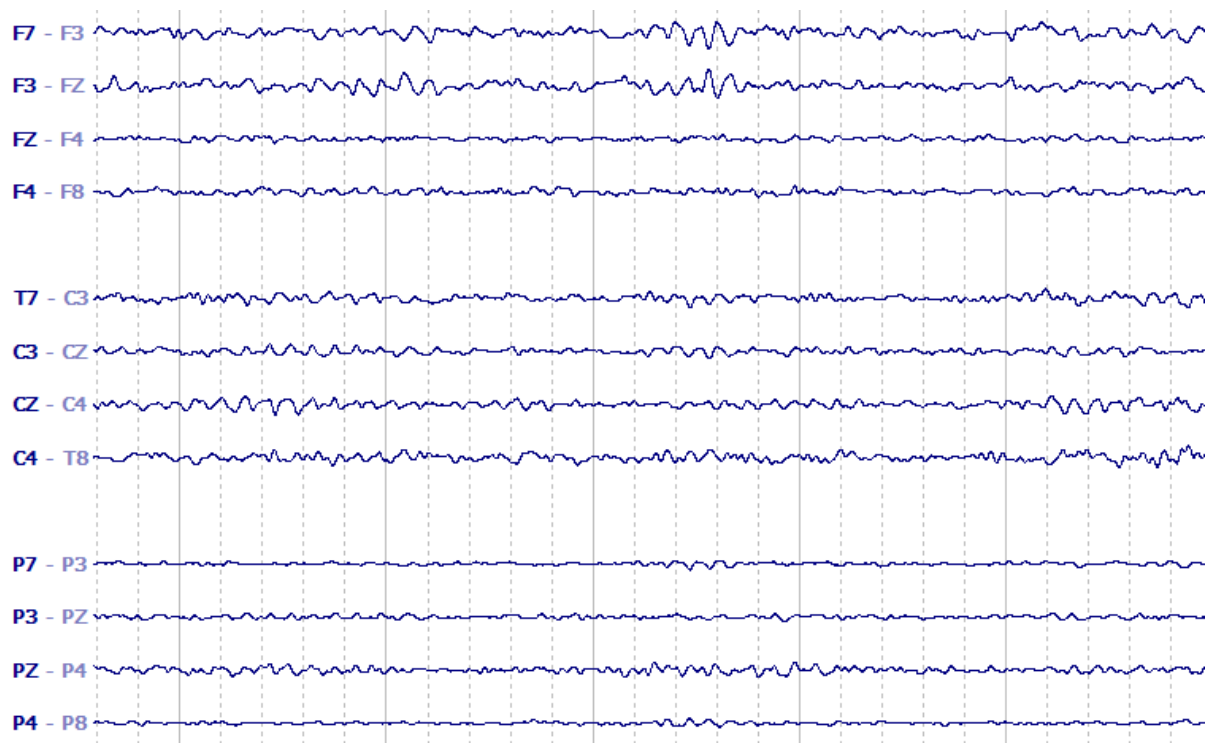
Aktywność neuronów skutkuje pojawieniem się lokalnych przepływów prądowych. Prąd elektryczny przepływający w mózgu składa się głównie z jonów Na^+ , K^+ , Ca^{++} oraz Cl^- , które przepływają przez kanały jonowe w kierunku regulowanym przez potencjał błonowy. Metoda EEG polega na śledzeniu zmian tych potencjałów za pomocą umieszczonych na skórze głowy elektrod. Mierzona tą techniką aktywność elektryczna obejmuje krótkie potencjały czynnościowe oraz (głównie) wolniejsze potencjały postsynaptyczne [25]. Pomimo, że sygnał EEG nie jest rejestrowany bezpośrednio ze źródła elektrycznego (a z powierzchni skóry), w porównaniu do metody fMRI, rejestrowany sygnał związany jest z bezpośrednio z czynnością elektryczną mózgu. Należy nadmienić, że elektroencefalografia może być stosowana bez ograniczeń i charakteryzuje się wysoką rozdzielczością czasową.

W badaniach naukowych bardzo szerokie zastosowanie znajdują eksperymenty z wykorzystaniem potencjałów wywołanych ERP (z ang. *event-related potentials*), które obserwowane są jako reakcja elektrofizjologiczna na bodziec stymulujący (mogą być to bodźce słuchowe, czuciowe, wzrokowe). Bodziec, którego następstwem jest ERP, powtarzany jest wielokrotnie, a odpowiedź sygnału zostaje uśredniona i przetworzona w celu redukcji szumów i artefaktów z sygnału. Dzięki temu możliwa jest analiza mająca na celu lokalizację źródła zmian potencjału rejestrowanego za pomocą EEG [26][27]. Przykładem takiej analizy jest analiza dipolowa, wspomniana w rozdziale 2, która umożliwia lokalizację źródła zmian potencjału w postaci dipola, który wytwarza w przestrzeni rozkład potencjału elektrycznego [28]. Dipol prądowy w technice EEG jest zatem pewnym przybliżeniem czynności elektrycznej zsynchronizowanej grupy neuronów [29].

Metoda elektroencefalografii cieszy się powszechnym zastosowaniem w diagnostyce wielu zaburzeń neurologicznych, takich jak m.in. padaczka, zaburzenia snu, śpiączka.

Przykładowy zapis EEG (montaż podłużny bipolarny) zarejestrowany przy użyciu systemu SynAmps RT przedstawiony jest na rys. 3.5.

Podsumowując, można stwierdzić, że EEG jest dobrze dostępną i szeroko stosowaną techniką, między innymi ze względu na niskie koszty związane z jej zastosowaniem. Podobnie jak w przypadku czynnościowego rezonansu magnetycznego, znajduje ona swoje zastosowania zarówno naukowe, jak i w praktyce klinicznej.



Rys. 3.5. Przykładowy zapis EEG z wykorzystaniem montażu podłużnego bipolarnego, na osi pionowej przedstawiona jest różnica potencjałów [mV], na osi poziomej czas [s], źródło: opracowanie własne (Curry 7).

3.3. Zastosowanie jednoczesnych rejestracji EEG-fMRI

W rozdziałach 3.1. oraz 3.2. opisano metody EEG oraz fMRI, które jako pojedynczo stosowane modalności znajdują swoje zastosowanie zarówno diagnostyczne jak i naukowe. Jednoczesne pomiary EEG-fMRI, które wykorzystano w niniejszej pracy, są multimodalną techniką nieinwazyjnego śledzenia czynności mózgu. Wspomniano, że czynnościowy rezonans magnetyczny, będący metodą śledzenia aktywności mózgu z bardzo dobrą rozdzielczością przestrzenną (z pokryciem całej objętości mózgu) ograniczony jest częstotliwością próbkowania, która typowo osiąga wartości ok. 0,5 Hz. W przypadku elektroencefalografii

obserwowane są z kolei zmiany związane z przepływem prądów jonowych w mózgu bezpośrednio ze skóry głowy, przy rejestracji z wysoką częstotliwością próbkowania (250Hz - 1 kHz). Ograniczeniem EEG jest jednak rozdzielczość przestrzenna tej metody, a związane jest to z liczbą elektrod, które rozmieszcza się na powierzchni skóry głowy badanej osoby [30].

Zastosowanie techniki EEG-fMRI umożliwia rozwiązanie ograniczeń czasowych i przestrzennych. Wykorzystując wysoką rozdzielczość czasową techniki EEG oraz dobrą rozdzielczość przestrzenną metody fMRI, możliwe jest uczynienie tych dwu metod uzupełniającymi się [1]. Poprzez rozwiązanie technicznych wyzwań towarzyszących równoczesnej akwizycji danych EEG i fMRI - biorąc pod uwagę, że jest to pomiar zjawisk elektrofizjologicznych w polu magnetycznym - otwiera się przestrzeń do bardziej zaawansowanego zgłębiania zarówno neuronalnych, jak i hemodynamicznych podstaw związanych z aktywnością mózgu człowieka.

Pierwsze próby pomiarów EEG w polu magnetycznym skanera MR miały miejsce w roku 1993 i przeprowadzili je Ives i in. [31]. Zapotrzebowanie na tego typu pomiary zrodziło się, między innymi, z potrzeby lepszej detekcji ognisk padaczkowych w badaniach przedoperacyjnych. Jednak mimo stosunkowo długiej historii technik fMRI oraz EEG, dopiero w ostatnich latach zaobserwować można dynamiczny postęp w obszarze zintegrowanych pomiarów EEG-fMRI. Miało to niewątpliwie związek z licznymi problemami natury technicznej, które towarzyszą akwizycji EEG w polu magnetycznym. Związane one są między innymi z prawem indukcji elektromagnetycznej Faradaya, które traktuje o powstawaniu siły elektromotorycznej indukcji w przewodniku umieszczonym w zmiennym polu magnetycznym [30]. W przypadku techniki EEG-fMRI rolę przewodnika tworzyły przewody z elektrodami. Na powstawanie przepływu prądu wpływ miało zaś poruszanie się przewodnika w stałym polu magnetycznym, zmienne pole związane z pracą cewek gradientowych jak i zmienne fale radiowe, które są nieodłącznym elementem związanym z rejestracją z użyciem skanera rezonansu magnetycznego [32]. Podstawowym problemem było pojawianie się znaczących artefaktów w zapisie EEG, obrazach EPI [33] ale również kwestie związane z bezpieczeństwem osoby badanej. Przepływający prąd mógł bowiem porazić uczestnika badania [34]. Kwestie te jednak są rozwiązywane poprzez zastosowanie odpowiednich konstrukcji czepka i przewodów EEG. W tym celu wykorzystuje się materiały, które przystosowane są do pracy w wysokim polu magnetycznym. Problemy z artefaktami w zapisie EEG rozwiązuje się poprzez ograniczenie źródeł prądu w klatce Faradaya oraz poprzez odpowiednie algorytmy przetwarzania sygnału (w celu redukcji artefaktów gradientowych, balistokardiogramu). Warto również odnotować, że w celu otrzymania dobrej jakości zapisu EEG w polu magnetycznym

powinno się ograniczyć ruch osoby badanej, unikać stosowania materiałów ferromagnetycznych oraz minimalizować powierzchnię obszarów pokrytych przez pętle przewodów [30].

W XXI wieku znacząco wzrosło zainteresowanie wykorzystaniem metody EEG-fMRI w badaniu pacjentów chorujących na padaczkę. W tym kontekście uwzględnia się dowiedziony związek pomiędzy hemodynamiką mózgu a aktywnością neuronalną będącą manifestacją wyładowań międzynapadowych. Jak już wcześniej zostało wspomniane, rejestrując jednocześnie obrazy fMRI podczas akwizycji EEG, możliwe jest określenie momentów czasowych występowania zdarzeń IED i użycia ich do analizy statystycznej danych fMRI z wykorzystaniem modelu GLM. Wobec tego, możliwa jest obserwacja zmian hemodynamicznych i tworzenie map ukazujących obszary związane z wyładowaniami międzynapadowymi. Jako jedni z pierwszych detekcję ognisk padaczkorodnych przy zastosowaniu metody EEG-fMRI opracowali już w 2001 roku Lemieux i in. [35], którzy przeprowadzili analizę sygnału BOLD związaną z 37 zdarzeniami IED. Lokalizacja obszarów aktywacji była zgodna z przewidywaniami oraz wynikami analizy sygnału EEG. W 2002 Benar i in. [36] rozszerzyli analizę do czterech przypadków i zauważyli istotność zastosowanego modelu HRF w analizie statystycznej. W 2003 roku Al-Asmi i in. [37] kontynuowali badania EEG-fMRI pacjentów z padaczką, wykazując obszary związane ze wyładowaniami u 39 % z 31 przeanalizowanych zestawów danych.

Obiecujące wyniki badań EEG-fMRI mających na celu usprawnienie detekcji ognisk padaczkorodnych skutkowały wzrostem liczby badań w tej dziedzinie. Na przestrzeni lat wykazano, że użycie metody EEG-fMRI jest skutecznym narzędziem do oceny zjawisk elektrofizjologicznych oraz hemodynamicznych. W 2007 roku Zijlmans i in. [38] przeprowadzili analizę EEG-fMRI, która umożliwiła dokładniejszą przedoperacyjną detekcję niepewnego ogniska padaczkorodnego u 4 z 6 pacjentów oraz potwierdziła istnienie kilku ognisk dla 4 z 5 pacjentów. Z kolei Moeller i in. [39] zaproponowali analizę zmian sygnału BOLD w dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości. Zasadność stosowania EEG-fMRI wykazali również Pittau [40] i in. w badaniu pacjentów z padaczką ogniskową, które skutkowało lepszą detekcją ognisk w porównaniu z wynikami uzyskanymi jedynie na podstawie analizy EEG. Szerokie zastosowanie metody EEG-fMRI zostało udowodnione również w 2015 roku kiedy to Coan i in. zaproponowali zastosowanie metody EEG-fMRI w celu przedoperacyjnego potwierdzenia lokalizacji ogniska padaczkorodnego w padaczce lekoopornej płata skroniowego [41].

Można zatem stwierdzić, że na przestrzeni lat, badania EEG-fMRI pacjentów z padaczką mające na celu detekcję (lub poprawę detekcji) ognisk padaczkorodnych cieszyły się dużym zainteresowaniem i przyniosły wymierne korzyści. Również w ostatnim czasie detekcja ognisk padaczkorodnych znajduje swoje zastosowanie w leczeniu pacjentów z padaczką jak i w badaniach przedoperacyjnych, co potwierdzają liczne badania i prace przeglądowe [42,43,44,45]. W ostatnich latach opublikowano wiele prac poświęconych badaniom EEG-fMRI w padaczce, takich jak między innymi zastosowanie metody analizy aktywacji związanych z pikami i falami wolnymi SSWAS (z ang. *spike-and-slow-wave-activation-summary*) przez Ito i in. [46], czy też analiza EEG-fMRI z wykorzystaniem nowej metody opartej na komponentach (z ang. *component-based* - Ebrahimzadeh i in. [47][48]) w tworzeniu regresora do modelu GLM. Implementowanie nowych metod do analizy EEG-fMRI pacjentów z padaczką sugeruje, że istniała potrzeba znalezienia lepszych rozwiązań w analizie statystycznej, co zostanie szczegółowo omówione w rozdziale 5.

Poza wykorzystywaniem metody jednoczesnych pomiarów EEG-fMRI do badań padaczki istnieje szereg innych jej zastosowań. Jednym z nich jest badanie snu poprzez rejestrację fMRI z użyciem cichych sekwencji EPI przy jednoczesnej akwizycji EEG. Dzięki takiej rejestracji możliwe jest śledzenie aktywności hemodynamicznej mózgu podczas określonych faz snu [30]. Poza zastosowaniami ściśle klinicznymi, metodę EEG-fMRI używać można do obserwacji zmian elektrycznych i hemodynamicznych mózgu w licznych behawioralnych czy też kognitywnych badaniach naukowych. Jednoczesna rejestracja dwu modalności w takich samych warunkach eksperymentalnych umożliwia dokładniejsze zrozumienie procesów fizjologicznych stanowiących fundamenty aktywności mózgu.

Aby odpowiedzieć na postawione w formie tezy pracy pytanie, wykorzystano w niniejszej pracy metodę EEG-fMRI do analizy odpowiedzi sygnału BOLD na IED. Zdarzenia wykryte w zapisie EEG posłużyły bowiem do wysokorozdzielczej analizy statystycznej danych fMRI. Oprócz wykorzystania kanonicznego modelu HRF zaproponowano wprowadzenie trzech dodatkowych modeli oraz optymalizację ich parametrów, tak aby w jak najdokładniejszy sposób obrazowały odpowiedź sygnału BOLD na IED. Wyznaczone nowe parametry miały posłużyć do przeprowadzenia ponownej analizy statystycznej EEG-fMRI, która umożliwić miała ocenę czy optymalizacja parametrów HRF zwiększa czułość analizy statystycznej oraz przynieść odpowiedź na pytanie czy odpowiedź HRF na IED różni się znacząco od tej zaproponowanej w formie modelu kanonicznego. W kolejnym rozdziale omówione zostaną przetwarzanie i analiza danych fMRI oraz EEG, co jest istotne dla przedstawienia kolejnych etapów niniejszej pracy.

4. Przetwarzanie i analiza danych czynnościowych

W trakcie realizacji badania fMRI rejestrowana jest seria obrazów (4D) nazywana DSD (dynamiczna struktura danych) [18]. Struktura ta w 3 wymiarach przedstawia położenie woksela (pojedynczego punktu obrazu fMRI) w przestrzeni, zaś 4 wymiar to czas rejestracji. Dynamiczna struktura danych tworzy macierz o rozmiarze wynikającym z macierzy akwizycji danych w sekwencji EPI. W płaszczyźnie XY rozmiar macierzy zależy od liczby wierszy i kolumn (NR, NC), w płaszczyźnie XZ od liczby wierszy i warstw (NR, NS), zaś w płaszczyźnie YZ od liczby kolumn oraz warstw (NC, NS). DSD można przedstawić w postaci dyskretnej za pomocą wzoru (1):

$$U_k(x, y, z) = U(\Delta x \cdot i, \Delta y \cdot j, \Delta z \cdot l, TR \cdot k), \quad (1)$$

gdzie: $U_k(x, y, z)$ – dynamiczna struktura danych,

$\Delta x, \Delta y, \Delta z$ - rozmiary woksela w trzech kierunkach [mm],

i, j, l, k - indeksy wierszy, kolumn, warstw, punktów czasowych,

TR - czas repetycji określający rozdzielczość czasową pomiaru fMRI [s].

Dane DSD zapisywane są w standardzie DICOM (z ang. *Digital Imaging and Communications in Medicine*), gdzie jeden plik odpowiada najczęściej jednej warstwie obrazu (np. w standardzie używanym przez *General Electric*), a następnie mogą być przetworzone do formatu NIFTI (z ang. *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*). W przypadku obrazów NIFTI, liczba plików równa jest liczbie objętości (3D NIFTI), lub też całość serii obrazów zapisana jest w 1 pliku (4D NIFTI). Zapis plików w formacie NIFTI służy nie tylko przechowywaniu informacji na temat wartości poszczególnych wokseli obrazu, ale także przechowywaniu macierzy, w której zawarta jest informacja dotycząca powiązania współrzędnych woksela z jego indeksami [18]. Format NIFTI jest pewnym uproszczeniem zapisu danych neuroobrazowych i stosowany jest w większości programów do ich przetwarzania i analizy.

Rozmiar woksela związany jest bezpośrednio z wielkością obszaru objętego obrazowaniem FOV (z ang. *field of view*), liczbą kolumn NC (z ang. *number of columns*), grubością warstwy (odległość pomiędzy kolejnymi warstwami obrazu) oraz liczbą wierszy (NR

- number of rows) [18], wynikających ze zdefiniowanych parametrów sekwencji oraz możliwości technicznych skanera MR. Rozmiar woksela opisują równania (2):

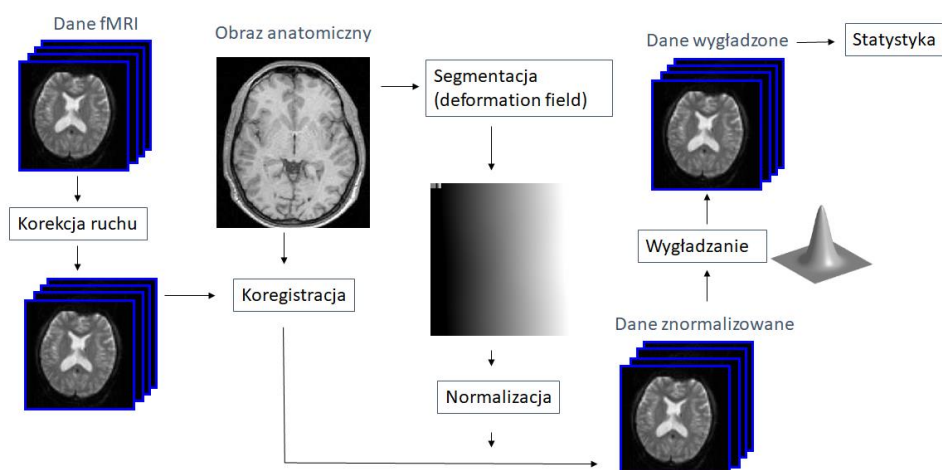
$$\Delta x = \frac{FOV}{NR},$$

$$\Delta y = \frac{FOV}{NC}, \quad (2)$$

Δz – odległość pomiędzy kolejnymi warstwami obrazu.

Rozmiar woksela w przypadku techniki czynnościowego rezonansu magnetycznego przyjmuje zazwyczaj rozmiar 3 mm x 3 mm x 3 mm. Przed przystąpieniem do przeprowadzenia analizy statystycznej, dane fMRI powinny być odpowiednio przetworzone. Z powodu, iż sygnał BOLD konstruowany jest dla każdego pojedynczego woksela, niezbędne jest minimalizowanie artefaktów przestrzennych i czasowych. W skład procesu przetwarzania danych (z ang. *preprocessing*) wchodzi wyrównanie (z ang. *realignment*), korejstracja (z ang. *coregistration*), segmentacja (z ang. *segmentation*), normalizacja (z ang. *normalization*) oraz wygładzenie (z ang. *smoothing*). Jest to proces stosowany powszechnie do przetwarzania danych czynnościowych fMRI i jest zaimplementowany m.in. w programie SPM12 (proces ten może jednak różnić się w zależności od stosowanych narzędzi) w środowisku MATLAB. Kolejny rozdział poświęcony jest opisowi poszczególnych etapów przetwarzania danych a jego schemat przedstawiony jest na rys. 4.1.

4.1. Wstępne przetwarzanie danych fMRI



Rys. 4.1. Schemat przetwarzania danych fMRI, źródło: opracowanie własne.

Wyrównanie i korejstracja

Z każdym badaniem fMRI żywego organizmu wiąże się problem ruchu - czy to związany z fizjologią (oddech, puls), czy też ze świadomym lub mimowolnym ruchem kończyn oraz głowy badanego. Ważne jest zatem wyrównanie serii danych fMRI. Aby otrzymać dobrej jakości DSD, która później może być poddana dalszemu przetwarzaniu i analizie statystycznej, eliminacja wpływu ruchu na położenie poszczególnych obrazów serii jest niezbędna. Wyrównanie serii czasowej obrazów odbywa się z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów oraz 6-parametrowego liniowego przekształcenia przestrzennego (bryły sztywnej) polegającego na wyznaczeniu macierzy przesunięć i obrotów obrazu wokół trzech osi [49][50]. Wybierany jest obraz referencyjny, do którego wyrównywane są pozostałe obrazy. Obrazem referencyjnym jest zazwyczaj pierwsza zarejestrowana objętość mózgu. Po wyrównaniu, często wykonuje się ponowne wyznaczenie przekrojów (z ang. *reslice*), tak aby były przestrzennie zgodne z obrazem referencyjnym na poziomie wokseli. Podczas procesu wyrównania generowana jest również dodatkowo macierz przesunięć i rotacji obrazów. Jest ona później wykorzystywana jako jeden z regresorów w modelu GLM. Problem eliminacji wpływu ruchu na obrazy fMRI rozwiązywany jest poprzez poszukiwanie macierzy M_k , spełniającej równanie (3) [18]:

$$u_0 = M_k u_k, \quad (3)$$

gdzie: u_0 – układ współrzędnych obrazu referencyjnego U_0 ,

M_k - macierz przekształcenia,

u_k – układ współrzędnych k -tego obrazu U_k , gdzie $k = 1, \dots, N_k$ (liczba zarejestrowanych obrazów).

Po wyznaczeniu macierzy M_k dla każdego obrazu U_k , można przedstawić obrazy fMRI po korekcji związanej z ruchem za pomocą wzoru (4):

$$rU_k(u) = U_k(M_k u), \quad (4)$$

gdzie: rU_k - skorygowany (wyrównany) k-ty obraz czynnościowy,

u – współrzędne woksela obrazu DSD.

Rezultatem tego etapu przetwarzania danych jest otrzymanie nowej serii obrazów z dodanym prefiksem r . Dodatkowo, aby przejść do następnych kroków przetwarzania danych fMRI, obraz anatomiczny T1w (T1-ważony - rodzaj sekwencji stosowanej w celu obrazowania cech anatomicznych mózgu) skorejestrowany być musi z wyrównanymi danymi fMRI poprzez dopasowanie położenia obrazu anatomicznego do uśrednionego obrazu z czynnościowych danych fMRI. Do korejestracji obrazów najczęściej stosowane są przekształcenia afiniczne i algorytmy informacji wzajemnej (z ang. *mutual information*). Obrazy T1w mają bardzo duże znaczenie również w kontekście późniejszej analizy danych. Charakteryzują się one bowiem wysoką rozdzielczością przestrzenną (przykładowo 1 mm x 1 mm x 1 mm), co umożliwia lepszą interpretację wyników uzyskanych z analizy SPM.

Segmentacja i normalizacja

Proces przetworzenia obrazów czynnościowych do określonej, standardowej przestrzeni nosi miano normalizacji. Celem tego działania jest ujednoczenie obrazów czynnościowych, eliminując przy tym geometryczne różnice występujące między różnymi osobami badanymi, wynikające z anatomii. Dzięki takiemu podejściu, jesteśmy w stanie kontynuować analizę i przetwarzanie danych na poziomie grupowym, a nie tylko w obrębie indywidualnych osób badanych. Standardowa przestrzeń powszechnie wykorzystywana w analizie danych fMRI, do której przekształcane są obrazy czynnościowe, znana jest jako przestrzeń MNI (z ang. *Montreal Neurological Institute*). Wzorcowy obraz, który wykorzystywany jest do normalizacji, utworzony został poprzez uśrednienie 250 obrazów mózgu zarejestrowanych w Montreal Neurological Institute. W skład grupy, które były wykorzystywane do zdefiniowania wzorca, kwalifikowały się obrazy mózgowo-rodzeniowych ochotników o prawidłowej anatomii [18][51].

Aby otrzymać macierz deformacji (z ang. *deformation field*) do normalizacji danych czynnościowych, segmentacji poddany zostaje obraz T1w. Wykorzystując mapy prawdopodobieństwa tkanek (z ang. *tissue probability maps*) obraz zostaje podzielony na istotę białą, istotę szarą, płyn mózgowo-rdzeniowy. Uzyskana w procesie segmentacji macierz

deformacji M_d składa się z 3 obrazów, które zawierają informacje o przekształceniach w kierunkach x , y oraz z [49]. Po wyznaczeniu macierzy dla każdego obrazu U_k , można przedstawić znormalizowane obrazy fMRI za pomocą wzoru (5):

$$wrU_k(u) = rU_k(M_d u), \quad (5)$$

gdzie: wrU_k – wyrównany i znormalizowany k -ty obraz czynnościowy,

M_d - macierz deformacji,

Rezultatem tego etapu przetwarzania danych jest otrzymanie nowej serii obrazów z dodanym prefiksem w .

Wygładzanie

W celu redukcji indywidualnych szumów i efektów związanych z normalizacją danych, a także w celu przestrzennego rozmycia odpowiedzi sygnału BOLD, przeprowadza się proces wygładzania. W praktyce jest to trójmiarowy splot z filtrem Gaussa [49], który często stosowany jest do redukcji szumu. Jest nim izotropowa funkcja Gaussa o szerokości połówkowej FWHM (z ang. *full width at half maximum*) równej 6 mm x 6 mm x 6 mm (kierunki x , y oraz z). [18].

Wygładzone dane możemy przedstawić jako przekształcenie wyrównanych i znormalizowanych danych fMRI za pomocą wzoru (6):

$$swrU_k(u) = wrU_k(u) * f(u), \quad (6)$$

gdzie: $swrU_k(u)$ – wygładzony, wyrównany i znormalizowany obraz fMRI,

$f(u)$ - funkcja Gaussa.

Trójwymiarową funkcję Gaussa, przedstawić można przy użyciu wzoru (7) [18]:

$$f(u) = A \cdot \exp \left\{ - \left(\frac{x^2}{2s_x^2} + \frac{y^2}{2s_y^2} + \frac{z^2}{2s_z^2} \right) \right\}, \quad (7)$$

gdzie: A - współczynnik liniowy,

S_x, S_y, S_z - odchylenia standardowe w trzech kierunkach.

Rezultatem tego etapu przetwarzania danych jest otrzymanie nowej serii obrazów z dodanym prefiksem S . A zatem DSD po pełnym procesie przetwarzania danych w programie SPM12, w środowisku MATLAB, otrzymuje prefiks SWr (przy czym obrazy nie są nadpisywane, a każdy kolejny etap przetwarzania zapisywany jest w osobnym pliku).

4.2. Ogólny model liniowy (GLM) w analizie danych fMRI

Po przetworzeniu danych fMRI, w celu ich analizy, w tym danych pacjentów z padaczką uzyskanych techniką EEG-fMRI, powszechnie używany jest ogólny model liniowy - GLM. Ogólny model liniowy w statystyce jest klasycznym modelem, który zakłada liniowość pomiędzy zmienną niezależną oraz zmienną zależną. Modelowanie oczekiwanego przebiegu przy użyciu modelu GLM przedstawia się za pomocą wzoru (8):

$$Y = X\beta + \epsilon, \quad (8)$$

gdzie: Y - zmienna zależna (w przypadku fMRI - sygnał BOLD) o wymiarach $[N_k$ (liczba obrazów w strukturze DSD) \times 1],

ϵ - wektor błędu o rozkładzie normalnym ze średnią 0, o wymiarach $[N_k \times 1]$,

β - wektor współczynników beta o wymiarach $[p \times 1]$, gdzie p jest liczbą regresorów w modelu,

X - macierz eksperymentu (z ang. *design matrix*) - jest to macierz o wymiarach $[N_k \times p]$ zawierająca opis modelu - zmienne, za pomocą których przedstawiony zostanie oczekiwany przebieg sygnału [52].

Kolumny macierzy X nazywane są regresorami - zawierają one przebiegi odzwierciedlające estymowaną odpowiedź sygnału BOLD na funkcję stymulującą, jak i regresory ruchowe, które uwzględniają wpływ ruchu na dane fMRI.

Ogólny model liniowy jest szeroko stosowany w analizie statystycznej danych fMRI - w szczególności dzięki oprogramowaniu SPM [49] (SPM99, SPM2, SPM5, SPM8, SPM12). Pakiet SPM umożliwia analizę sygnału BOLD pochodzącego ze wszystkich wokseli DSD (lub z wybranej części - analiza ROI).

Wokselom leżącym w obrębie analizowanego obszaru przyporządkowywane są statystyczne miary β stanowiące wagę odpowiedzi sygnału pochodzącego z określonego woksela na tę stymulację – współczynniki te obrazują w pewien sposób udział regresora w sygnale BOLD. SPM umożliwia tworzenie trójwymiarowych map, przedstawiających wynik analizy statystycznej, poprzez obrazowanie aktywacji w określonych regionach mózgu. SPM wykorzystuje modelowanie GLM oraz testy statystyczne - najczęściej test t-studenta oraz F (z ang. *F. score*) [18]. Wyłonione klastry wokseli, które odzwierciedlają aktywność obszarów mózgu związanych z regresorem będą dalej nazywane *obszarem aktywacji*.

Aby wyznaczyć macierz eksperymentu, niezbędne jest utworzenie regresorów poprzez splot przebiegu czasowego stymulacji – funkcji stymulującej oraz pewnego wzorca odpowiedzi hemodynamicznej. Powoduje to “rozmycie” oraz opóźnienie stymulacji - odzwierciedlając odpowiedź hemodynamiczną mózgu na bodziec. Najczęściej stosowanym, w tym jako domyślny w pakiecie SPM, jest kanoniczny model odpowiedzi hemodynamicznej (z ang. *canonical hemodynamic response function*). Założenie, że odpowiedź hemodynamiczna jest stała dla całego modelu, redukuje liczbę niewiadomych upraszczając go [18]. W poszczególnych kolumnach macierzy eksperymentu znajdują się wówczas regresory będące splotem przebiegów czasowych funkcji stymulujących oraz kanonicznej odpowiedzi hemodynamicznej. Regresor ten, w formie dyskretnej, opisany jest równaniem (9):

$$x_i[k] = MS_i * h, \quad (9)$$

gdzie: $x_i[k]$ – i-ty regresor w macierzy eksperymentu,

MS_i - macierz splotu składająca się z przebiegów czasowych funkcji stymulujących,

h – *chrf* ($k \cdot TR$) - kanoniczna odpowiedź hemodynamiczna w częstotliwości próbkowania równej czasowi repetycji TR,

k - punkt czasowy po przedstawieniu przebiegu w postaci dyskretnej (odpowiadający numerowi objętości struktury DSD) [18].

Wówczas równanie ogólnego modelu liniowego dla woksela o współrzędnych u przyjmuje formę (10):

$$y_u[k] = X \cdot \beta_u + \epsilon_u[k], \text{ dla } k = 0, 1, \dots, N_k - 1, \quad (10)$$

gdzie: $y_u[k]$ – przebieg uzyskany dla woksela o współrzędnych u

$X = [x_1[k], x_2[k], \dots, x_p[k]]$ - macierz eksperymentu zawierająca p regresorów,

$x_i[k]$ – kolumny macierzy X odpowiadające kolejnym regresorom,

$\beta_u = (\beta_u^1, \beta_u^2, \dots, \beta_u^p)^T$ - wagi odpowiadające poszczególnym regresorom (współczynniki beta),

$\epsilon_u[k]$ - addytywny wektor szumu (błąd) o rozkładzie normalnym ze średnią 0.

Poszukując odpowiednich miar współczynników β , zaniedbując położenie woksela w przestrzeni (u), otrzymujemy wzór (11), będący rozwiązaniem równania (10) [18]:

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T y. \quad (11)$$

Otrzymane w ten sposób współczynniki $beta$ są miarą udziału zmiennej niezależnej w wytłumaczeniu powstania wartości zmiennej zależnej w modelu GLM. Poprzez przeprowadzenie odpowiednich testów statystycznych, możliwe jest tworzenie map SPM, które odzwierciedlają aktywność wokseli związaną z danym regresorem. Należy wówczas postawić hipotezę zerową, w której stwierdzone jest, że rzeczywista wartość współczynnika beta równa jest zero, przy hipotezie alternatywnej, że wartość beta różni się od zera, a regresor, z którym jest ona związana ma istotny udział w sygnale BOLD z określonego woksela. Wyznaczenie wartości zmiennej T, według wzoru (12) (wartość statystyczna z testu t-studenta), służy potwierdzeniu lub odrzuceniu hipotezy zerowej [18,52]. Dzięki temu możliwe jest przedstawienie wyników analizy w formie mapy SPM, będącej przestrzennym rozkładem zmiennej T, ukazującym klastry wokseli, traktowane jako obszary aktywacji mózgu.

$$t = \frac{c^T \hat{\beta}}{\sqrt{s^2 c^T (X^T X)^{-1} c}}, \quad (12)$$

gdzie: t – wartość zmiennej losowej T (*t-score*),

c – wektor kontrastu (współczynników wagowych),

s^2 – wariancja błędu ϵ ,

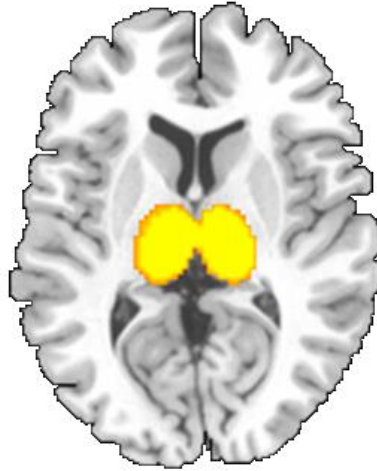
$\hat{\beta}$ – współczynniki beta związane z kolejnymi regresorami,

Po obliczeniu wartości zmiennej T, można porównać ją z wartością progową, dla ustalonego poziomu istotności (np. $p < 0,05$) oraz poddać odpowiedniej korekcji w celu rozwiązania problemu porównań wielokrotnych (np. FWE (z ang. family-wise error) bądź FDR (z ang. false discovery rate)), aby określić, czy aktywność sygnału BOLD w określonym wokselu jest w statystycznie istotny sposób związana z regresorem - czyli daną stymulacją. Zbiory takich wokseli tworzą obszary aktywacji w mapach SPM.

4.3. Krzywa dynamiczna i średnia odpowiedź z obszaru (MRR) oraz ich aproksymacja

DSD jest strukturą, w której zawarte są przebiegi czasowe sygnału BOLD w całej zarejestrowanej objętości mózgu. W celu bardziej ukierunkowanej analizy możliwe jest wyznaczenie krzywej dynamicznej z określonej współrzędnej u (jeden woxel obrazu). Aby wyznaczyć średni przebieg BOLD w określonym ROI (z ang. *region of interest*), wykonuje się uśrednienie szeregu krzywych dynamicznych wchodzących w jego skład. Przebieg taki nazywany jest średnią odpowiedzią z obszaru MRR (z ang. *mean regional response*) [18][53].

Operowanie na krzywych dynamicznych oraz MRR umożliwia bardziej ukierunkowaną analizę statystyczną oraz modelowanie odpowiedzi hemodynamicznej. Wyznaczenie MRR opiera się na klasyfikowaniu czy woxel o danych współrzędnych zawiera się w strukturze mózgu będącej obszarem zainteresowania. Wykorzystuje się do tego binarne maski, które umiejscowione w przestrzeni MNI, zawierają wartości zero, w miejscach nienależących do ROI, oraz wartości 1 dla współrzędnych wchodzących w obszar struktury zainteresowania. Przykładowa maska, która wskazuje położenie wzgórza (z ang. *thalamus*) w przestrzeni MNI, nałożona na wzorcowy obraz MR, przedstawiona jest na rys. 4.2.



Rys. 4.2. ROI (maska) wzgórza nałożona na wzorcowy obraz mózgu w przestrzeni MNI (przykładowy przekrój w płaszczyźnie osiowej), źródło: opracowanie własne przy użyciu MRICro.

Maska $M(u)$ może być wyrażona za pomocą wzoru (13):

$$M(u) = \begin{cases} 1, & \text{dla } u \in \Omega_m \\ 0, & \text{dla } u \notin \Omega_m \end{cases}, \quad (13)$$

gdzie: $M(u)$ – binarna maska obejmująca określony ROI,

$u = (x, y, z)$ – współrzędne woksela,

Ω_m – zbiór współrzędnych wchodzących w skład ROI.

Możliwe jest zatem wyodrębnienie z dynamicznej struktury danych jedynie tych wokseli, które zawierają się w danej masce. Wyrażenie tej operacji w formie dyskretnej przedstawia równanie (14):

$$M(u, k) = swrU(u, k \cdot TR), \quad \forall (u \in \Omega_m), \quad (14)$$

gdzie: $swrU$ – dynamiczna struktura danych po przetworzeniu (s, w, r) (wg wzoru (6)),

k – numer obrazu struktury DSD,

TR – czas repetycji [s].

Po uzyskaniu struktury $M(u, k)$, w której zawarte są przebiegi czasowe sygnału BOLD z wokseli wchodzących w skład maski, możliwe jest uśrednienie jej po liczbie wokseli N_M znajdujących się w obrębie maski. Uzyskany w ten sposób jeden przebieg czasowy nazywany jest średnią odpowiedzią z obszaru MRR – równanie (15):

$$MRR(k) = \frac{1}{N_M} \sum_{u \in \Omega_M} M(u, k), \text{ dla } k = 0, 1, \dots, N_k - 1, \quad (15)$$

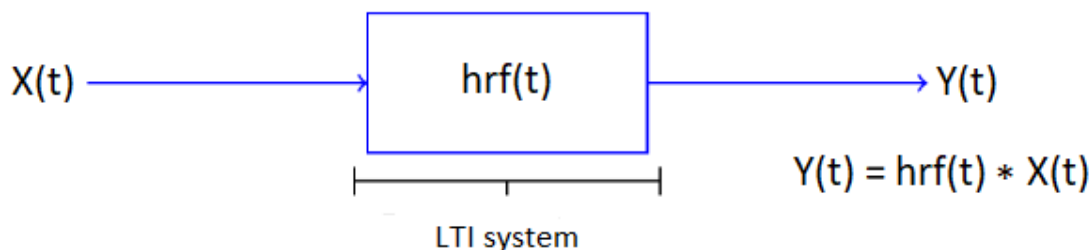
gdzie: MRR – średnia odpowiedź z obszaru maski M,

N_M – liczba wokseli znajdująca się w obrębie maski M.

Regresor w modelu GLM jako predykcja sygnału BOLD

Model GLM, który opisany został w niniejszym rozdziale wymaga zdefiniowania macierzy eksperymentu, której kolejne kolumny tworzą regresory. Regresor, opisany wcześniej równaniem (9), tłumaczyć powinien zmienność sygnału BOLD związaną z czynnikami takimi jak stymulacja, ruch osoby badanej itd. W dalszej części pracy regresor, który odzwierciedla odpowiedź hemodynamiczną mózgu na zadany bodziec (funkcję stymulującą) będzie nazywany również predykcją sygnału BOLD. W niniejszym rozdziale przybliżony zostanie bardziej szczegółowo proces wyznaczania regresora na podstawie funkcji stymulującej oraz modelu odpowiedzi hemodynamicznej.

W celu estymowania przebiegu odpowiedzi hemodynamicznej na zadany bodziec używany jest LTI (z ang. *linear time invariant*) - liniowy system niezmienniczy w czasie. W przypadku estymowania sygnału BOLD, określa on związek pomiędzy funkcją stymulującą, a odpowiedzią hemodynamiczną. System LTI, jest systemem, w którym znając odpowiedź na pewien pojedynczy, jednostkowy bodziec (impuls), jesteśmy w stanie oszacować odpowiedź dla każdej innej funkcji na wejściu [54]. W przypadku modelowania odpowiedzi hemodynamicznej funkcją wejściową jest funkcja stymulująca, a funkcją odpowiedzi impulsowej odpowiedzi hemodynamicznej (HRF). Funkcją wyjściową jest predykcja sygnału BOLD (rys. 4.3.).



Rys. 4.3. Schemat modelu LTI w modelowaniu odpowiedzi hemodynamicznej. $X(t)$ – funkcja stymulująca, $hrf(t)$ – model odpowiedzi hemodynamicznej, $Y(t)$ – regresor (predykcja sygnału BOLD), źródło: opracowanie własne.

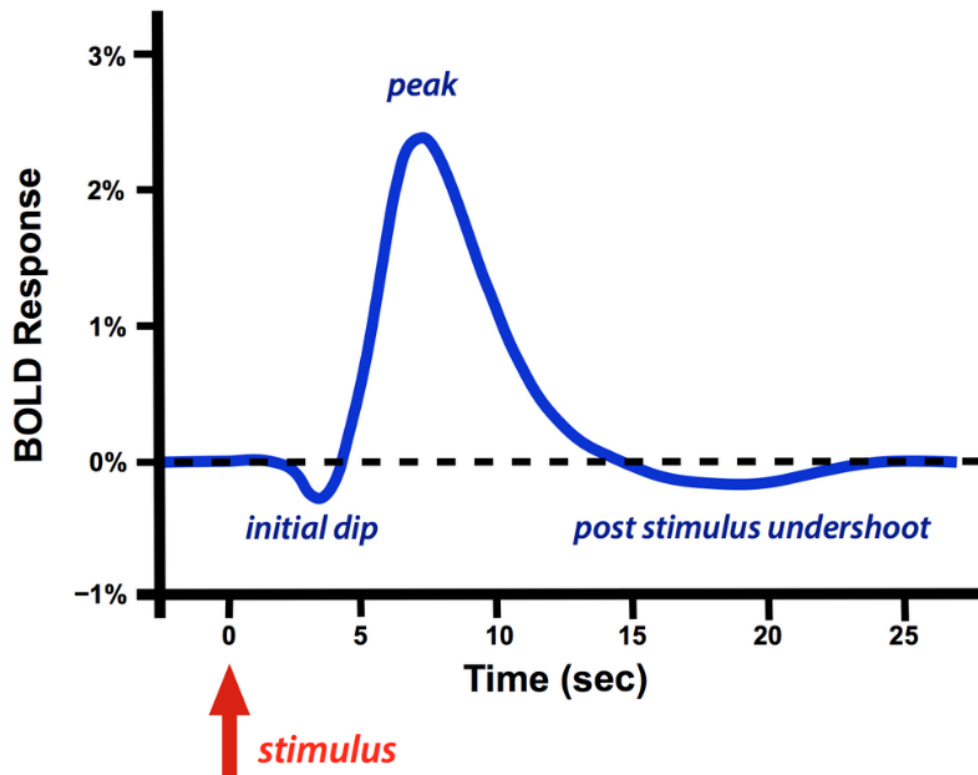
W celu wyznaczenia modelu odpowiedzi na zadaną stymulację (blokową, zdarzeniową) za pomocą systemu LTI konieczne jest użycie funkcji stymulującej (w przypadku badania zdarzeń IED są to momenty ich wystąpienia z uwzględnieniem czasu ich trwania) oraz modelu odpowiedzi hemodynamicznej HRF.

Odpowiedź hemodynamiczna sygnału BOLD

Zwiększona aktywność neuronalna powoduje zmiany w hemodynamice krwi w określonych obszarach mózgu. Zjawisko to nazywane jest sprzężeniem nerwowo naczyniowym. Za pomocą techniki czynnościowego rezonansu magnetycznego, na podstawie zarejestrowanych przy jej użyciu danych neuroobrazowych w postaci struktury DSD, tworzony jest sygnał BOLD, który odzwierciedla pośrednio aktywność neuronalną poprzez ukazywanie zmian zależnych od lokalnego stężenia deoksyhemoglobiny. Zrozumienie zależności między aktywnością neuronalną a hemodynamiką jest kluczowe do interpretacji wyników eksperymentów z użyciem czynnościowego rezonansu magnetycznego [55].

