

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Aranyi Sándor Csaba

Dynamic Causal Modelling alapú neurális  
modellkereső algoritmusok karakterizálása, és  
alkalmazása klinikai és preklinikai kutatásokban

DEBRECENI EGYETEM

MOLEKULÁRIS ORVOSTUDOMÁNY DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022



DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Dynamic Causal Modelling alapú neurális  
modellkereső algoritmusok karakterizálása, és  
alkalmazása klinikai és preklinikai kutatásokban**

Aranyi Sándor Csaba

Témavezető: Dr. Emri Miklós



DEBRECENI EGYETEM

MOLEKULÁRIS ORVOSTUDOMÁNY DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

# Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés</b>	<b>10</b>
<b>2. Elméleti háttér</b>	<b>16</b>
2.1. DCM rövid leírása . . . . .	16
2.2. DCM modell neurobiológiai háttere . . . . .	18
2.3. A DCM generatív modellje . . . . .	19
2.3.1. A neurális modell . . . . .	20
2.3.2. A hemodinamikai modell . . . . .	22
2.4. Modellek becslése és összehasonlítása . . . . .	25
2.4.1. Az effektív konnektivitási paraméterek becslése . . . . .	25
2.4.2. Modell szintű következtetés . . . . .	27
2.4.3. Modellek összehasonlítása, Bayes-i modell kiválasztás . . . . .	28
2.4.4. Modell családok összehasonlítása . . . . .	29
2.5. DCM nyugalmi fMRI méréseken . . . . .	30
2.5.1. Sztochasztikus DCM . . . . .	31
2.5.2. Cross-spectra DCM . . . . .	32
2.6. Bővített neurális modellek . . . . .	33
2.6.1. Kétállapotú DCM modellek . . . . .	33
2.6.2. Nem-lineáris DCM modellek . . . . .	35
2.7. Csoportszintű elemzés Bayes-i módszerrel . . . . .	37
2.7.1. Bayes-i modell redukció és empirikus Bayes . . . . .	37
2.7.2. Parametrikus empirikus Bayes (PEB) modellezés . . . . .	38
2.8. A bemutatott eredményekhez kapcsolódó modellezési technikák . . . . .	41
<b>3. Célkitűzés</b>	<b>43</b>
<b>4. Anyagok és Módszerek</b>	<b>45</b>
4.1. A DCM számítás optimalizálása . . . . .	45
4.1.1. A DCM számítási igénye, futási idő profilozás . . . . .	45
4.1.2. ReDCM és DCM12 . . . . .	45

4.2.	Modellkeresés a DCM modelltérben . . . . .	47
4.2.1.	Modelltér generálás a nyelvi hálózatban . . . . .	47
4.2.2.	Iteratív modellkereső eljárások . . . . .	50
4.2.3.	Adaptált topológiai modellkereső algoritmusok . . . . .	52
4.2.4.	Modellkereső algoritmusok karakterizálása . . . . .	55
4.3.	DCM alkalmazása preklinikai kísérletben . . . . .	58
4.3.1.	Centrális szenzitizáció effektív konnektivitásra gyakorolt hatása .	58
4.3.2.	Fájdalom modell és kísérleti stimuláció . . . . .	58
4.3.3.	A szomatoszenzoros hálózat effektív konnektivitása centrális szen- zítizáció alatt . . . . .	59
<b>5.</b>	<b>Eredmények</b>	<b>62</b>
5.1.	ReDCM - A DCM algoritmus újrainplementációja . . . . .	62
5.1.1.	A ReDCM leírása . . . . .	62
5.1.2.	Teljesítménynövekedés a modelltér becslésében . . . . .	62
5.2.	Kereső algoritmusok hatékonyságának vizsgálata a DCM modelltérben .	65
5.2.1.	A teljes DCM modelltér tulajdonságai . . . . .	65
5.2.2.	Modellkereső algoritmusok adaptálása DCM-hez . . . . .	65
5.2.3.	Modellkereső algoritmusok egyedi szintű karakterizálása . . . . .	66
5.2.4.	Család alapú következtetés és modellkeresés . . . . .	67
5.2.5.	Keresés populációs szintű PEB modellben . . . . .	69
5.3.	Centrális szenzitizáció hatásának vizsgálata preklinikai kisállat kísérletben	70
<b>6.</b>	<b>Megbeszélés</b>	<b>73</b>
6.1.	Számítási teljesítmény javítása ReDCM-mel . . . . .	73
6.2.	Modellkeresés lehetőségei és kereső algoritmusok karakterizálása . . . . .	74
6.2.1.	Modellkeresés lehetőségei DCM keretrendszerben . . . . .	74
6.2.2.	Modellkeresés feltételei és problémái . . . . .	75
6.2.3.	Topológiai modellkereső algoritmusok . . . . .	77
6.3.	Kisállatokon végzett preklinikai effektív konnektivitás