Odpowiedź na jednostkowy bodziec (w postaci delty Diraca) - nazywamy odpowiedzią hemodynamiczną HRF. W podstawowych modelach HRF (rys. 4.4.), kształt tej odpowiedzi charakteryzuje kilka cech: początkowy spadek (z ang. *initial dip*), maksimum amplitudy (z ang. *peak*) oraz postymulacyjny spadek amplitudy (z ang. *post-stimulus undershoot*). HRF reprezentuje zmianę sygnału BOLD w czasie i osiąga maksimum amplitudy zazwyczaj ok. 5-6 sekund po prezentacji bodźca [56,57]. Tak jak opisano w rozdziale 3.1., wykazano, że wraz ze wzrostem stężenia deoksyhemoglobiny (dHb) we krwi, amplituda sygnału BOLD maleje. Początkowy spadek związany prawdopodobnie jest z wczesnym wzrostem dHb, spowodowanym zwiększonym metabolizmem tlenowym ($CMRO_2$). Maksimum odpowiedzi hemodynamicznej, którą sygnał osiąga w czasie nazywanym opóźnieniem odpowiedzi

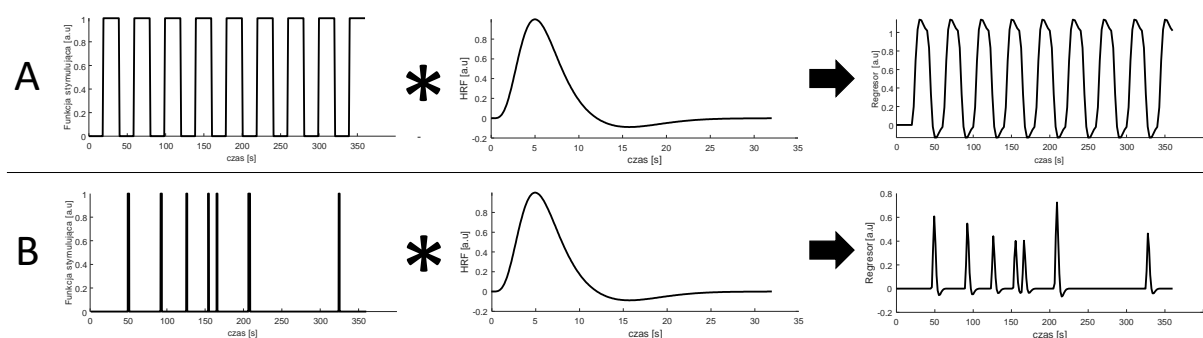
(z ang. *time to peak*), związany jest ze wzrostem przepływu krwi CBF, który skutkuje spadkiem stężenia deoksyhemoglobiny. Postymulacyjny spadek amplitudy na końcu HRF, związany jest najprawdopodobniej z powolnym procesem przywracania pierwotnej objętości krwi tętniczej oraz lokalnego zmniejszenia przepływu krwi [58] [59]. Rys 4.4. przedstawia ideowy model odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD.



Rys. 4.4. Odpowiedź hemodynamiczna sygnału BOLD. Oś pionowa – amplituda sygnału BOLD [a.u.], oś pozioma – czas [s]. Czerwona strzałka wskazuje moment pojawienia się bodźca jednostkowego, initial dip – początkowy spadek amplitudy, peak – maksimum amplitudy sygnału BOLD, post stimulus undershoot – postymulacyjny spadek amplitudy, źródło: [59].

Modelowanie kształtu odpowiedzi hemodynamicznej ma kluczowe znaczenie w analizie statystycznej danych zarejestrowanych techniką czynnościowego rezonansu magnetycznego. Utworzenie odpowiednio aproksymowanego przebiegu sygnału BOLD znacząco poprawia możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej oraz umożliwia bardziej precyzyjne wnioskowanie na temat aktywności mózgu.

W praktyce regresor $x_i[k]$ modelowany jest z użyciem systemu LTI jako splot funkcji stymulującej MS_i z modelem odpowiedzi hemodynamicznej $h[k]$. Przedstawione to zostało na rys 4.5 oraz za pomocą wzoru (9).



Rys. 4.5. Splot funkcji stymulującej z kanonicznym modelem odpowiedzi hemodynamicznej w celu utworzenia regresora do modelu GLM. A: funkcja stymulująca z badania o schemacie blokowym; B: funkcja stymulująca z badania o schemacie zdarzeniowym, źródło: opracowanie własne (MATLAB).

W niniejszej pracy do analizy statystycznej danych czynnościowych użyto czterech różnych modeli HRF w GLM. Poprzez odpowiednie modelowanie kształtu odpowiedzi hemodynamicznej i oszacowanie jej parametrów, możliwe jest lepsze poznanie zjawisk hemodynamicznych będących fizjologicznym następstwem aktywności neuronalnej mózgu [58].

4.4. Przetwarzanie danych EEG

Jak wspomniano, funkcja stymulująca w badaniach czynnościowych może mieć postać blokową lub zdarzeniową. W przypadku jednoczesnej rejestracji EEG-fMRI wykorzystuje się momenty czasowe występowania zdarzeń IED jako funkcję stymulującą w postaci zdarzeniowej. W tym celu również dane EEG muszą zostać odpowiednio przetworzone. W niniejszym rozdziale przedstawiony zostanie proces przetwarzania zapisów EEG, który został wykorzystany w celu analizy danych EEG podczas jednoczesnej akwizycji fMRI.

Redukcja artefaktu gradientowego

Cewki gradientowe, które używane są w obrazowaniu metodą czynnościowego rezonansu magnetycznego, zakłócają rejestracje elektroencefalograficzne poprzez generowanie prądów w czasie ich zmiennej pracy. Te wysokoamplitudowe oraz wysokoczęstotliwościowe zakłócenia nazywane są artefaktem gradientowym i mogą w znacznym stopniu utrudnić, a najczęściej uniemożliwić analizę sygnału EEG. W celu redukcji artefaktu gradientowego

stosowana jest metoda oparta na markerach zdarzeń (z ang. *event-codes*). Podczas każdorazowej rejestracji jednego obrazu fMRI, do systemu EEG przesyłany jest wspomniany marker. W celu usunięcia artefaktu gradientowego, sygnał podzielony jest na bloki o długości trwania odpowiadającej czasowi repetycji sekwencji EPI, a ich liczba równa jest liczbie zarejestrowanych obrazów fMRI – Nk . Następnie, dla każdego z bloków usuwany jest artefakt wyznaczony jako średnia z określonej liczby bloków sąsiadujących (zazwyczaj definiuje się 10 bloków). Dane z tak wyznaczonego bloku po usunięciu artefaktu gradientowego wyrażone są wzorem (16):

$$cEEG_k(t) = EEG_k(t) - aG_k(t), \quad (16)$$

gdzie: $cEEG_k(t)$ – fragment zapisu EEG po usunięciu artefaktu gradientowego,

$EEG_k(t)$ – oryginalny fragment zapisu EEG,

$aG_k(t)$ – uśredniony zapis EEG reprezentujący przebieg artefaktu gradientowego.

Idea ta polega zatem na odejmowaniu od kolejnych fragmentów oryginalnego zapisu EEG uśrednionych przebiegów z sąsiadujących bloków. Dzięki temu uzyskać można sygnał EEG pozbawiony artefaktu gradientowego, którego widmo częstotliwościowe leży poza zakresem interesującego nas widma sygnału EEG [60].

Filtracja sygnału

Następnym, bardzo istotnym krokiem, jest filtracja sygnału EEG. Sygnał elektroencefalograficzny nie jest tylko i wyłącznie zapisem aktywności elektrycznej badanego mózgu, lecz zawiera elementy aktywności bioelektrycznej całego organizmu, a także zmiany potencjałów pochodzące z otoczenia zewnętrznego. Filtracja umożliwia redukcję artefaktów w określonych pasmach częstotliwości. Często stosowany jest filtr środkowoprzepustowy, który pozostawia w zapisie składowe widmowe sygnału w określonym paśmie częstotliwości. W przypadku danych EEG-fMRI pochodzących z rejestracji pacjentów z padaczką stosowany jest najczęściej przedział 1 Hz – 30 Hz. Zapis EEG po przeprowadzeniu filtracji przedstawiony jest za pomocą wzoru (17):

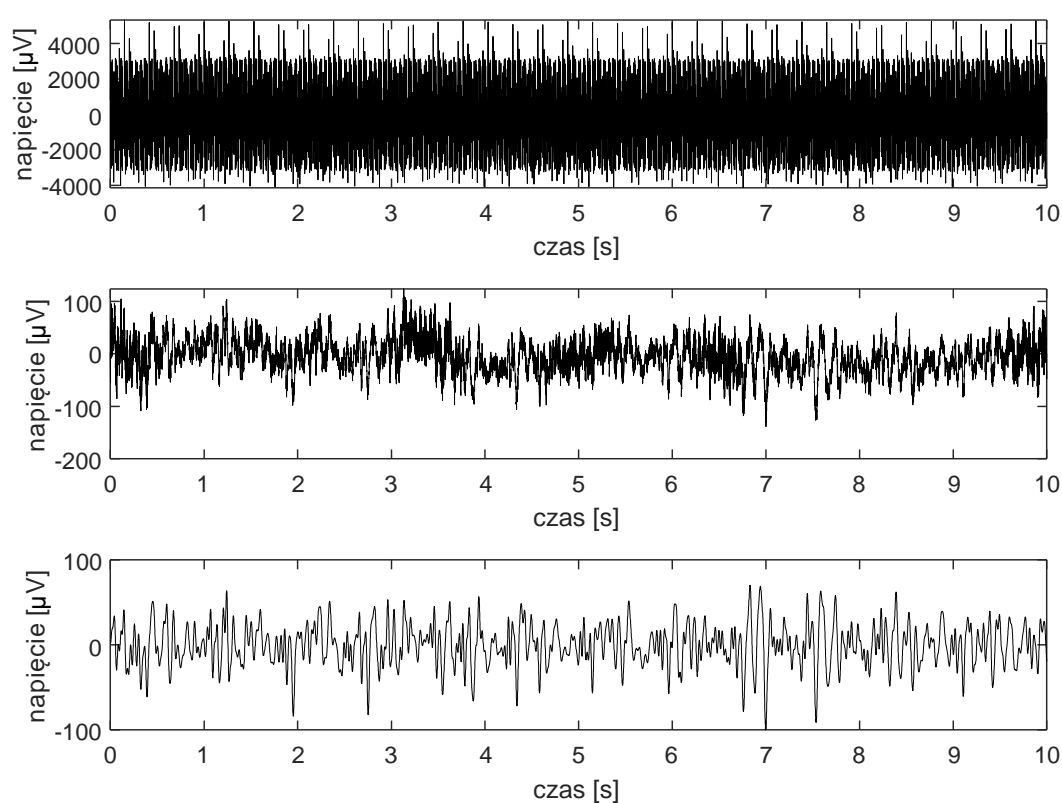
$$fcEEG(t) = cEEG(t) * bpf(t), \quad (17)$$

gdzie: $fcEEG(t)$ – zapis EEG po usunięciu artefaktu gradientowego i filtracji,

$cEEG(t)$ – zapis EEG po usunięciu artefaktu gradientowego,

$bpf(t)$ – odpowiedź impulsowa filtru środkowoprzepustowego.

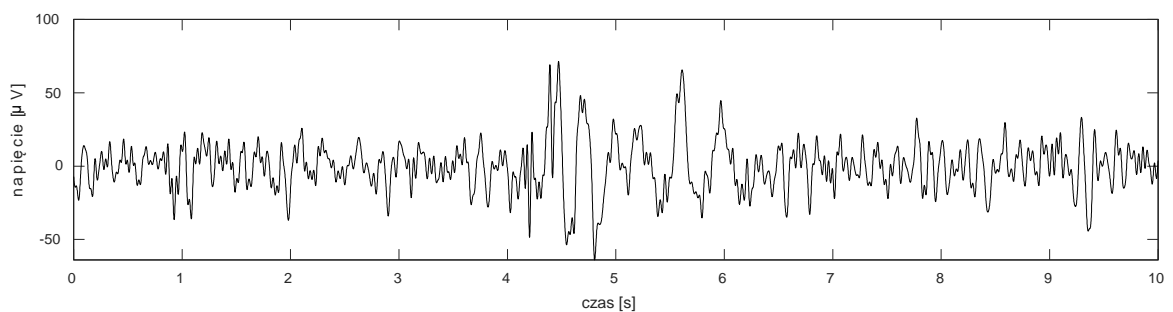
Rys 4.6. przedstawia sygnał EEG z wybranego odprowadzenia (FPZ) przed usunięciem artefaktów, po usunięciu artefaktu gradientowego, oraz po filtracji z wykorzystaniem filtru środkowoprzepustowego



Rys. 4.6. Fragment sygnału EEG z wybranego odprowadzenia (FPZ) zarejestrowany podczas akwizycji fMRI. Od góry: zapis EEG przed przetworzeniem, zapis EEG po usunięciu artefaktu gradientowego, zapis EEG po usunięciu artefaktu gradientowego oraz filtracji środkowoprzepustowej (1 Hz – 30 Hz), źródło: opracowanie własne (MATLAB).

Dalsze przetwarzanie sygnału i detekcja zdarzeń IED

Z przetworzonego w ten sposób zapisu EEG możliwe jest wyznaczanie chwil czasowych wystąpienia zdarzeń IED. W zapisie EEG występować mogą jednak również inne artefakty wynikające z naturalnej aktywności bioelektrycznej organizmu. W przypadku istnienia takiej konieczności, możliwe jest również usunięcie artefaktu związanego z ruchem/mruganiem oczami VEOG oraz balistokardiogramu BCG. Balistokardiogram jest artefaktem spowodowanym ruchem ciała pacjenta w środowiska pola magnetycznego skanera MR, związanym z pracą serca oraz wynikających z niej ruchów pulsacyjnych naczyń krwionośnych. Biorąc pod uwagę fakt trudności w redukcji artefaktu BCG bez zniekształcenia składowych sygnału EEG będących przedmiotem zainteresowania [61] oraz, że wyznaczanie chwil czasowych występowania IED w zapisie EEG bez usunięcia BCG nie było problematyczne – w niniejszej pracy postanowiono nie przeprowadzać procesu redukcji artefaktu BCG. Na rys. 4.7. przedstawiono przykładowe zdarzenie IED wyznaczone u pacjenta z padaczką uogólnioną.



Rys. 4.7. Fragment przetworzonego sygnału EEG z wybranego odprowadzenia (FPZ), pochodzący z rejestracji EEG-fMRI pacjenta z padaczką uogólnioną, w zapisie widoczne jest wyładowanie międzynapadowe IED, źródło: opracowanie własne (MATLAB).

5. Modelowanie i optymalizacja odpowiedzi hemodynamicznej

Jak zostało wspomniane w rozdziale 4, w większości badań fMRI w celu utworzenia regresora do modelu GLM wybierany jest kanoniczny model odpowiedzi hemodynamicznej. Jest to pewnego rodzaju uproszczenie, gdzie zakłada się, że kształt odpowiedzi hemodynamicznej w mózgu jest jednakowy dla każdej badanej osoby, dla każdego typu funkcji stymulującej oraz we wszystkich woxelach rejestrowanych DSD. Zaczęto zastanawiać się czy zastosowanie jednakowego modelu odpowiedzi hemodynamicznej dla różnych przypadków jest zasadne. Już w 1998 roku, Aguire i in. wykazali, że istnieją różnice międzypersoniczne w odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD [62]. Poświęcano coraz więcej uwagi kwestii odpowiedniego wymodelowania kształtu HRF do eksperymentów fMRI, między innymi biorąc pod uwagę różne rodzaje funkcji stymulujących, czy też uwzględniając kilka sesji fMRI w celu oszacowania tej odpowiedzi [63]. W 2004 roku Handwerker i in. [64] opublikowali badanie dotyczące różnic w kształcie HRF pomiędzy poszczególnymi badanymi i obszarami mózgu (m.in. w korze wzrokowej i ruchowej) oraz ich wpływie na wyniki analizy statystycznej. Zaobserwowali zmienność HRF, w szczególności w wartościach parametru opóźnienie odpowiedzi. W tym samym roku Woolrich i in. [65] badali zmienność HRF w różnych obszarach aktywacji oraz dla różnych bodźców eksperymentalnych, proponując jednocześnie nowatorski model odpowiedzi hemodynamicznej. Implementacja nowego modelu HRF, jak i wymodelowanie szumu, skutkowało obserwacją ujemnej korelacji pomiędzy wielkością aktywacji a wartością opóźnienia odpowiedzi. Z kolei w roku 2013, Badillo i in. [66] wykazali, że fluktuacja kształtu HRF ma wpływ na czułość wykrywania aktywacji w analizie fMRI. Zastosowali metodę detekcji-estymacji JDE (z ang. *joint detection-estimation approach*), która poprawiła grupowe wyniki analizy statystycznej w płacie ciemieniowym poprzez zwiększenie liczby aktywacji statystycznie istotnych.

Liczne badania przyniosły zatem dowody na to, że odpowiedź hemodynamiczna ludzkiego mózgu może być bardzo zróżnicowana i zasadna jest jej odpowiednia estymacja oraz stosowanie szeregu różnych modeli. W 2014 roku Shan i in. [67] porównali 5 modeli HRF, w tym 4 oparte na modelu kanonicznym i jeden oparty na sumie odwrotnych funkcji logarytmicznych (pierwotnie zaproponowany przez Lindquista i in [58]). Wykazano, że model HRF składający się z dwóch funkcji gamma z sześcioma parametrami umożliwił uzyskanie najlepszej dokładności w estymowaniu parametrów sygnału BOLD na bazie schematu blokowego. A więc skoro kształt odpowiedzi hemodynamicznej może różnić się pomiędzy zdarzeniami lub badanymi osobami w znaczący sposób, istotnym pytaniem jest czy istnieją

różnice w porównaniu HRF jako reakcji na IED do HRF obrazującej reakcję na typowe stymulacje mózgu.

W rozdziale 3.3. przybliżona została metoda jednoczesnych pomiarów EEG-fMRI oraz jej zastosowanie w detekcji ognisk padaczkorodnych. Rosnące zainteresowanie tą metodą sprzyjało coraz szerszemu jej stosowaniu, jak i również poznaniu jej ograniczeń [68]. Jednym z nich niewątpliwie jest niedostatecznie dokładna lokalizacja ognisk. Porównując bowiem wyniki analizy dipolowej EEG z wynikami detekcji ogniska na podstawie analizy danych fMRI, zauważono szereg rozbieżności w lokalizacji źródła wyładowań [17][69][70]. Obserwacje te mogą być związane z niedokładnością rozwiązywania problemu odwrotnego metody EEG jak i z kwestią zastosowania odpowiedniego modelu odpowiedzi hemodynamicznej w analizie statystycznej danych fMRI. Problem ten zaś w badaniach EEG-fMRI pacjentów z padaczką może mieć kluczowe znaczenie w diagnostyce - detekcji ognisk padaczkorodnych.

Należy zauważyć, że w licznych badaniach metodą EEG-fMRI przeprowadza się modelowanie odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD – zarówno w badaniach typu resting-state (a więc w takim rodzaju badań czynnościowych, gdzie osoba badana nie jest poddawana żadnej stymulacji – badania te mają głównie na celu analizę swobodnych fluktuacji sygnałów elektrofizjologicznych i hemodynamicznych oraz identyfikację sieci spoczynkowych), badaniach związanych z zadaniem a także w celu odpowiedniego przedstawienia reakcji hemodynamicznej na wyładowania epileptyczne [71]. IED jest specyficznym rodzajem funkcji stymulującej, będącej patologiczną czynnością elektryczną mózgu. Może to zatem sugerować, że odpowiedź hemodynamiczna sygnału BOLD na tego typu zdarzenia będzie różnić się od tej, która zakładana jest w klasycznych badaniach czynnościowych takich jak np. FT. Już w 2003 roku Kang i in. [72] zauważyli, że użycie tego samego modelu HRF w badaniach pacjentów z padaczką, jak w przypadku klasycznych paradygmatów fMRI, może nie być optymalne. Zaproponowali zatem podejście charakterystyczne dla osoby badanej (z *ang. subject-specific*) do wymodelowania odpowiedniego kształtu odpowiedzi hemodynamicznej. Celem ich badania było porównanie obszarów aktywacji otrzymanych podczas analizy z użyciem standardowego modelu HRF oraz modeli *subject-specific*. Kształt odpowiedzi hemodynamicznej szacowany był na bazie sygnału BOLD z obszaru wykazującego najwyższą wartość zmiennej T w standardowej analizie. Porównano wyniki uzyskane na grupie 8 pacjentów i wykazano, że w przypadku zastosowania modeli HRF, które były *subject-specific*, obszary aktywacji miały większą bądź podobną wielkość. Dodatkowo, w przypadku 5 pacjentów analiza z wykorzystaniem nowych modeli

HRF wykazała dodatkowe obszary aktywacji. Stwierdzono więc, że zastosowanie *subject-specific* HRF w znaczący sposób poprawia czułość analizy statystycznej danych fMRI pacjentów z padaczką. Należy dodać, że stosowanie modeli HRF *subject-specific* do analizy danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką rozważali również w 2013 roku Storti i in [73]. Zaproponowali użycie 5 modeli: składającego się w pojedynczej funkcji Γ (gamma) (nazwany tu modelem Boynton [74]), modelu kanonicznego, modelu kanonicznego z pochodną czasową, modelu kanonicznego z pochodnymi czasową i dyspersyjną oraz indywidualny model oszacowany na bazie wokseli uznanych za istotnie statystyczne w analizie GLM. Testy na danych syntetycznych, jak i rzeczywistych zapisach BOLD pacjentów z padaczką, wykazały, że stosowanie modeli *subject-specific* jest lepsze od standardowych modeli HRF i pozwala na uzyskanie większych obszarów o silniejszej aktywacji. Rok później do podobnych wniosków doszli Proulx i in. [75], którzy wykazali że zastosowanie modelu *subject-specific* opartego na dwóch funkcjach Γ znacząco poprawił czułość analizy statystycznej poprzez 12 % wzrost maksymalnych wartości zmiennej T oraz średnio ponad dwukrotny wzrost obszarów aktywacji.

Oprócz stosowania modeli dedykowanych konkretnym przypadkom, w analizie danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką badano również wpływ użycia różnych ustalonych modeli na wynik analizy statystycznej. W 2004 roku, Bagshaw i in. [76] podjęli próbę badania odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD na wyładowania międzynaładowe. Przeanalizowali dane 31 pacjentów z padaczką ogniskową używając, oprócz standardowego HRF, czterech modeli, w których maksimum odpowiedzi hemodynamicznej było osiągnięte w czasie od 3 s do 9 s od początku zdarzenia IED. Zauważono, że zastosowanie kilku HRF, zamiast jednego, standardowego modelu, skutkowało wzrostem liczby pacjentów z statystycznie istotnymi odpowiedziami BOLD na zdarzenia IED z 45 % do 62,5 %. W tym przypadku konkluzja jest podobna jak w poprzednio wspomnianych badaniach – zastosowanie standardowego modelu HRF od analizy danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką nie jest optymalnym rozwiązaniem. Podobne podejście do analizy zastosowali w 2006 Kobayashi [77], w 2008 roku Tyvaert [78], w 2009 roku Chassagnon [79], w 2014 roku Coan [80] oraz w 2019 Qin [81].

W niektórych badaniach, w celu przeprowadzenia analizy statystycznej, wykorzystywano modele, które różnicowały kształt odpowiedzi hemodynamicznej w różnych wkselach obrazów fMRI [82][83]. W 2006 roku Lu i in. zaproponowali wykorzystanie HRF charakterystycznych dla wokseli (z ang. *voxel-specific*) do analizy danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką. Wykorzystali oni metodę dekonwolucji w celu oszacowania odpowiedzi

hemodynamicznej w konkretnych wokselach serii obrazów. W celu porównania nowej metody, jako punkty odniesienia wybrano trzy ustalone modele odpowiedzi hemodynamicznej (kanoniczny, Gamma, Glover). Okazało się, że wykorzystanie *voxel-specific* HRF w analizie statystycznej skutkowało uzyskaniem większej objętości obszarów aktywacji oraz, w niektórych przypadkach, wykryciem nowych obszarów.

Przedstawiono przykłady modelowania odpowiedzi hemodynamicznej, w tym w badaniach EEG-fMRI w padaczce, oraz jego wpływ na wyniki analizy statystycznej – używając metod *subject-specific*, *voxel-specific*, różnych ustalonych modeli a także modeli ze zmienną wartością opóźnienia odpowiedzi. Istniejącą potrzebę dalszych prób odpowiedniego wymodelowania kształtu odpowiedzi HRF, w tym w konkretnych przypadkach klinicznych, potwierdzają kolejne doniesienia literaturowe. W 2007 roku Jacobs i in. [84] opublikowali badanie dotyczące zastosowania różnych modeli HRF w badaniu EEG-fMRI dzieci z padaczką. Wykorzystali model kanoniczny w oprogramowaniu SPM, a także model składający się z jednej funkcji gamma z różnymi wartościami opóźnienia odpowiedzi (3 s, 5 s, 7 s, 9 s – a więc podobnie jak Bagshaw w roku 2004) w oprogramowaniu fMRIstat. Zastosowanie modelu kanonicznego skutkowało wykryciem istotnych odpowiedzi BOLD na wyładowania w 88 % przypadków, analiza fMRIstat u 92 % przypadków. Analiza ze zmiennym HRF wykazała dodatkowe obszary aktywacji u 16 z 25 analizowanych przypadków i dla każdego z nich większe wartości zmiennej T. Rok później Jacobs i in. [85] kontynuowali badania, tym razem pod kątem zmienności HRF w padaczce ze względu na wiek i częstotliwość występowania wyładowań. Zaobserwowano zależność pomiędzy kształtem modelu odpowiedzi hemodynamicznej a wiekiem pacjenta i częstotliwością wyładowań – u dzieci w wieku 0-2 lata znacznie wydłużył się czas opóźnienia odpowiedzi (co związane być mogło z odmiennym metabolizmem i przepływem krwi związanym z młodym wiekiem pacjentów). Wykazano także, że pomimo, że wartość zmiennej T wrasta z częstotliwością wyładowań, ich amplituda malała. Sugerowało to, że również w tym przypadku, przeprowadzanie standardowej analizy SPM może być nieodpowiednie.

Również w roku 2010 publikowano prace, które rozważały zasadność stosowania kanonicznego modelu HRF do analizy danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką. Grouiller i in. [86] stwierdzili na podstawie swoich badań (używali oni modeli odpowiedzi hemodynamicznej opartych na funkcjach gamma), że nie można zakładać, iż odpowiedź hemodynamiczna na zdarzenia IED jest podobna do kanonicznego modelu odpowiedzi hemodynamicznej. Podsumowali dodatkowo, że stosowanie kanonicznego modelu HRF do takiej analizy może być skutkiem niekonkluzywności otrzymanych wyników. Z kolei

Masterton i in. [87] przeprowadzili badanie w celu sprawdzenia, czy odpowiedź BOLD na zdarzenia padaczkowe jest dobrze reprezentowana przez kanoniczny model HRF w grupie pacjentów z padaczką typu BECTS (z ang. *benign epilepsy with centrotemporal spikes*). Analiza grupy pacjentów wykazała, że kształt ich odpowiedzi hemodynamicznych różnił się od kształtu proponowanego w formie modelu kanonicznego. Zastosowanie uśrednionego dla grupy modelu HRF skutkowało wykryciem aktywacji u 8 z 9 pacjentów (89 %), gdzie dla modelu kanonicznego aktywacje wykryto jedynie dla 4 pacjentów (44 %). Porównując bezpośrednio kształty uśrednionego dla grupy HRF oraz modelu kanonicznego zauważono krótszy czas opóźnienia odpowiedzi oraz wyraźniejszy postymulacyjny spadek amplitudy. W tym samym roku Thornton i in. [88] stwierdzili, że analiza ICA (z ang. *Independent component analysis*) w porównaniu do modelowania GLM z kanonicznym HRF dostarcza dodatkowych informacji o aktywności mózgu związanej z wyładowaniami.

Istotnym jest określenie czy odpowiedź HRF u pacjenta z padaczką różni się od odpowiedzi kanonicznej. Ale również istotnym zagadnieniem jest czy ta odpowiedź zróżnicowana będzie pomiędzy różnymi przypadkami klinicznymi. W 2013 Watanabe i in. [89] porównali odpowiedź hemodynamiczną pacjentów z padaczką z ogniskową dysplazją korową oraz ze stwardnieniem hipokampa. Stwierdzono wyższą amplitudę odpowiedzi hemodynamicznej u pacjentów ze stwardnieniem hipokampa w obszarach dezaktywacji, lecz skupiając się jedynie na wartościach zmiennej T nie zauważono różnic pomiędzy grupami. Publikację kończyła konkluzja, że nie ma potrzeby stosowania różnych modeli HRF pomiędzy dwiema zbadanymi grupami.

W ostatnich latach wciąż prowadzone są liczne badania EEG-fMRI pacjentów z padaczką, również z wykorzystaniem kilku modeli HRF w ogólnym modelu liniowym. Sharma i in. [90] zastosowali model kanoniczny oraz kanoniczny z pochodnymi czasu i dyspersyjną w analizie z wykorzystaniem automatycznej detekcji zdarzeń. Wciąż stosowane jest również podejście Bagshawa [76], gdzie wybierano modele HRF ze zmienną wartością opóźnienia odpowiedzi. W 2021 roku w badaniach sieci padaczkowych zastosował go Loushy [91], a Ito w badaniu struktur zaangażowanych w padaczkę u dzieci [92]. W 2022 Lee i in. [93] posłużyli się wspomnianymi modelami do analizy danych EEG-fMRI dzieci z padaczką ogniskową i stwierdzili, że analiza ta skutkuje otrzymaniem wartościowych informacji umożliwiających lokalizowanie ogniska padaczkorodnego.

Podsumowując, pomiary EEG-fMRI w padaczce wciąż stanowią bardzo ważny element badań odpowiedzialny za odpowiednią diagnostykę. Jak zauważa Ikemoto w swojej przeglądowej pracy z 2022 roku [94], badanie EEG-fMRI związane z wyładowaniami IED

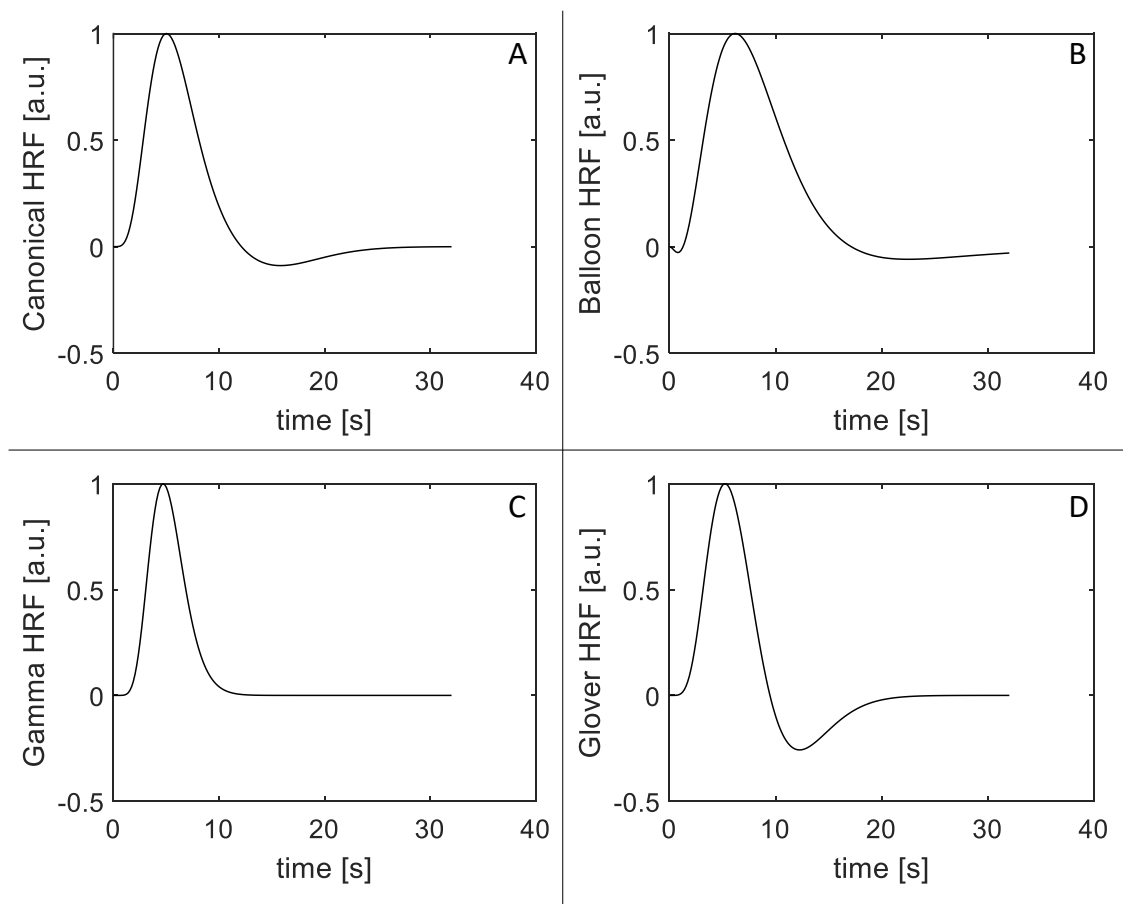
ukazuje korowe i podkorowe zmiany związane z przepływem krwi i metabolizmem poprzez pomiar odpowiedzi sygnału BOLD na IED. EEG-fMRI może dostarczyć nowych informacji do wyznaczenia ogniska padaczkorodnego, co może zostać wykorzystane podczas zabiegu przedoperacyjnego

Biorąc pod uwagę powyższe przykłady, można podsumować, że modelowanie i optymalizacja modelu odpowiedzi hemodynamicznej skutkuje lepszym dopasowaniem modelu do odpowiedzi sygnału BOLD oraz umożliwia otrzymanie lepszych wyników analizy statystycznej. Stwierdzić więc można, że modelowanie kształtu odpowiedzi hemodynamicznej w badaniach pacjentów z padaczką jest zagadnieniem, któremu należy poświęcić odpowiednią uwagę. W następnym rozdziale opisane zostaną cztery modele HRF, które wykorzystane zostały w niniejszej pracy.

Modele odpowiedzi hemodynamicznej

Zauważone zostało, że zastosowanie modelu kanonicznego w modelu GLM nie zawsze skutkuje optymalnymi wynikami analizy statystycznej. Fakt ten był motywacją aby w niniejszej pracy wprowadzić do analizy EEG-fMRI cztery modele odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD. Rozszerzono podejście Lu i in. [82], którzy używali 3 modeli – kanonicznego, Gamma oraz Glover, poprzez model odpowiedzi hemodynamicznej opisany zmiennymi fizjologicznymi, oryginalnie zaproponowany przez Richarda B. Buxtona [56,95], nazywany modelem Balloon. Zmodyfikowana wersja tego modelu jest zaimplementowana w pakiecie SPM sekcji dedykowanej modelowaniu reakcji hemodynamicznych w mózgu - *hemodynamics* [49,96]. Postanowiono również rozszerzyć metodę Mastertona [87] do większej grupy pacjentów (w jego badaniu przebadano 9 osób), nie ograniczonej do jednego rodzaju padaczki, w celu wyznaczenia modeli charakteryzujących całą grupę.

W następnej części tego rozdziału, przedstawiony zostanie opis optymalizowanych w niniejszej pracy modeli odpowiedzi hemodynamicznej, przedstawionych na rys. 5.1.



Rys. 5.1. Zaproponowane modele odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD: A – kanoniczny, B – Balloon, C – Gamma, D – Glover. Każda z odpowiedzi została znormalizowana do maksymalnej wartości równej 1, źródło: opracowanie własne (MATLAB).

Kanoniczny model HRF

Jednym z najczęściej stosowanych modeli odpowiedzi hemodynamicznej, który jest domyślnym w analizie z użyciem GLM w oprogramowaniu SPM12 [49], jest model kanoniczny (rys 5.1.A). Zastosowanie modelu kanonicznego w analizie statystycznej jest pewnego rodzaju uproszczeniem – założeniem, że kształt odpowiedzi na bodziec jest jednakowy w każdym miejscu mózgu i przy każdych warunkach. W praktyce model ten oparty jest na dwóch funkcjach Γ . W niniejszej pracy wykorzystano implementację kanonicznego modelu odpowiedzi hemodynamicznej zaproponowanej w pakiecie SPM, w środowisku MATLAB. Model ten opisany jest za pomocą 7 parametrów, których domyślne wartości przedstawione zostały w Tabelach 2 oraz 7 i są to:

- 1) δt_r - opóźnienie odpowiedzi (z ang. *delay of response*),
- 2) δt_u - opóźnienie postymulacyjnego spadku (z ang. *delay of undershoot*),
- 3) Δr - rozproszenie odpowiedzi (z ang. *dispersion of response*),
- 4) Δu - rozproszenie postymulacyjnego spadku (z ang. *dispersion of undershoot*),
- 5) r/u - stosunek odpowiedź/spadek (z ang. *ratio of response/undershoot*),
- 6) τ_o - początek odpowiedzi (z ang. *onset*),
- 7) τ_r - długość odpowiedzi (z ang. *length of kernel*).

Pierwsza funkcja gamma modeluje maksimum wzrostu odpowiedzi hemodynamicznej (opóźnienie odpowiedzi). Druga funkcja gamma obrazuje postymulacyjny spadek amplitudy [97]. Czas od początku odpowiedzi do maksimum w przypadku pierwszej funkcji gamma wynosi 5 sekund (gdyż położenie tego piku zależne jest zarówno od δt_r jak i Δr), a szerokość połówkowa FWHM to 5,3 sekundy. Druga funkcja gamma posiada FWHM = 9,2 s oraz osiąga maksimum w czasie równym 15,8 s.

Model HRF Gamma

Model HRF Gamma (rys. 5.1.C), który stosowany jest m.in. w oprogramowaniu AFNI [98], oparty jest na jednej funkcji Γ i opisany jest wzorem (18) [82]:

$$h_{gamma}(t) = \left(\frac{t}{bc}\right)^b \cdot e^{\left(b-\frac{t}{c}\right)}, \quad (18)$$

gdzie, t – czas [s],

b, c – parametry modelu obliczone na podstawie eksperymentu ze stymulacją wzorkową [82,99,100].

Model jest zatem opisany przy użyciu dwu parametrów, których domyślne wartości przedstawione zostały w Tabelach 3 i 8. Funkcja gamma, która opisuje kształt HRF osiąga swoje maksimum w czasie 4,7 s (jest to iloczyn parametrów b oraz c) przy FWHM = 3,8 s.

Model HRF Glover

Model HRF Glover (rys. 5.1.D), podobnie jak model kanoniczny, jest opisany przy użyciu dwóch funkcji Γ . Czas osiągnięcia maksimum pierwszej funkcji gamma wynosi $d_1 = 5,4$ s (jest to iloczyn parametrów a_1 i b_1) oraz FWHM = 5,2 s. Druga funkcja gamma osiąga maksimum w czasie $d_2 = 10,8$ s (jest to iloczyn parametrów a_2 oraz b_2) przy FWHM = 7,35 s. Model HRF Glover przedstawić można za pomocą wzoru (19) [82]:

$$h_{glover}(t) = \left(\frac{t}{d_1}\right)^{a_1} \cdot e^{-\left(\frac{t-d_1}{b_1}\right)} - c_1 \cdot \left(\frac{t}{d_2}\right)^{a_2} \cdot e^{-\left(\frac{t-d_2}{b_2}\right)}, \quad (19)$$

gdzie, t – czas [s],

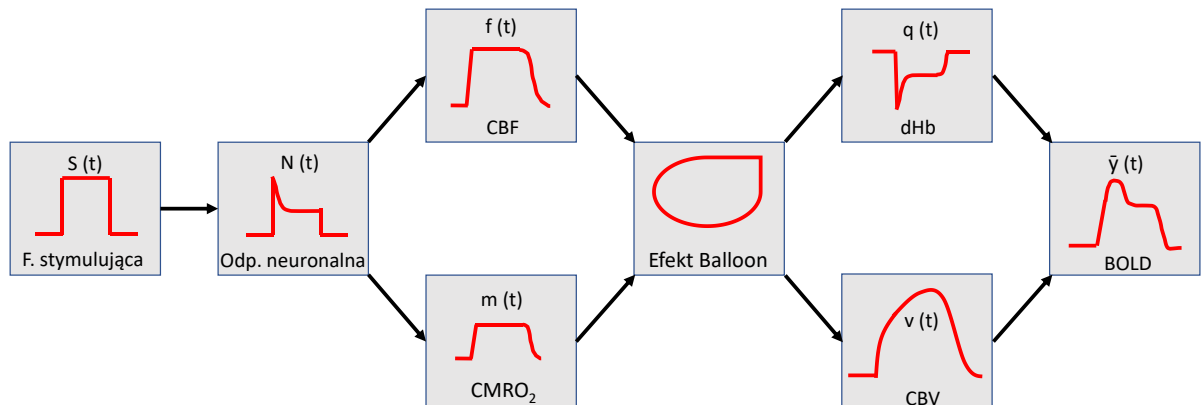
a_1, a_2, b_1, b_2, c_1 - parametry modelu obliczone na podstawie eksperymentu słuchowego [82,101,102].

Model jest zatem opisany przy użyciu pięciu parametrów, których domyślne wartości przedstawione zostały w Tabelach 4 i 9.

Model HRF Balloon

Ostatnim zaproponowanym w niniejszej pracy modelem odpowiedzi hemodynamicznej jest model Balloon (rys. 5.1.B). Poprzednio opisane modele – kanoniczny, Gamma oraz Glover mają na celu ukazanie kształtu odpowiedzi hemodynamicznej przy użyciu opisu czysto matematycznego. Nie odzwierciedlają ani nie tłumaczą one jednak w żaden sposób zjawisk fizjologicznych, które wpływają na kształt krzywej rejestrowanej metodą czynnościowego rezonansu magnetycznego. Dodatkowo, należy odnotować, że w przeciwieństwie do pozostałych modeli, w przypadku których tworzenie regresora polega na splocie HRF z funkcją

stymulującą, model Balloon opisuje pełny ciąg przyczynowo skutkowy - począwszy od funkcji stymulującej, skończywszy na sygnale BOLD. Relacje między zjawiskami hemodynamicznymi opisane są przy użyciu równań różniczkowych. Przybliżony zatem zostanie pełen model neuronalno-hemodynamiczny (rys. 5.2.), w tym efekt Balloon, od którego pochodzi nazwa modelu.



Rys. 5.2. Schematyczne przedstawienie pełnego modelu Balloon. Funkcja stymulująca $S(t)$ (schemat blokowy lub zdarzeniowy) prowadzi do zwiększonej odpowiedzi neuronalnej $N(t)$. Zapotrzebowanie na tlen i glukozę powoduje zwiększenie odpowiedzi CBF- $f(t)$ i $CMRO_2$ - $m(t)$. Rozszerzenie się wskutek reakcji hemodynamicznej naczyń krwionośnych powoduje efekt Balloon w aktywowanych obszarach mózgu. Za pomocą wynikających z powyższego lokalnych zmian stężenia deoksyhemoglobiny $q(t)$ oraz objętości naczyniowej $v(t)$ możliwe jest opisanie zmiany sygnału BOLD $y(t)$, źródło: opracowanie własne.

W celu implementacji pełnego modelu zaproponowanego przez Buxtona [56][95], w niniejszej pracy użyto pakietu Simulink w środowisku MATLAB.

Odpowiedź neuronalna

Funkcja stymulująca $S(t)$ (może to być funkcja oparta na schemacie zdarzeniowym lub blokowym – np. stymulacja wzrokowa, motoryczna, słuchowa) prowadzi do zwiększonej lokalnej aktywności neuronów. Skutkiem tego jest zmiana odpowiedzi neuronalnej $N(t)$ (wzór (20)), która modelowana jest jako różnica między funkcją stymulującą a hamującą funkcją wejściową (z ang. *inhibitory input function*) $I(t)$.

$$N(t) = S(t) - I(t), \quad (20)$$

gdzie: $N(t)$ – odpowiedź neuronalna,

$S(t)$ – funkcja stymulująca,

$I(t)$ – hamująca funkcja wejściowa,

t – czas [s].

$I(t)$ zaś jest zależna od odpowiedzi neuronalnej $N(t)$ ze współczynnikiem wzmocnienia κ i stałą czasową τ_1 , i opisuje się ją równaniem (21):

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\kappa N(t) - I(t)}{\tau_1}, \quad (21)$$

gdzie: κ – współczynnik wzmocnienia hamującej funkcji wejściowej,

τ_1 – stała czasowa hamującej funkcji wejściowej,

CBF i CMRO₂

CBF i CMRO₂, miary wspomniane w rozdziale 3 oraz 4, są fizjologicznym następstwem wzrostu aktywności neuronalnej. Zwiększony lokalnie metabolizm tlenowy, związany z aktywnością neuronów, przejawia się we wzroście CMRO₂. Skutkuje to początkowym wzrostem stężenia dHB. Jednocześnie rosnące zapotrzebowanie na tlen zwiększa przepływ – CBF. Sumarycznie – lokalne stężenie dHB spada. Zmienne to opisane są wzorami (22), (23):

$$f(t) = 1 + n \cdot h(t - \delta t_f) * N(t), \quad (22)$$

$$m(t) = 1 + g(t - \delta t_m) * N(t), \quad (23)$$

gdzie: $m(t)$ – odpowiedź CMRO₂,

$f(t)$ – odpowiedź CBF,

δt_m – opóźnienie od początku funkcji stymulującej do rozpoczęcia zmiany CMRO₂,

δt_f – opóźnienie od początku funkcji stymulującej do rozpoczęcia zmiany CBF,

n – stosunek przepływu/metabolizm,

g, h – funkcje Γ (gamma).

Znaczący wzrost przepływu – CBF – powoduje efekt Balloon opisany w kolejnym punkcie.

Efekt Balloon

Główną ideą modelu Balloon jest traktowanie naczyń krwionośnych w mózgu jak umownych, rozciągliwych balonów. W momencie gdy następuje gwałtowny wzrost przepływu krwi (CBF) - objętość balonu wzrośnie. Funkcją wejściową w modelu Balloon jest początkowy przepływ krwi.

Model opisany jest dwiema zmiennymi dynamicznymi zdefiniowanymi w jednostce objętości – stężeniem dHb (q) oraz objętością naczyniową CBV (z ang. *cerebral blood volume*). Wzrost CBV (oznaczany dalej jako v) oznacza, że umowny balon się napęcznieje. Te dwa zjawiska użyte są do opisu funkcji wyjściowej, którą jest predykcja sygnału BOLD.

Zjawisko Balloon opisane jest poprzez zmianę stężenia deoksyhemoglobiny (równanie (24)) oraz zmianę objętości naczyniowej (równanie (25)). Wyjściowy przepływ krwi, od którego zależne są wspomniane zmienne dynamiczne opisany jest równaniem (26):

$$\frac{dq}{dt} = \frac{1}{\tau_{MTT}} \left[m(t) - \frac{q(t)}{v(t)} f_{out}(v, t) \right], \quad (24)$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{1}{\tau_{MTT}} [f(t) - f_{out}(v, t)], \quad (25)$$

$$f_{out}(v) = v^{\frac{1}{\alpha}} + \tau \frac{dv}{dt}, \quad (26)$$

gdzie: $q(t)$ – stężenie deoksyhemoglobiny w jednostce objętości,
 $v(t)$ – objętość naczyniowa krwi (CBV) w jednostce objętości,
 f_{out} – przepływ krwi na wyjściu z naczynia,
 τ_{MTT} – czas przepływu krwi przez naczynie,
 τ – stała czasowa lepkości naczynia,
 α – stosunek przepływu do objętości (CBF/CBV).

Sygnal BOLD

Za pomocą zmiennych fizjologicznych q i v (CBV) można opisać zmianę sygnału BOLD. Określa to wzór (27) [56,95]:

$$\frac{\Delta \bar{y}}{\bar{y}} = V_0 [a_1(1 - q) - a_2(1 - v)], \quad (27)$$

gdzie: \bar{y} – oszacowany sygnał BOLD,
 V_0 – bazowy poziom objętości naczyniowej krwi,
 a_1, a_2 – parametry wzmocnienia modelu (wynoszą odpowiednio 3,4 oraz 1,0 [103]).

Podsumowując, model Balloon umożliwia estymację sygnału BOLD za pomocą parametrów odzwierciedlających zjawiska zachodzące w naczyniach krwionośnych w mózgu. Może być zatem stosowany do szacowania różnych parametrów hemodynamicznych określonych jego obszarów [95], [104].

W niniejszej pracy implementacja tego modelu opisana jest 9 parametrami z równań (18-25), które zestawiono w Tabelach 5 i 10 i są to:

- 1) κ - współczynnik wzmocnienia hamującej funkcji wejściowej (z ang. *inhibitory feedback gain*),
- 2) τ_1 - stała czasowa hamującej funkcji wejściowej (z ang. *Inhibitory feedback time constant*),

- 3) δt_f - opóźnienie CBF w stosunku do rozpoczęcia stymulacji (z ang. *CBF delay*),
- 4) δt_m - opóźnienie CMRO₂ w stosunku do rozpoczęcia stymulacji (z ang. *CMRO₂ delay*),
- 5) n - stosunek przepływ/metabolizm (z ang. *flow/metabolism relation*)
- 6) α – stosunek przepływ/objętość (z ang. *flow/volume relation*)
- 7) τ_{MTT} - czas przepływu krwi przez naczynie (z ang. *mean balloon transit time*),
- 8) τ – stała czasowa lepkości naczyń (z ang. *viscoelastic time constant*),
- 9) V_0 – bazowy poziom objętości naczyniowej (z ang. *baseline blood volume*).

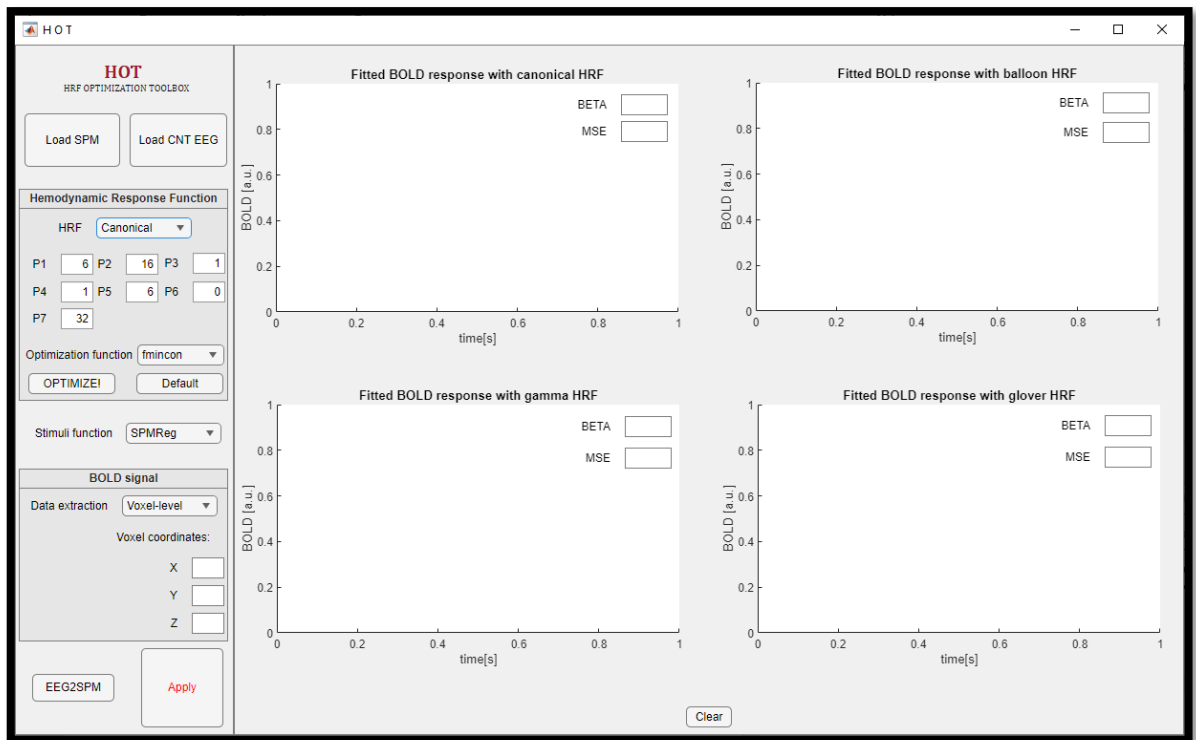
Pozostałe parametry modelu przyjęto za stałe i wraz z domyślnymi parametrami modelu Balloon HRF zostały wybrane na podstawie literatury [56,95,103]. Implementacja modelu HRF Balloon w formie pobudzenia na bodziec jednostkowy została przedstawiona na Rys. 5.1.B .

II. Praca własna

6. Zdefiniowanie funkcjonalności i zaprogramowanie aplikacji HRF Optimization Toolbox (HOT)

Skojarzona analiza danych EEG-fMRI wymaga specjalistycznego podejścia, szczególnie w procesie tworzenia regresora do modelu GLM, który odparty jest na zdarzeniach wykrytych w zapisie EEG. Zaistniała więc potrzeba zaprojektowania aplikacji, która umożliwi taką analizę. Dodatkowo, należy wspomnieć, że rejestrowana przy użyciu metody EEG-fMRI struktura DSD posiada bardzo wysoką rozdzielczość przestrzenną. Aby optymalizować parametry odpowiedzi hemodynamicznej konieczne było opracowanie narzędzia umożliwiającego operowanie na pojedynczych krzywych BOLD – czy to z woksela o ściśle zdefiniowanych współrzędnych czy też średniej odpowiedzi z pewnego obszaru zainteresowania. W tym celu autor opracował aplikację HOT (**HRF Optimization Toolbox**). Pomimo istnienia szeregu narzędzi do przetwarzania danych neuroobrazowych, według wiedzy autora, nie istniała do tej pory aplikacja służąca do analizy danych z jednoczesnych rejestracji EEG-fMRI, w tym dla badań IED u pacjentów z padaczką, która jednocześnie umożliwia modelowanie i optymalizację HRF. Zaprojektowana została ona w programie MATLAB i oparta jest na przygotowanych w tym samym środowisku funkcjach. Dodatkowo opracowano GUI (z ang. *graphical user interface*) w języku angielskim przy użyciu *AppDesigner* (MATLAB) z zamiarem udostępnienia aplikacji do ogólnodostępnego użytku na jednej z platform internetowych (rys. 6.1.). Zaprogramowanie aplikacji HOT miało na celu umożliwienie:

- wyznaczania map SPM na podstawie danych EEG-fMRI,
- ekstrakcji krzywych dynamicznych oraz MRR,
- tworzenia regresorów z wykorzystaniem różnych modeli odpowiedzi hemodynamicznej wraz z optymalizacją ich parametrów,
- wyświetlania krzywych MRR i ich predykcji oraz współczynników beta wyznaczonych przy użyciu modelu GLM jak i błędu średniokwadratowego między predykcją (regresorem) oraz rzeczywistym przebiegiem ze zdefiniowanego obszaru/woksela.

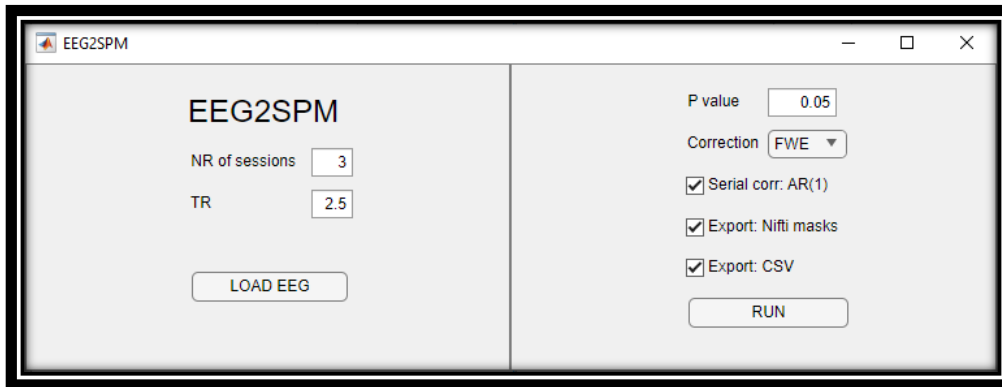


Rys. 6.1 Graficzny interfejs aplikacji HOT. Lewa sekcja aplikacji umożliwia wczytywanie pliku SPM oraz zapisu EEG, tworzenie regresora przy wyborze różnych modeli, ekstrakcję sygnału BOLD z woksela lub obszaru oraz analizę danych fMRI na podstawie zapisu EEG (EEG2SPM). Prawa sekcja aplikacji umożliwia graficzną prezentację otrzymanych wyników - krzywych BOLD, ich predykcji, błędu średniokwadratowego pomiędzy nimi oraz wartości beta odpowiadającej zdefiniowanemu regresorowi, źródło: opracowanie własne.

Przy użyciu aplikacji HOT możliwa jest analiza odpowiedzi HRF na podstawie danych pochodzących z jednoczesnych rejestracji EEG-fMRI (a także fMRI przy zdefiniowaniu innej, niż opartej na IED, funkcji stymulującej). Jedną z funkcjonalności zaimplementowanych w aplikacji HOT jest optymalizacja parametrów HRF, gdzie lepsze dopasowanie regresora do zadanego przebiegu sygnału BOLD skutkuje wyznaczeniem nowego zestawu parametrów dla wskazanego modelu odpowiedzi hemodynamicznej. Na jego podstawie możliwe jest przygotowywanie modeli charakteryzujących pojedyncze przypadki, charakterystycznych dla zadanego obszaru zainteresowania (np. do analizy ROI) czy też w przypadku analizy grupowej, po uśrednieniu otrzymanych parametrów, modelu charakteryzującego odpowiedź hemodynamiczną sygnału BOLD na określone zdarzenie w grupie. Poszczególne moduły aplikacji zostały szczegółowo opisane w poniższych punktach.

EEG2SPM

W aplikacji HOT zaimplementowano narzędzie do analizy danych fMRI z wykorzystaniem informacji o zdarzeniach wyznaczonych na podstawie zapisu EEG (np. wyładowania międzynaapadowe IED). Kliknięcie przycisku *EEG2SPM* inicjuje otworenie oddzielnego modułu aplikacji, dedykowanego analizie SPM (rys. 6.2.).



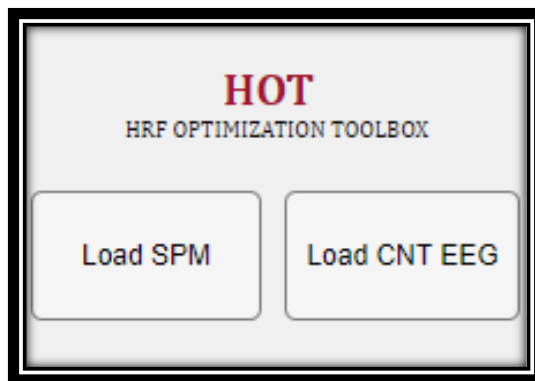
Rys. 6.2. Graficzny interfejs modułu EEG2SPM. Lewa część służy definiowaniu liczby sesji i czasu repetycji oraz importowaniu danych EEG (*LOAD EEG*). Prawa sekcja umożliwia określenie parametrów przeprowadzonej analizy statystycznej oraz import danych fMRI (*RUN*), źródło: opracowanie własne.

Moduł EEG2SPM podzielony jest na dwie sekcje. W lewej definiowana jest liczba sesji oraz czas repetycji (TR) akwizycji fMRI. Dane EEG przetworzone według opisu z rozdziału 4 importowane są przy użyciu *LOAD EEG*. Prawa sekcja EEG2SPM umożliwia określenie poziomu istotności *p-value*, wybór korekcji (*FWE*, lub brak korekcji (z ang. *uncorrected*)), modelu autoregresyjnego a także eksport masek definiujących obszary aktywacji wyłonię drogą tej analizy jak i pliku *csv* zawierającego informacje dotyczące wyników przeprowadzonej analizy statystycznej. *RUN* inicjuje wybór DSD oraz odpowiadającego jej regresora ruchowego (uzyskanego w wyniku wyrównania – jak opisano w rozdziale 4).

Import danych czynnościowych

Aplikacja HOT umożliwia wczytywanie przetworzonych (wg schematu opisanego w rozdziale 4) plików DSD. Import danych czynnościowych fMRI inicjuje się przy użyciu przycisku *Load SPM*. Wybór odpowiedniego pliku SPM umożliwia zaimportowanie odpowiadających mu danych.

Load CNT EEG umożliwia wybór zapisu EEG w formacie *cnt*, odpowiadającego wybranemu plikowi SPM. Importowane zostają dane czynnościowe EEG jak i informacje o kanałach, markerach zdarzeń otrzymanych z systemu MR, oraz zdarzeniach odnotowanych w zapisie EEG. Długość zapisu EEG jest odpowiednio skrócona tak, aby odpowiadała czasowi akwizycji danych fMRI, co możliwe jest dzięki wcześniejszej synchronizacji systemów EEG oraz MR. Do tego celu wykorzystywane są wcześniej wspomniane markery, które są przesyłane ze skanera MR podczas zbierania każdego pojedynczego obrazu DSD. Import danych EEG do środowiska MATLAB oraz uzyskiwanie informacji dotyczących zdarzeń w zapisie zostało zrealizowane przy użyciu funkcji programu *FieldTrip* [105]. Sekcja umożliwiająca import danych czynnościowych znajduje się w lewym górnym rogu aplikacji i przedstawiona została na rys. 6.3.

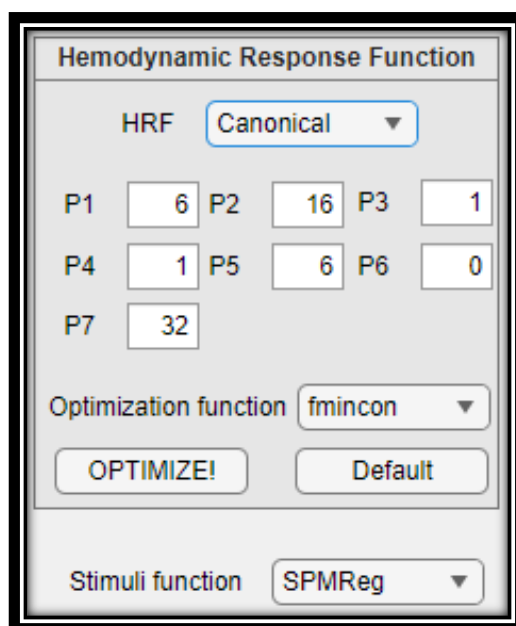


Rys. 6.3. Sekcja aplikacji HOT umożliwiająca import danych czynnościowych fMRI (*Load SPM*) oraz EEG (*Load CNT EEG*), źródło: opracowanie własne.

Regresor do modelu GLM

Aplikacja umożliwia definiowanie regresora do modelu GLM z wykorzystaniem czterech modeli odpowiedzi hemodynamicznej. Wykorzystane modele opisane zostały szczegółowo w rozdziale 5 i są to model kanoniczny, Gamma, Glover oraz Balloon. Każdy z modeli w domyślnej formie zdefiniowany jest za pomocą parametrów, które wymienione są w tabelach 2-5 oraz 7-10. Istnieje możliwość zmiany parametrów każdego z modeli HRF. Model kanoniczny zaimplementowany jest przy użyciu funkcji *spm_hrf* programu SPM12, modele Gamma oraz Glover zostały zaimplementowane przy użyciu funkcji napisanych przez autora w środowisku MATLAB z wykorzystaniem wzorów (18-19), zaś model Balloon zaimplementowany został w środowisku SIMULINK i opisany został przy użyciu wzorów

(20-27). Sekcja aplikacji, która umożliwia definiowanie regresora do modelu GLM przedstawiona jest na rys. 6.4.



Rys. 6.4. Sekcja aplikacji HOT umożliwiająca tworzenie regresora do modelu GLM. Możliwy jest wybór czterech różnych modeli HRF oraz zmiana odpowiadających im wartości parametrów (lub ich optymalizacji – *OPTIMIZE!*), źródło: opracowanie własne.

Regresory definiowane są przy użyciu funkcji opracowanych przez autora w środowisku MATLAB jako splot HRF z funkcją stymulującą (model kanoniczny, Gamma oraz Glover) bądź w środowisku SIMULINK, gdzie na wejściu wymagany jest sygnał funkcji stymulującej i parametry modelu (Balloon).

Sporządzone regresory do GLM są następnie odpowiednio przeskalowane oraz przepróbkowane aby odpowiadały rozdzielczości czasowej danych fMRI (informacja o rozdzielczości importowana jest z wczytanego wcześniej pliku *SPM.mat*).

Optymalizacja parametrów HRF

Aplikacja umożliwia optymalizację parametrów (rys. 6.4. - *OPTIMIZE!*) modeli odpowiedzi hemodynamicznej z wykorzystaniem funkcji *fmincon*. Opracowano funkcje w środowisku MATLAB, dedykowane optymalizacji parametrów odpowiedzi hemodynamicznej w celu minimalizacji błędu średniokwadratowego MSE (z ang. *mean squared error*) pomiędzy otrzymaną predykcją a przebiegiem sygnału BOLD.

$fmincon$ jest funkcją mającą na celu znalezienie minimum nieliniowej funkcji kilku zmiennych [106] postaci (28):

$$\min_x f(x), \quad (28)$$

gdzie: $f(x)$ – funkcja celu (z ang. *objective function*) - zwracająca wartość skalarną,

x – poszukiwana zmienna dla której funkcja $fmincon$ szuka wartości optymalnych przy zadanych ograniczeniach (wektor o wielkości $1 \times m$, gdzie m jest liczbą zmiennych).

Optymalizacja może być przeprowadzona przy następujących możliwych ograniczeniach (29):

$$\begin{aligned} c(x) &\leq 0, \\ ceq(x) &= 0, \\ A \cdot x &\leq b, \\ Aeq \cdot x &= beq, \\ lb &\leq x \leq ub, \end{aligned} \quad (29)$$

gdzie: $c(x)$ oraz $ceq(x)$ – ograniczenia nieliniowe (funkcje zwracające wektory),

b oraz beq – ograniczenia liniowe (wektory),

A oraz Aeq – ograniczenia liniowe (macierze),

lb oraz ub – ograniczenia wartości poszukiwanej zmiennej (wektory lub macierze).

Optymalizacja odpowiedzi hemodynamicznej HRF w niniejszej pracy ma na celu minimalizację błędu średniokwadratowego pomiędzy predykcją (z uwzględnieniem odpowiadającego jej współczynnika beta wynikającego z analizy GLM) a krzywą dynamiczną lub MRR. Funkcja celu jest zatem zdefiniowana za pomocą wzoru (30) [107]:

$$MSE(P) = \sum_{i=1}^k (MRR(i) - \overline{MRR}(i, P))^2, \quad (30)$$

gdzie: MSE – błąd średniokwadratowy pomiędzy krzywą MRR a jej wyznaczoną predykcją,
 MRR – krzywa MRR,
 \overline{MRR} – predykcja krzywej MRR,
 P – wektor parametrów modelu HRF (jego długość i wartości zależne są od użytego modelu – patrz tabele 2-5, 7-10) ,
 k – długość krzywej MRR (odpowiadająca liczbie obrazów czynnościowych).

Minimum funkcji celu wyznaczone jest od zdefiniowanego punktu początkowego (z ang. *initial point*), którego funkcję dla każdego modelu pełni wektor jego domyślnych parametrów. Punkt początkowy określa wzór (31):

$$P_0 = [P_1, \dots, P_m], \quad (31)$$

gdzie: P_0 – punkt początkowy definiujący wartości dla których rozpoczyna się optymalizacja,
 $[P_1, \dots, P_m]$ – wektor punktu początkowego,
 m – liczba parametrów optymalizowanego modelu.

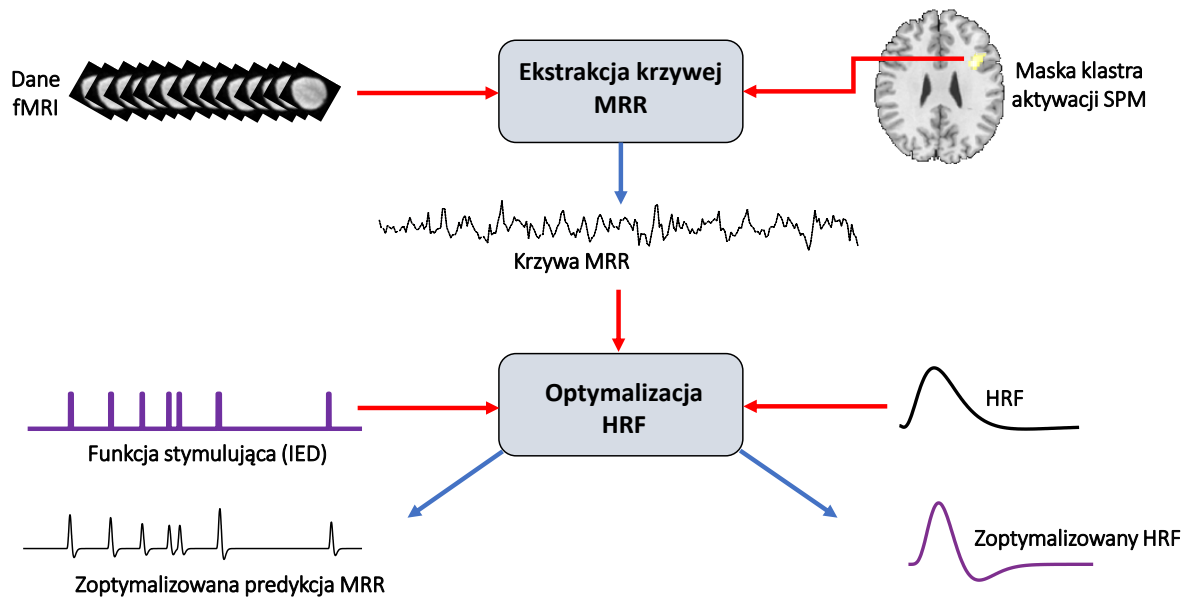
Optymalizacja parametrów krzywych HRF odbywa się z wykorzystaniem ograniczeń wartości poszukiwanej zmiennej (z ang. *bound constrains*) lb oraz ub , zdefiniowanych jako 0,5 i 1,5 wartości domyślnych wektora parametrów modelu. Ograniczenia te opisane są wzorami (32) oraz (33):

$$lb = [0,5 \cdot P_1, \dots, 0,5 \cdot P_m], \quad (32)$$

$$ub = [1,5 \cdot P_1, \dots, 1,5 \cdot P_m]. \quad (33)$$

Optymalizacja parametrów odbywa się zatem poprzez wykorzystanie wyznaczonych krzywych MRR (lub krzywych dynamicznych z woksela) oraz funkcji zaprogramowanych w celu definiowania predykcji (regresorów) – jej wynikiem jest nowy wektor parametrów (przy zdefiniowanych ograniczeniach) przy użyciu którego otrzymano możliwie dokładne dopasowanie predykcji do krzywej MRR. Przycisk *Default* przywraca parametrom ich domyślne wartości.

Schemat przedstawiający proces optymalizacji parametrów odpowiedzi hemodynamicznej na bazie pojedynczych krzywych BOLD przedstawiony jest w na rys. 6.5.



Rys. 6.5. Schemat ilustrujący proces optymalizacji parametrów HRF przy użyciu pojedynczej krzywej MRR o długości 587,5 s. Średni czas trwania zdarzenia IED wynosi 2 s - 3 s., źródło: opracowanie własne [107].

Biorąc pod uwagę powyższe, składnia funkcji *fmincon* minimalizującej zdefiniowaną w niniejszej pracy funkcję celu przyjmuje w środowisku MATLAB następującą postać (34):

$$P_{opt} = fmincon(MSE(P), P_0, lb, ub) \quad (34)$$

gdzie: P_{opt} – poszukiwane rozwiązanie zadania optymalizacji (wektor).

Ekstrakcja krzywych BOLD z DSD

Krzywe BOLD wyznaczone są na podstawie zaimportowanych struktur danych czynnościowych DSD. Możliwe jest dokonanie ekstrakcji danych z konkretnego woksela z przestrzeni MNI. W tym celu po wybraniu opcji ekstrakcji *Voxel-level* należy podać współrzędne wybranego woksela. Może to być punkt leżący w obrębie konkretnej struktury, lub też woksel w którym standardowa analiza statystyczna wykazała wysoką wartość zmiennej T (rys. 6.6.A). W tym przypadku wyznaczona krzywa jest nazywana krzywą dynamiczną.

Poza ekstrakcją danych z wybranego woksela istnieje możliwość ekstrakcji sygnału MRR z wybranego obszaru aktywacji wyłonięnego ze standardowej analizy SPM. W tym celu należy wprowadzić numer obszaru aktywacji będącego obszarem zainteresowania (numeracja przebiega wg objętości obszaru). Ekstrakcja danych z obszaru aktywacji odbywa się po kliknięciu *Cluster extraction* – rys. 6.6.B.

Ostatnim sposobem jest ekstrakcja sygnału ze struktury wybranej z atlasu. W tym celu należy wybrać opcję *Atlas extraction* (rys. 6.6.C) i wskazać konkretną strukturę znajdującą się w zaproponowanym atlasie. Krzywa MRR wyznaczona zostaje ze zdefiniowanego obszaru w sposób opisany w rozdziale 4.3.

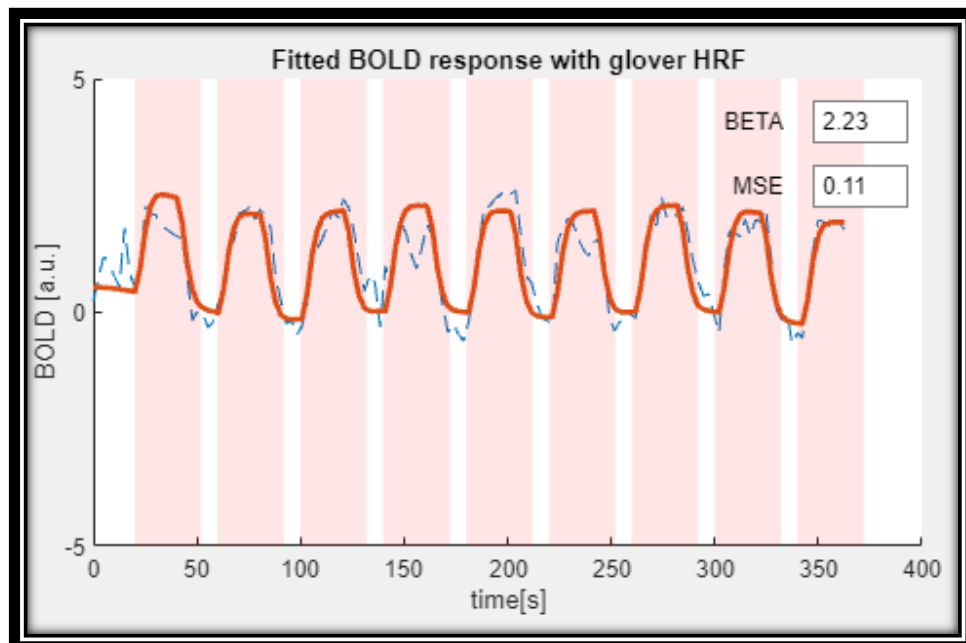


Rys. 6.6. Sekcja aplikacji HOT umożliwiająca ekstrakcję sygnału BOLD z: A – woksela, B – obszaru aktywacji, C – struktury z atlasu, źródło: opracowanie własne.

Apply inicjuje wykreślenie krzywej BOLD, wyznaczenie regresorów oraz, na podstawie tych dwu krzywych, błędu średniokwadratowego MSE, oraz używając modelu GLM, wyliczenie odpowiadających im wartości beta. Otrzymane wyniki przedstawione zostają w formie graficznej w czterech oknach odpowiadających każdemu z modeli HRF.

Graficzna prezentacja krzywych BOLD i MRR

Graficzna część aplikacji przeznaczona jest do prezentacji wyników – wyznaczonych krzywych BOLD, regresorów (w tym po optymalizacji parametrów modeli odpowiedzi hemodynamicznej), współczynników beta oraz błędów średniokwadratowych MSE pomiędzy sygnałem BOLD a jego predykcją. W każdym z czterech okien wyświetlane są wyniki otrzymane z wykorzystaniem kolejnych modeli HRF. Pomarańczowe krzywe przedstawiają regresory wymnożone przez wyznaczone współczynniki beta. Dzięki temu możliwe jest ich porównanie z krzywą BOLD (pochodzącą z konkretnego woksela lub MRR z obszaru), która zaś przedstawiona jest w formie niebieskiego przebiegu przerywaną linią. Poprzez różowe podświetlenie zaznaczony jest okno czasowe mające swój początek w momencie rozpoczęcia każdego zdarzenia w funkcji stymulującej a koniec 32 sekundy po (a więc odpowiada czasowi trwania typowej odpowiedzi hemodynamicznej na bodziec jednostkowy). W prawym górnym rogu każdego z okien wyświetlone są wartości beta oraz MSE. Każdorazowe wciśnięcie przycisku *Apply*, poprzedzone zmianą parametrów HRF, ich optymalizacją lub wyborem innej krzywej, automatycznie uaktualni nowe przebiegi i odpowiadające im wartości. Rys. 6.7. przedstawia jedno z czterech okien służących do wyświetlania wyników – w tym przypadku dopasowanie predykcji z użyciem modelu Glover do przebiegu MRR z największego obszaru aktywacji pochodzącego z analizy danych fMRI z badania FT.



Rys. 6.7. Graficzna prezentacja przykładowych wyników otrzymanych przy użyciu aplikacji HOT. Przedstawiono dopasowanie predykcji sygnału BOLD z wykorzystaniem modelu Glover do krzywej MRR pochodzącej z obszaru aktywacji z badania FT, źródło: opracowanie własne.

7. Opis badania

W celu weryfikacji poprawności działania zaprojektowanej aplikacji, zaplanowano badanie FT - *finger tapping*. Jest to powszechnie stosowany w badaniach czynnościowych rodzaj stymulacji o schemacie blokowym. Znany jest zatem kształt spodziewanej odpowiedzi sygnału BOLD (patrz rys. 4.5.) oraz spodziewana lokalizacja obszaru aktywacji wynikająca z analizy SPM danych pochodzących z takiego badania. Dla zdrowej osoby, obszar ten powinien znajdować się w obrębie kory ruchowej, kontralateralnie do dłoni (lewa/prawa), którą ochotnik wykonywał wspomniane zadanie. Wobec tego stwierdzono, że dane, uzyskane podczas badania FT będą odpowiednie w celu walidacji poprawności działania aplikacji jak i graficznej prezentacji uzyskanych wyników (zarówno map SPM jak i przebiegów BOLD oraz odpowiadających im regresorów). Szczegółowy opis stymulacji FT zawarty jest w rozdziale 7.1.

Po przeprowadzeniu pierwszych testów aplikacji HOT, autor przeprowadził badanie EEG-fMRI na grupie pacjentów z padaczką oraz odpowiednią analizę na uzyskanych danych multimodalnych w celu analizy wyładowań międzynaopadowych. Szczegółowy opis badania przedstawiono w rozdziale 7.2. Poniżej opisano sprzęt użyty do rejestracji danych – zarówno fMRI (badanie FT) jak i EEG-fMRI (badanie pacjentów z padaczką).

System MR

W celu akwizycji czynnościowych danych fMRI użyto skanera rezonansu magnetycznego MR *GE MRI Discovery MR750w* (rys. 7.1.) o indukcji pola magnetycznego 3 T. Urządzenie charakteryzuje się szeroką średnicą otworu gantry (70 cm), znacznie poprawiając komfort badania, co było istotne w przypadku gdy odbywa się ono na osobach z padaczką, jak również w założonym czepku EEG. Do rejestracji sygnału użyto 8 – kanałowej cewki głowowej. W celu przedstawienia prezentacji multimedialnej instruującej ochotnika w badaniu FT oraz punktu, na którym pacjent miał skupić wzrok w badaniu EEG-fMRI, użyto systemu NordicNeuroLab oraz lusterka umieszczonego na górze cewki nadawczo-odbiorczej skanera.



Rys. 7.1. Skaner rezonansu magnetycznego *GE MRI Discovery MR750w* znajdujący się w pracowni CNS LAB IBIB PAN, źródło: [108].

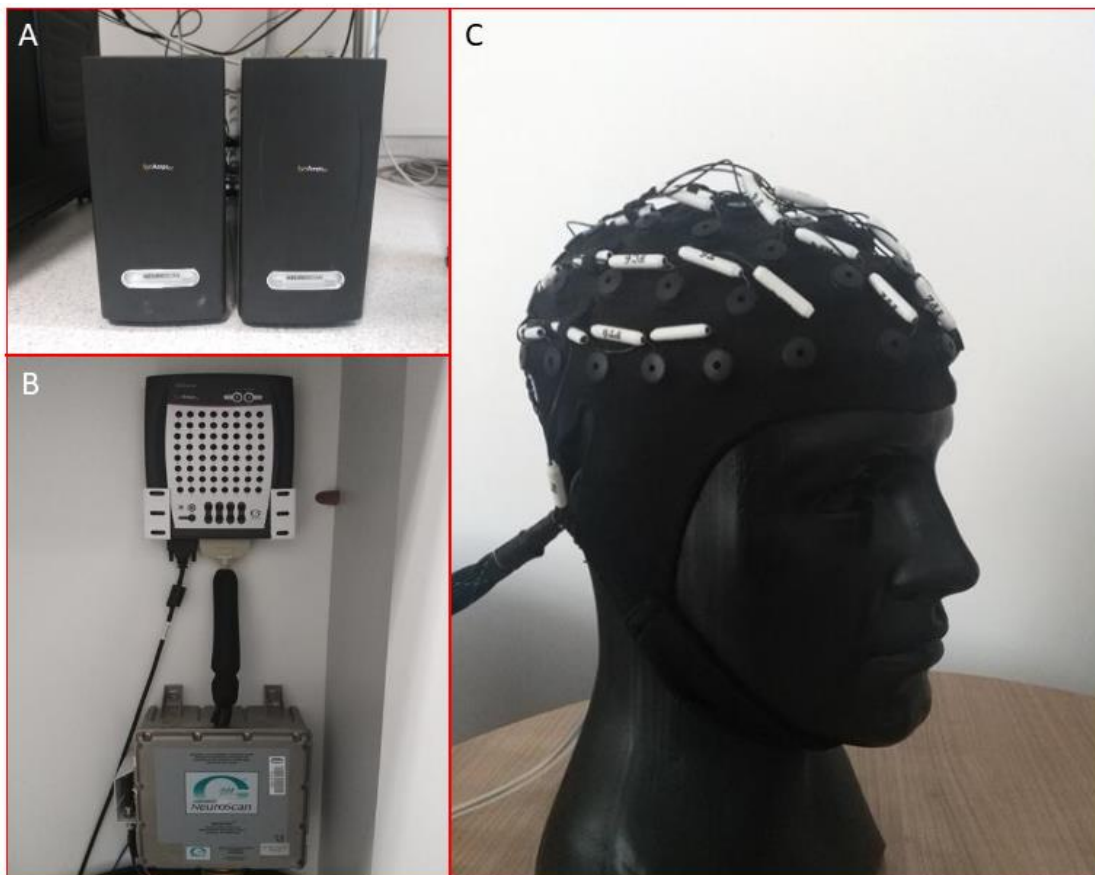
System EEG

W celu rejestracji sygnału EEG podczas akwizycji fMRI zastosowano 64 – kanałowy system EEG Neuroscan Synamps RT. Składa się on z jednostek systemowej (z ang. *System Unit*, rys. 7.2.A), zasilającej (z ang. *Power Unit*, rys. 7.2.A) oraz wzmacniacza (z ang. *Headbox*, rys. 7.2.B).

System rejestracji sygnałów EEG składa się z 64 odprowadzeń monopolarnych, 4 bipolarnych oraz dwóch wejść analogowych. Umożliwia on akwizycję danych z maksymalną częstotliwością próbkowania 20 kHz oraz możliwość pomiaru impedancji elektrycznej w zakresie 1 k Ω – 200 k Ω . Rejestracja zapisów EEG ze wszystkich 64 kanałów była istotna, gdyż umożliwia późniejszą analizę dipolową jak i usprawnia detekcję IED.

Pomiar EEG w polu magnetycznym wiąże się z koniecznością rozwiązania technicznych ograniczeń metody. Czepek *Quick-Cap* użyty do pomiaru (rys. 7.2.C.) skonstruowany jest z materiałów, które w bezpieczny sposób mogą być umieszczane w skanerze MR. Elektrody, które wykorzystano w produkcji czepka *Quick-Cap*, wykonane są

z spiekanego materiału - srebro/chlorek srebra ($Ag/AgCl$). W celu zapewnienia połączenia między elektrodą a skórą pacjenta stosowano gąbki, które napełniane były roztworem elektrolitu.



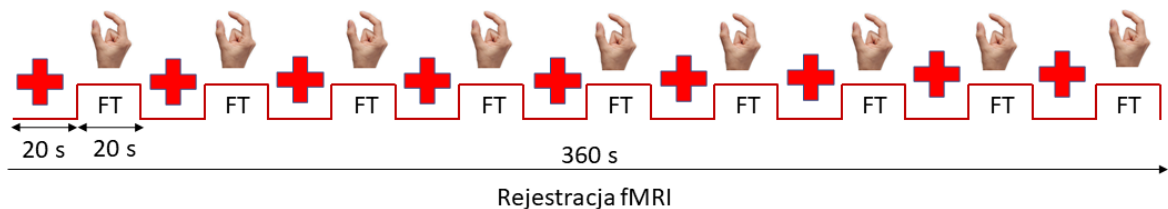
Rys. 7.2. System EEG Neuroscan Synamps RT. A - Jednostki systemowa oraz zasilająca, B – wzmacniacz systemu EEG, C – 64 kanałowy czepak QuickCap, źródło: opracowanie własne.

W celu wykonania jednoczesnych pomiarów EEG-fMRI niezbędna była synchronizacja zegarów użytych systemów: MR oraz EEG. Moduł synchronizacyjny został zainstalowany poprzez wpięcie go w port JS2 jednostki systemowej EEG i połączenie z portem 10 MHz systemu MR za pomocą złącza BNC.

Po zsynchronizowaniu obu systemów, dane rejestrowane były w precyzyjnie określonych momentach w czasie. Zapewniono adnotację markerów zdarzeń przesyłanych ze skanera w zapisie EEG, które wskazują momenty czasowe rozpoczęcia zbierania kolejnych obrazów struktury DSD. Dzięki temu możliwe stało się usunięcie artefaktów spowodowanych działaniem cewek gradientowych oraz przeprowadzenie skojarzonej analizy EEG-fMRI.

7.1. Badanie finger tapping

W celu walidacji poprawności działania aplikacji HOT przeprowadzono badanie FT z rejestracją fMRI na jednym zdrowym ochotniku. Eksperyment miał schemat blokowy, gdzie przeplatano 20 sekundowe bloki odpoczynku (ochotnik skupiał wtedy wzrok na punkcie) z 20 sekundowymi blokami stymulacji. Stymulacja FT polegała na dotykaniu kciuka kolejnymi palcami prawej dłoni. Zadanie miało na celu aktywację kory ruchowej ochotnika. Schemat badania przedstawiony jest na rys. 7.3.



Rys. 7.3. Schemat badania FT. Zdrowy ochotnik podczas rejestracji fMRI wykonywał czynność *finger tapping* w 20 sekundowych blokach, które oddzielone były 20 sekundowymi blokami odpoczynku. Całość rejestracji trwała 360 sekund i składała się z 9 powtórzeń zadania, źródło: opracowanie własne.

Przed rozpoczęciem stymulacji przeprowadzono akwizycję skanu strukturalnego T1w. W trakcie 6 minutowej stymulacji rejestrowane były obrazy fMRI przy użyciu sekwencji EPI. Parametry użytych sekwencji były tożsame z tymi opisanymi szczegółowo w rozdziale 7.2.

Dane fMRI zostały przetworzone (wg schematu opisanego w rozdziale 4) i poddane analizie statystycznej. Następnie przy użyciu aplikacji HOT przeprowadzona została optymalizacja parametrów czterech modeli odpowiedzi hemodynamicznej w celu minimalizacji błędu średniokwadratowego pomiędzy przebiegiem MRR z największego obszaru aktywacji (pokrywał on korę ruchową i był związany ze stymulacją FT), a wyznaczoną predykcją sygnału. Otrzymane nowe, cztery zestawy parametrów zostały następnie użyte do przeprowadzenia analiz statystycznych z wykorzystaniem modelu kanonicznego, Gamma, Glover oraz Balloon z domyślnymi wartościami ich parametrów oraz z tymi otrzymanymi w wyniku optymalizacji w aplikacji HOT.

Wyniki analiz, w tym informacje o liczbie i wielkości obszarów aktywacji, a także maksymalnej wartości zmiennej T zostały wyeksportowane do formatu *csv*. Wynik każdej z analiz został poddany korekcji FWE na poziomie istotności $p < 0,05$.

7.2. Badanie EEG-fMRI pacjentów z padaczką

Przeprowadzono badanie na grupie pacjentów z padaczką z wyładowaniami międzynapadowymi. Uzyskane dane EEG-fMRI posłużyły optymalizacji modeli HRF w celu lepszego dopasowania predykcji sygnału BOLD do przebiegów MRR oraz wyznaczenia uśrednionych parametrów dla grupy pacjentów. Na podstawie tych, oraz domyślnych, parametrów czterech modeli HRF przeprowadzona została następnie analiza statystyczna danych fMRI opartych na zdarzeniach IED z zapisu EEG.

Wykorzystując opisany system rezonansu magnetycznego, dla każdego z pacjentów zarejestrowano:

- skan strukturalny T1w (czas repetycji $TR=6,936$ ms, czas echa $TE=2,968$ ms, rozdzielczość $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1,2\text{ mm}$, rozmiar macierzy 256×256),
- od 1 do 3 10-minutowych spoczynkowych sesji fMRI z wykorzystaniem sekwencji EPI (czas repetycji $TR=2,5$ s, czas echa $TE=25$ ms, rozdzielczość $3\text{ mm} \times 3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$, rozmiar macierzy 64×64) z jednoczesnym rejestrowaniem sygnału EEG.

Przygotowanie pacjenta oraz przebieg badania

W ramach współpracy Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęczka PAN oraz Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej, autor niniejszej pracy zarejestrował w latach 2017-2023 dane 54 pacjentów z padaczką przy użyciu techniki jednoczesnej rejestracji EEG-fMRI. Należy odnotować, że każda ze zbadanych osób charakteryzowała się nieprawidłową czynnością elektryczną mózgu w postaci IED, lecz nie wykazywała zewnętrznych manifestacji choroby, takich jak silne drgawki czy niekontrolowane ruchy. Pacjenci z padaczką, u których występuje wiele IED przy minimalnym ryzyku napadów, są rzadkością, co znacznie utrudnia proces ich rekrutacji. Mimo tych trudności, autorowi udało się zgromadzić stosunkowo dużą grupę pacjentów spełniających te kryteria.

Biorąc pod uwagę brak napadów u pacjentów, możliwe było przeprowadzenie zapisu EEG wraz z jednoczesną rejestracją danych fMRI. Badania nadzorowane były przez doświadczonego neurologa oraz zatwierdzone zostały przez komisję bioetyczną a uczestnictwo wymagało pisemnej zgody pacjentów. Uczestnicy pomiarów poddani zostali badaniu

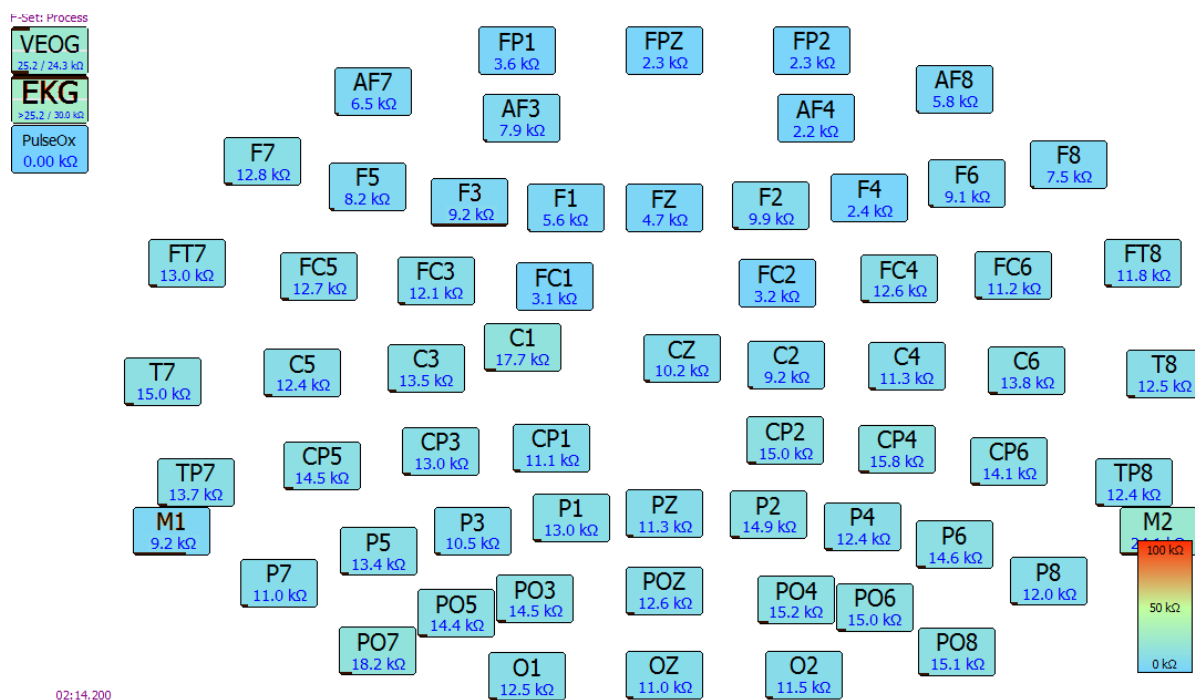
w Środowiskowej Pracowni Nowych Zastosowań Diagnostycznych Jądrowego Rezonansu Magnetycznego (CNS Lab) z wykorzystaniem skanera rezonansu magnetycznego *GE MRI Discovery MR750w* oraz 64-kanalowego systemu EEG *Neuroscan Synamps RT*. W celu prezentacji na ekranie punktu, na którym pacjent miał zadanie skupić wzrok w trakcie rejestracji EEG-fMRI, został system prezentacji bodźców NNL (NeuroNordicLab).

Przed rozpoczęciem badania konieczne było przygotowanie czepka w uprzednio wybranym, jednym z trzech rozmiarów. W każdą wypustkę znajdującą się w elektrodzie umieszczano gąbkę *QuickCell*, która zapewnia kontakt pomiędzy skórą a elektrodą. Skóra pacjenta przygotowana była poprzez złuszczenie naskórka przy użyciu jednorazowej szczotki do włosów oraz poprzez przetrarcie punktów newralgicznych (miejsce przylegania elektrody referencyjnej, uziemienia, VEOG, EKG, M1 oraz M2) żelazną ściereczką. Po założeniu czepka, gąbki w elektrodach napełnione zostały roztworem elektrolitu, wody oraz szamponu w celu osiągnięcia spadku impedancji elektrycznej (rys. 7.4.).



Rys. 7.4. Przygotowanie czepka EEG do badania EEG-fMRI, źródło: opracowanie własne.

Następnie poprzez stopniowe uzupełnianie elektrolitu oraz zapewnianie kontaktu pomiędzy elektroda a skórą, zmniejszono wartości impedancji do możliwie niskich (rys. 7.5.). Akwizycja sygnału EEG odbyła się przy użyciu programu *Curry 7*.



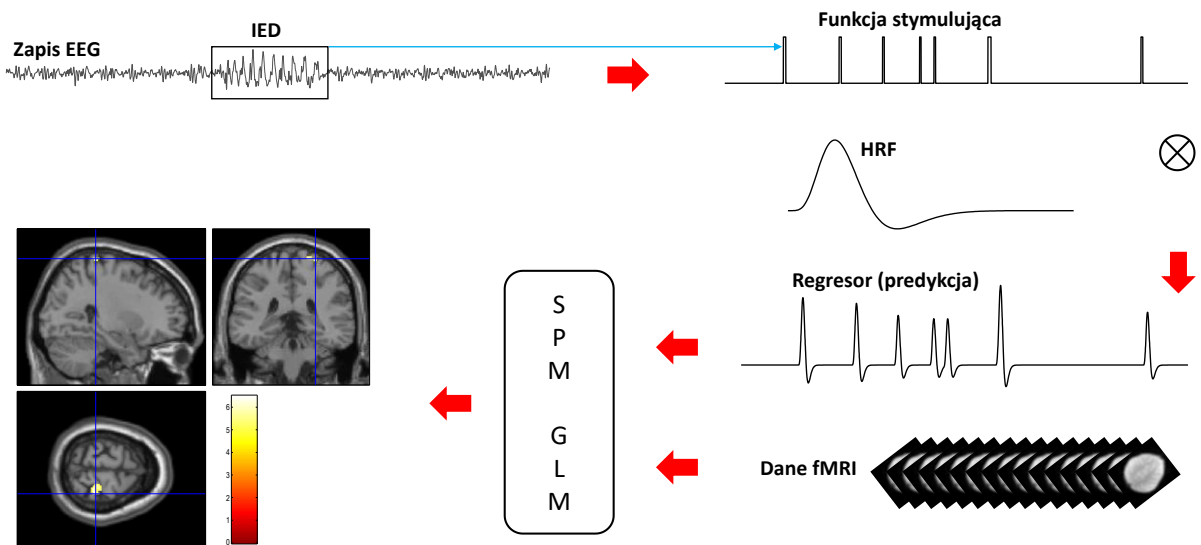
Rys. 7.5. Podgląd wartości impedancji elektroda-skóra w programie Curry7, źródło: opracowanie własne.

Po uzyskaniu odpowiednio niskich wartości impedancji, umieszczano pacjenta w skanerze MR. Po zarejestrowaniu obrazu strukturalnego T1w, przystępowano do rejestracji EEG-fMRI. Pacjenci poinstruowani zostali aby podczas sesji EEG-fMRI patrzeć na punkt skupienia wzroku - krzyżyk wyświetlany na ekranie. Z powodu niedogodności spowodowanych leżeniem w czepku EEG, niektóre z badanych osób rezygnowały z badania przed ukończeniem pełnych 3 sesji EEG-fMRI – dlatego też liczba sesji różni się pomiędzy pacjentami. Czas przygotowania pacjenta wynosił ok. 30 minut, a badanie w skanerze MR ok. 40 minut.

Dane fMRI zostały przetworzone przy użyciu SPM12 [49], a proces obejmował wyrównanie, korejstrację, segmentację, normalizację i wygładzanie – zgodnie z opisem w rozdziale 4.

Dane EEG zostały przetworzone w oprogramowaniu CURRY7, a proces przetwarzania obejmował usunięcie artefaktów oraz filtrację (1 Hz - 30 Hz) – zgodnie z opisem w rozdziale 4. Następnie, wykorzystując swoje doświadczenie i znajomość stanu pacjenta, neurolog manualnie identyfikował istotne zdarzenia IED, w tym ich początek oraz długość [109], przy

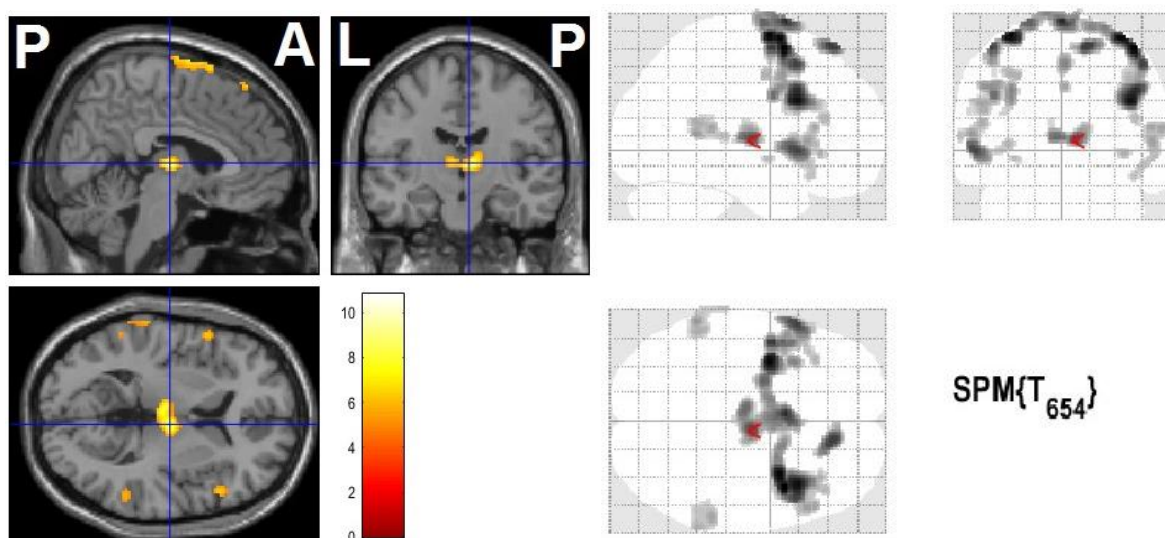
użyciu określonych montażu na wybranych odprowadzeniach EEG. Następnie momenty występowania IED zostały wykorzystane jako funkcja stymulująca w procesie tworzenia regresora dla modelu GLM. Schemat badania, przetwarzania danych i analizy statystycznej przedstawiono na rys. 7.6.



Rys. 7.6. Schemat analizy statystycznej z modelowaniem GLM. Najpierw neurolog ręcznie identyfikuje początek i czas trwania zdarzeń IED, które są wykorzystywane do stworzenia funkcji typu boxcar. Ta funkcja (stymulująca) jest spleciona z modelem HRF w celu wygenerowania regresora obrazującego wielkość efektu IED dla modelu GLM. Na koniec dane fMRI zsynchronizowane z EEG są analizowane statystycznie przy użyciu SPM w celu wykrycia obszarów aktywacji mózgu związanych z funkcją stymulującą. Przykładowe wyniki poddano korekcji FWE na poziomie istotności $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.

Jednoczesna akwizycja dwu modalności - EEG i fMRI - umożliwiła wyznaczenie wyładowań międzynapadowych w sygnale EEG, dzięki czemu uzyskano informację, które obrazy fMRI zostały zarejestrowane w trakcie ich trwania. Będąc w jej posiadaniu, możliwe było utworzenie macierzy eksperymentu do ogólnego modelu liniowego (GLM) oraz przeprowadzenie analizy statystycznej wyłaniającej obszary aktywacji.

Rys. 7.7. przedstawia przykładowe wyniki analizy statystycznej, wybranego pacjenta z padaczką uogólnioną. Analiza SPM wykazała istotne statystycznie obszary aktywacji, między innymi we wzgórzu (z ang. *thalamus*), dodatkowym polu ruchowym (z ang. *supplementary motor area*) i przedklinku (z ang. *precuneus*).



Rys. 7.7. Statystyczna mapa parametryczna ukazująca obszary aktywacji podczas wyładowań padaczkowych IED uzyskana za pomocą oprogramowania SPM12 (z korekcją $p < 0,05$ FWE, próg odcięcia: $k=20$ wokseli), skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.

Wstępne wyniki analizy statystycznej pozwoliły wyciągnąć wnioski, że technika EEG-fMRI jest dobrą metodą do oceny zjawisk hemodynamicznych w mózgu podczas wyładowań międzynaapadowych. Wyniki analizy statystycznej poszczególnych pacjentów zawarte są w Załącznikach A oraz B.

Opis analizy i optymalizacji odpowiedzi hemodynamicznej na podstawie danych EEG-fMRI

Po wykonaniu testów aplikacji HOT na danych z badania FT, przystąpiono do analizy danych grupy pacjentów z padaczką. Zauważono bowiem, że zmiany parametrów poszczególnych modeli HRF znacząco wpływają na dopasowanie estymacji do krzywych MRR, a co za tym idzie, większymi wartościami beta oraz mniejszym błędem MSE. Przeprowadzenie analizy grupowej z wykorzystaniem aplikacji HOT miało więc na celu wyznaczenie nowych, optymalnych parametrów HRF oraz przeprowadzenia analizy statystycznej danych EEG-fMRI z ich użyciem.

W niniejszym rozdziale opisane zostaną poszczególne kroki analizy optymalizacyjnej czterech modeli odpowiedzi hemodynamicznej. Wszystkie opisane kroki zrealizowane zostały przy użyciu własnoręcznie przygotowanych w środowisku MATLAB skryptów, które oparte były na funkcjach aplikacji HOT.

Struktura danych EEG-fMRI

Sporządzono strukturę danych w środowisku MATLAB zawierającą czynnościowe zapisy EEG oraz fMRI. Na podstawie przetworzonych wcześniej danych EEG, zaimportowano do struktury informacje o czasach występowania zdarzeń IED oraz długości ich trwania. Import danych EEG do środowiska MATLAB jak i uzyskanie informacji dotyczących zdarzeń w zapisie zostało zrealizowane przy użyciu funkcji *FieldTrip*. Zapisane w strukturze przetworzone w SPM12 dane fMRI oraz regresory ruchu służyły do późniejszej analizy danych jak i ekstrakcji krzywych MRR.

Do struktury nie były importowane dane pacjentów, w zapisach których nie odnotowano żadnych zdarzeń IED, a także tych, których zapisy EEG były obciążone wysoką impedancją elektroda-skóra lub artefaktami, które utrudniały wykrycie zdarzeń IED. Spośród 54 zarejestrowanych zestawów danych EEG-fMRI wybrano 36, które spełniały powyższe kryteria.

Analizowana grupa obejmowała zatem:

- 14 pacjentów płci męskiej w wieku od 16 do 55 lat (średni wiek 33,9 lat)
- 22 pacjentki płci żeńskiej w wieku od 17 do 66 lat (średni wiek 31,5 lat).

Tabela 1. przedstawia informacje o osobach należących do wspomnianej grupy, których dane zostały poddane dalszej analizie - w tym rodzaj padaczki, płeć, liczba sesji z wykrytymi zdarzeniami IED oraz wiek pacjenta.

Tabela 1. Lista pacjentów, których dane poddane były analizie EEG-fMRI

nr	ID	rodzaj padaczki	pleć	liczba sesji z IED	Wiek
1	PW-EEG-004	uogólniona	K	3	28
2	PW-EEG-005	ogniskowa	K	2	21
3	PW-EEG-006	ogniskowa	K	1	17
4	PW-EEG-007	uogólniona	M	2	55
5	PW-EEG-009	uogólniona	M	1	38
6	PW-EEG-012	ogniskowa	K	1	23
7	PW-EEG-013	uogólniona	M	2	46
8	PW-EEG-014	ogniskowa	K	2	66
9	PW-EEG-016	ogniskowa	K	3	66
10	PW-EEG-018	ogniskowa	M	2	54
11	PW-EEG-019	uogólniona	M	1	25
12	PW-EEG-022	ogniskowa	K	1	32
13	PW-EEG-024	ogniskowa	K	2	32
14	PW-EEG-028	ogniskowa	K	2	22
15	PW-EEG-029	ogniskowa	M	3	51
16	PW-EEG-030	ogniskowa	M	2	44
17	PW-EEG-031	ogniskowa	K	2	48
18	PW-EEG-032	ogniskowa	K	3	28
19	PW-EEG-033	ogniskowa	K	2	18
20	PW-EEG-035	ogniskowa	K	2	44
21	PW-EEG-036	ogniskowa	K	2	34
22	PW-EEG-037	uogólniona	M	3	28
23	PW-EEG-038	ogniskowa	K	1	27
24	PW-EEG-040	ogniskowa	K	3	30
25	PW-EEG-041	ogniskowa	K	2	22
26	PW-EEG-042	ogniskowa	K	2	30
27	PW-EEG-043	ogniskowa	K	2	33
28	PW-EEG-044	ogniskowa	M	2	19
29	PW-EEG-045	ogniskowa	M	2	28
30	PW-EEG-046	ogniskowa	K	3	33
31	PW-EEG-047	uogólniona	M	3	16
32	PW-EEG-048	uogólniona	M	3	22
33	PW-EEG-053	ogniskowa	K	2	19
34	PW-EEG-054	ogniskowa	M	3	30
35	PW-EEG-055	uogólniona	M	3	18
36	PW-EEG-056	ogniskowa	K	3	20

Analiza statystyczna

Przeprowadzono analizę statystyczną SPM danych EEG-fMRI wszystkich pacjentów, który wymienieni zostali w Tabeli 1. Analiza każdego z zestawu danych została przeprowadzona czterokrotnie - przy użyciu modelu kanonicznego, Gamma oraz Glover i Balloon. Parametry każdego z modeli odpowiedzi hemodynamicznej wybrane zostały na podstawie dostępnej literatury (są to domyślne parametry modeli w aplikacji HOT - wymienione zostały one w Tabelach 2-5 oraz 7-10).

Wyniki analiz, w tym informacje o liczbie i wielkość obszarów aktywacji, a także maksymalnej wartości zmiennej T (wskaźniki czułości analizy statystycznej) zostały wyeksportowane do formatu *csv*. Wynik każdej z analiz został poddany korekcji FWE na poziomie istotności $p < 0,05$. Dodatkowo na podstawie wyników analizy pojedynczych sesji fMRI wyeksportowane zostały maski (NIFTI) zawierające informacje o lokalizacji obszarów aktywacji, w celu optymalizacji HRF na bazie z MRR pojedynczych sesji fMRI.

Ekstrakcja krzywych MRR

Na podstawie danych fMRI oraz zdefiniowanych na podstawie analizy SPM masek obszarów aktywacji, przeprowadzona została ekstrakcja krzywych MRR [18,53]. Do jej realizacji wybranych zostało do pierwszych trzech największych obszarów aktywacji wyłonionych z analizy pojedynczych sesji fMRI każdego pacjenta. Liczba otrzymanych krzywych była zatem wypadkową liczby przebadanych pacjentów, liczby sesji przypadających na każdego pacjenta jak i liczby otrzymanych obszarów aktywacji (lub ich braku). Wynikiem przeprowadzenia ekstrakcji średnich odpowiedzi z obszarów aktywacji było otrzymanie 170 krzywych MRR.

Krzywe w formie *double* zostały zaimportowane do struktury danych EEG-fMRI.

Optymalizacja krzywych MRR

Dla każdej otrzymanej krzywej MRR przeprowadzono cztery analizy optymalizacyjne mające na celu minimalizację błędu średniokwadratowego pomiędzy krzywą a predykcją otrzymaną z użyciem danego modelu (kanonicznego, Gamma, Glover oraz Balloon) uwzględniając odpowiadającą jej wartość beta. W tym celu wykorzystano własnoręcznie

napisane w środowisku MATLAB funkcje, które zaimplementowane zostały w aplikacji HOT i opisane zostały w rozdziale 6.

Optymalizowano wszystkie parametry modeli, opisane w rozdziale 5, z wyjątkiem dwóch ostatnich parametrów modelu kanonicznego (*onset* oraz *length of kernel*), dla których przyjęto wartości domyślne jako stałe.

Do struktury danych EEG-fMRI, dla każdej analizowanej krzywej zaimportowane zostały zoptymalizowane parametry każdego z modeli HRF.

Rysunek 6.5. oraz rozdział 6. zawierają dokładny opis optymalizacji pojedynczej krzywej MRR (począwszy od zdefiniowania maski w celu ekstrakcji MRR) – ten sam schemat zastosowano do krzywych MRR pochodzących z obszarów aktywacji pacjentów z padaczką.

Przeprowadzono podsumowanie otrzymanych wyników. Wpierw otrzymane parametry czterech modeli odpowiedzi hemodynamicznej zostały uśrednione biorąc pod uwagę liczbę obszarów aktywacji przypadających na daną sesję. Następnie otrzymane parametry uśredniono według liczby sesji przypadających na każdego pacjenta. Otrzymane w ten sposób nowe zestawy parametrów, charakterystyczne dla konkretnych pacjentów (*subject-specific*), zostały przedstawione graficznie w formie histogramów oraz wykresów typu boxplot.

W celu otrzymania charakterystycznych dla grupy pacjentów z padaczką (z ang. *group-specific*), optymalnych wersji czterech analizowanych modeli odpowiedzi hemodynamicznej, parametry uśredniono na podstawie liczby pacjentów dla każdego z proponowanych modeli. Średnie wartości zoptymalizowanych parametrów oraz domyślne zostały przedstawione na odpowiadających im histogramach (Rys. 8.3. - 8.6.).

Przyjęto otrzymane w ten sposób nowe zestawy parametrów dla każdego z modeli za nowe, optymalne, charakterystyczne dla grupy parametry, tworząc w ten sposób modele, charakteryzujące odpowiedź sygnału BOLD na wyładowania międzynapadowe.

Analiza statystyczna z użyciem optymalnych modeli HRF

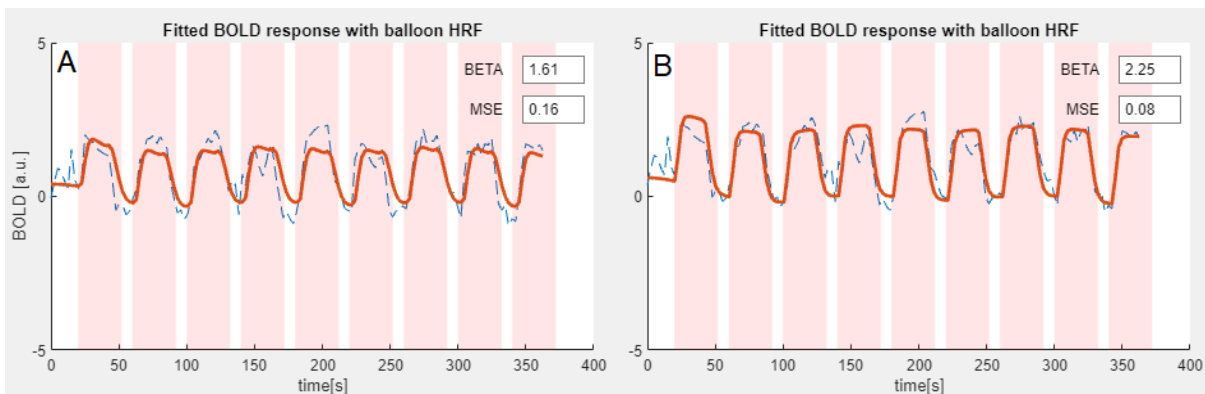
Przeprowadzono ponowną analizę statystyczną SPM z wykorzystaniem optymalnych modeli odpowiedzi hemodynamicznej w GLM. Krok ten umożliwił dalsze porównania wyników analizy z wykorzystaniem klasycznych wersji modeli z wynikami otrzymanymi po optymalizacji – w celu wnioskowania na temat czułości analizy statystycznej danych EEG-fMRI.

Wyniki nowo przeprowadzonych analiz zostały podsumowane - zebrano informacje o wskaźnikach czułości analizy statystycznej oraz lokalizacji przestrzennej woksela o maksymalnej wartości zmiennej T. Informacje te zostały zapisane do formatu *csv* dla każdego z pacjentów osobno jak i wyznaczono wartości średnie dla grupy (z pominięciem współrzędnych woksela) dla każdego z optymalizowanych modeli.

8. Wyniki optymalizacji HRF

Aplikacja HOT została poddana weryfikacji poprawności działania na danych fMRI pochodzących z badania FT, a następnie przeprowadzono analizę danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką. Niniejszy rozdział przedstawia wyniki optymalizacji parametrów czterech modeli HRF. Wpierw posumowano optymalizację HRF dla danych z badania FT, a następnie w rozdziale 8.1. szczegółowo omówiono wyniki uzyskane dla danych EEG-fMRI.

Optymalizacja parametrów odpowiedzi hemodynamicznej na podstawie krzywej MRR pochodzącej z największego obszaru aktywacji z badania FT skutkowała lepszym dopasowaniem pomiędzy predykcją a MRR. W przypadku modelu kanonicznego, MSE zmniejszył się o 8 % (z 0,12 na 0,11) a wartość beta zwiększyła o 15 % (z 1,98 na 2,28), optymalizacja modelu Gamma skutkowała zmniejszeniem wartości MSE o 8 % (z 0,12 na 0,11) oraz zwiększeniem wartości beta o 8 % (z 1,84 na 1,98), zaś dopasowanie z użyciem modelu Glover, po optymalizacji jego parametrów, wskazało spadek MSE o 35 % (z 0,17 na 0,11) oraz zwiększenie wartości beta o 32 % (z 1,69 na 2,23). Największą poprawę dopasowania pomiędzy predykcją a krzywą MRR uzyskano dla modelu Balloon, gdzie wartość MSE zmniejszyła się o 50 % (z 0,16 na 0,08) zaś wartość beta wzrosła o 40 % (z 1,61 na 2,25) – przedstawione jest to na rys. 8.1.



Rys. 8.1. Optymalizacja modelu Balloon HRF na bazie krzywej MRR pochodzącej z największego obszaru aktywacji wyłonionego drogą analizy statystycznej danych fMRI z badania FT. Wykres A przedstawia dopasowanie pomiędzy predykcją a MRR przed optymalizacją, wykres B po optymalizacji. W prawych górnych rogach wykresów wylistowane zostały wartości beta oraz MSE, źródło: opracowanie własne.

Otrzymano cztery zestawy optymalnych parametrów definiujących każdy z wykorzystanych HRF. Wartości domyślne modeli, oraz te uzyskane drogą optymalizacji, zostały przedstawione w Tabelach 2-5.

Tabela 2. Domyślne i optymalne dla badania FT parametry kanonicznego modelu HRF (SPM12).

	δt_r	δt_u	Δr	Δu	r/u	τ_o	τ_r
Domyślne	6	16	1	1	6	0	32
Optymalne	6,61	8	1,49	0,98	3,02	0	32

Tabela 3. Domyślne i optymalne dla badania FT parametry modelu Gamma HRF (wzór 14).

	b	c
Domyślne	8,6	0,547
Optymalne	4,8	0,82

Tabela 4. Domyślne i optymalne dla badania FT parametry modelu Glover HRF model (wzór 15).

	a_1	a_2	b_1	b_2	c_1
Domyślne	6	12	0,9	0,9	0,35
Optymalne	3	6,21	1,17	0,63	0,52

Tabela 5. Domyślne i optymalne dla badania FT parametry modelu Balloon HRF (wzory 16-22).

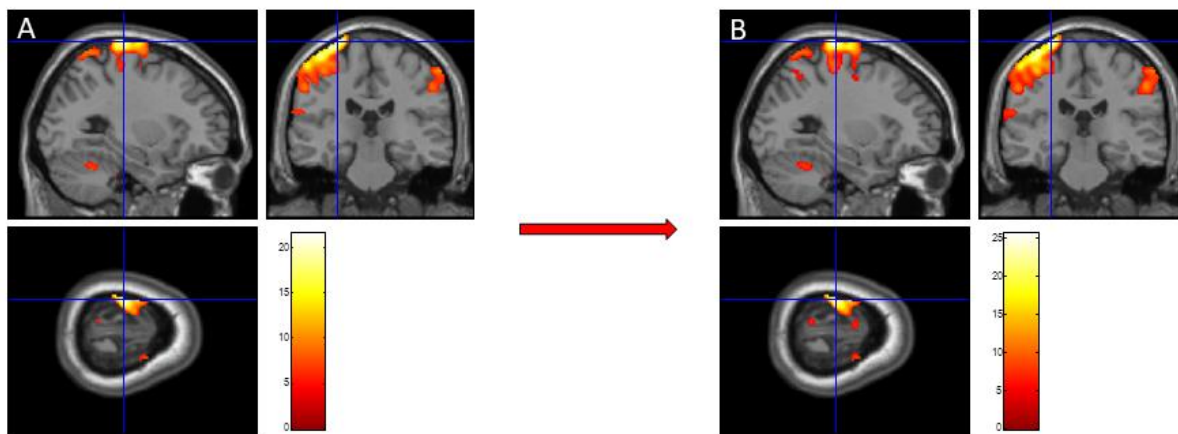
	κ	τ_1	δt_f	δt_m	n	α	τ_{MTT}	τ	V_0
Domyślne	2	3	5	4	2,5	0,38	3	20	0,03
Optymalne	1,34	1,51	3,29	2,95	1,65	0,19	1,51	11,9	0,03

Zastosowanie optymalnych parametrów modeli HRF w analizie statystycznej skutkowało, w przypadku modelu kanonicznego, wzrostem maksymalnej wartości zmiennej T o 8,32 % i objętości odpowiadającego jej obszaru aktywacji o 3,49 % przy jednoczesnym spadku liczby obszarów aktywacji o 22,73 %. Dla modelu Gamma zaobserwowano spadek maksymalnej wartości zmiennej T o 2,28 % i liczby obszarów aktywacji o 9,52 % oraz wzrost objętości obszaru aktywacji o maks. wartości zmiennej T o 4,85 %. Zastosowanie optymalnych parametrów modelu Glover skutkowało wzrostem maksymalnej wartości zmiennej T o 34,94 % i objętości odpowiadającego mu obszaru aktywacji o 17,84 % przy jednoczesnym spadku liczby obszarów aktywacji o 21,74 %. Dla modelu Balloon zaobserwowano wzrost maksymalnej wartości zmiennej T o 18,68 % i objętości odpowiadającego jej obszaru aktywacji o 33,38 % oraz spadek liczby obszarów aktywacji o 12,5 %. Wszystkie wspomniane wartości zostały przedstawione w Tabeli 6.

Tabela 6. Porównanie wyników analizy statystycznej SPM danych fMRI z badania FT z wykorzystaniem domyślnych oraz optymalnych parametrów czterech modeli HRF.

MODEL	Liczba obszarów aktywacji		Liczba wokseli w obszarze o maks. wartości zmiennej T		Maksymalna wartość zmiennej T	
	Domyślny	Optymalny	Domyślny	Optymalny	Domyślny	Optymalny
Canonical	22	17	3328	3444	19,95	21,61
Balloon	24	21	2765	3688	21,52	25,54
Gamma	21	19	3194	3349	21,5	21,01
Glover	23	18	2915	3435	16,2	21,86

Wynik analizy statystycznej (mapa SPM) uzyskany z użyciem modelu Balloon, przed oraz po optymalizacji jego parametrów, został przedstawiony na Rys 8.2.



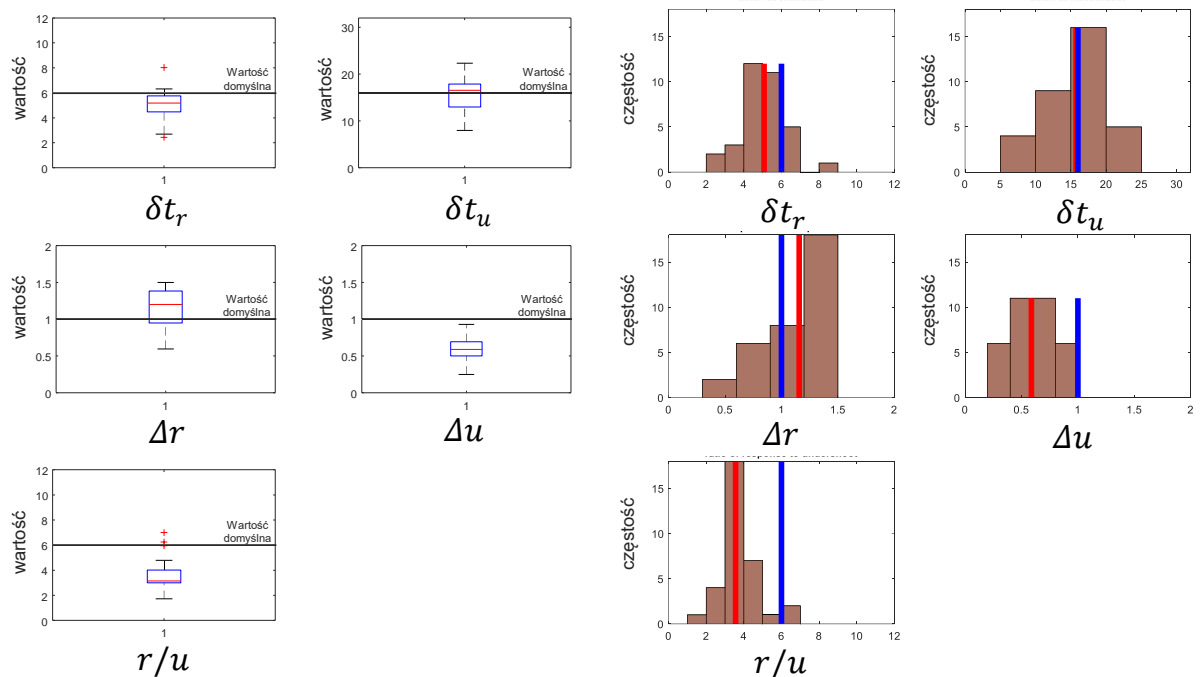
Rys. 8.2. Wynik analizy statystycznej danych fMRI pochodzących z badania FT przeprowadzonej z użyciem domyślnych (A) oraz optymalnych (B) parametrów modelu Balloon HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.

8.1. Wyniki optymalizacji HRF dla danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką

Wyniki analizy opisanej w rozdziale 7.2 przedstawiono w formie rozkładów zoptymalizowanych parametrów dla każdego pacjenta, oraz każdego modelu, w celu zilustrowania częstości występowania ich wartości. Tak jak zostało to wcześniej wspomniane, parametry zostały uśrednione wg liczby obszarów aktywacji i sesji. Na histogramach przedstawiono również ostatecznie uśrednione wg liczby pacjentów wartości optymalnych parametrów, które wykorzystane zostały do przeprowadzenia ponownej analizy SPM.

Na rys. 8.3. przedstawiono rozkład parametrów modelu kanonicznego. Wskazuje on na różnice pomiędzy zoptymalizowanymi parametrami a ich domyślnymi odpowiednikami.

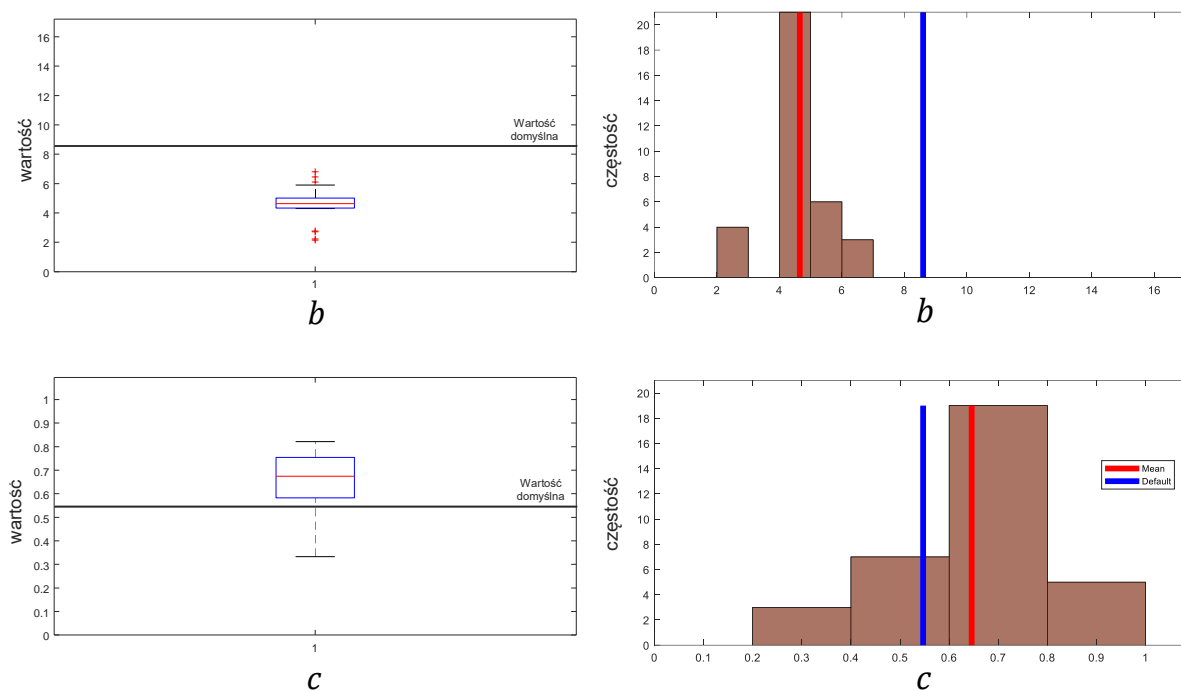
Zauważyć można, że parametr δt_r (opóźnienie odpowiedzi), który związana czasem, po którym HRF osiąga maksymalną wartość, dla znaczącej liczby pacjentów był krótszy niż założona w domyślny sposób wartość 6 s. W znaczący sposób od wartości domyślnych odbiegały też wartości parametrów Δr (rozproszenie odpowiedzi), Δu (rozproszenie końcowego spadku) oraz r/u (stosunek odpowiedź/spadek) Po uśrednieniu zoptymalizowanych parametrów kanonicznego modelu HRF wykazano, że parametr δt_r zmniejszył swoją wartość z 6 s do 5,08 s, parametr Δr zwiększył się z 1 s do 1,16 s, parametr Δu zmniejszył się z 1 s do 0,59 s a stosunek r/u zmniejszył swoją wartość z 6 do 3,56 (patrz rys. 8.3. oraz tabela 7).



Rys. 8.3. Wykresy typu boxplot (lewa) oraz histogramy (prawa) przedstawiające rozkład zoptymalizowanych parametrów kanonicznego modelu HRF. Czarna pozioma linia w wykresach boxplot reprezentuje domyślną wartość modelu. Na histogramy nałożono niebieską pionową linię reprezentującą domyślną wartość modelu oraz czerwoną przedstawiającą średnią wartość po optymalizacji, źródło: opracowanie własne.

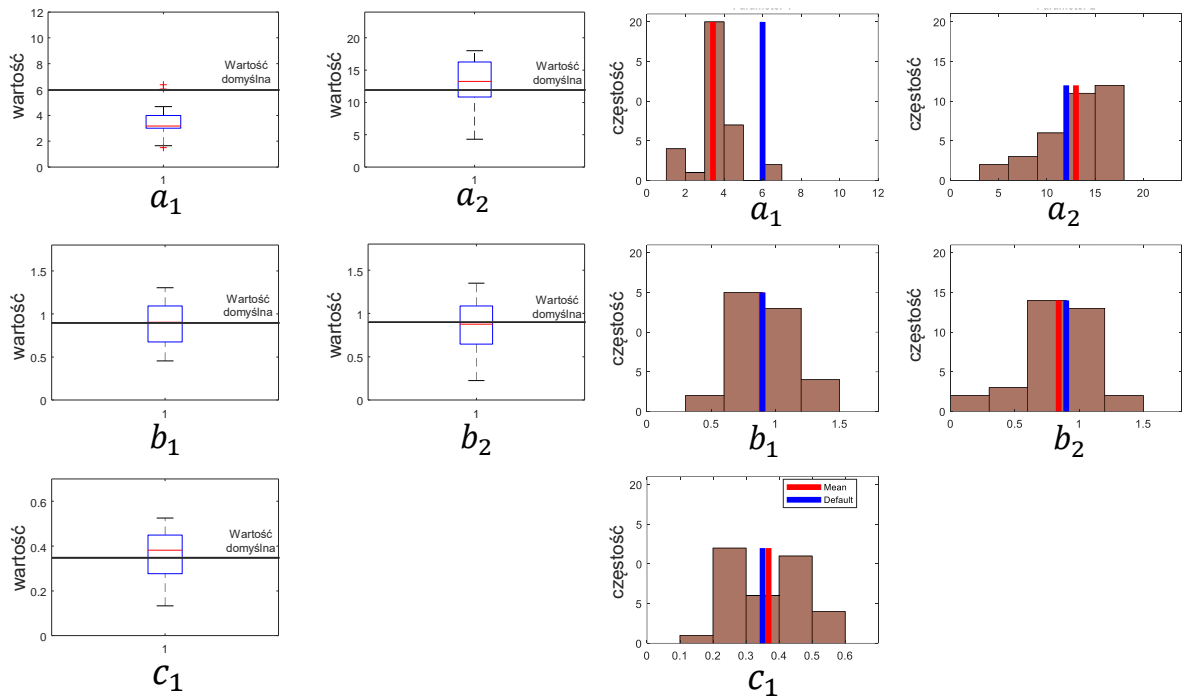
Na rys. 8.4. przedstawiono rozkład parametrów modelu Gamma. Zauważono różnice pomiędzy wartościami zoptymalizowanymi a ich domyślnymi odpowiednikami. Rozkład zoptymalizowanych parametrów uzyskanych na danych wszystkich pacjentów sugeruje mniejszą wartość parametru b w stosunku do jego domyślnej wartości, jak i wzrost wartości parametru c w stosunku do wartości domyślnych. Po uśrednieniu zoptymalizowanych

parametrów modelu Gamma HRF wykazano, że parametr b zmniejszył swoją wartość z 8,6 do 4,65, zaś c zwiększył z 0,547 do 0,65 (patrz rys. 8.4. oraz tabela 8).



Rys. 8.4. Wykresy typu boxplot (lewa) oraz histogramy (prawa) przedstawiające rozkład zoptymalizowanych parametrów modelu Gamma HRF. Czarna pozioma linia w wykresach boxplot reprezentuje domyślną wartość modelu. Na histogramy nałożono niebieską pionową linię reprezentującą domyślną wartość modelu oraz czerwoną przedstawiającą średnią wartość po optymalizacji, źródło: opracowanie własne.

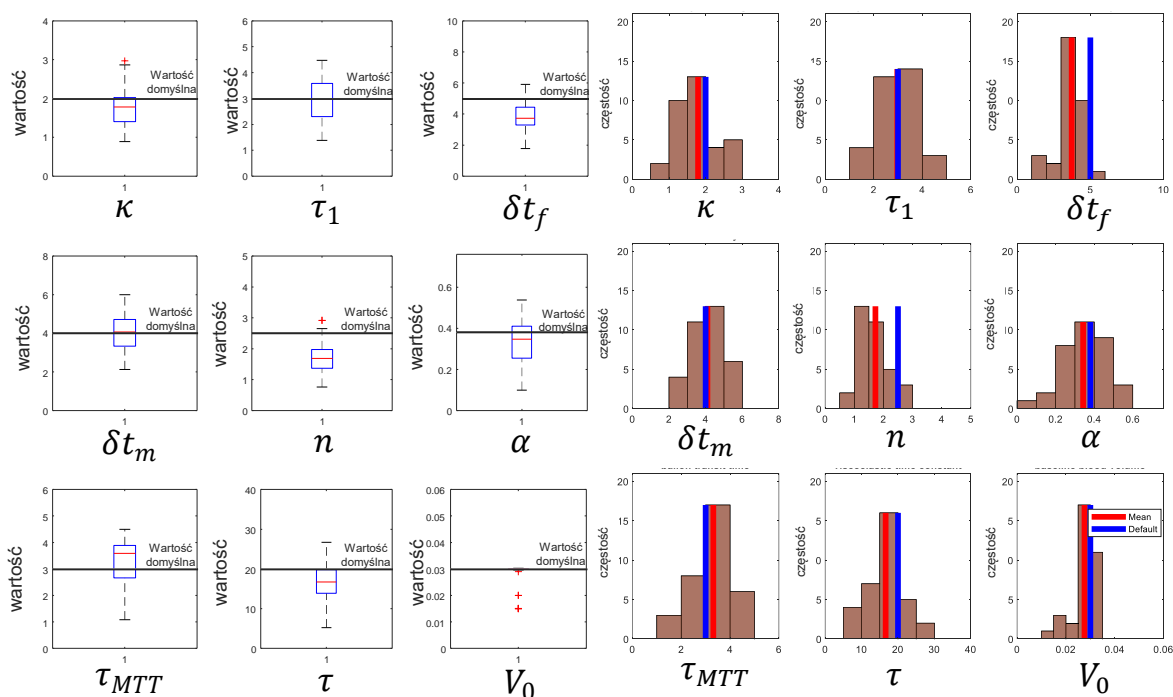
Na rys. 8.5. przedstawiono rozkład zoptymalizowanych parametrów modelu Glover. Zaprezentowane histogramy oraz wykresy boxplot sugerują różnice pomiędzy wartościami zoptymalizowanymi a domyślnymi. Zauważyć można, że parametr a_1 , który ma bezpośredni wpływ na czas, po którym pierwsza z funkcji gamma osiąga maksymalną wartość, w znaczący sposób mniejszy jest od jego wartości domyślnej. Po uśrednieniu zoptymalizowanych parametrów modelu Glover HRF wykazano, że parametr a_1 zmniejszył swoją wartość z 6 do 3,43 (patrz rys. 8.5. oraz tabela 9).



Rys. 8.5. Wykresy typu boxplot (lewa) oraz histogramy (prawa) przedstawiające rozkład zoptymalizowanych parametrów modelu HRF Glover. Czarna pozioma linia w wykresach boxplot reprezentuje domyślną wartość modelu. Na histogramy nałożono niebieską pionową linię reprezentującą domyślną wartość modelu oraz czerwoną przedstawiającą średnią wartość po optymalizacji, źródło: opracowanie własne.

Na rys. 8.6. przedstawiono rozkład parametrów modelu Balloon. Wyniki rozkładu parametrów tego modelu sugerują mniejszą wartość δt_f (opóźnienie CBF) niż założone domyślnie 5 sekund. Zmniejszona wartość przepływu przekłada się na krótszą wartość opóźnienia odpowiedzi (maksimum odpowiedzi hemodynamicznej). W znaczący sposób od wartości domyślnych odbiegały też wartości parametrów n (stosunek przepływ/metabolizm) oraz τ (stała czasowa lepkości naczyń).

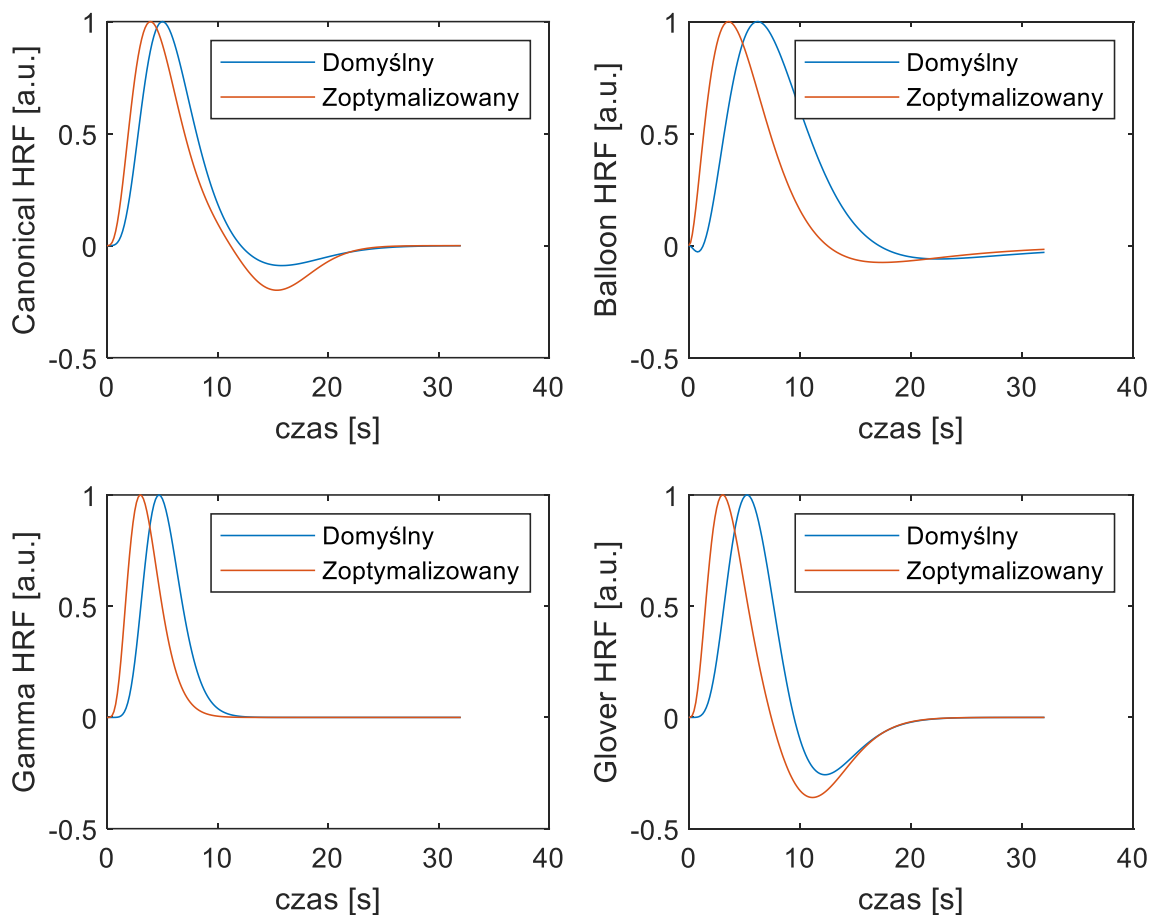
Po uśrednieniu zoptymalizowanych parametrów modelu Balloon HRF wykazano, że parametr δt_f zmniejszył swoją wartość z 5 s do 3,73 s, n z 2,5 do 1,73 oraz τ z 20 s do 16,61 s (patrz rys. 8.6. oraz tabela 10).



Rys. 8.6. Wykresy typu boxplot (lewa) oraz histogramy (prawa) przedstawiające rozkład zoptymalizowanych parametrów modelu Balloon HRF. Czarna pozioma linia w wykresach boxplot reprezentuje domyślną wartość modelu. Na histogramy nałożono niebieską pionową linię reprezentującą domyślną wartość modelu oraz czerwoną przedstawiającą średnią wartość po optymalizacji, źródło: opracowanie własne.

Parametry uzyskane dla grupy pacjentów zostały uśrednione w celu wyznaczenia nowego zestawu parametrów odpowiedzi hemodynamicznej dla każdego z modeli, które później użyte zostały do analizy całej grupy. Proces optymalizacji umożliwił uzyskanie nowych parametrów charakterystycznych dla badanej grupy dla czterech różnych modeli HRF. W celu graficznej prezentacji wpływu zmiany poszczególnych parametrów modeli na kształt krzywych, na rys. 8.7. przedstawiono przebiegi czterech proponowanych modeli HRF, zarówno przed, jak i po optymalizacji ich parametrów.

Uśrednione parametry, które opisują kształt krzywych z rys. 8.7. zostały przedstawione w Tabelach 7-10. Analizując nowo otrzymane krzywe HRF, zauważono, iż odpowiedź hemodynamiczna sygnału BOLD na zdarzenie IED szybciej osiąga swoje maksimum w porównaniu do modeli z domyślnym zestawem parametrów. Dla modelu kanonicznego oraz Glover widoczny jest także bardziej wyraźny postymulacyjny spadek amplitudy.



Rys. 8.7. Porównanie kształtów czterech modeli HRF przy użyciu parametrów domyślnych (niebieskie krzywe) oraz optymalnych (pomarańczowe krzywe), źródło: opracowanie własne.

Tabela 7. Domyślne i optymalne dla IED parametry kanonicznego modelu HRF (SPM12).

	δt_r	δt_u	Δr	Δu	r/u	τ_0	τ_r
Domyślne	6	16	1	1	6	0	32
Optymalne	5,08	15,74	1,16	0,59	3,56	0	32

Tabela 8. Domyślne i optymalne dla IED parametry modelu Gamma HRF (wzór 12).

	b	c
Domyślne	8,6	0,547
Optymalne	4,65	0,65

Tabela 9. Domyślne i optymalne dla IED parametry modelu Glover HRF model (wzór 13).

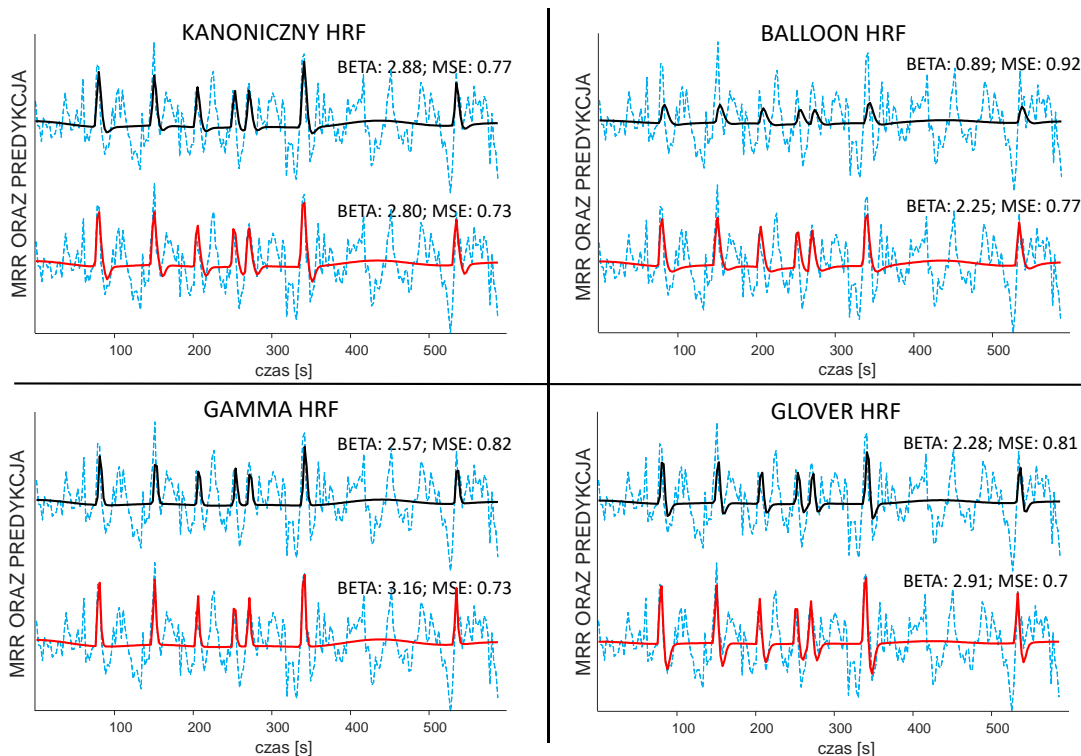
	a_1	a_2	b_1	b_2	c_1
Domyślne	6	12	0,9	0,9	0,35
Optymalne	3,43	13,01	0,89	0,84	0,37

Tabela 10. Domyślne i optymalne dla IED parametry modelu Balloon HRF (wzory 14-21).

	κ	τ_1	δt_f	δt_m	n	α	τ_{MTT}	τ	V_0
Domyślne	2	3	5	4	2,5	0,38	3	20	0,03
Zoptymal.	1,79	2,97	3,73	4,1	1,73	0,34	3,32	16,61	0,03

Analiza krzywej BOLD z wykorzystaniem optymalnych parametrów HRF

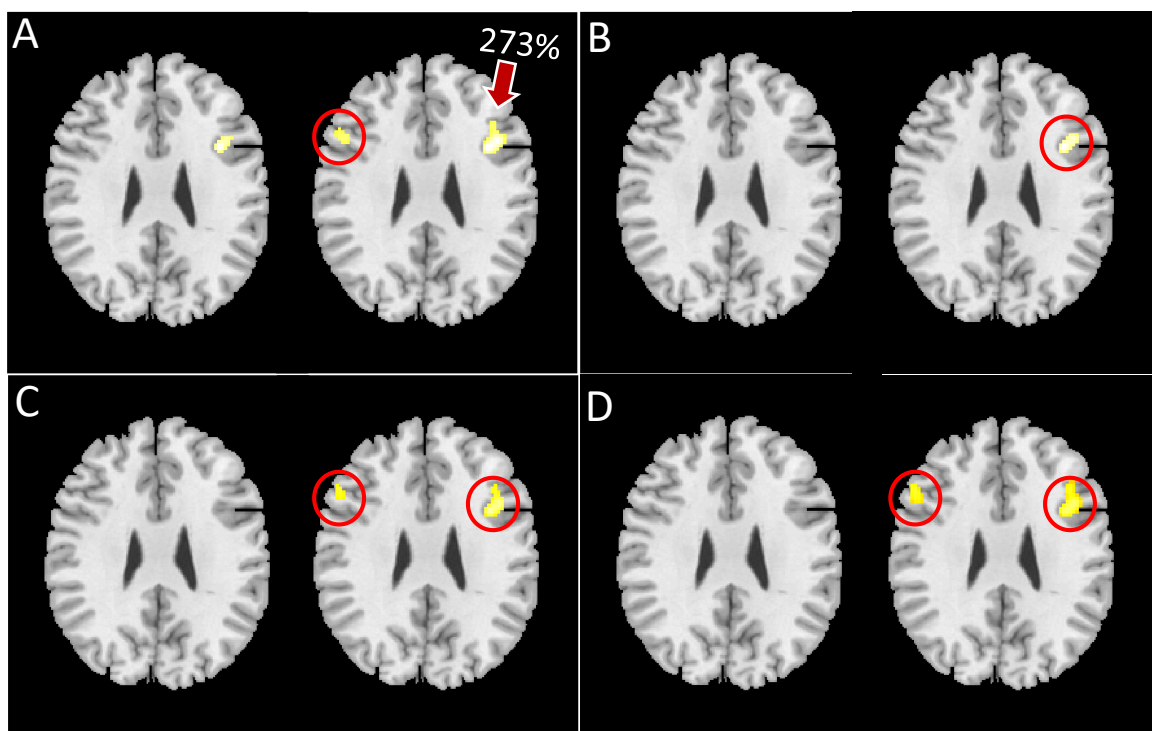
W celu graficznej prezentacji wpływu użycia optymalnych HRF na dopasowanie pomiędzy regresorem (predykcją) a rzeczywistym sygnałem MRR, wybrano pojedynczą sesję zapisu EEG-fMRI. Na podstawie drugiej sesji pierwszego pacjenta (była to sesja, w której wykryto 7 zdarzeń IED), przy wykorzystaniu aplikacji HOT, wyznaczono krzywą MRR z obszaru aktywacji o największej wartości zmiennej T w standardowej analizie SPM. Rys. 8.8 przedstawia dopasowanie pomiędzy krzywą MRR z wybranego obszaru aktywacji a predykcją sygnału (z uwzględnieniem odpowiadającej jej wartości beta) z użyciem każdego z HRF (w dwu wersjach – optymalnej i domyślnej).



Rys. 8.8. MRR z obszaru aktywacji 1 pacjenta (2. sesja) wyświetlany w formie niebieskiej przerywanej krzywej. Predykcja przebiegu dokonana przed optymalizacją HRF przedstawiona jest czarną krzywą, podczas gdy dolna czerwona krzywa reprezentuje predykcję dokonaną po optymalizacji. Dodatkowo podano wartości beta i błąd średniokwadratowy między predykcją sygnału BOLD a rzeczywistymi przebiegami MRR, zarówno przed optymalizacją, jak i po niej, źródło: opracowanie własne.

Zauważyć można, że wykorzystanie optymalnych modeli odpowiedzi hemodynamicznej skutkowało lepszą graficzną reprezentacją predykcji w porównaniu do sygnału MRR. Potwierdzeniem tego faktu mogą być wyższe wartości beta dla modeli Gamma, Glover, Balloon oraz niższa wartość błędu średniokwadratowego (MSE) dla każdego z nich.

W celu oceny jak powyższe obserwacje przekładają się na wyniki analizy SPM danych DSD pochodzących z rejestracji EEG-fMRI, przeprowadzono analizę SPM wybranej wcześniej sesji fMRI pierwszego pacjenta. Wyniki (rys. 8.9) przedstawiono w przekroju osiowym, w warstwie, w której standardowa analiza SPM z użyciem kanonicznego modelu wykazała maksymalną wartość zmiennej T.



Rys. 8.9. Porównanie wyników analizy SPM Pacjenta 1 (2. sesja) przy użyciu domyślnych (po lewej) i optymalnych (po prawej) modeli HRF (A – Canonical, B – Balloon, C – Gamma, D – Glover). Przedstawiono mapy zmiennej T po korekcji FWE na poziomie istotności $p < 0,05$. Czerwone okręgi wskazują obszary aktywacji, które wyłonione zostały po analizie z optymalnymi HRF, strzałka wskazuje obszar aktywacji, którego objętość wzrosła, źródło: opracowanie własne.

Porównując wyniki analizy SPM drugiej sesji pierwszego pacjenta z wykorzystaniem różnych modeli HRF – przed i po optymalizacji ich parametrów – zauważono, że wykorzystanie optymalnych wersji każdego modelu HRF skutkuje wykazaniem nowych obszarów aktywacji w miejscach gdzie nie były one obecne z użyciem ich domyślnych wersji. Dodatkowo,

zastosowanie optymalnego kanonicznego modelu HRF spowodowało wzrost obszaru aktywacji wykrytego podczas standardowej analizy o 273 % jego pierwotnej objętości.

Poprawa wyników analizy statystycznej wybranej sesji fMRI może sugerować, że zastosowanie optymalnych wersji modeli HRF jest zasadne. W celu potwierdzenia tego przypuszczenia przeprowadzono analizę SPM dla wszystkich pacjentów.

Porównanie wyników analizy statystycznej

Przeprowadzono ponowną analizę SPM wszystkich pacjentów z wykorzystaniem optymalnych, charakterystycznych dla grupy padaczkowej modeli HRF. Analiza ta została przeprowadzona w analogiczny sposób jak w przypadku modeli domyślnych – tym razem jednak przy tworzeniu regresora do modelu GLM wykorzystano optymalne modele odpowiedzi hemodynamicznej. Wskaźniki czułości analizy statystycznej (zarówno z wykorzystaniem modeli domyślnych jak i optymalnych) przedstawione są w tabelach B1-B4 oraz rys. A1-A36 w załącznikach. Oprócz wspomnianych wskaźników, tabele B1-B4 zawierają również lokalizację (w przestrzeni MNI) woksela o maksymalnej wartości zmiennej T.

Porównując wyniki analizy uzyskane z użyciem optymalnych i domyślnych modeli HRF, zauważono, że zastosowanie optymalnego kanonicznego modelu HRF spowodowało zwiększenie maksymalnych wartości zmiennej T dla 28 pacjentów (78 % całej grupy – w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 22 z 28 z padaczką ogniskową), objętości obszarów aktywacji o maksymalnej wartości zmiennej T dla 28 pacjentów (78 % całej grupy - w tym 5 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 23 z 28 z padaczką ogniskową) oraz zwiększoną liczbę obszarów aktywacji dla 24 pacjentów (67 % całej grupy - w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 18 z 28 z padaczką ogniskową).

Podobnie, wykorzystanie optymalnego modelu Balloon HRF spowodowało zwiększenie liczby obszarów aktywacji u 28 pacjentów (78 % całej grupy - w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 22 z 28 z padaczką ogniskową), zwiększenie objętości obszarów aktywacji o największej wartości zmiennej T dla 28 pacjentów (78 % całej grupy - w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 22 z 28 z padaczką ogniskową) oraz zwiększoną maksymalną wartość zmiennej T dla 29 pacjentów (81 % całej grupy - w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 23 z 28 z padaczką ogniskową).

W przypadku zastosowania optymalnego Gamma HRF w analizie statystycznej zaobserwowano zwiększoną liczbę obszarów aktywacji u 28 pacjentów (78 % całej grupy -

w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 22 z 28 z padaczką ogniskową), objętości obszarów aktywacji o największej wartości zmiennej T dla 28 pacjentów (78 % całej grupy - w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 22 z 28 z padaczką ogniskową) i zwiększoną maksymalną wartość zmiennej T dla 26 pacjentów (72 % całej grupy - w tym 5 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 21 z 28 z padaczką ogniskową).

Ostatecznie, porównując wyniki optymalnego Glover HRF z domyślnym Glover HRF, zauważono zwiększoną liczbę obszarów aktywacji dla 28 pacjentów (78 % całej grupy - w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 22 z 28 z padaczką ogniskową), zwiększoną objętość obszarów aktywacji o maksymalnej wartości zmiennej T dla 31 pacjentów (86 % całej grupy - w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 25 z 28 z padaczką ogniskową) i zwiększoną maksymalną wartość zmiennej T dla 28 pacjentów (78 % całej grupy - w tym 6 z 8 z padaczką uogólnioną oraz 22 z 28 z padaczką ogniskową). Uśrednione wartości wyników analizy statystycznej dla całej grupy przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Porównanie średnich dla grupy wyników analizy SPM danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką z wykorzystaniem domyślnych oraz optymalnych modeli HRF

MODEL	Średnia liczba obszarów aktywacji		Średnia objętość obszaru aktywacji o maks. wartości T		Średnia maks. wartość zmiennej T	
	Domyślny	Optymalny	Domyślny	Optymalny	Domyślny	Optymalny
Canonical	12,21	16,85	291,31	932,24	7,24	7,88
Balloon	4,15	15,63	59,2	389,84	6,03	7,43
Gamma	5,41	14,39	51,83	370,24	6,23	7,09
Glover	8,64	16,88	89,32	1259,21	6,61	7,81

Porównując przedstawione uśrednione wyniki wskaźników czułości analizy statystycznej, zauważono że użycie optymalnych modeli HRF skutkowało wzrostem każdego z nich. Dodatkowo, porównując optymalne modele Balloon, Gamma i Glover z domyślnym kanonicznym modelem HRF, można zauważyć wyższe średnie parametry statystyczne dla wszystkich optymalnych modeli (z wyłączeniem maksymalnej wartości zmiennej T dla modelu Gamma).

9. Podsumowanie

Próby poprawy jakości analizy statystycznej danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką miały miejsce już w 2003 roku, kiedy to Kang i in. zaproponowali zastosowanie w modelu GLM HRF estymowanego dla woksela o najwyższej wartości zmiennej T dla każdego pacjenta, dzięki czemu wykazano dodatkowe obszary aktywacji dla 5 z 8 (63 %) przebadanych osób [72]. W roku 2006, Lu i in. podjęli próbę analizy SPM z HRF identyfikowanym dla każdego woksela analizowanej DSD, co skutkowało wykryciem nowych obszarów aktywacji dla 7 z 21 pacjentów (33 %) [82]. Analiza tych prac wskazuje możliwość poprawy analizy statystycznej w kontekście liczby wykrytych obszarów, co może być bardzo istotne w badaniach pacjentów z więcej niż jednym ogniskiem padaczkorodnym. Również w ostatnich latach proponowane są liczne metody umożliwiające poprawę analizy wyładowań międzynapadowych. W 2020 roku Ito i in. zaproponowali metodę SWASS [46]. Rozwiązanie to, które wykorzystuje sekwencję map topograficznych uzyskanych w trakcie zdarzeń IED, wykrytych w zapisie EEG, poprawiło czułość analizy statystycznej poprzez zwiększenie liczby pacjentów, u których wykryto istotne statystycznie odpowiedzi hemodynamiczne z 36 % do 91 %.

Metody użyte w powyższych pracach wiążą się jednak ze znacznym skomplikowaniem analizy SPM, w przypadku [72] wymagającej liczby modeli zależnej od ilości pacjentów, w przypadku [82] liczby analizowanych wokseli. Podejście zaproponowane w niniejszej pracy zachowuje poziom złożoności obliczeniowej standardowego algorytmu SPM, przy jednoczesnej poprawie czułości analizy statystycznej. W celu realizacji celu pracy zaprojektowano aplikację HOT, która umożliwia analizę danych fMRI, EEG-fMRI, modelowanie i optymalizację odpowiedzi hemodynamicznej BOLD. Przy użyciu HOT przeprowadzona została optymalizacja czterech modeli odpowiedzi hemodynamicznej oraz powtórna analiza statystyczna z optymalnymi HRF.

Przeprowadzona została weryfikacja poprawności działania aplikacji HOT na danych: 1) fMRI ze schematem badawczym FT, 2) z jednoczesnych rejestracji EEG-fMRI pacjentów z padaczką. Wyniki analizy danych FT wskazały, że optymalna HRF polepszyła dopasowanie przebiegu krzywej MRR z określonego obszaru aktywacji. Zastosowanie uzyskanych w ten sposób nowych parametrów modeli HRF w analizie statystycznej danych fMRI umożliwiło zwiększenie maksymalnych wartości zmiennej T oraz objętości odpowiadających im obszarów aktywacji – były one zlokalizowane w obszarze kory ruchowej. Jednocześnie, ta sama analiza wykazała mniejszą liczbę wykrytych obszarów aktywacji, przy zachowaniu tych zlokalizowanych w regionie mózgu związanym z wykonywanym zadaniem. Wyniki

przeprowadzonej analizy wskazują zatem na poprawę dopasowania predykcji do zadanych krzywych oraz otrzymanie wyników analizy statystycznej odpowiadających oczekiwaniom związanym z schematem badawczym.

Rozwijając interpretację wyników wpływu optymalnych HRF na czułość analizy statystycznej, przedstawionej w rozdziale 8, odnotowano następujące obserwacje:

1) Zastosowanie optymalnego kanonicznego modelu HRF w analizie danych EEG-fMRI zwiększyło liczbę obszarów aktywacji u 67 % pacjentów przebadanych pacjentów, liczbę pacjentów z obszarami aktywacji z 86 % do 92 % grupy, zwiększyła średnią liczbę obszarów aktywacji o 38 %, średnią objętość obszarów o maksymalnej wartości zmiennej T o 220 % oraz średnią maksymalną wartość zmiennej T o 9 %.

2) Zastosowanie optymalnego modelu Balloon HRF w analizie danych EEG-fMRI zwiększyło liczbę obszarów aktywacji u 78 % pacjentów przebadanych pacjentów, liczbę pacjentów z obszarami aktywacji z 72 % do 86 % grupy, zwiększyło średnią liczbę obszarów aktywacji o 276 %, średnią objętość obszarów o maksymalnej wartości zmiennej T o 559 % oraz średnią maksymalną wartość zmiennej T o 23 %.

3) Zastosowanie optymalnego modelu Gamma HRF w analizie danych EEG-fMRI zwiększyło liczbę obszarów aktywacji u 78 % pacjentów przebadanych pacjentów, liczbę pacjentów z obszarami aktywacji z 75 % do 92 % grupy, zwiększyło średnią liczbę obszarów aktywacji o 165 %, średnią objętość obszarów o maksymalnej wartości zmiennej T o 614 % oraz średnią maksymalną wartość zmiennej T o 14 %.

4) Zastosowanie optymalnego modelu Glover HRF w analizie danych EEG-fMRI zwiększyło liczbę obszarów aktywacji u 78 % pacjentów przebadanych pacjentów, liczbę pacjentów z obszarami aktywacji z 69 % do 92 % grupy, zwiększyło średnią liczbę obszarów aktywacji o 95 %, średnią objętość obszarów o maksymalnej wartości zmiennej T o 1310 % oraz średnią maksymalną wartość zmiennej T o 18 %.

Należy odnotować, że wspomniane zwiększenie liczby pacjentów z wykrytymi obszarami aktywacji miało miejsce w obu grupach padaczki (uogólniona i ogniskowa) w podobnym udziale procentowym. Powyższe obserwacje wskazują, że zastosowanie optymalnych modeli odpowiedzi hemodynamicznej znacząco poprawia czułość analizy statystycznej danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką. Potwierdza to skuteczność zaproponowanej metody co może w przynieść korzyści w diagnostyce.

Zastosowanie modelu Balloon, który opisany jest za pomocą zmiennych fizjologicznych, może umożliwić lepsze zrozumienie zjawisk, które związane są ze zdarzeniami IED. Jego wykorzystanie, w ramach analizy SPM jest głównym, nowatorskim

elementem pracy. Wykazano, że kształty optymalnej oraz domyślnej odpowiedzi modelu Balloon różnią się przede wszystkim: 1) czasem opóźnienia CBF (δt_f) z 5 s na 3,73 s (25 %) oraz 2) stosunkiem przepływu/metabolizm (n) z 2,5 na 1,73 (31 %).

Również porównując pozostałe modele – kanoniczny, Gamma oraz Glover w wersjach domyślnych i optymalnych zauważyć można różnice w ich kształtach wynikające ze zmiany wartości parametrów HRF. Wykazano następujące różnice parametrów dla modelu kanonicznego: 1) opóźnienie odpowiedzi (δt_r) z 6 s na 5,08 s (15 %), 2) rozproszenie odpowiedzi (Δr) z 1 na 1,16 (16 %), 3) rozproszenie postymulacyjnego spadku (Δu) z 1 na 0,59 (41 %) oraz 4) stosunek odpowiedź/spadek (r/u) z 6 na 3,56 (41 %). Dla modelu Gamma wykazano różnice w wartościach parametrów: 1) b 8,6 s na 4,65 s (46 %) oraz 2) c z 0,547 na 0,64 (19 %). Z kolei dla modelu Glover zaobserwowano przede wszystkim zmianę parametru a_1 z 6 s na 3,43 s (43 %). We wszystkich analizowanych modelach, szczególnie widocznym zjawiskiem jest przesunięcie się lokalizacji maksimum odpowiedzi hemodynamicznej (opóźnienie odpowiedzi), co sugerować może, że hemodynamika związana ze zdarzeniami IED z znaczący sposób różni się od typowych odpowiedzi hemodynamicznych ludzkiego mózgu. Jest to również zgodne z poprzednimi doniesieniami literaturowymi – w 2010 roku do podobnych wniosków doszli Masterton i .in [87] – zauważyli oni mniejszą wartość opóźnienia odpowiedzi w porównaniu modelu charakteryzującego padaczkę BECTS do modelu kanonicznego. Masterton zaobserwował także wyraźniejszy postymulacyjny spadek amplitudy. Podobne zjawisko można zauważyć w niniejszej pracy porównując optymalne i domyślne wersje modeli kanonicznego oraz Glover. Zastosowanie grupowego modelu również w przypadku badania Mastertona skutkowało zwiększeniem czułości analizy statystycznej – udało im się bowiem zwiększyć liczbę pacjentów z obszarami aktywacji z 44 % (model kanoniczny) do 89 % (model grupowy). Istotność parametru opóźnienia odpowiedzi w odpowiedzi hemodynamicznej na zdarzenia IED czy też jego wpływ na wyniki analizy statystycznej zauważyli m.in. również Bagshaw [76], Jacobs [85], Sharma [90], Loushy [91] oraz Lee [93]. Jacobs stosując modele HRF o zmiennym położeniu maksimum odpowiedzi w analizie danych EEG-fMRI dzieci z padaczką [94] uzyskał poprawę czułości analizy statystycznej poprzez wykrycie obszarów aktywacji u 92 % pacjentów (gdzie standardowa analiza SPM umożliwiła wykrycie obszarów dla 89 %).

Głównym ograniczeniem niniejszej pracy jest duże zróżnicowanie liczebności poszczególnych grup padaczkowych. Uniemożliwiło to uzyskanie modeli HRF charakterystycznych dla wybranych grup. Odpowiednią walidację otrzymanych wyników

należałoby również uzupełnić poprzez analizę danych EEG. Dzięki temu możliwe byłoby porównanie obszarów aktywacji wynikających z analizy fMRI ze źródłami dipolowymi.

Podsumowując, można wyciągnąć następujące wnioski:

- 1) Aplikacja HOT umożliwia analizę danych fMRI i EEG-fMRI oraz optymalizację modeli odpowiedzi hemodynamicznej, co zostało wykazane na danych fMRI z badania FT oraz na danych EEG-fMRI grupy 36 pacjentów z padaczką.
- 2) Zastosowanie optymalnych modeli odpowiedzi hemodynamicznej w analizie danych EEG-fMRI zwiększa jej czułość poprzez wzrost liczby wykrytych obszarów aktywacji, ich objętości, a także wartości zmiennej T wynikających z przeprowadzonych testów statystycznych.
- 3) Detekcja nowych obszarów aktywacji związanych ze zdarzeniami IED może przynieść korzyści diagnostyczne w postaci potwierdzenia wyników z innych modalności (np. PET) przedstawiających niepewne ogniska padaczkorodne.
- 4) **Odpowiedź hemodynamiczna charakteryzująca wyładowania międzynapadowe różni się od kanonicznego modelu HRF, co udowadnia postawioną we wstępie tezę.**

Bibliografia

- [1] Takeda, K., Okazaki, S., Ushiyama, J.: *Special Issues No.3 : Measurement Technique for Ergonomics, Section 4 : Measurements and Analyses of Bioelectric Phenomena and Others (3): Noninvasive Techniques for Measuring Brain Activity: EEG, fMRI, and fNIRS*. The Japanese Journal of Ergonomics 51(6), 411-419 (2015).
- [2] Rejdak, K., Rola, R., Mazurkiewicz-Bełdzińska, M., Halczuk, I., Błaszczuk, B., Rysz, A., Sienkiewicz-Jarosz, H., Ryglewicz, D.: *Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*. Polski Przegląd Neurologiczny 16(3), 129-144 (2020).
- [3] Banerjee, P.N., Filippi, D., Allen Hauser, W.: *The descriptive epidemiology of epilepsy-a review*. Epilepsy research 85(1), 31–45 (2009).
- [4] Thijs, R.D., Surges, R., O'Brien, T.J., Sander, J.W.: *Epilepsy in adults*. Lancet (London, England) 393(10172), 689–701 (2019).
- [5] Theodore, W. H.: *Presurgical Focus Localization in Epilepsy: PET and SPECT*. Seminars in nuclear medicine 47(1), 44–53 (2017).
- [6] Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Jr, Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S.: *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. Epilepsia, 55(4), 475–482 (2014).
- [7] Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.H., Zuberi, S.M.: *ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 58(4), 512–521 (2017).
- [8] Helbig, I., Scheffer, I.E., Mulley, J.C., Berkovic, S. F.: *Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies*. The Lancet. Neurology, 7(3), 231–245 (2008).

- [9] la Fougère, C., Rominger, A., Förster, S., Geisler, J., Bartenstein, P.: *PET and SPECT in epilepsy: a critical review*. *Epilepsy & behavior* 15(1), 50–55 (2009).
- [10] Yoganathan, K., Malek, N., Torzillo, E., Paranathala, M., Greene, J.: *Neurological update: structural and functional imaging in epilepsy surgery*. *Journal of neurology*, 270(5), 2798–2808 (2023).
- [11] Decoo, D., Destée, A.: *PET studies in epilepsy*. *Acta neurologica Belgica* 97(3), 196–199 (1997).
- [12] Schöll, M., Damián, A., Engler, H.: *Fluorodeoxyglucose PET in Neurology and Psychiatry*. *PET clinics* 9(4), 371–390 (2014).
- [13] Rejdak, K., Rola, R., Mazurkiewicz-Bełdzińska, M., Halczuk, I., Błaszczuk, B., Rysz, A., Ryglewicz, D.: *Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(1), 15-27 (2016).
- [14] Kim, S., Mountz, J.M.: *SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET*. *International journal of molecular imaging* volume 2011 (2011).
- [15] Plummer, C., Harvey, A.S., Cook, M.: *EEG source localization in focal epilepsy: where are we now?*. *Epilepsia* 49(2), 201–218 (2008).
- [16] Boon, P., D'Havé, M., Adam, C., Vonck, K., Baulac, M., Vandekerckhove, T., De Reuck, J.: *Dipole modeling in epilepsy surgery candidates*. *Epilepsia*, 38(2), 208–218 (1997)..
- [17] Bagshaw, A. P., Kobayashi, E., Dubeau, F., Pike, G. B., & Gotman, J. (2006). Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole localisation of interictal discharges in focal epilepsy. *NeuroImage*, 30(2), 417–425 (2006).
- [18] Bogorodzki, P.: *Zastosowanie metod tomograficznych do badania dynamiki procesów fizjologicznych*. *Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej* z. 166 (2011).

- [19] Mansfield, P.: *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. Journal of Physics C: Solid State Physics 10(3) (1977).
- [20] Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W.: *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences 87(24), 9868-9872 (1990).
- [21] Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., & Ugurbil, K.: *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 89(13), 5951–5955 (1992).
- [22] Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A.: *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal*. Nature 412, 150-157 (2001).
- [23] <https://pl.wikipedia.org/wiki/Elektroencefalografia>, stan na 16.05.2022.
- [24] Britton, J.W., Frey, L.C., Hopp, J.L., Korb, P., Koubeissi, M.Z., Lievens, W.E., Pestana-Knight, E.M., St. Louis, E.K. *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants [Internet]. Appendix 6. A Brief History of EEG*. Chicago: American Epilepsy Society (2016).
- [25] Binnie, C.D., Prior, P.F.: *Electroencephalography*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 57(11), 1308-1319 (1994).
- [26] Teplan, M.: *Fundamental of EEG Measurement*. Measurement Science Review 2(2) (2002).
- [27] Koszewicz, M., Pokryszko-Dragan, A.: *Znaczenie badań elektrofizjologicznych w diagnostyce schorzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego*. Polski Przegląd Neurologiczny 4(4), 174-180 (2008).
- [28] Litt, B.: *Dipoles and the EEG*. Am.J.EEG.Technol 31, 119-121 (1991).

- [29] Spustek T., *Badanie dynamiki czynności bioelektrycznej mózgu metodami opartymi na ślepej separacji źródeł*. Uniwersytet Warszawski - rozprawa doktorska (2019).
- [30] Ritter, P., Villringer, A.: Simultaneous EEG–fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30(6), 823-838 (2006).
- [31] Ives, J. R., Warach, S., Schmitt, F., Edelman, R.R., & Schomer, D.L.: *Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI*. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 87(6), 417–420 (1993).
- [32] Bandettini, P.A., Wong, E.C., Hinks, R.S., Tikofsky, R.S., & Hyde, J.S.: *Time course EPI of human brain function during task activation*. *Magnetic resonance in medicine*, 25(2), 390–397 (1992).
- [33] Krakow, K., Allen, P.J., Symms, M.R., Lemieux, L., Josephs, O., & Fish, D.R.: EEG recording during fMRI experiments: image quality. *Human brain mapping*, 10(1), 10–15 (2000).
- [34] Lemieux, L., Allen, P.J., Franconi, F., Symms, M.R., Fish, D.R.: Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety. *Magnetic resonance in medicine*, 38(6), 943–952 (1997).
- [35] Lemieux, L., Salek-Haddadi, A., Josephs, O., Allen, P., Toms, N., Scott, C., Krakow, K., Turner, R., Fish, D.R.: *Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: description of the method and initial case report*. *NeuroImage*, 14(3), 780–787 (2001).
- [36] Bénar, C. G., Gross, D. W., Wang, Y., Petre, V., Pike, B., Dubeau, F., Gotman, J.: *The BOLD response to interictal epileptiform discharges*. *NeuroImage*, 17(3), 1182–1192 (2002).
- [37] Al-Asmi, A., Bénar, C. G., Gross, D. W., Khani, Y. A., Andermann, F., Pike, B., Dubeau, F., Gotman, J.: *fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes*. *Epilepsia*, 44(10), 1328–1339, (2003).

- [38] Zijlmans, M., Huiskamp, G., Hersevoort, M., Seppenwoolde, J.H., van Huffelen, A.C., Leijten, F.S.: *EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery*. *Brain : a journal of neurology*, 130 (9), 2343–2353 (2007).
- [39] Moeller, F., Siebner, H.R., Wolff, S., Muhle, H., Granert, O., Jansen, O., Stephani, U., Siniatchkin, M.: *Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy*. *Epilepsia*, 49(9), 1510–1519 (2008).
- [40] Pittau, F., Dubeau, F., & Gotman, J. Contribution of EEG/fMRI to the definition of the epileptic focus. *Neurology*, 78(19), 1479–1487 (2012)..
- [41] Coan, A. C., Chaudhary, U.J., Grouiller, F., Campos, B.M., Perani, S., De Ciantis, A., Vulliemoz, S., Diehl, B., Beltramini, G.C., Carmichael, D.W., Thornton, R.C., Covelan, R.J., Cendes, F., Lemieux, L.: *EEG-fMRI in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy*. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(6), 642–649 (2016).
- [42] Kowalczyk, M.A., Omidvarnia, A., Abbott, D.F., Tailby, C., Vaughan, D.N., Jackson, G.D.: *Clinical benefit of presurgical EEG-fMRI in difficult-to-localize focal epilepsy: A single-institution retrospective review*. *Epilepsia* 61(1), 49-60 (2019).
- [43] Sadjadi, S.M., Ebrahimzadeh, E., Shams, M., Seraji, M., Soltanian-Zadeh, H.: *Localization of Epileptic Foci Based on Simultaneous EEG-fMRI Data*. *Frontiers in Neurology* 12 (2021).
- [44] Abreu, R., Leal, A., Figueiredo, P.: *EEG-Informed fMRI: A Review of Data Analysis Methods*. *Frontiers in human neuroscience* 12, 29 (2018).
- [45] Warbrick T. Simultaneous EEG-fMRI: *What Have We Learned and What Does the Future Hold?* *Sensors (Basel, Switzerland)*, 22(6), 2262 (2022).
- [46] Ito, Y., Maesawa, S., Bagarinao, E., Okai, Y., Nakatsubo, D., Yamamoto, H., Kidokoro, H., Usui, N., Natsume, J., Hoshiyama, M., Wakabayashi, T., Sobue, G., Ozaki, N.: *Subsecond EEG-fMRI analysis for presurgical evaluation in focal epilepsy*. *J Neurosurg.* 134(3), 1027-1036 (2020).

- [47] Ebrahimzadeh, E., Shams, M., Fayaz, F., Rajabion, L., Mirbagheri, M., Nadjar Araabi, B., Soltanian-Zadeh, H.: *Quantitative determination of concordance in localizing epileptic focus by component-based EEG-fMRI*. *Computer methods and programs in biomedicine*, 177, 231–241 (2019).
- [48] Ebrahimzadeh, E., Shams, M., Rahimpour Jounghani, A., Fayaz, F., Mirbagheri, M., Hakimi, N., Rajabion, L., Soltanian-Zadeh, H.: *Localizing confined epileptic foci in patients with an unclear focus or presumed multifocality using a component-based EEG-fMRI method*. *Cognitive neurodynamics*, 15(2), 207–222 (2021).
- [49] Penny, W., Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T.: *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. 1st edn., Elsevier (2007).
- [50] Friston, K.J., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., Turner, R.: *Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach*. *Neuroimage* 2(2), 166-172 (1995).
- [51] Collins, D.L., Zijdenbos, A.P., Kollokian, V., Sled, J.G., Kabani, N.J., Holmes, C.J., Evans, A.C.: *Design and construction of a realistic digital brain phantom*. *IEEE transactions on medical imaging*, 17(3), 463–468 (1998).
- [52] Mahmoudi, A., Takerkart, S., Regragui, F., Boussaoud, D., Brovelli, A.: *Multivoxel pattern analysis for FMRI data: a review*. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* (2012).
- [53] Bogorodzki, P., Rogowska, J., Yurgelun-Todd, D.A.: *Structural group classification technique based on regional fMRI BOLD responses*. *IEEE Trans Med Imaging* 24(3), 389-398 (2005).
- [54] https://www.probabilitycourse.com/chapter10/10_2_2_LTI_systems_with_random_input_s.php, stan na 16.05.2022.
- [55] Martin, C., Martindale, J., Berwick, J., Mayhew, J.: *Investigating neural-hemodynamic coupling and the hemodynamic response function in the awake rat*. *NeuroImage* 32(1), 33–48 (2006).

- [56] Buxton, R.B., Uludag, K., Dubowitz, D.J., Liu, T.T.: Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* 23, 220-233 (2004).
- [57] West, K.L., Zuppichini, M.D., Turner, M.P., Sivakolundu, D.K., Zhao, Y., Abdelkarim, D., Spence, J.S., Rypma, B.: *BOLD hemodynamic response function changes significantly with healthy aging*. *NeuroImage* 188, 198–207 (2019).
- [58] Lindquist, M.A., Meng Loh, J., Atlas, L.Y., Wager, T.D.: *Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling*. *NeuroImage* 45 (2009).
- [59] <https://mriquestions.com/does-boldbrain-activity.html>, stan na 16.05.2022.
- [60] Bullock, M., Jackson, G. D., Abbott, D. F.: *Artifact Reduction in Simultaneous EEG-fMRI: A Systematic Review of Methods and Contemporary Usage*. *Frontiers in neurology* 12 (2021)
- [61] Rusiniak, M., Bornfleth, H., Cho, J. H., Wolak, T., Ille, N., Berg, P., & Scherg, M. : *EEG-fMRI: Ballistocardiogram Artifact Reduction by Surrogate Method for Improved Source Localization*. *Frontiers in neuroscience*, 16, 842420 (2022).
- [62] Aguirre, G.K., Zarahn, E., D'esposito, M.: *The Variability of Human, BOLD Hemodynamic Responses*. *NeuroImage* 8(4), 360-369 (1998)
- [63] Ciuciu, P., Poline, J.B., Marrelec, G., Idier, J., Pallier, C., Benali, H.: *Unsupervised Robust Nonparametric Estimation of the Hemodynamic Response Function for Any fMRI Experiment*. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 22(1), 1235-1251 (2003).
- [64] Handwerker, D.A., Ollinger, J. M., & D'Esposito, M.: *Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses*. *NeuroImage*, 21(4), 1639–1651 (2004).
- [65] Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Brady, J. M., & Smith, S. M. (2004): *Fully Bayesian spatio-temporal modeling of FMRI data*. *IEEE transactions on medical imaging*, 23(2), 213–231 (2004).

- [66] Badillo, S., Vincent, T., Ciuciu, P.: *Group-level impacts of within- and between-subject hemodynamic variability in fMRI*. *NeuroImage*, 82, 433–448 (2013).
- [67] Shan, Z. Y., Wright, M. J., Thompson, P. M., McMahon, K. L., Blokland, G. G., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., Vinkhuyzen, A. A., & Reutens, D. C.: *Modeling of the hemodynamic responses in block design fMRI studies*. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(2), 316–324 (2014).
- [68] Huster, R.J., Debener, S., Eichele, T., Herrmann, C.S.: *Methods for simultaneous EEG-fMRI: an introductory review*. *J Neurosci*. 32(18), 6053-6060 (2012).
- [69] Rosa, M.J., Daunizeau, J., & Friston, K.J.: *EEG-fMRI integration: a critical review of biophysical modeling and data analysis approaches*. *Journal of integrative neuroscience*, 9(4), 453–476 (2010).
- [70] Bénar, C. G., Grova, C., Kobayashi, E., Bagshaw, A. P., Aghakhani, Y., Dubeau, F., Gotman, J.: *EEG-fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG*. *NeuroImage*, 30(4), 1161–1170 (2006).
- [71] Prokopiou P.C., Xifra-Porxas, A., Kassinopoulos, M., Boudrias, M-H., Mitsis, G.D.: *Modeling the Hemodynamic Response Function Using EEG-fMRI Data During Eyes-Open Resting-State Conditions and Motor Task Execution*. *Brain Topography* 35(3), 302-321 (2022).
- [72] Kang, J.K., Benar, C.G., Al-Asmi, A., Khani, Y.A., Pike, G.B., Dubeau, F., Gotman, J.: *Using patient-specific hemodynamic response functions in combined EEG-fMRI studies in epilepsy*. *NeuroImage* 20(2), 1162-1170 (2003).
- [73] Storti, S. F., Formaggio, E., Bertoldo, A., Manganotti, P., Fiaschi, A., Toffolo, G. M.: *Modelling hemodynamic response function in epilepsy*. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 124(11), 2108–2118 (2013).

- [74] Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H., Heeger, D.J.: *Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human VI*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 16(13), 4207–4221 (1996).
- [75] Proulx, S., Safi-Harb, M., Levan, P., An, D., Watanabe, S., & Gotman, J.: *Increased sensitivity of fast BOLD fMRI with a subject-specific hemodynamic response function and application to epilepsy*. NeuroImage, 93 Pt 1, 59–73 (2014).
- [76] Bagshaw, A.P., Aghakhani, Y., Bénar, C.G., Kobayashi, E., Hawco, C., Dubeau, F., Pike, G.B., Gotman, J.: *EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms*. Human brain mapping, 22(3), 179–192 (2004).
- [77] Kobayashi, E., Hawco, C.S., Grova, C., Dubeau, F., Gotman, J.: *Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures*. Neurology, 66(7), 1049–1055 (2006).
- [78] Tyvaert, L., Hawco, C., Kobayashi, E., LeVan, P., Dubeau, F., Gotman, J.: *Different structures involved during ictal and interictal epileptic activity in malformations of cortical development: an EEG-fMRI study*. Brain : a journal of neurology, 131(Pt 8), 2042–2060 (2008).
- [79] Chassagnon, S., Hawko, C.S., Bernasconi, A., Gotman, J., Dubeau, F.: *Coexistence of symptomatic focal and absence seizures: video-EEG and EEG-fMRI evidence of overlapping but independent epileptogenic networks*. Epilepsia, 50(7), 1821–1826 (2009).
- [80] Coan, A. C., Campos, B.M., Beltramini, G.C., Yasuda, C.L., Covolan, R.J., & Cendes, F.: *Distinct functional and structural MRI abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis*. Epilepsia, 55(8), 1187–1196 (2014).
- [81] Qin, Y., Jiang, S., Zhang, Q., Dong, L., Jia, X., He, H., Yao, Y., Yang, H., Zhang, T., Luo, C., & Yao, D.: *BOLD-fMRI activity informed by network variation of scalp EEG in juvenile myoclonic epilepsy*. NeuroImage. Clinical, 22, 101759 (2019).

- [82] Lu, Y., Bagshaw, A.P., Grova, C., Kobayashi, E., Dubeau, F., Gotman, J.: *Using voxel specific hemodynamic response function in EEG-fMRI data analysis*. *NeuroImage* 32(1), 238-247 (2006).
- [83] Pedregosa, F., Eickenberg, M., Ciuciu, P., Thirion, B., Gramfort, A.: *Data-driven HRF estimation for encoding and decoding models*. *NeuroImage* 104, 209-220 (2015).
- [84] Jacobs, J., Kobayashi, E., Boor, R., Muhle, H., Stephan, W., Hawco, C., Dubeau, F., Jansen, O., Stephani, U., Gotman, J., Siniatchkin, M.: *Hemodynamic responses to interictal epileptiform discharges in children with symptomatic epilepsy*. *Epilepsia*, 48(11), 2068–2078 (2007).
- [85] Jacobs, J., Hawco, C., Kobayashi, E., Boor, R., LeVan, P., Stephani, U., Siniatchkin, M., Gotman, J.: *Variability of the hemodynamic response as a function of age and frequency of epileptic discharge in children with epilepsy*. *NeuroImage*, 40(2), 601–614 (2008).
- [86] Grouiller, F., Vercueil, L., Krainik, A., Segebarth, C., Kahane, P., & David, O. *Characterization of the hemodynamic modes associated with interictal epileptic activity using a deformable model-based analysis of combined EEG and functional MRI recordings*. *Human brain mapping*, 31(8), 1157–1173 (2010).
- [87] Masterton, R.A., Harvey, A.S., Archer, J.S., Lillywhite, L.M., Abbott, D.F., Scheffer, I.E., Jackson, G.D.: *Focal epileptiform spikes do not show a canonical BOLD response in patients with benign rolandic epilepsy (BECTS)*. *NeuroImage*, 51(1), 252–260 (2010).
- [88] Thornton, R.C., Rodionov, R., Laufs, H., Vulliemoz, S., Vaudano, A., Carmichael, D., Cannadathu, S., Guye, M., McEvoy, A., Lhatoo, S., Bartolomei, F., Chauvel, P., Diehl, B., De Martino, F., Elwes, R.D., Walker, M.C., Duncan, J.S., & Lemieux, L.: *Imaging haemodynamic changes related to seizures: comparison of EEG-based general linear model, independent component analysis of fMRI and intracranial EEG*. *NeuroImage*, 53(1), 196–205 (2010).

- [89] Watanabe, S., An, D., Safi-Harb, M., Dubeau, F., Gotman, J.: *Hemodynamic response function (HRF) in epilepsy patients with hippocampal sclerosis and focal cortical dysplasia*. *Brain topography*, 27(5), 613–619 (2014).
- [90] Sharma, N. K., Pedreira, C., Chaudhary, U.J., Centeno, M., Carmichael, D. W., Yadee, T., Murta, T., Diehl, B., Lemieux, L. :*BOLD mapping of human epileptic spikes recorded during simultaneous intracranial EEG-fMRI: The impact of automated spike classification*. *NeuroImage*, 184, 981–992 (2019).
- [91] Loushy, I., Gurevitch, G., Gazit, T., Medvedovsky, M., Khoo, H. M., Gotman, J., Fahoum, F.: *Bilateral epileptic networks in congenital and acquired corpus callosum defects: EEG-fMRI study*. *Epilepsy & behavior : E&B*, 120, 107986 (2021).
- [92] Ito, Y., Maki, Y., Okai, Y., Kidokoro, H., Bagarinao, E., Takeuchi, T., Ohno, A., Nakata, T., Ishihara, N., Okumura, A., Yamamoto, H., Maesawa, S., & Natsume, J.: *Involvement of brain structures in childhood epilepsy with centrotemporal spikes*. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 64(1) (2022).
- [93] Lee, Y. J., Bae, H., Byun, J. C., Kwon, S., Oh, S. S., Kim, S.: *Clinical Usefulness of Simultaneous Electroencephalography and Functional Magnetic Resonance Imaging in Children With Focal Epilepsy*. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 18(5), 535–546 (2022).
- [94] Ikemoto, S., von Ellenrieder, N., Gotman, J.: *Electroencephalography-functional magnetic resonance imaging of epileptiform discharges: Noninvasive investigation of the whole brain*. *Epilepsia*, 63(11), 2725–2744 (2022).
- [95] Buxton, R. B., Wong, E.C., Frank, L.R.: *Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model*. *Magnetic Resonance in Medicine* 39(6), 855–864 (1998).
- [96] Adaszewski, S., Slater, D., Melie-Garcia, L., Draganski, B., Bogorodzki, P.: *Simultaneous estimation of population receptive field and hemodynamic parameters from single point BOLD responses using Metropolis-Hastings sampling*. *NeuroImage* 172, 175-193 (2018).

- [97] Henson, R., Friston, K.: *Convolution Models for fMRI*. Elsevier UK Chapter 14, 178-192 (2007).
- [98] Cox, R.W.: *AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages*. Computers and Biomedical Research 29, 162-173 (1996).
- [99] Savoy, R.L., O'Craven, K.M., Weisskoff, R.M., Davis, T.L., Baker, J., Rosen, B.: *Exploring the temporal boundaries of fMRI: measuring responses to very brief visual stimuli*. Society for Neuroscience 24th Annual Meeting, Miami Beach, FL, p. 518 (1994).
- [100] Cohen, M.S.: Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. NeuroImage 6(2), 93-103 (1997).
- [101] Glover, G.H.: *Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI*. NeuroImage 9(4), 416-429 (1999).
- [102] Worsley, K.J., Liao, C.H., Aston, J., Petre, V., Duncan, G.H., Morales, F., Evans, A.C.: *A general statistical analysis for fMRI data*. NeuroImage 15(1), 1-15 (2002).
- [103] Obata, T., Liu, T.T., Miller, K.L., Luh, W.M., Wong, E.C., Frank, L.R., Buxton, R.B.: *Discrepancies between BOLD and flow dynamics in primary and supplementary motor areas: application of the balloon model to the interpretation of BOLD transients*. NeuroImage 21(1), 144-153 (2004).
- [104] Friston, K.J., Mechelli, A., Turner, R., Price, C.J.: *Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics*. NeuroImage 12(4), 466-477 (2000).
- [105] Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, J.M.: *FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data*. Computational Intelligence and Neuroscience, Volume 2011 (2011).
- [106] <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html>, stan na 16.05.2023.

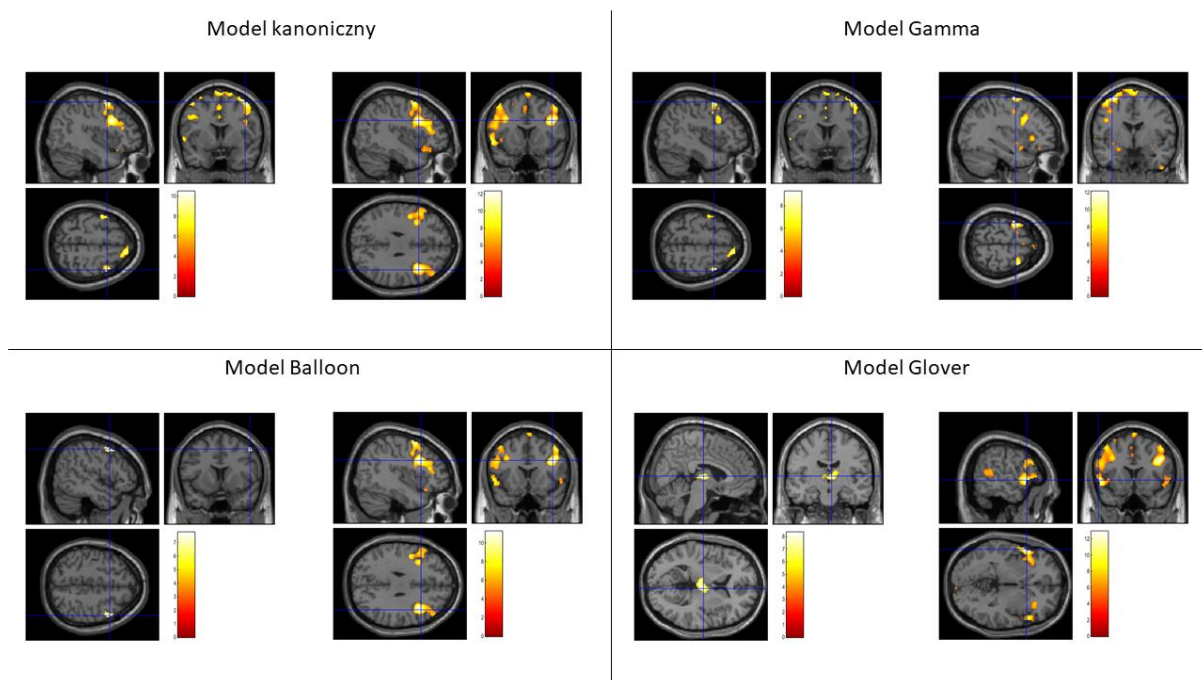
[107] Hryniewicz N., Rola R., Lipiński K., Piątkowska-Janko E., Bogorodzki P.: *Optimization of the BOLD hemodynamic response function for EEG-fMRI studies in epilepsy*, The Latest Developments and Challenges in Biomedical Engineering. PCBEE 2023. Lecture Notes in Networks and Systems 746, 131–146 (2023).

[108] <http://ibib.waw.pl/pl/o-instytucie/cns-lab/>, stan na 16.05.2023.

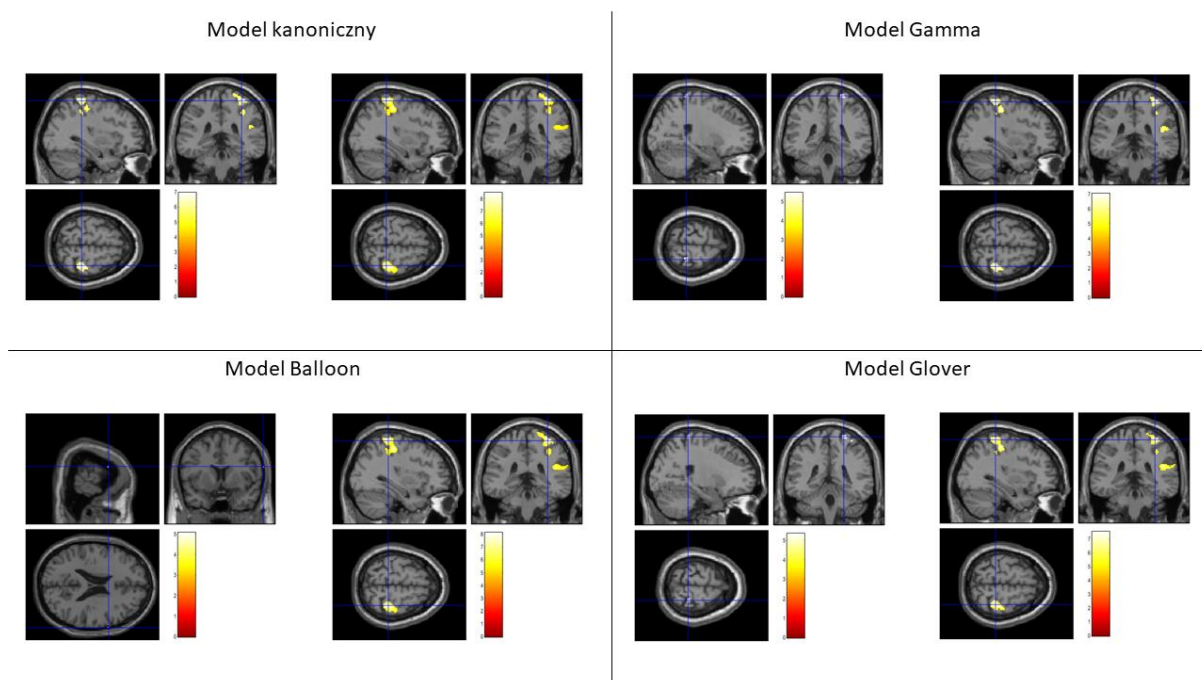
[109] Bagshaw, A.P., Hawco, C., Benar, C-G., Kobayashi, E., Aghakhani Y., Dubeau, F., Pike, G.B., Gotman, J.: *Analysis of the EEG-fMRI response to prolonged bursts of interictal epileptiform activity*. NeuroImage 24(4), 1099-1112 (2005).

Załączniki

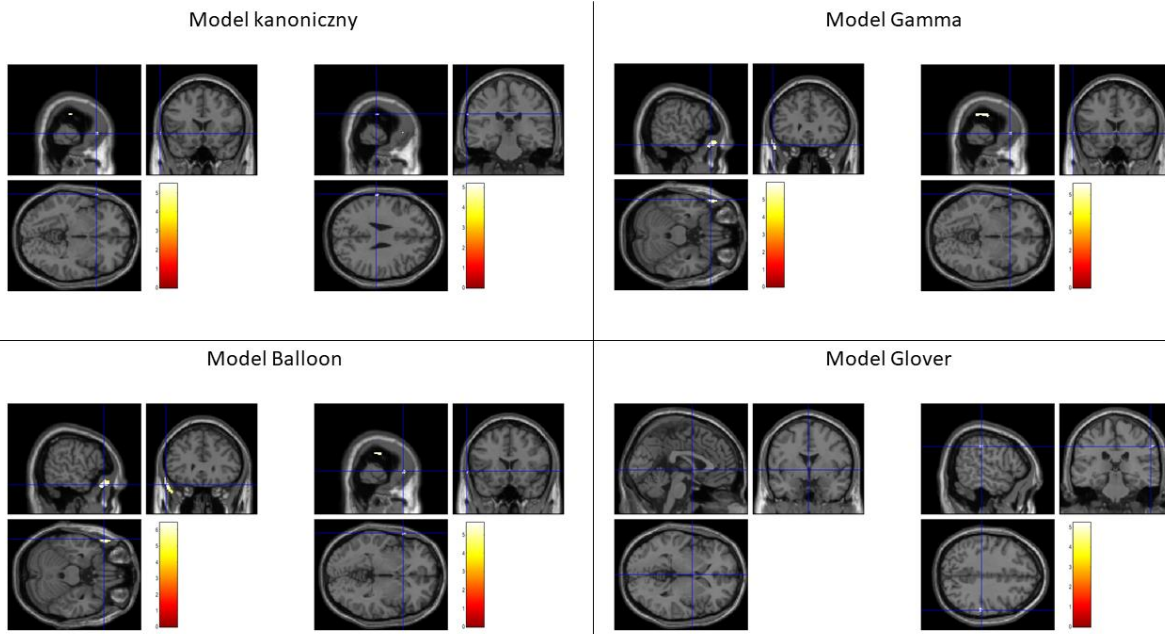
Załącznik A. Mapy SPM pochodzące z analizy danych EEG-fMRI



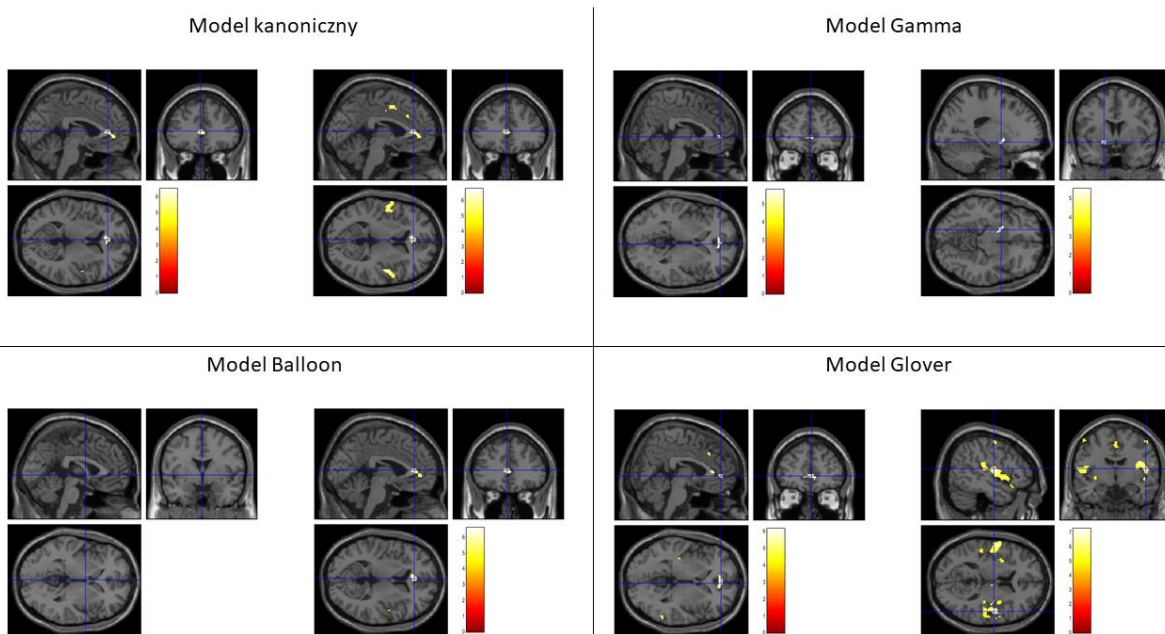
Rys. A1. Wyniki SPM pacjenta 1 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



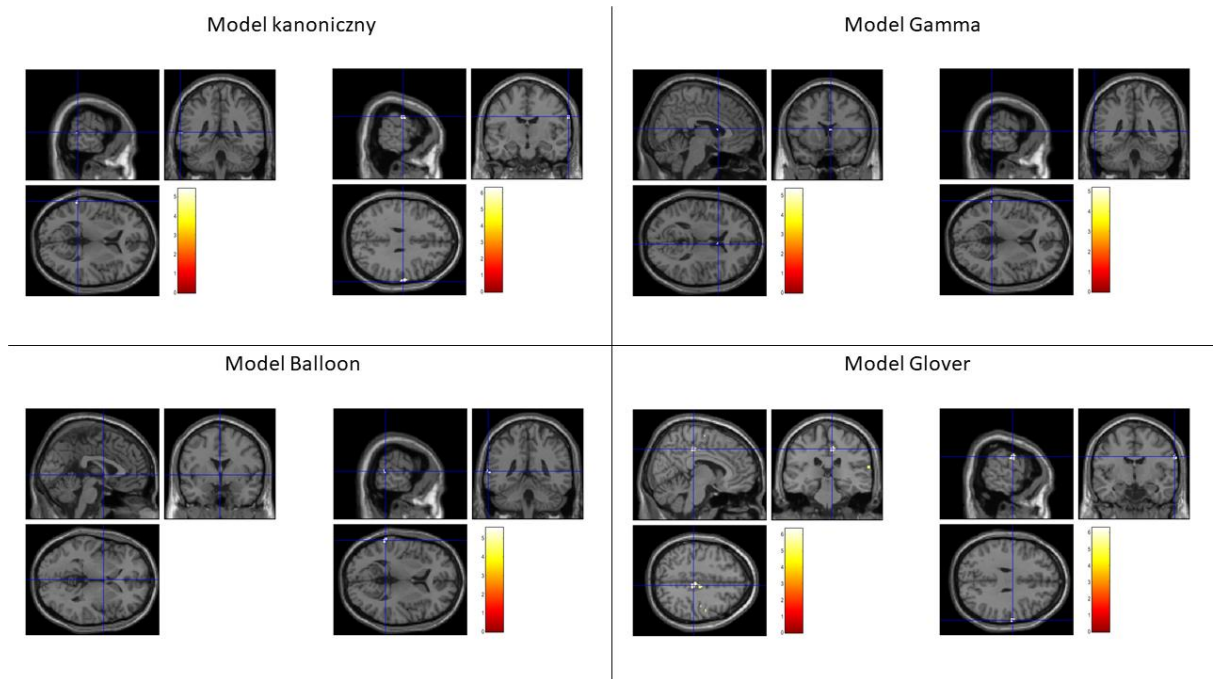
Rys. A2. Wyniki SPM pacjenta 2 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, korekcja FWE $p < 0,05$, źródło: opracowanie własne.



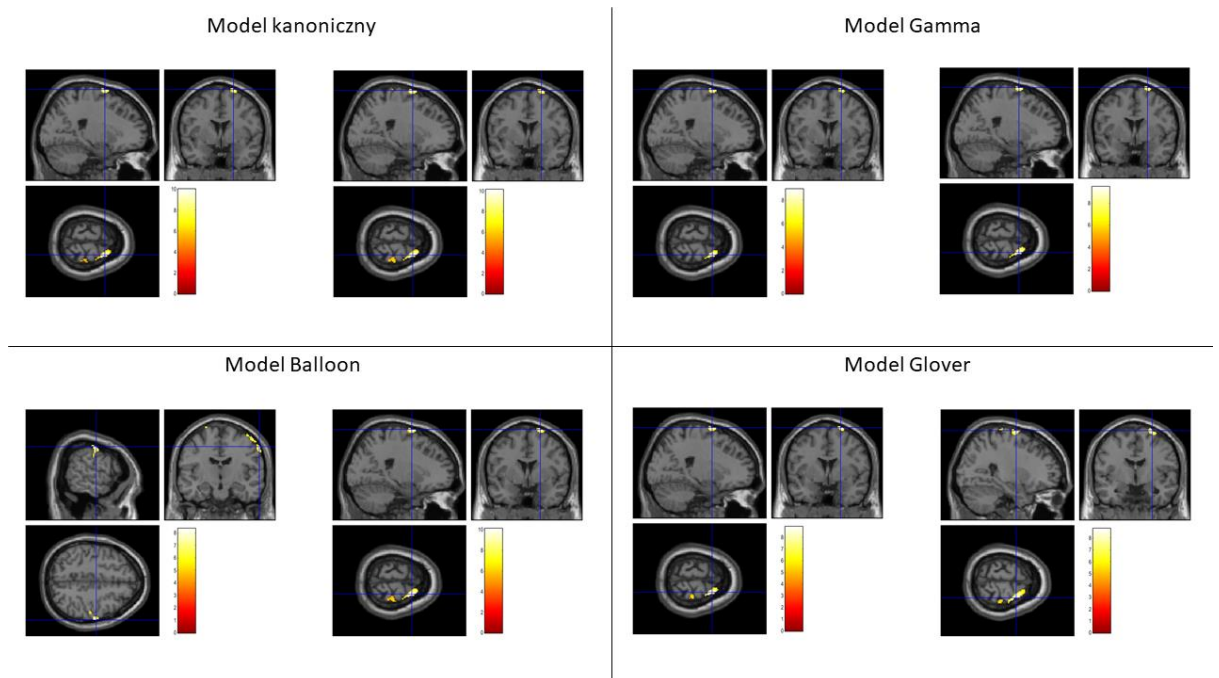
Rys. A3. Wyniki SPM pacjenta 3 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, korekcja FWE $p < 0,05$, źródło: opracowanie własne.



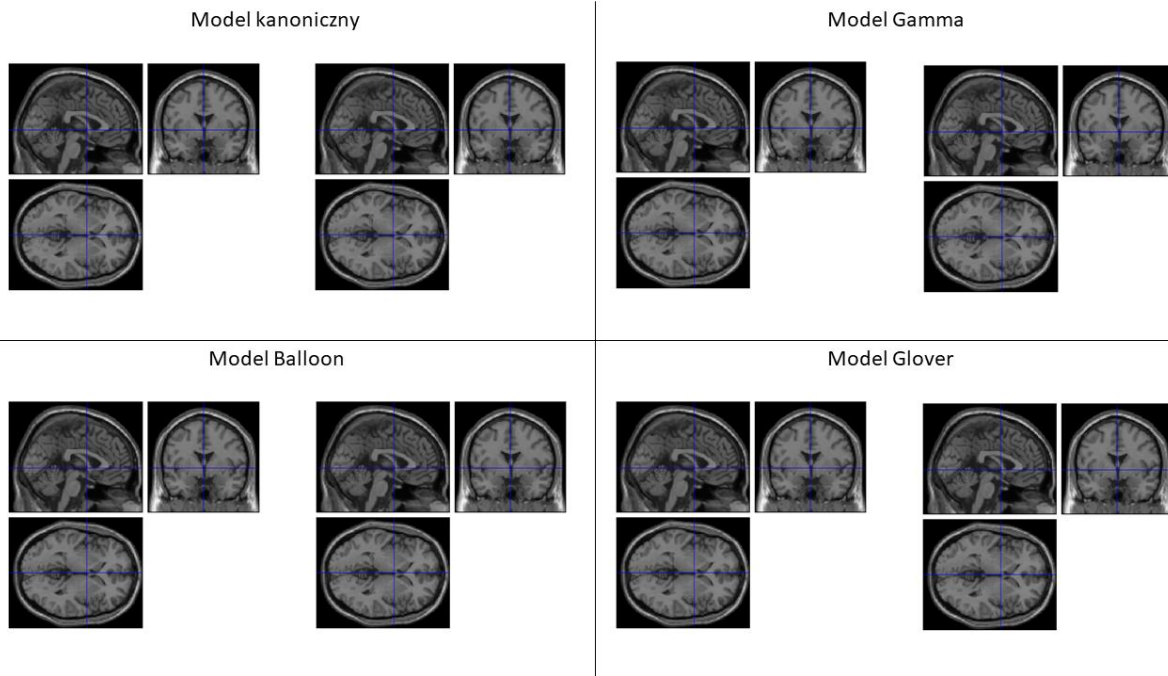
Rys. A4. Wyniki SPM pacjenta 4 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



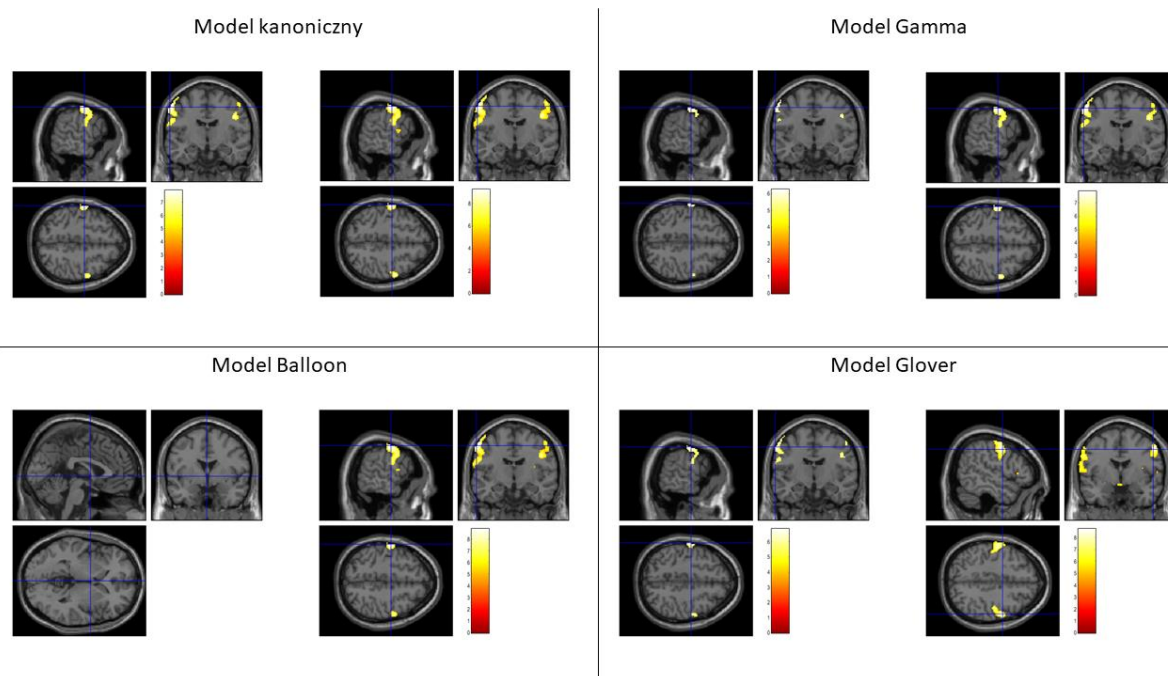
Rys. A5. Wyniki SPM pacjenta 5 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



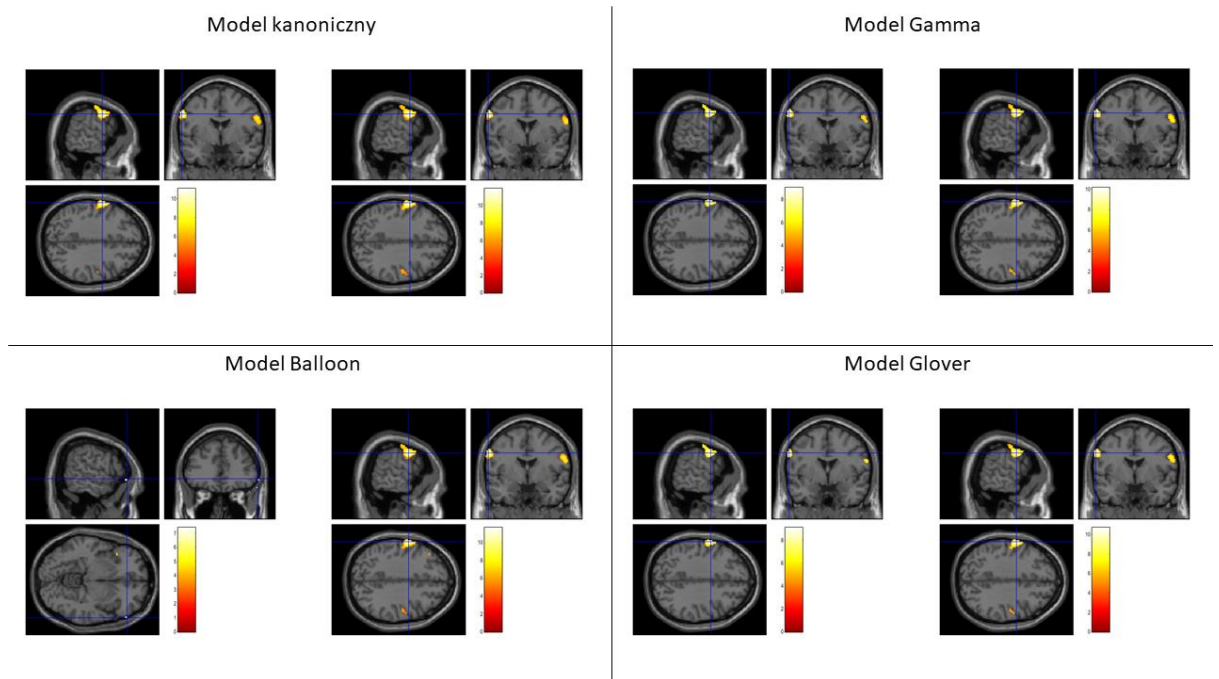
Rys. A6. Wyniki SPM pacjenta 6 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



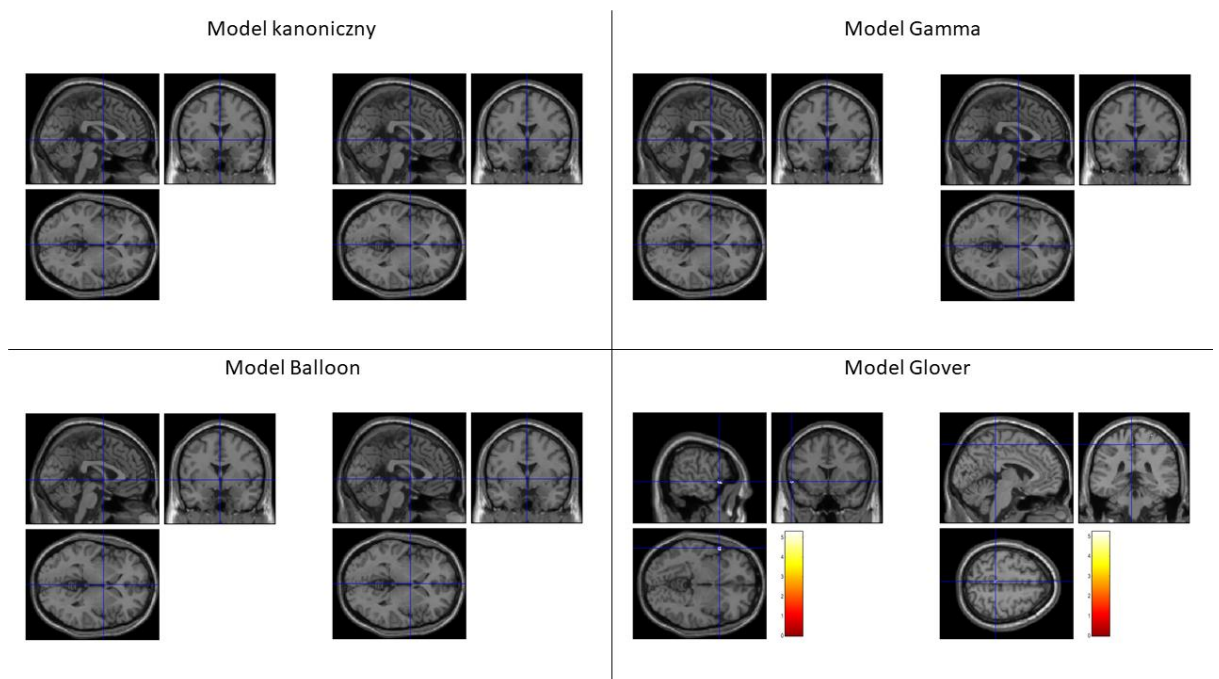
Rys. A7. Wyniki SPM pacjenta 7 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



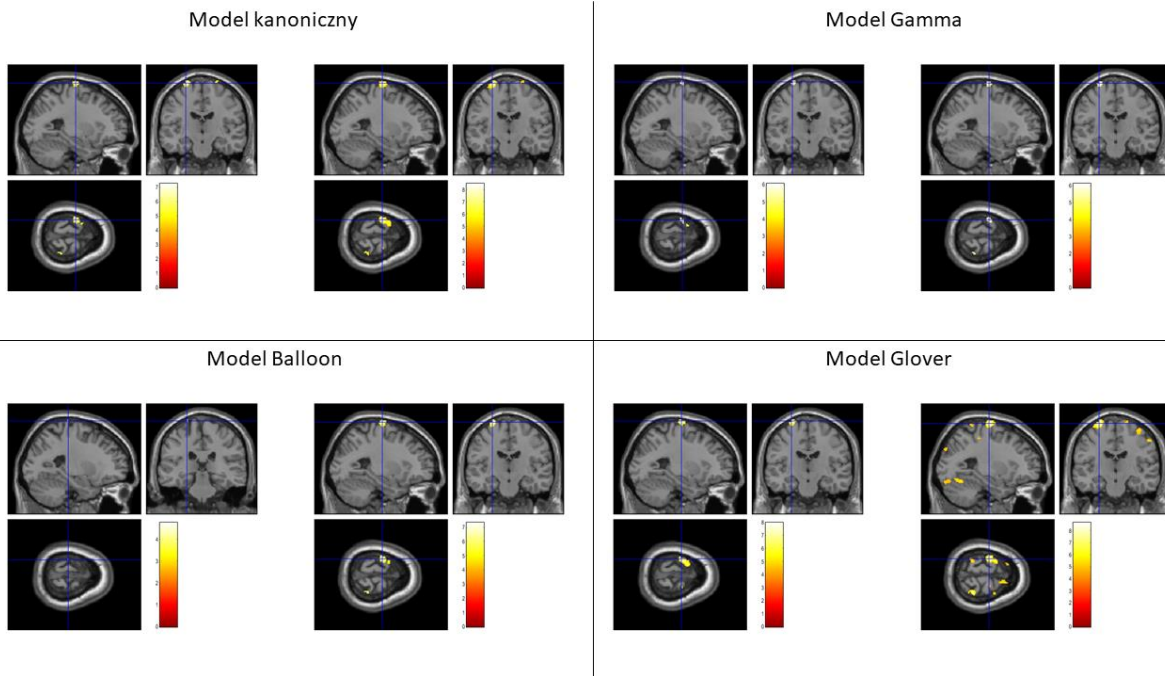
Rys. A8. Wyniki SPM pacjenta 8 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



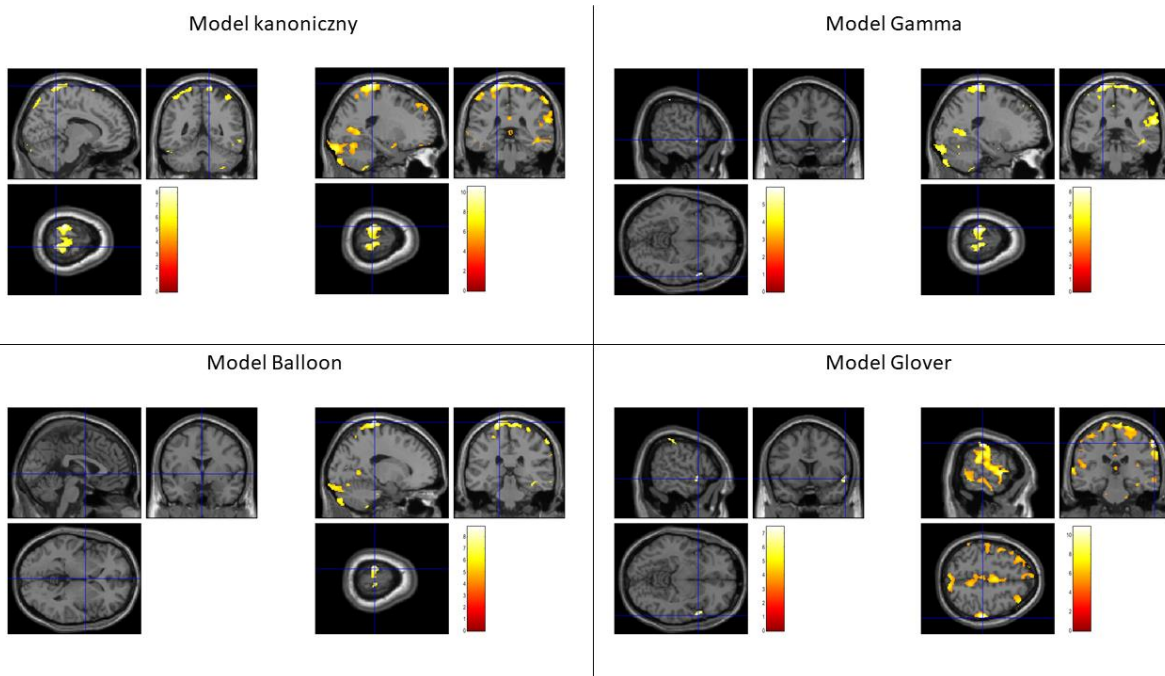
Rys. A9. Wyniki SPM pacjenta 9 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



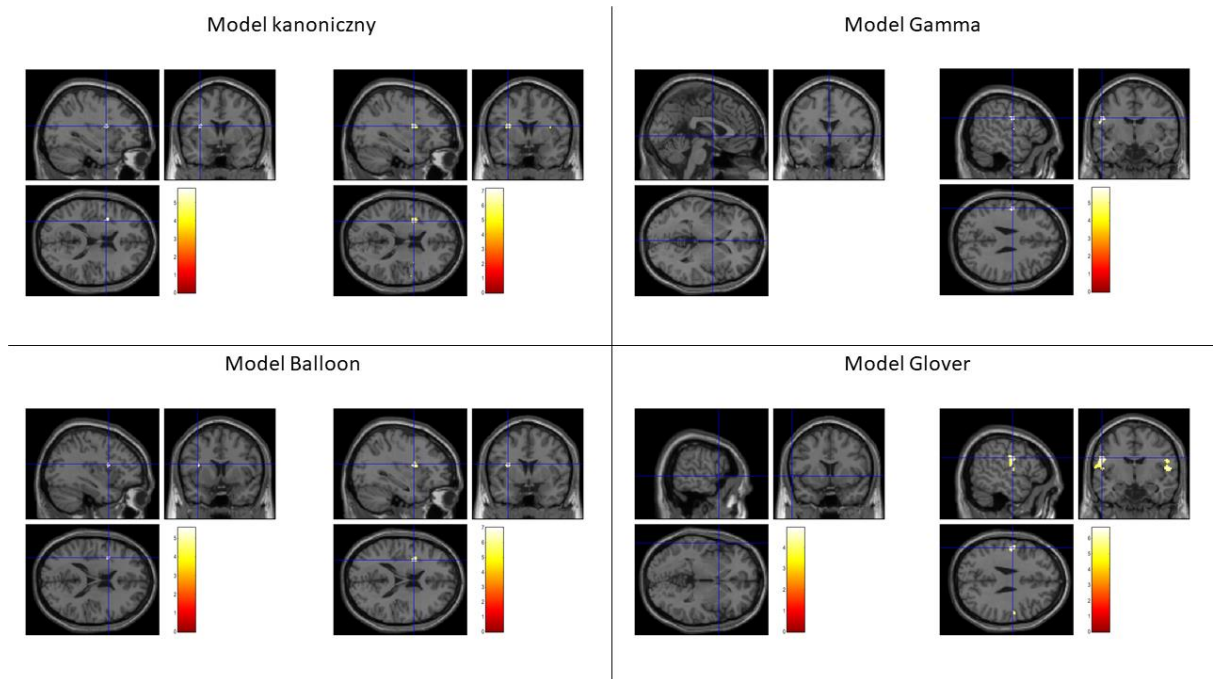
Rys. A10. Wyniki SPM pacjenta 10 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



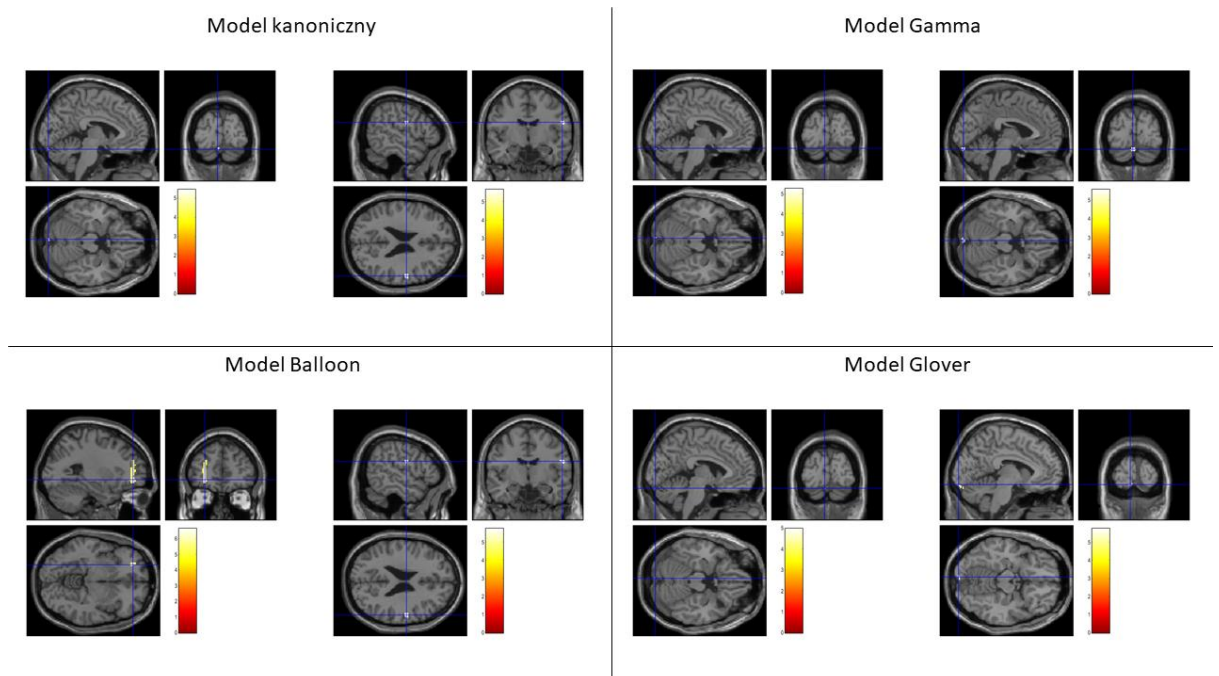
Rys. A11. Wyniki SPM pacjenta 11 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



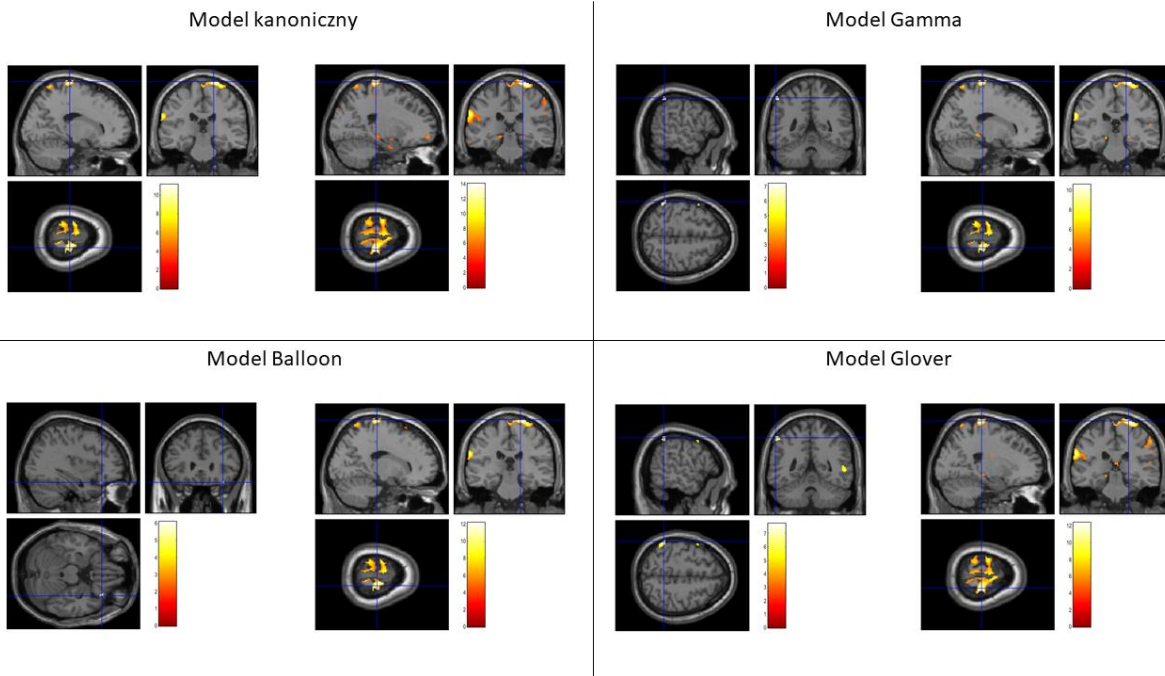
Rys. A12. Wyniki SPM pacjenta 12 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



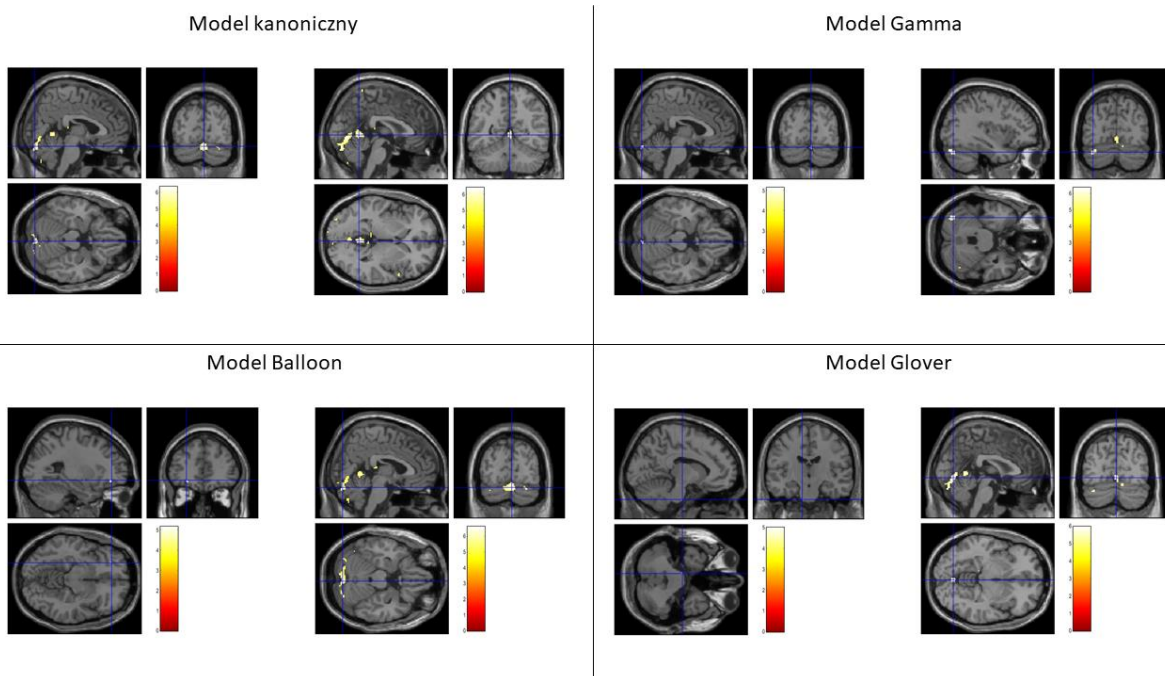
Rys. A13. Wyniki SPM pacjenta 13 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



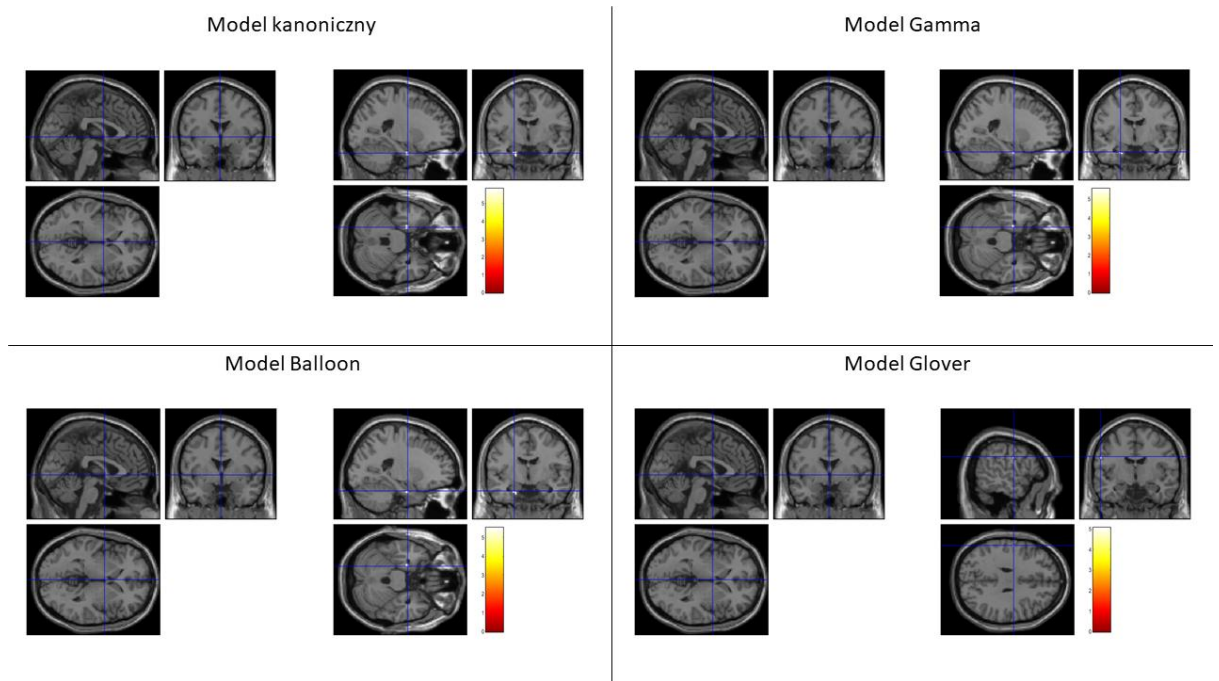
Rys. A14. Wyniki SPM pacjenta 14 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



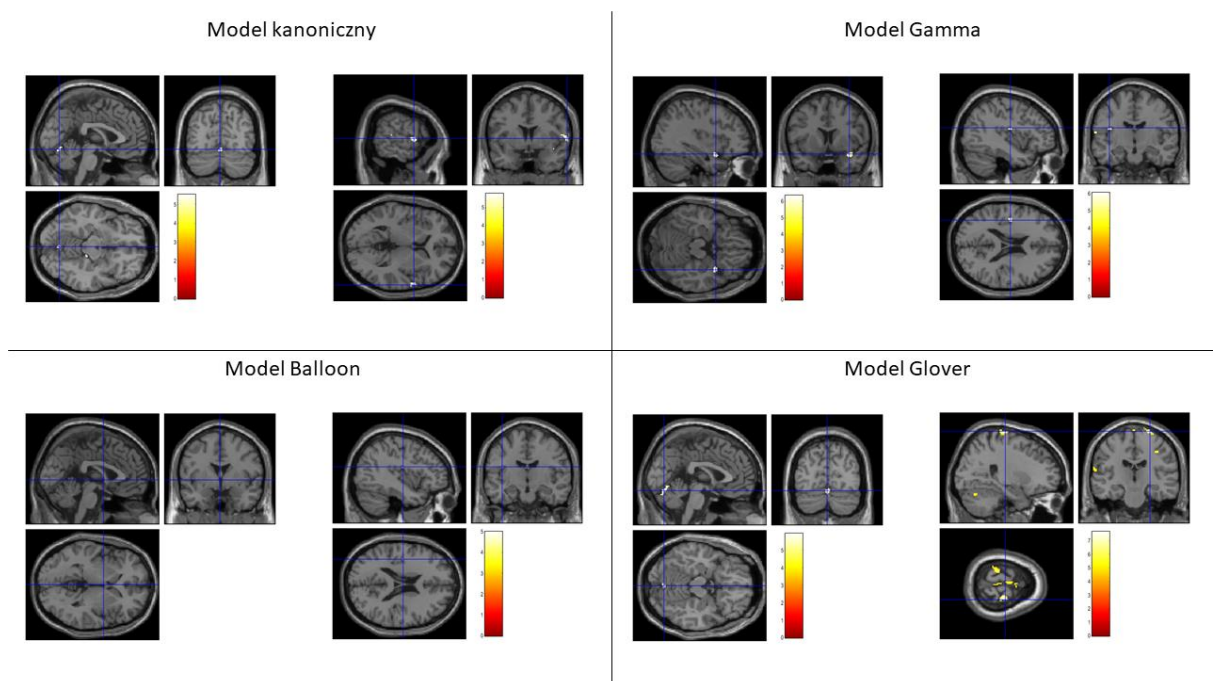
Rys. A15. Wyniki SPM pacjenta 15 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



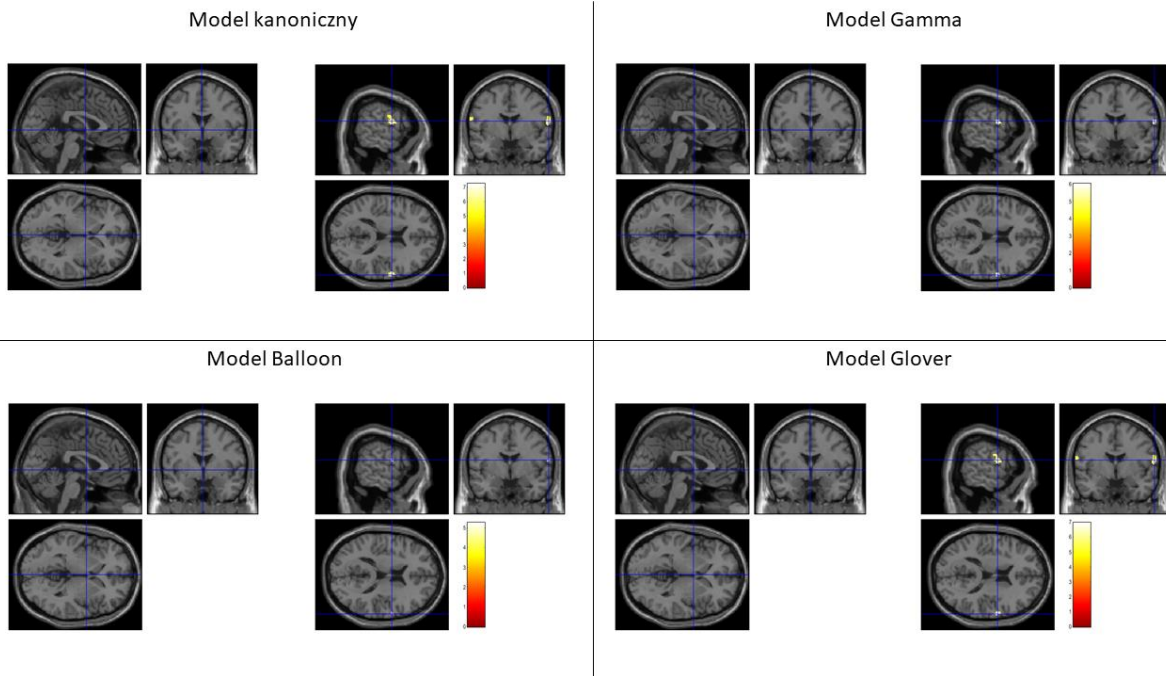
Rys. A16. Wyniki SPM pacjenta 16 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



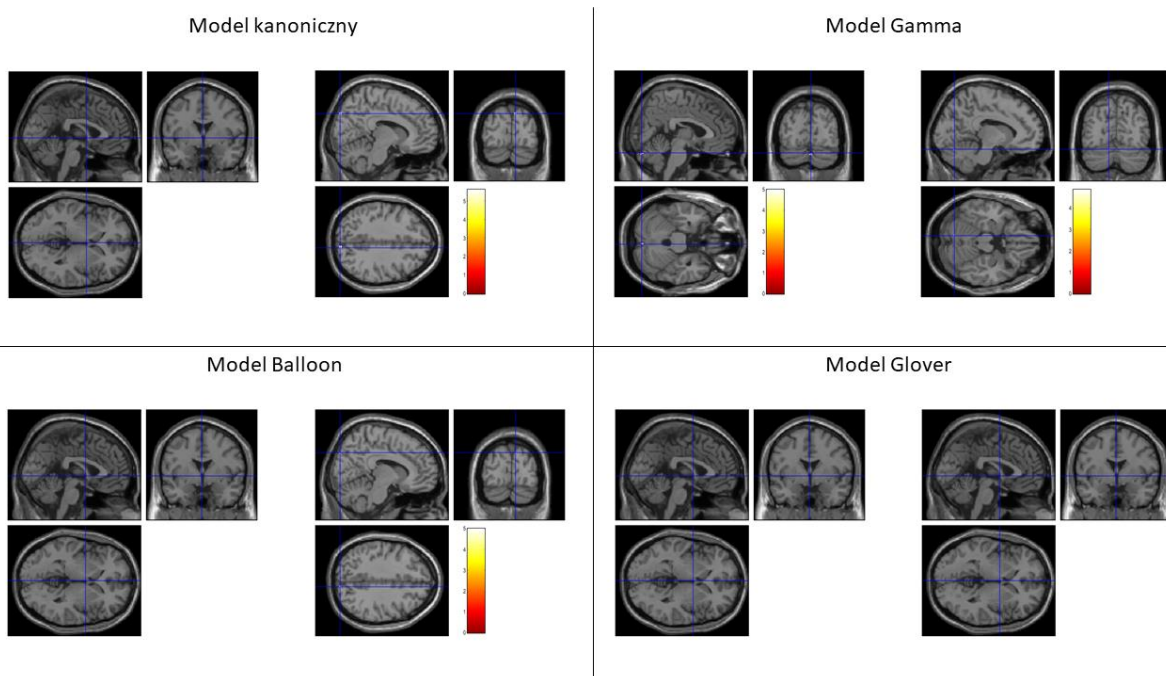
Rys. A17. Wyniki SPM pacjenta 17 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



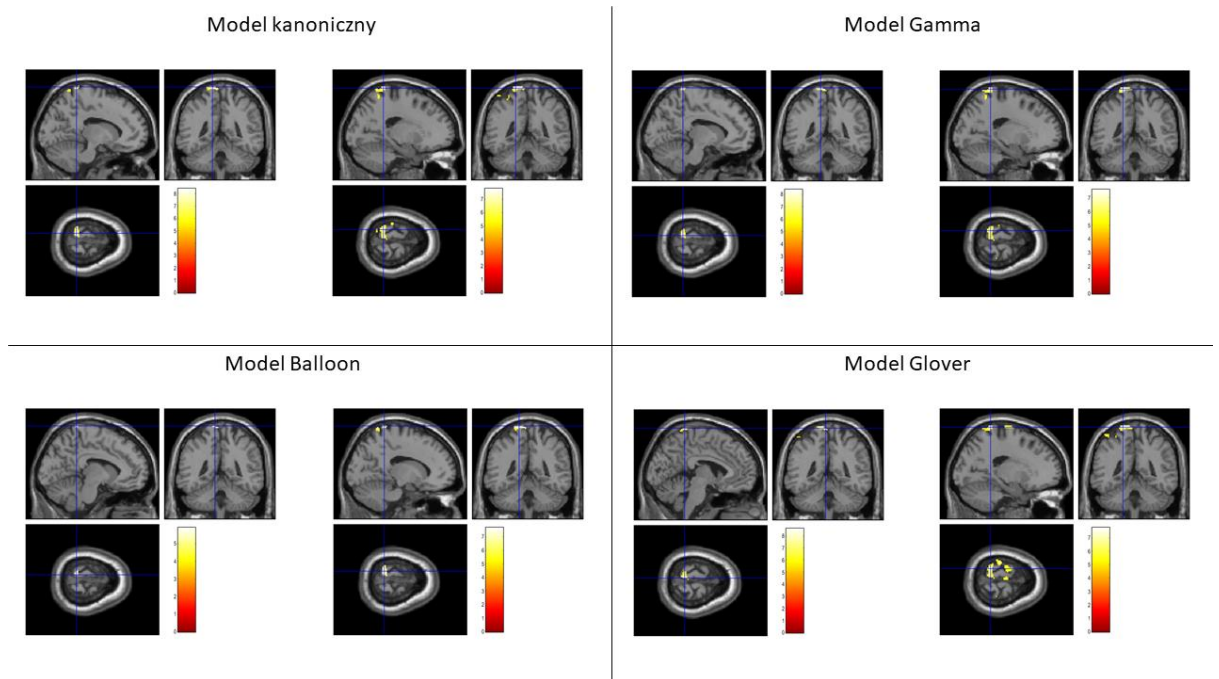
Rys. A18. Wyniki SPM pacjenta 18 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



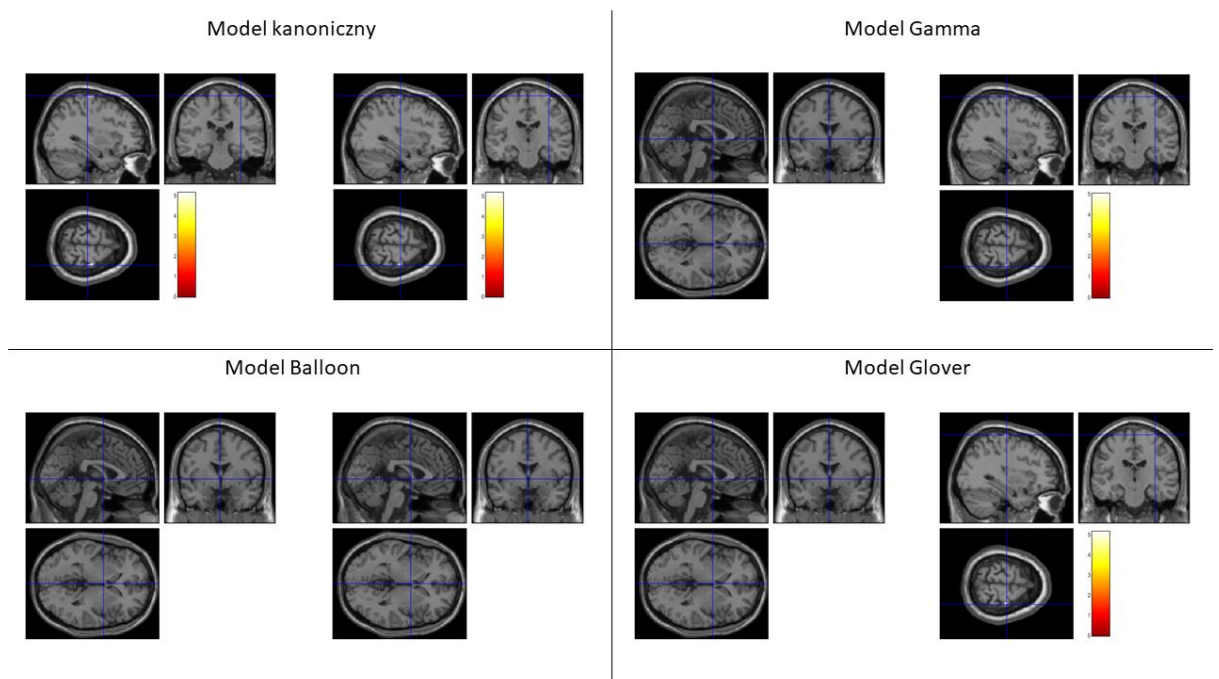
Rys. A19. Wyniki SPM pacjenta 19 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



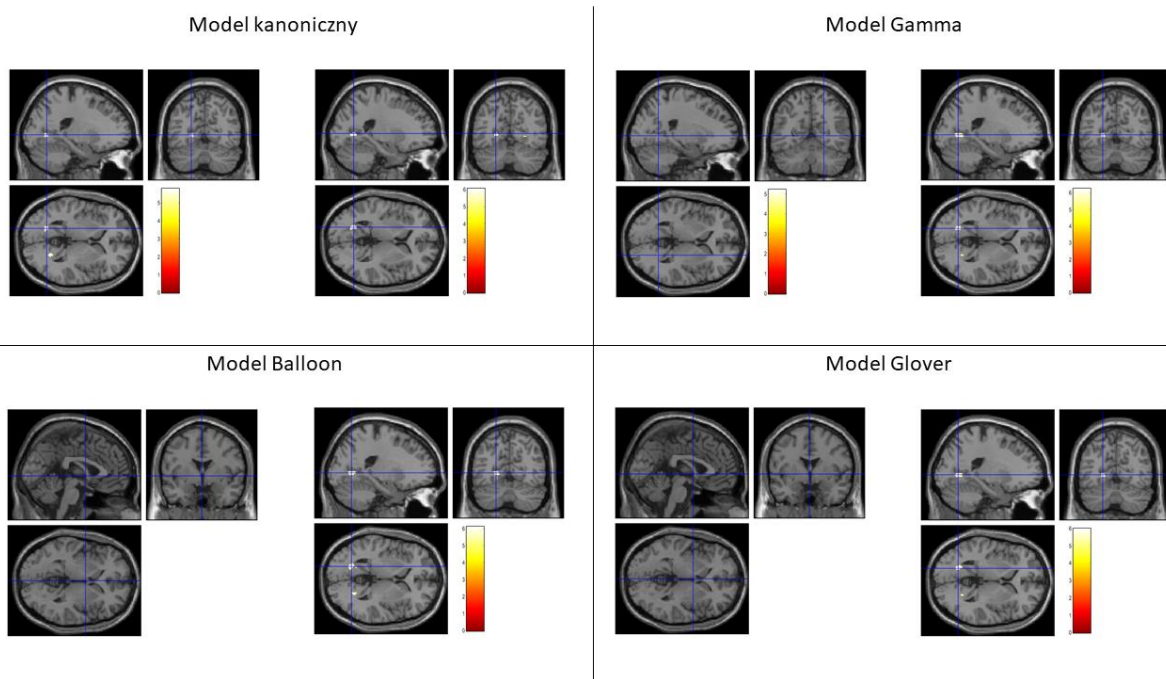
Rys. A20. Wyniki SPM pacjenta 20 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



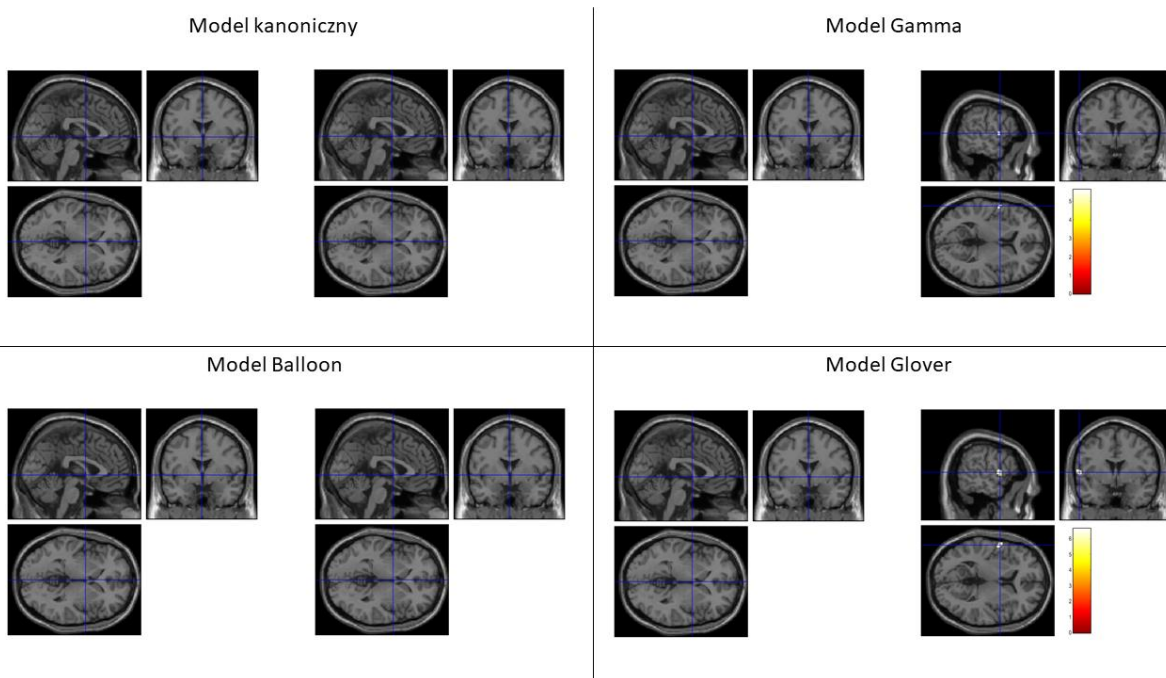
Rys. A21. Wyniki SPM pacjenta 21 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



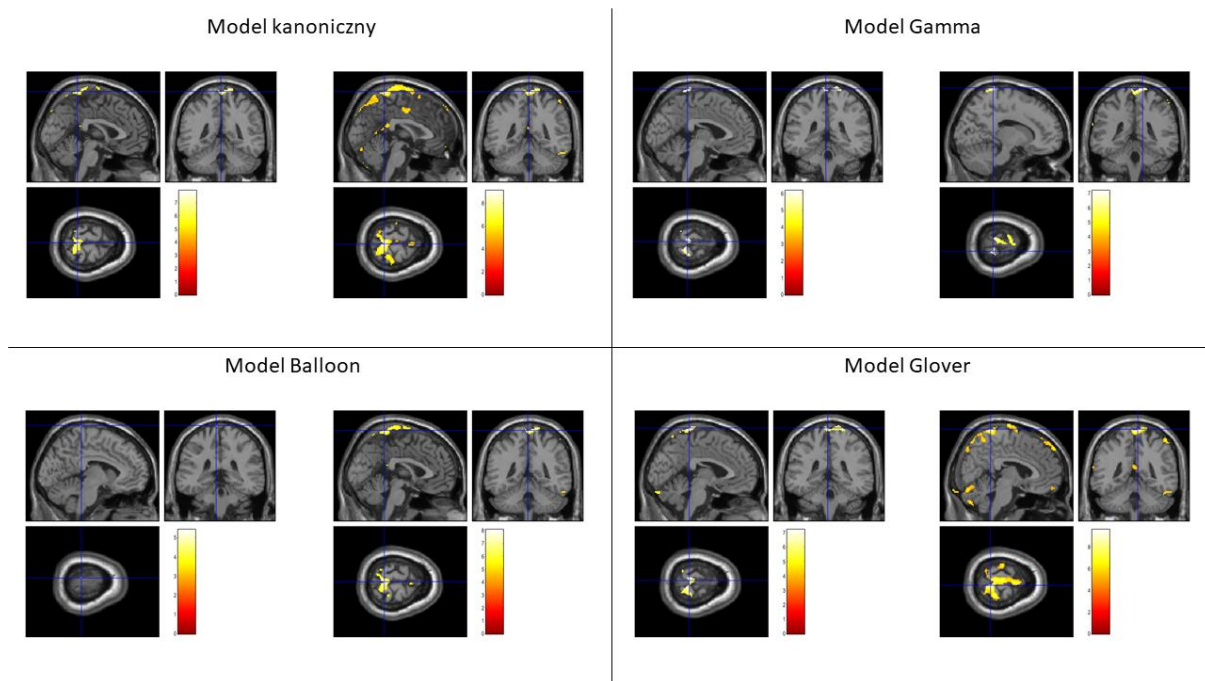
Rys. A22. Wyniki SPM pacjenta 22 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



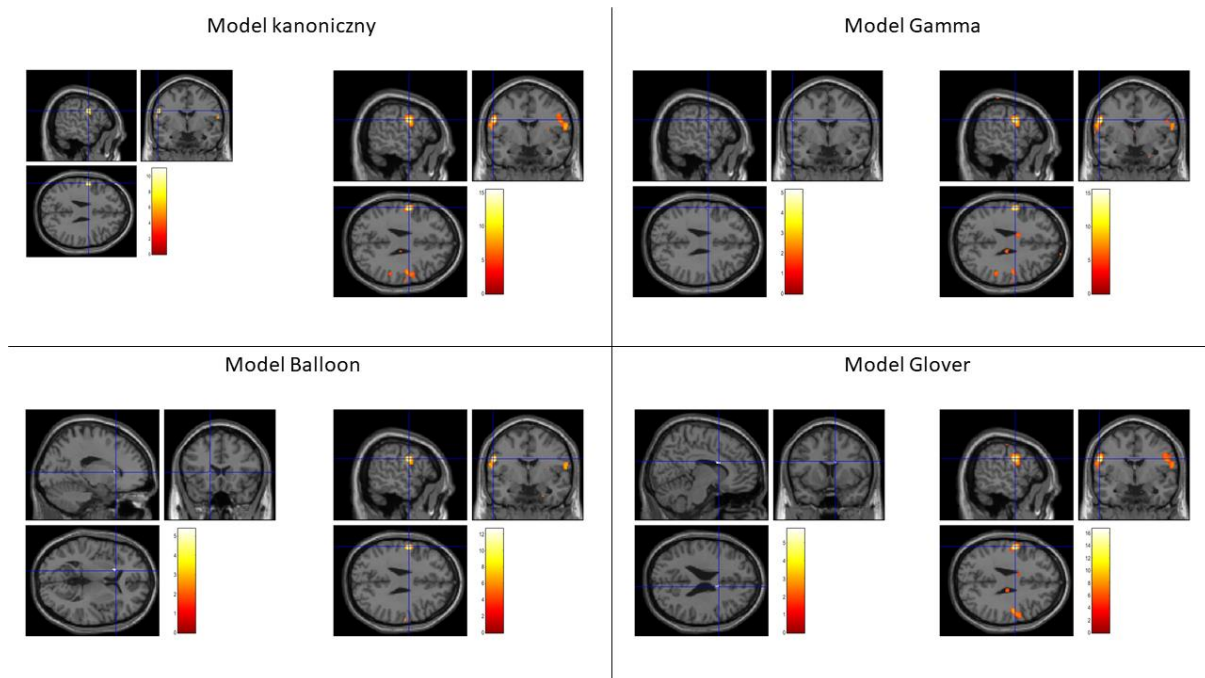
Rys. A23. Wyniki SPM pacjenta 23 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



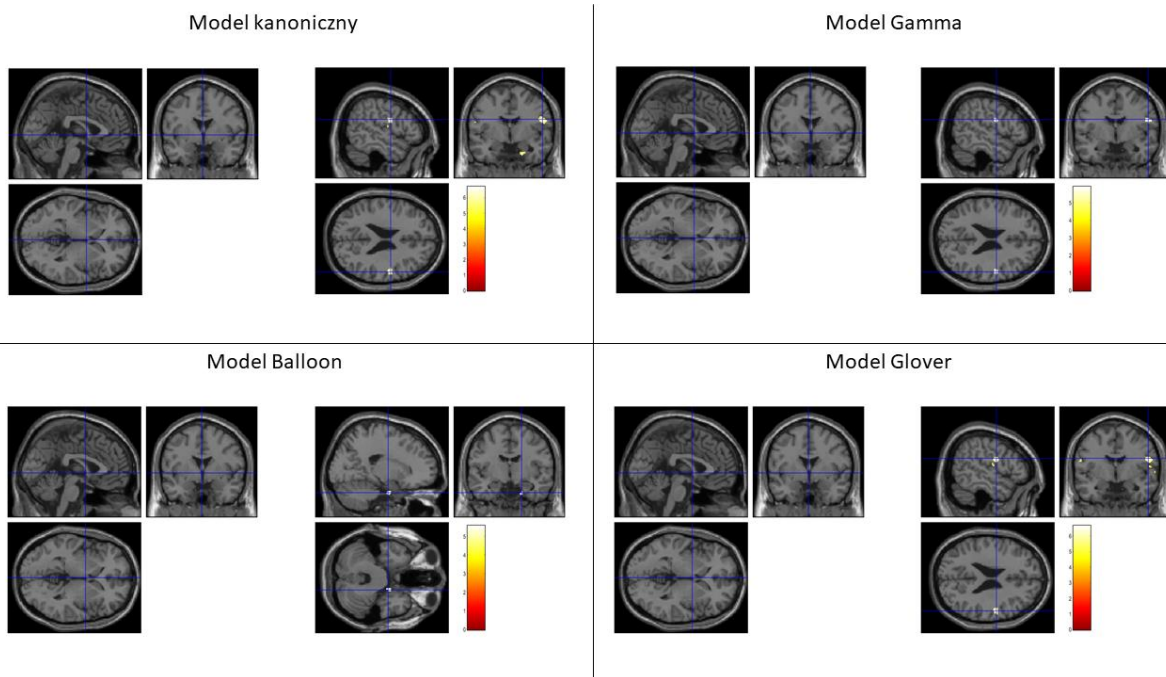
Rys. A24. Wyniki SPM pacjenta 24 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



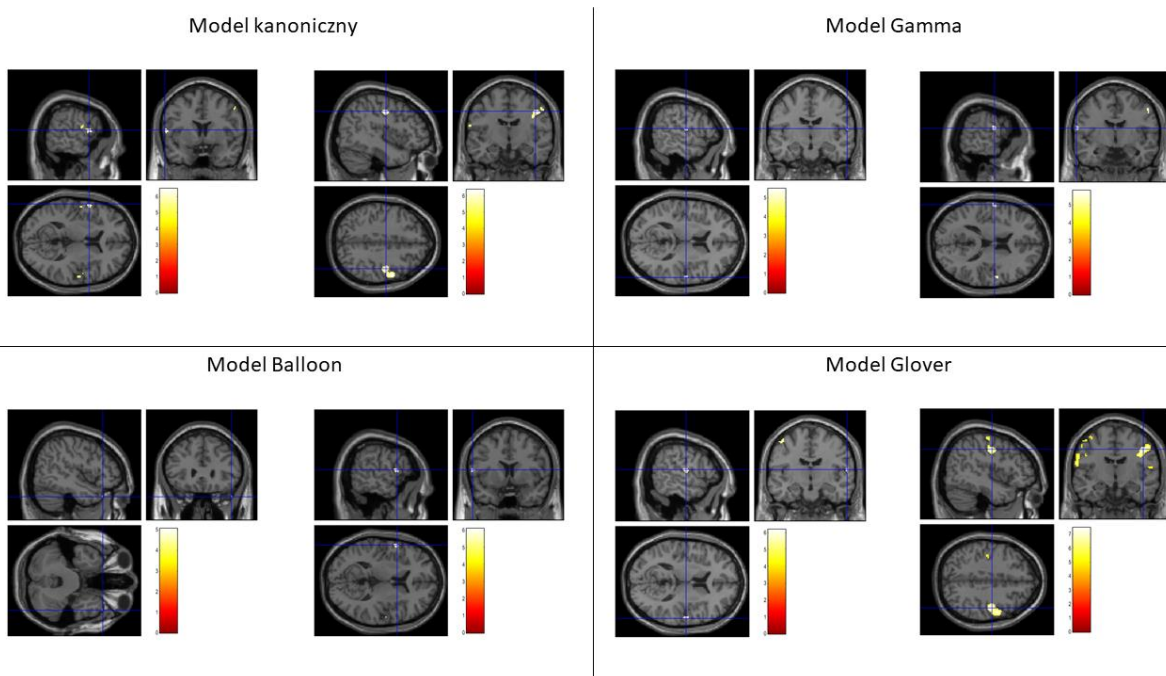
Rys. A25. Wyniki SPM pacjenta 25 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



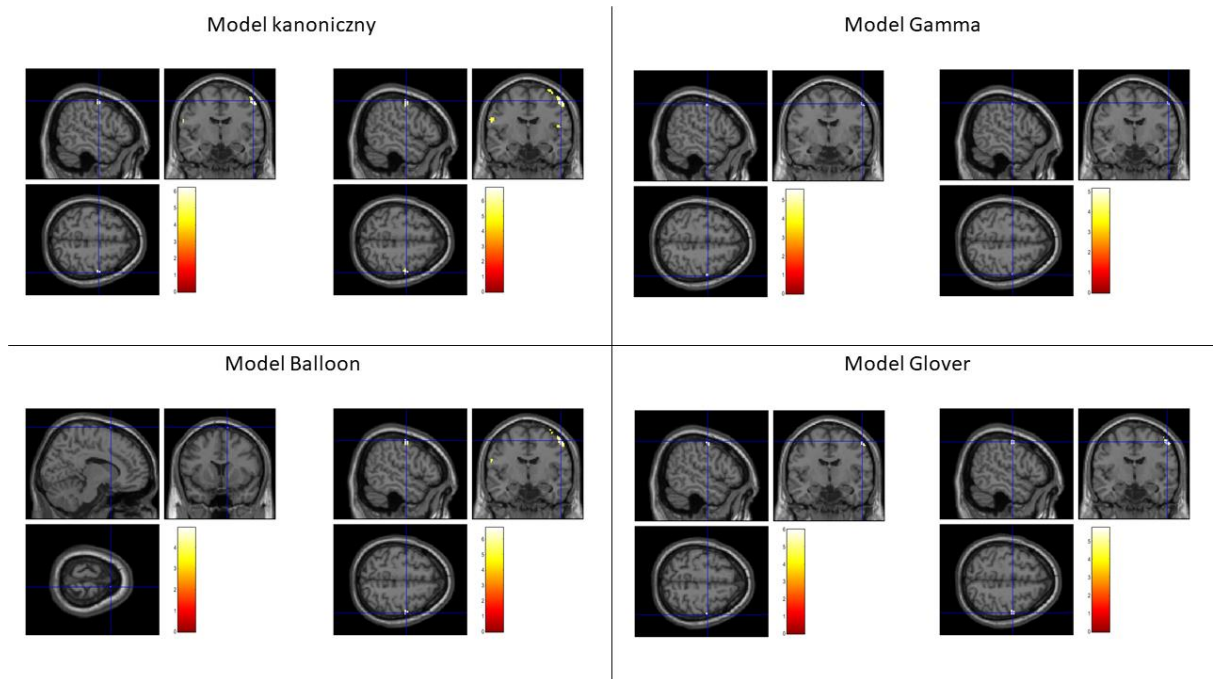
Rys. A26. Wyniki SPM pacjenta 26 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



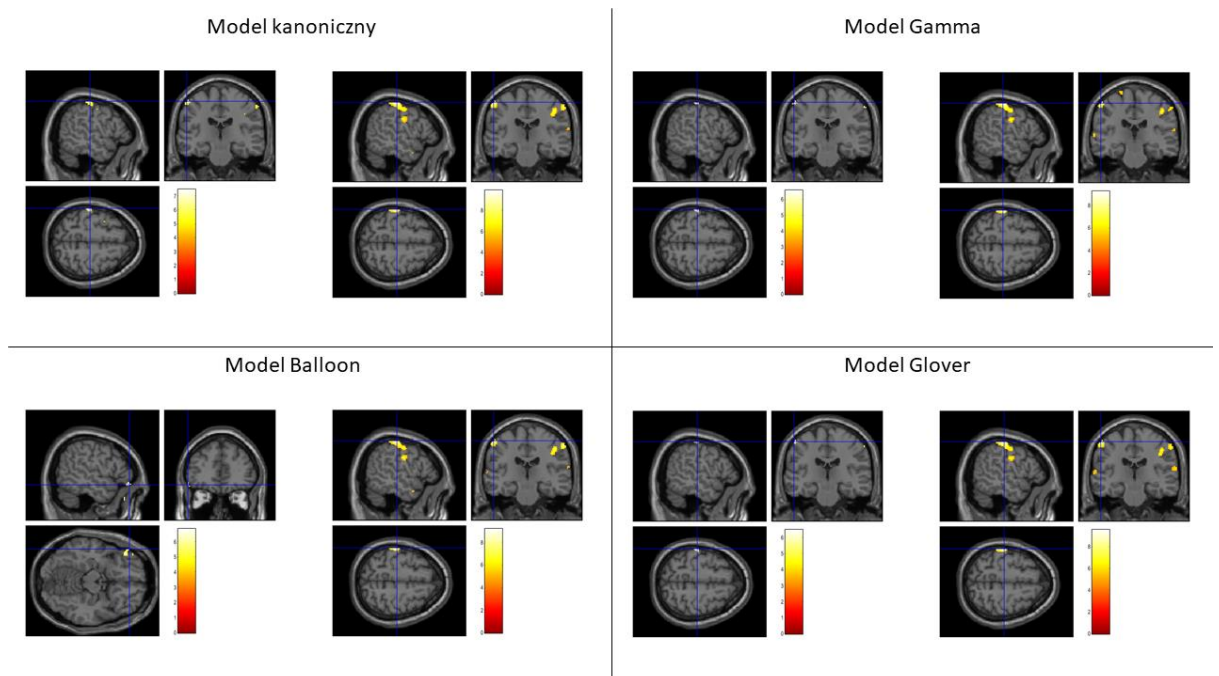
Rys. A27. Wyniki SPM pacjenta 27 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



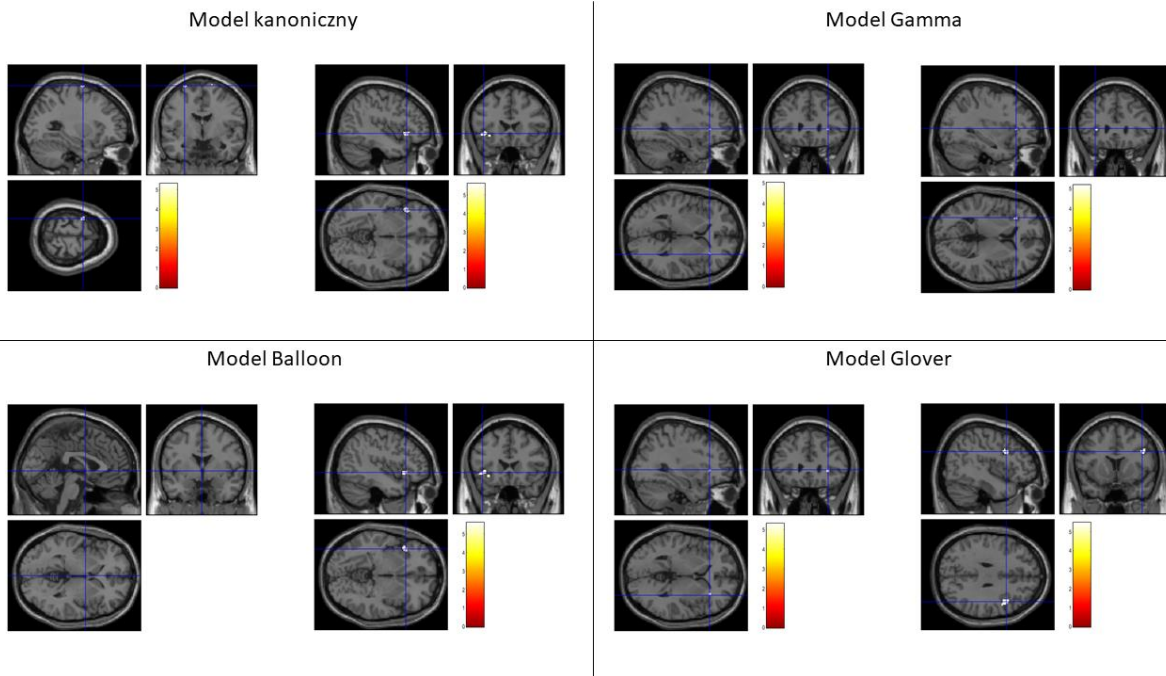
Rys. A28. Wyniki SPM pacjenta 28 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



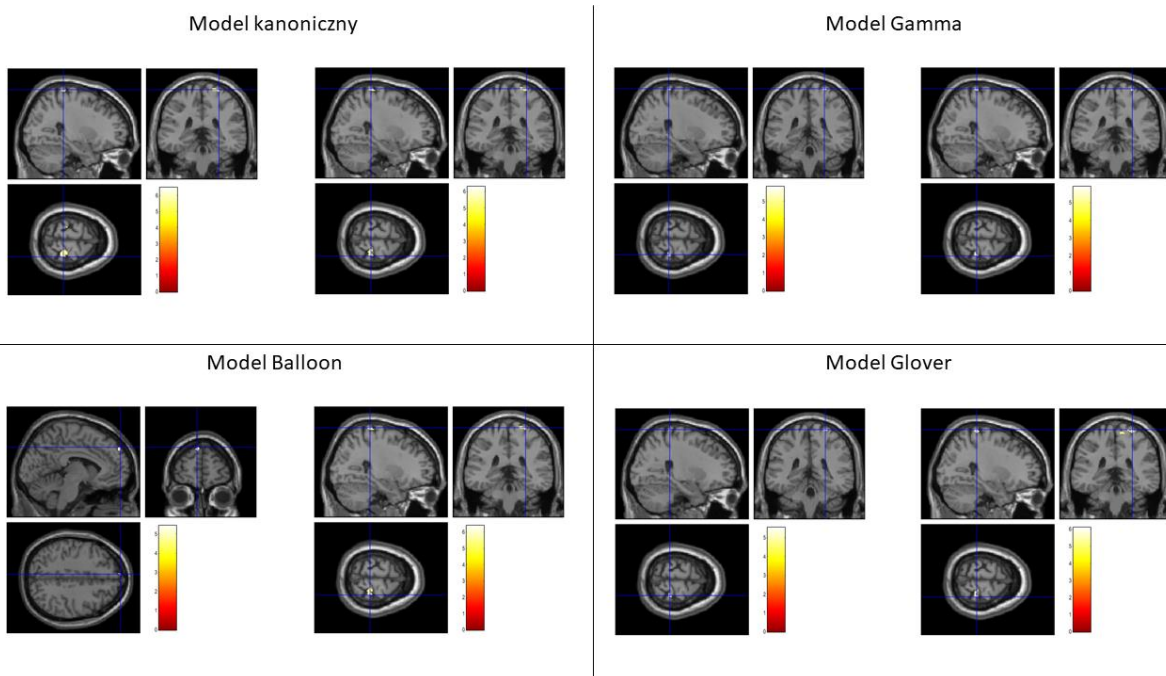
Rys. A29. Wyniki SPM pacjenta 29 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



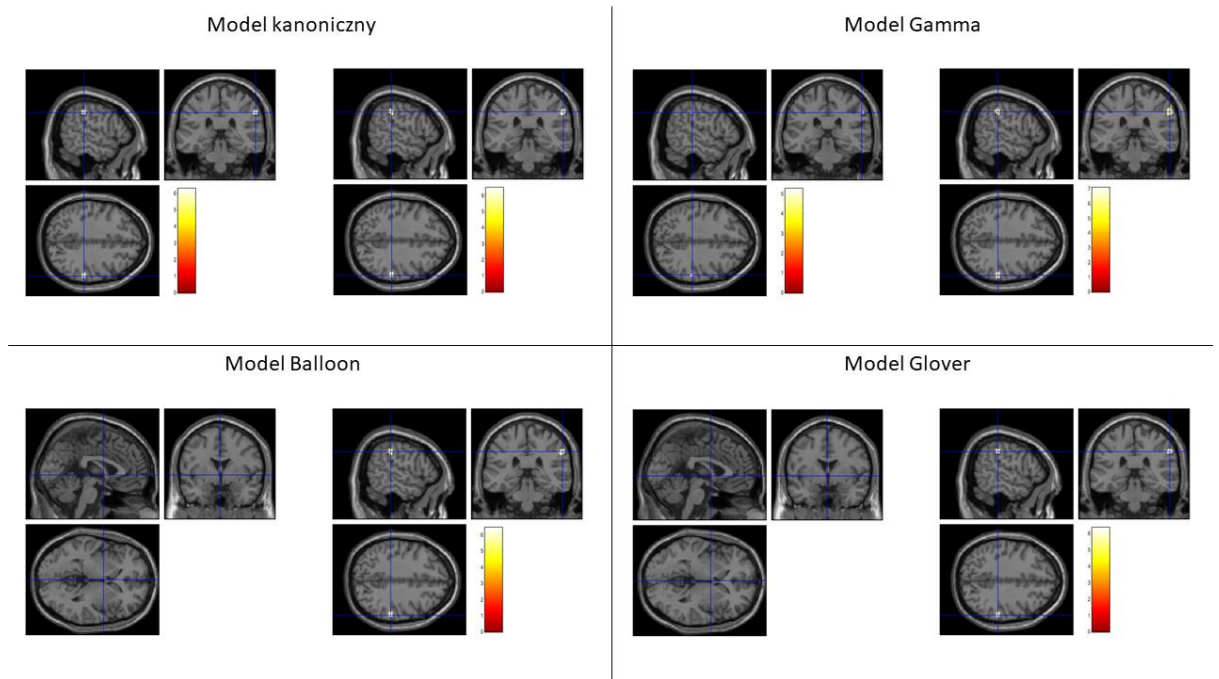
Rys. A30. Wyniki SPM pacjenta 30 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



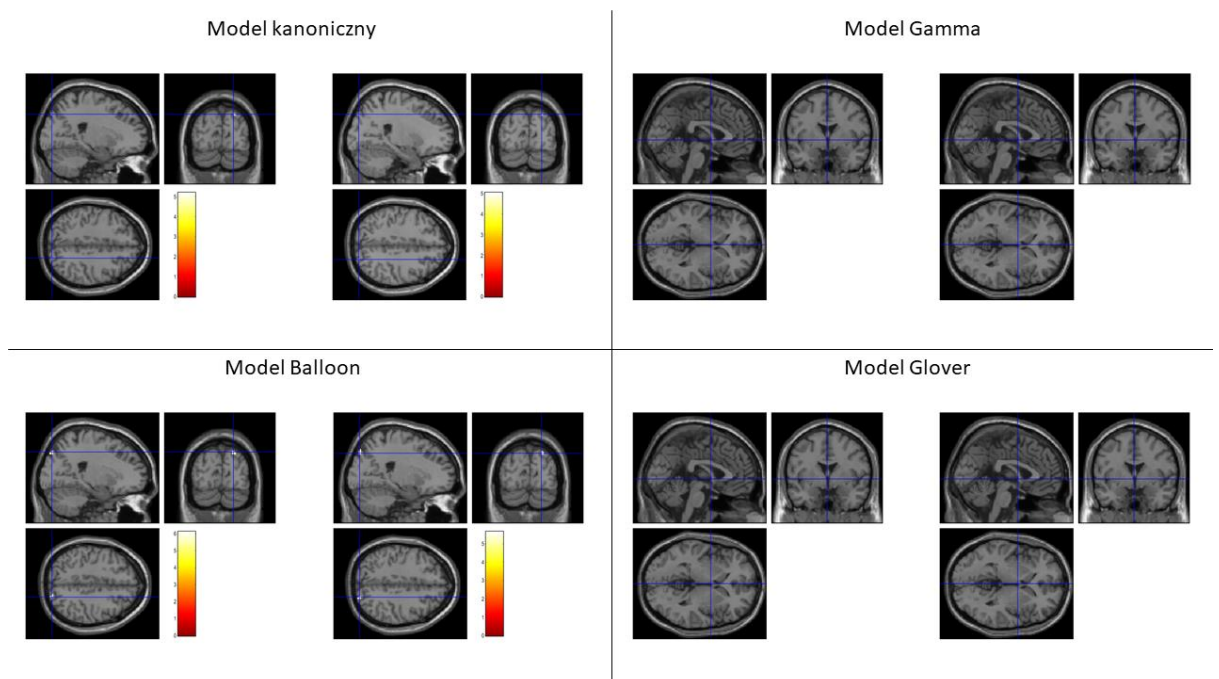
Rys. A31. Wyniki SPM pacjenta 31 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



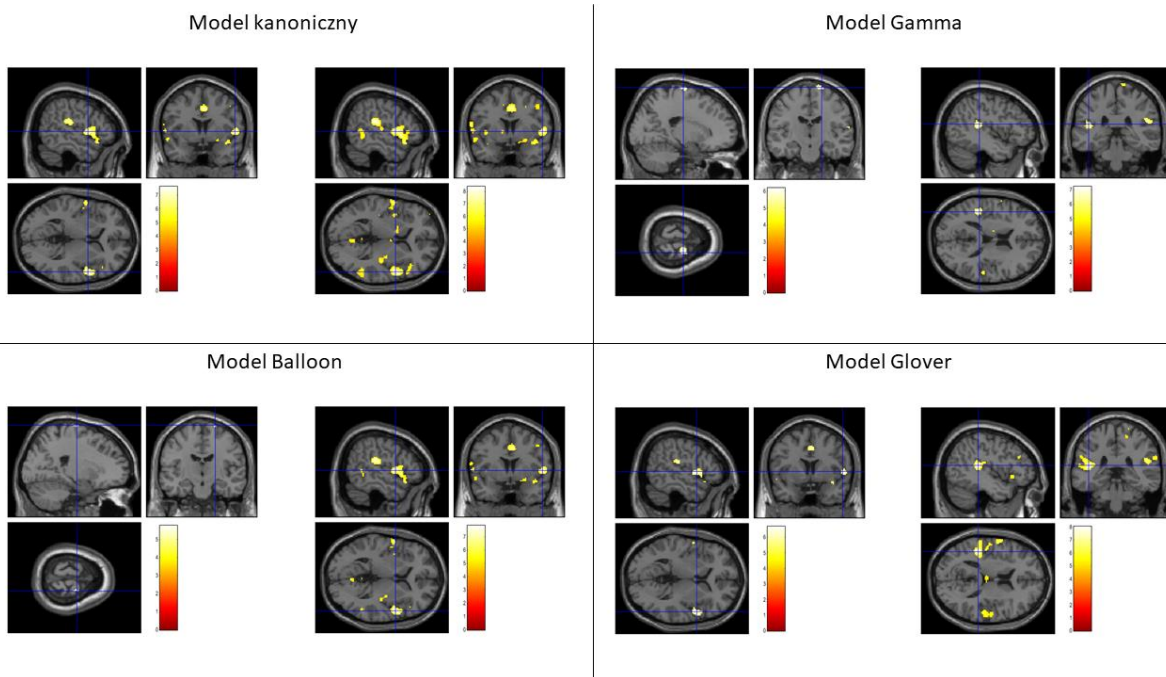
Rys. A32. Wyniki SPM pacjenta 32 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



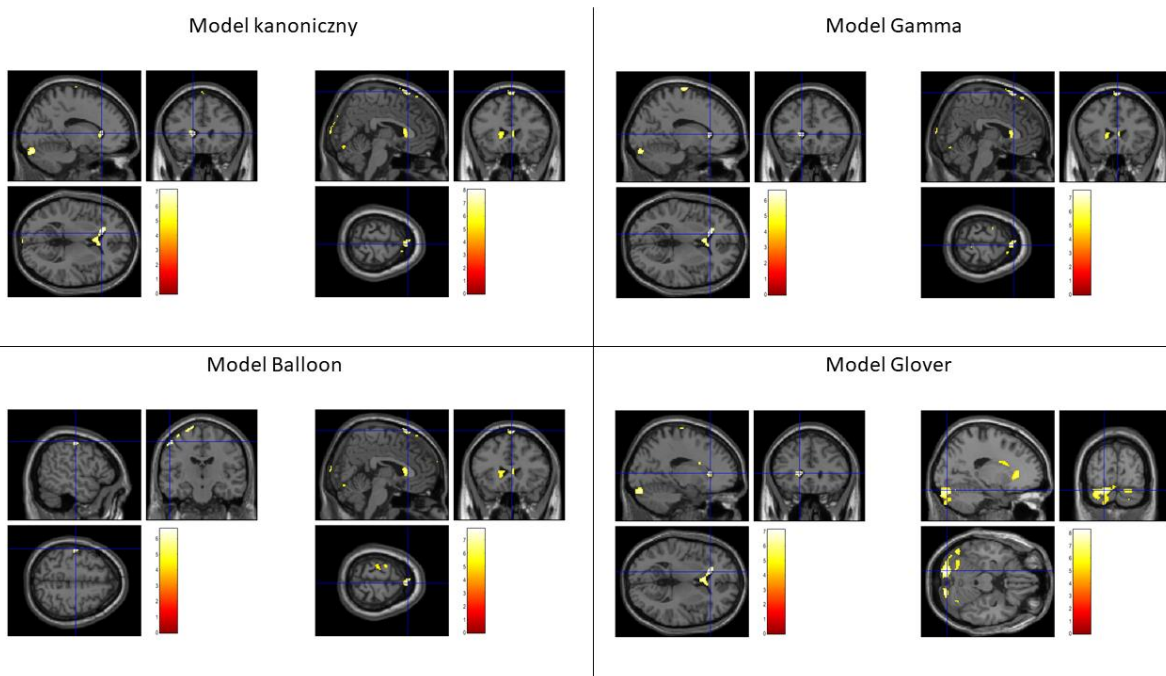
Rys. A33. Wyniki SPM pacjenta 33 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



Rys. A34. Wyniki SPM pacjenta 34 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



Rys. A35. Wyniki SPM pacjenta 35 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.



Rys. A36. Wyniki SPM pacjenta 36 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.

Załącznik B. Wskaźniki czułości analizy statystycznej wynikające z analizy danych EEG-fMRI

Tabela B1. Porównanie wyników analizy SPM danych EEG-fMRI z wykorzystaniem domyślnej oraz optymalnej wersji kanonicznego modelu HRF.

Pacjent	Kanoniczny HRF				Optymalny kanoniczny HRF			
	Liczba obszarów aktywacji	Objętość obszaru aktywacji	Maks. T	Współrzędne maks. T (x,y,z)	Liczba obszarów aktywacji	Objętość obszaru aktywacji	Maks. T	Współrzędne maks. T (x,y,z)
1	19	2139	10,47	[42,6,60]	26	4772	12,3	[42,14,30]
2	5	293	6,95	[34,-36,64]	5	708	8,48	[34,-38,64]
3	3	4	5,48	[-68,18,-4]	3	5	5,17	[-68,-26,28]
4	6	148	6,48	[-2,36,8]	30	160	6,75	[-2,36,8]
5	1	5	5,41	[-64,-42,6]	3	35	6,3	[68,-12,30]
6	6	834	9,99	[22,2,76]	2	1025	10,1	[22,2,76]
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	4	538	7,9	[-60,-10,50]	12	946	9,22	[-60,-10,50]
9	5	341	11,06	[-62,-2,36]	4	430	11,9	[-62,0,36]
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	4	135	7,25	[-26,-16,78]	8	233	8,48	[-26,-16,78]
12	72	1367	8,37	[12,-48,80]	91	7951	10,54	[-20,-34,82]
13	2	28	5,78	[-32,4,16]	15	61	7,14	[-32,4,16]
14	2	6	5,43	[-4,-90,-20]	3	21	5,65	[56,-8,24]
15	41	1171	11,11	[18,-26,82]	69	10243	14	[22,-28,80]
16	18	143	6,33	[4,-82,-20]	26	83	6,4	[2,-54,0]
17	-	-	-	-	1	16	5,83	[-22,-6,-28]
18	4	19	5,52	[0,-72,-12]	12	60	5,76	[64,4,4]
19	-	-	-	-	4	100	7,24	[64,-2,16]
20	-	-	-	-	2	7	5,6	[10,-86,38]
21	10	78	8,39	[-12,-44,80]	13	126	7,78	[-18,-44,78]
22	1	7	5,14	[34,-26,72]	2	4	5,18	[34,-18,72]
23	4	19	5,78	[-20,-66,2]	3	35	6,04	[-22,-64,4]
24	-	-	-	-	-	-	-	-
25	25	286	7,91	[0,-44,76]	56	1587	9,1	[2,-44,76]
26	18	121	10,98	[-56,-4,28]	25	522	15,42	[-56,-4,28]
27	-	-	-	-	6	62	6,71	[54,-4,24]
28	12	31	6,49	[-60,6,10]	7	238	6,37	[44,-10,42]
29	6	56	6,2	[54,-8,56]	14	95	6,86	[54,-8,56]
30	18	49	7,46	[-54,-22,58]	16	342	9,89	[-54,-22,58]
31	9	9	5,31	[-28,-4,74]	10	50	5,61	[-42,22,-4]
32	5	57	6,48	[28,-36,74]	2	40	6,28	[28,-36,74]
33	2	35	6,26	[58,-32,38]	5	48	6,47	[58,-32,38]
34	2	3	5,2	[22,-84,42]	1	1	5,03	[24,-84,42]
35	30	310	7,6	[54,4,4]	57	673	8,36	[54,4,4]
36	20	216	7,14	[-14,26,6]	23	85	8,04	[4,24,74]

Tabela B2. Porównanie wyników analizy SPM danych EEG-fMRI z wykorzystaniem domyślnej oraz optymalnej wersji modelu Balloon HRF.

Pacjent	HRF Balloon				Optymalny HRF Balloon			
	Liczba obszarów aktywacji	Objętość obszaru aktywacji	Maks.T	Współrzędne maks. T (x,y,z)	Liczba obszarów aktywacji	Objętość obszaru aktywacji	Maks. T	Współrzędne maks. T (x,y,z)
1	7	118	7,74	[50,10,50]	22	3167	11,2	[42,16,30]
2	1	1	5,06	[70,8,22]	5	628	8,1	[34,-36,64]
3	4	164	6,43	[-58,30,-24]	7	8	5,65	[-68,18,-2]
4	-	-	-	-	10	132	6,58	[-2,36,8]
5	-	-	-	-	2	15	5,55	[-64,-42,6]
6	9	257	8,33	[64,-12,48]	3	921	10,1	[22,2,76]
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	11	808	8,86	[-60,-10,50]
9	12	4	7,39	[62,38,-6]	6	381	11,64	[-62,-2,36]
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	1	2	4,76	[-24,-28,80]	5	140	7,32	[-26,-16,78]
12	-	-	-	-	87	2262	8,84	[-16,-30,84]
13	1	13	5,55	[-36,8,18]	7	69	6,99	[-32,4,18]
14	6	134	6,63	[-26,46,-6]	4	23	5,74	[56,-8,24]
15	7	6	6,08	[36,28,-22]	60	1751	12,14	[18,-26,82]
16	1	5	5,17	[-26,42,-10]	35	275	6,6	[4,-82,-22]
17	-	-	-	-	1	9	5,52	[-22,-6,-26]
18	-	-	-	-	2	1	4,99	[-40,-12,20]
19	-	-	-	-	1	4	5,26	[64,-2,16]
20	-	-	-	-	2	1	4,99	[10,-86,38]
21	2	12	5,9	[-8,-44,80]	8	170	7,66	[-14,-44,80]
22	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	4	46	6,12	[-20,-66,2]
24	-	-	-	-	-	-	-	-
25	4	1	5,41	[-6,-36,84]	53	535	8,06	[0,-44,76]
26	2	7	5,38	[-16,20,6]	30	207	12,64	[-56,-4,28]
27	-	-	-	-	5	18	5,57	[20,-8,-32]
28	1	2	5,05	[48,28,-34]	7	22	6,09	[-58,8,10]
29	1	1	4,94	[12,12,78]	13	77	6,73	[54,-8,56]
30	12	60	6,84	[-52,42,-14]	14	245	9,18	[-54,-22,58]
31	-	-	-	-	12	41	5,6	[-42,22,-4]
32	1	10	5,43	[-6,58,42]	4	42	6,39	[28,-36,74]
33	-	-	-	-	7	50	6,44	[58,-32,38]
34	1	17	6,12	[22,-84,44]	1	13	5,65	[22,-84,42]
35	3	9	5,75	[22,-14,78]	41	338	7,82	[54,4,4]
36	7	361	6,64	[-52,-16,56]	31	76	7,86	[4,24,74]

Tabela B3. Porównanie wyników analizy SPM danych EEG-fMRI z wykorzystaniem domyślnej oraz optymalnej wersji modelu Gamma HRF.

Pacjent	Gamma HRF				Optymalny Gamma HRF			
	Liczba obszarów aktywacji	Objętość obszaru aktywacji	Maks. T	Współrzędne maks. T (x,y,z)	Liczba obszarów aktywacji	Objętość obszaru aktywacji	Maks. T	Współrzędne maks. T (x,y,z)
1	21	209	9,26	[44,6,60]	39	4447	12,07	[-34,-2,68]
2	2	18	5,45	[24,-40,72]	3	353	7	[34,-36,64]
3	3	84	5,95	[-58,30,-24]	4	4	5,6	[-68,18,-4]
4	3	24	5,78	[4,46,0]	5	37	5,5	[-18,4,-10]
5	6	5	5,34	[6,12,12]	3	2	5,18	[-64,-42,6]
6	4	211	8,93	[22,2,76]	1	859	9,47	[22,2,76]
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5	130	6,25	[-62,-10,48]	6	605	7,88	[-60,-10,50]
9	5	213	8,99	[-62,-2,36]	3	318	10,11	[-62,-2,36]
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	2	54	6,05	[-26,-16,80]	3	73	6,11	[-26,-16,78]
12	11	19	5,95	[60,10,-8]	103	2654	8,32	[-20,-34,82]
13	-	-	-	-	6	36	5,84	[-52,-8,28]
14	2	2	5,26	[-4,-90,-20]	5	18	5,55	[-2,-88,-20]
15	20	31	7,21	[-56,-48,54]	43	1074	10,55	[18,-26,82]
16	2	7	5,14	[4,-82,-20]	25	53	6,34	[-36,-74,-28]
17	-	-	-	-	1	6	5,56	[-22,-6,-26]
18	3	39	6,35	[36,8,-18]	14	14	6,04	[-40,-12,20]
19	-	-	-	-	1	26	6,03	[64,-2,16]
20	1	4	4,99	[4,-82,-26]	1	1	4,86	[-10,-72,-20]
21	4	55	8,37	[-10,-44,80]	17	127	7,6	[-18,-44,78]
22	-	-	-	-	1	2	5,01	[34,-18,72]
23	1	1	5,22	[22,-58,2]	4	41	6,24	[-20,-66,2]
24	-	-	-	-	2	11	5,63	[-58,2,6]
25	7	108	6,16	[-2,-38,80]	39	252	7,18	[14,-40,82]
26	1	1	5,14	[-56,-4,28]	43	514	15,54	[-56,-4,28]
27	-	-	-	-	5	32	5,91	[54,-4,24]
28	2	7	5,46	[60,-12,12]	8	16	5,79	[-62,-6,16]
29	3	13	5,55	[56,-6,54]	2	4	5,15	[56,-8,54]
30	8	18	6,56	[-54,-22,58]	18	305	9,22	[-54,-24,58]
31	1	3	5	[32,28,2]	3	7	5,16	[-32,28,6]
32	1	5	5,81	[26,-38,74]	2	10	5,9	[28,-36,74]
33	1	6	5,26	[56,-30,38]	7	75	7,05	[58,-32,38]
34	-	-	-	-	-	-	-	-
35	9	66	6,17	[20,-16,78]	28	155	7,21	[-44,-32,16]
36	18	69	6,61	[-14,26,6]	30	87	7,5	[4,24,74]

Tabela B4. Porównanie wyników analizy SPM danych EEG-fMRI z wykorzystaniem domyślnej oraz optymalnej wersji modelu Glover HRF.

Pacjent	Glover HRF				Optymalny Glover HRF			
	Liczba obszarów aktywacji	Objętość obszaru aktywacji	Maks. T	Współrzędne maks. T (x,y,z)	Liczba obszarów aktywacji	Objętość obszaru aktywacji	Maks. T	Współrzędne maks. T (x,y,z)
1	19	268	8,32	[6,-14,6]	33	6718	12,9	[-56,16,-2]
2	3	16	5,34	[24,-40,72]	11	461	7,53	[34,-36,64]
3	-	-	-	-	1	14	5,22	[58,-28,38]
4	25	60	6,15	[4,46,0]	29	1263	7,22	[50,-8,12]
5	16	64	6,35	[8,-28,44]	7	27	6,28	[66,-8,30]
6	8	205	8,9	[22,2,76]	1	1000	8,78	[28,-4,74]
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5	318	6,85	[-62,-10,48]	15	666	8,73	[54,-2,44]
9	3	209	9,1	[-62,0,36]	3	361	10,69	[-62,-2,36]
10	5	11	5,29	[-58,14,-4]	3	3	5,22	[-4,-36,56]
11	5	169	7,97	[-26,-16,80]	23	344	8,67	[-26,-16,76]
12	28	52	7,46	[60,10,-8]	62	20732	10,88	[64,-26,50]
13	1	1	4,93	[-60,10,-2]	5	188	6,66	[-52,-8,28]
14	1	1	4,97	[-4,-90,-20]	6	36	5,74	[-6,-96,-14]
15	19	61	7,72	[-56,-48,54]	40	2030	12,37	[22,-28,80]
16	1	1	4,99	[-10,-16,-40]	21	117	5,96	[2,-74,-6]
17	-	-	-	-	2	2	5,06	[-56,-8,30]
18	6	46	5,95	[0,-76,-16]	47	144	7,65	[26,-20,78]
19	-	-	-	-	3	81	6,95	[64,-2,16]
20	-	-	-	-	-	-	-	-
21	4	60	8,61	[-4,-44,78]	20	1317	7,74	[-18,-44,78]
22	-	-	-	-	1	4	5,14	[34,-18,72]
23	-	-	-	-	2	38	5,98	[-20,-66,2]
24	-	-	-	-	2	51	6,63	[-58,2,6]
25	16	269	7,21	[-2,-38,80]	61	2783	9,57	[6,-44,78]
26	2	7	5,77	[10,10,24]	40	635	16,68	[-56,-4,28]
27	-	-	-	-	4	71	6,65	[54,-4,24]
28	9	26	6,18	[60,-12,12]	13	483	7,45	[46,-10,42]
29	4	20	5,99	[54,-8,58]	3	46	5,73	[54,-8,54]
30	6	15	6,48	[-54,-22,58]	17	314	9,54	[-54,-22,58]
31	3	7	5,31	[32,28,2]	7	42	5,48	[44,12,30]
32	1	4	5,53	[26,-38,74]	3	32	6,08	[28,-36,74]
33	-	-	-	-	5	40	6,33	[58,-32,38]
34	-	-	-	-	-	-	-	-
35	11	153	6,68	[54,6,4]	48	518	8,01	[-44,-34,14]
36	15	190	7,12	[-16,28,6]	19	993	8,27	[-18,-84,-22]

Wykaz użytych skrótów

¹⁸F-FDG – fludeoksyglukoza,

BOLD - z ang. *blood-oxygenation level dependent signal* - sygnał rejestrowany techniką fMRI - zależny od stężenia deoksyhemoglobiny we krwi,

CBF – z ang. *cerebral blood flow* – przepływ krwi w mózgu,

CBV – z ang. *Cerebral Blood Volume* – objętość naczyniowa krwi w mózgu.

CMRO₂ – z ang. *cerebral metabolic rate of oxygen* – miara metabolizmu tlenowego w mózgu,

dHb – deoksyhemoglobina (odtlenowana hemoglobina),

DICOM - z ang. *Digital Imaging and Communications in Medicine* – standard zapisu danych medycznych opracowany przez ACR i NEMA,

DSD - dynamiczna struktura danych (w tym przypadku – danych fMRI),

EEG - elektroencefalografia, nieinwazyjna technika śledzenia czynności elektrycznej mózgu,

EPI - z ang. *echo planar imaging* - szybka sekwencja w obrazowaniu MR,

ERP – z ang. *event-related potentials* – potencjały wywołane,

ESL – z ang. *electroencephalographic source localization* - lokalizacja źródeł elektroencefalograficznych,

FDG-PET – pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem radioizotopu ¹⁸F-FDG,

FDR – z ang. *false discovery rate* - poprawka testu statystycznego uwzględniająca proporcję błędów I rodzaju,

fMRI - z ang. *functional magnetic resonance imaging* - czynnościowy rezonans magnetyczny, nieinwazyjna technika śledzenia zmian hemodynamicznych mózgu,

FOV - z ang. *field of view* – obszar mózgu objęty obrazowaniem (w tym przypadku fMRI),

FT – z ang. *finger tapping* – standardowy test wykorzystywany w badaniach fMRI, polegający na naprzemiennym dotykaniu palców dłoni, co umożliwia obserwację aktywacji konkretnych obszarów mózgu odpowiedzialnych za kontrolę ruchową i koordynację,

FWE – z ang. *family wise error* – poprawka testu statystycznego uwzględniająca prawdopodobieństwo popełnienia błędu,

FWHM – z ang. *full width at half maximum* – szerokość połówkowa (w tym kontekście - odpowiedzi hemodynamicznej),

GLM - z ang. *general linear model* - ogólny model liniowy, używany w analizie statystycznej danych fMRI,

HOT - z ang. *HRF optimization toolbox* – aplikacja do analizy i modelowania odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD,

HRF - z ang. *hemodynamic response function* - odpowiedź hemodynamiczna, model wykorzystywany w ogólnym modelu liniowym,

IED – z ang. *interictal epileptic discharges* - padaczkowe wyładowania międzynapadowe,

LFP – z ang. *local field potential* - lokalne potencjały polowe,

LTI – z ang. *linear time-invariant system*,

MNI – z ang. *Montreal Neurological Institute* – standard koordynatów przestrzennych umożliwiający porównania grupowe w analizach danych MR,

MR - z ang. *magnetic resonance* - rezonans magnetyczny,

MRR - z ang. *mean regional response* - średnia odpowiedź sygnału BOLD ze zdefiniowanego obszaru,

NC – z ang. *number of columns* – liczba kolumn w pojedynczej warstwie obrazu fMRI,

NIFTI - z ang. *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* – format zapisu czynnościowych plików fMRI,

NR – z ang. *number of rows* – liczba wierszy w pojedynczej warstwie obrazu fMRI,

PET – z ang. *positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna,

q – stężenie deoksyhemoglobiny we krwi w mózgu,

ROI - z ang. *region of interest* - obszar zainteresowania - wybrana część mózgu poddana analizie bądź przetwarzaniu sygnału,

rs-fMRI - z ang. *resting-state functional magnetic resonance imaging* - rodzaj badania fMRI, gdzie pacjent pozostaje w spoczynku nie wykonując żadnych konkretnych zadań,

SPECT – z ang. *single-photon emission computed tomography* – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów,

SPM - z ang. *statistical parametric mapping* - statystyczne obrazowanie parametryczne – metoda analizy statystycznej danych fMRI a także nazwa pakietu oprogramowania do analizy,

T1w - z ang. *T1 weighted* - obrazowanie T1-ważone, rodzaj akwizycji strukturalnych danych MR,

T2* - z ang. *T2* weighted* - obrazowanie T2*-zależne, rodzaj akwizycji czynnościowych danych MR,

TR - z ang. *repetition time*- czas repetycji, który określa częstość rejestrowania obrazów (w technice fMRI) lub kolejnych warstw obrazu,

Spis rysunków

Rys. 1.1. Rozdzielczość czasowa oraz przestrzenna popularnych metod obrazowania mózgu, źródło: [1]..	8
Rys. 2.1. Fragment zapisu EEG (7 sekund) z odprowadzenia CZ, na którym czerwonymi liniami zaznaczono wyładowanie międzynapadowe. Zapis pochodzi z badania EEG-fMRI pacjenta z padaczką pierwotnie uogólnioną, źródło: opracowanie własne...	12
Rys. 2.2. Hipometaboliczny obszar (biała strzałka) pokrywający ognisko padaczkorodne wyznaczony przy użyciu metody FDG-PET, źródło: [12]...	14
Rys. 2.3. Wyznaczenie ogniska padaczkorodnego przy użyciu SPECT. W prawej części kory przedruchowej widoczne jest miejsce hiperperfuzji, źródło: [14].....	14
Rys. 2.4. Mapowanie dipola elektrycznego na podstawie danych EEG z badania FT – dipol obracający się, źródło: opracowanie własne (Curry 7).....	16
Rys. 2.5. Mapowanie dipola elektrycznego na podstawie danych EEG z badania FT – dipol ruchomy, źródło: opracowanie własne (Curry 7)....	16
Rys. 2.6. Lokalizacja dipola elektrycznego wyznaczona na podstawie zapisu EEG pacjenta z padaczką ogniskową, źródło: [17].....	17
Rys. 3.1. Trzy przekroje obrazu fMRI (a - czołowy, b – strzałkowy, c – osiowy), rozmiar woksela: [3 mm x 3 mm x 3 mm], źródło: opracowanie własne.....	18
Rys. 3.2. Wpływ wdychanego CO ₂ na kontrast rejestrowanych obrazów fMRI. a) 100 % O ₂ . b) 90 % O ₂ . 10 % CO ₂ . Źródło: [20].....	20
Rys. 3.3. Zależność pomiędzy zmianami w CMRO ₂ , CBF, dHb a sygnałem BOLD, źródło: opracowanie własne.....	20
Rys. 3.4. Badanie przeprowadzone przez Logothetisa: a) mikroelektroda umieszczona w korze wzrokowej mózgu małpy; b) odpowiedź BOLD na stymulację wzrokową; c) czerwony przebieg – średnia odpowiedź hemodynamiczna sygnału BOLD z obszaru wokół elektrody; czarny przebieg – sygnał neuronalny; żółty przebieg – wartość skuteczna sygnału; niebieski przebieg – przebieg czasowy stymulacji wzrokowej, źródło: [22].....	21
Rys. 3.5. Przykładowy zapis EEG z wykorzystaniem montażu podłużnego bipolarnego, na osi pionowej przedstawiona jest różnica potencjałów [mV], na osi poziomej czas [s] źródło: opracowanie własne (Curry 7).....	23
Rys. 4.1. Schemat przetwarzania danych fMRI, źródło: opracowanie własne.....	28
Rys. 4.2. ROI (maska) wzgórza nałożona na wzorcowy obraz mózgu w przestrzeni MNI (przykładowy przekrój w płaszczyźnie osiowej), źródło: opracowanie własne przy użyciu MRICro.....	36

Rys. 4.3. Schemat modelu LTI w modelowaniu odpowiedzi hemodynamicznej. $X(t)$ – funkcja stymulująca, $hrf(t)$ – model odpowiedzi hemodynamicznej, $Y(t)$ – regresor (predykcja sygnału BOLD), źródło: opracowanie własne	38
Rys. 4.4. Odpowiedź hemodynamiczna sygnału BOLD. Oś pionowa – amplituda sygnału BOLD [a.u.], oś pozioma – czas [s]. Czerwona strzałka wskazuje moment pojawienia się bodźca jednostkowego, initial dip – początkowy spadek amplitudy, peak – maksimum amplitudy sygnału BOLD, post stimulus undershoot – poststimulacyjny spadek amplitudy, źródło: [59].....	39
Rys. 4.5. Splot funkcji stymulującej z kanonicznym modelem odpowiedzi hemodynamicznej w celu utworzenia regresora do modelu GLM. A: funkcja stymulująca z badania o schemacie blokowym; B: funkcja stymulująca z badania o schemacie zdarzeniowym, źródło: opracowanie własne (MATLAB).....	40
Rys. 4.6. Fragment sygnału EEG z wybranego odprowadzenia (FPZ) zarejestrowany podczas akwizycji fMRI. Od góry: zapis EEG przed przetworzeniem, zapis EEG po usunięciu artefaktu gradientowego, zapis EEG po usunięciu artefaktu gradientowego oraz filtracji środkowoprzepustowej (1 Hz – 30 Hz), źródło: opracowanie własne (MATLAB).....	42
Rys. 4.7. Fragment przetworzonego sygnału EEG z wybranego odprowadzenia (FPZ), pochodzący z rejestracji EEG-fMRI pacjenta z padaczką uogólnioną, w zapisie widoczne jest wyładowanie międzynapadowe IED, źródło: opracowanie własne (MATLAB).....	43
Rys. 5.1. Zaproponowane modele odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD: A – kanoniczny, B – Balloon, C – Gamma, D – Glover. Każda z odpowiedzi została znormalizowana do maksymalnej wartości równej 1, źródło: opracowanie własne (MATLAB)..	50
Rys. 5.2. Schematyczne przedstawienie pełnego modelu Balloon. Funkcja stymulująca $S(t)$ (schemat blokowy lub zdarzeniowy) prowadzi do zwiększonej odpowiedzi neuronalnej $N(t)$. Zapotrzebowanie na tlen i glukozę powoduje zwiększenie odpowiedzi CBF- $f(t)$ i CMRO2 - $m(t)$. Rozszerzenie się wskutek reakcji hemodynamicznej naczyń krwionośnych powoduje efekt Balloon w aktywowanych obszarach mózgu. Za pomocą wynikających z powyższego lokalnych zmian stężenia deoksyhemoglobiny $q(t)$ oraz objętości naczyniowej $v(t)$ możliwe jest opisanie zmiany sygnału BOLD $y(t)$, źródło: opracowanie własne.....	53
Rys. 6.1 Graficzny interfejs aplikacji HOT. Lewa sekcja aplikacji umożliwia wczytywanie pliku SPM oraz zapisu EEG, tworzenie regresora przy wyborze różnych modeli, ekstrakcję sygnału BOLD z woksela lub obszaru oraz analizę danych fMRI na podstawie zapisu EEG (EEG2SPM). Prawa sekcja aplikacji umożliwia graficzną prezentację otrzymanych wyników - krzywych BOLD, ich predykcji, błędu średniokwadratowego pomiędzy nimi oraz wartości beta odpowiadającej zdefiniowanemu regresorowi, źródło: opracowanie własne.....	59
Rys. 6.2. Graficzny interfejs modułu EEG2SPM. Lewa część służy definiowaniu liczby sesji i czasu repetycji oraz importowaniu danych EEG (LOAD EEG). Prawa sekcja umożliwia określenie parametrów przeprowadzonej analizy statystycznej oraz import danych fMRI (RUN), źródło: opracowanie własne... ..	60

Rys. 6.3. Sekcja aplikacji HOT umożliwiaiąca import danych czynnościowych fMRI (Load SPM) oraz EEG (Load CNT EEG), źródło: opracowanie własne.....	61
Rys. 6.4. Sekcja aplikacji HOT umożliwiaiąca tworzenie regresora do modelu GLM. Możliwy jest wybór czterech różnych modeli HRF oraz zmiana odpowiadających im wartości parametrów (lub ich optymalizacji – OPTIMIZE!), źródło: opracowanie własne.....	62
Rys. 6.5. Schemat ilustrujący proces optymalizacji parametrów HRF przy użyciu pojedynczej krzywej MRR o długości 587,5 s. Średni czas trwania zdarzenia IED wynosi 2 s - 3 s., źródło: opracowanie własne [107].....	65
Rys. 6.6. Sekcja aplikacji HOT umożliwiaiąca ekstrakcję sygnału BOLD z: A – woksela, B – obszaru aktywacji, C – struktury z atlasu, źródło: opracowanie własne	66
Rys. 6.7. Graficzna prezentacja przykładowych wyników otrzymanych przy użyciu aplikacji HOT. Przedstawiono dopasowanie predykcji sygnału BOLD z wykorzystaniem modelu Glover do krzywej MRR pochodzącej z obszaru aktywacji z badania FT, źródło: opracowanie własne	67
Rys. 7.1. Skaner rezonansu magnetycznego GE MRI Discovery MR750w znajdujący się w pracowni CNS LAB IBIB PAN, źródło: [107].....	69
Rys. 7.2. System EEG Neuroscan Synamps RT. A - Jednostki systemowa oraz zasilająca, B – wzmacniacz systemu EEG, C – 64 kanałowy czepek QuickCap, źródło: opracowanie własne	70
Rys. 7.3. Schemat badania FT. Zdrowy ochotnik podczas rejestracji fMRI wykonywał czynność finger tapping w 20 sekundowych blokach, które oddzielone były 20 sekundowymi blokami odpoczynku. Całość rejestracji trwała 360 sekund i składała się z 9 powtórzeń zadania, źródło: opracowanie własne.....	71
Rys. 7.4. Przygotowanie czepka EEG do badania EEG-fMRI, źródło: opracowanie własne....	73
Rys. 7.5. Podgląd wartości impedancji elektroda-skóra w programie Curry7, źródło: opracowanie własne.....	74
Rys. 7.6. Schemat analizy statystycznej z modelowaniem GLM. Najpierw neurolog ręcznie identyfikuje początek i czas trwania zdarzeń IED, które są wykorzystywane do stworzenia funkcji typu boxcar. Ta funkcja (stymulująca) jest spleciona z modelem HRF w celu wygenerowania regresora obrazującego wielkość efektu IED dla modelu GLM. Na koniec dane fMRI zsynchronizowane z EEG są analizowane statystycznie przy użyciu SPM w celu wykrycia obszarów aktywacji mózgu związanych z funkcją stymulującą. Przykładowe wyniki poddano korekcie FWE na poziomie istotności $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne..	75
Rys. 7.7. Statystyczna mapa parametryczna ukazująca obszary aktywacji podczas wyładowań padaczkowych IED uzyskana za pomocą oprogramowania SPM12 (z korekcją $p < 0,05$ FWE, próg odcięcia: $k=20$ wokseli), skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	76
Rys. 8.1. Optymalizacja modelu Balloon HRF na bazie krzywej MRR pochodzącej z największego obszaru aktywacji wyłonionej drogą analizy statystycznej danych fMRI z	

badania FT. Wykres A przedstawia dopasowanie pomiędzy predykcją a MRR przed optymalizacją, wykres B po optymalizacji. W prawych górnych rogach wykresów wylistowane zostały wartości beta oraz MSE, źródło: opracowanie własne.....	82
Rys. 8.2. Wynik analizy statystycznej danych fMRI pochodzących z badania FT przeprowadzonej z użyciem domyślnych (A) oraz optymalnych (B) parametrów modelu Balloon HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	84
Rys. 8.3. Wykresy typu boxplot (lewa) oraz histogramy (prawa) przedstawiające rozkład zoptymalizowanych parametrów kanonicznego modelu HRF. Czarna pozioma linia w wykresach boxplot reprezentuje domyślną wartość modelu. Na histogramy nałożono niebieską pionową linię reprezentującą domyślną wartość modelu oraz czerwoną przedstawiającą średnią wartość po optymalizacji, źródło: opracowanie własne.	85
Rys. 8.4. Wykresy typu boxplot (lewa) oraz histogramy (prawa) przedstawiające rozkład zoptymalizowanych parametrów modelu Gamma HRF. Czarna pozioma linia w wykresach boxplot reprezentuje domyślną wartość modelu. Na histogramy nałożono niebieską pionową linię reprezentującą domyślną wartość modelu oraz czerwoną przedstawiającą średnią wartość po optymalizacji, źródło: opracowanie własne.....	86
Rys. 8.5. Wykresy typu boxplot (lewa) oraz histogramy (prawa) przedstawiające rozkład zoptymalizowanych parametrów modelu HRF Glover. Czarna pozioma linia w wykresach boxplot reprezentuje domyślną wartość modelu. Na histogramy nałożono niebieską pionową linię reprezentującą domyślną wartość modelu oraz czerwoną przedstawiającą średnią wartość po optymalizacji, źródło: opracowanie własne.....	87
Rys. 8.6. Wykresy typu boxplot (lewa) oraz histogramy (prawa) przedstawiające rozkład zoptymalizowanych parametrów modelu Balloon HRF. Czarna pozioma linia w wykresach boxplot reprezentuje domyślną wartość modelu. Na histogramy nałożono niebieską pionową linię reprezentującą domyślną wartość modelu oraz czerwoną przedstawiającą średnią wartość po optymalizacji, źródło: opracowanie własne.....	88
Rys. 8.7. Porównanie kształtów czterech modeli HRF przy użyciu parametrów domyślnych (niebieskie krzywe) oraz optymalnych (pomarańczowe krzywe), źródło: opracowanie własne	89
Rys. 8.8. MRR z obszaru aktywacji 1 pacjenta (2. sesja) wyświetlany w formie niebieskiej przerywanej krzywej. Predykcja przebiegu dokonana przed optymalizacją HRF przedstawiona jest czarną krzywą, podczas gdy dolna czerwona krzywa reprezentuje predykcję dokonaną po optymalizacji. Dodatkowo podano wartości beta i błąd średniokwadratowy między predykcją sygnału BOLD a rzeczywistymi przebiegami MRR, zarówno przed optymalizacji, jak i po niej, źródło: opracowanie własne.....	90
Rys. 8.9. Porównanie wyników analizy SPM Pacjenta 1 (2. sesja) przy użyciu domyślnych (po lewej) i optymalnych (po prawej) modeli HRF (A – Canonical, B – Balloon, C – Gamma, D – Glover). Przedstawiono mapy zmiennej T po korekcji FWE na poziomie istotności $p < 0,05$. Czerwone okręgi wskazują obszary aktywacji, które wyłonione zostały po analizie z	

optymalnymi HRF, strzałka wskazuje obszar aktywacji, którego objętość wzrosła, źródło: opracowanie własne.....	91
Rys. A1. Wyniki SPM pacjenta 1 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	111
Rys. A2. Wyniki SPM pacjenta 2 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	111
Rys. A3. Wyniki SPM pacjenta 3 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	112
Rys. A4. Wyniki SPM pacjenta 4 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	112
Rys. A5. Wyniki SPM pacjenta 5 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	113
Rys. A6. Wyniki SPM pacjenta 6 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	113
Rys. A7. Wyniki SPM pacjenta 7 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	114
Rys. A8. Wyniki SPM pacjenta 8 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	114
Rys. A9. Wyniki SPM pacjenta 9 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	115
Rys. A10. Wyniki SPM pacjenta 10 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	115
Rys. A11. Wyniki SPM pacjenta 11 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	116
Rys. A12. Wyniki SPM pacjenta 12 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	116

Rys. A13. Wyniki SPM pacjenta 13 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	117
Rys. A14. Wyniki SPM pacjenta 14 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	117
Rys. A15. Wyniki SPM pacjenta 15 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	118
Rys. A16. Wyniki SPM pacjenta 16 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	118
Rys. A17. Wyniki SPM pacjenta 17 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	119
Rys. A18. Wyniki SPM pacjenta 18 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	119
Rys. A19. Wyniki SPM pacjenta 19 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	120
Rys. A20. Wyniki SPM pacjenta 20 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	120
Rys. A21. Wyniki SPM pacjenta 21 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	121
Rys. A22. Wyniki SPM pacjenta 22 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	121
Rys. A23. Wyniki SPM pacjenta 23 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	122
Rys. A24. Wyniki SPM pacjenta 24 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	122
Rys. A25. Wyniki SPM pacjenta 25 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	123

Rys. A26. Wyniki SPM pacjenta 26 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	123
Rys. A27. Wyniki SPM pacjenta 27 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	124
Rys. A28. Wyniki SPM pacjenta 28 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	124
Rys. A29. Wyniki SPM pacjenta 29 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	125
Rys. A30. Wyniki SPM pacjenta 30 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	125
Rys. A31. Wyniki SPM pacjenta 31 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	126
Rys. A32. Wyniki SPM pacjenta 32 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	126
Rys. A33. Wyniki SPM pacjenta 33 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	127
Rys. A34. Wyniki SPM pacjenta 34 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	127
Rys. A35. Wyniki SPM pacjenta 35 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	128
Rys. A36. Wyniki SPM pacjenta 36 przed (lewa) i po (prawa) optymalizacji dla czterech modeli HRF, korekcja FWE $p < 0,05$, skala barw odzwierciedla wartości zmiennej T, źródło: opracowanie własne.....	128

Spis tabel

Tabela 1. Lista pacjentów, których dane poddane były analizie EEG-fMRI.....	78
Tabela 2. Domyślne i optymalne dla badania FT parametry kanonicznego modelu HRF (SPM12).....	83
Tabela 3. Domyślne i optymalne dla badania FT parametry modelu Gamma HRF (wzór 14).. ..	83
Tabela 4. Domyślne i optymalne dla badania FT parametry modelu Glover HRF model (wzór 15).. ..	83
Tabela 5. Domyślne i optymalne dla badania FT parametry modelu Balloon HRF (wzory 16-22).. ..	83
Tabela 6. Porównanie wyników analizy statystycznej SPM danych fMRI z badania FT z wykorzystaniem domyślnych oraz optymalnych parametrów czterech modeli HRF....	84
Tabela 7. Domyślne i optymalne dla IED parametry kanonicznego modelu HRF (SPM12)..	89
Tabela 8. Domyślne i optymalne dla IED parametry modelu Gamma HRF (wzór 12).. ..	89
Tabela 9. Domyślne i optymalne dla IED parametry modelu Glover HRF model (wzór 13).. ..	89
Tabela 10. Domyślne i optymalne dla IED parametry dla IED parametry modelu Balloon HRF (wzory 14-21).. ..	90
Tabela 11. Porównanie średnich dla grupy wyników analizy SPM danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką z wykorzystaniem domyślnych oraz optymalnych modeli HRF.....	93
Tabela B1. Porównanie wyników analizy SPM danych EEG-fMRI z wykorzystaniem domyślnej oraz optymalnej wersji kanonicznego modelu HRF.....	129
Tabela B2. Porównanie wyników analizy SPM danych EEG-fMRI z wykorzystaniem domyślnej oraz optymalnej wersji modelu Balloon HRF.....	130
Tabela B3. Porównanie wyników analizy SPM danych EEG-fMRI z wykorzystaniem domyślnej oraz optymalnej wersji modelu Gamma HRF.....	131
Tabela B4. Porównanie wyników analizy SPM danych EEG-fMRI z wykorzystaniem domyślnej oraz optymalnej wersji modelu Glover HRF.. ..	132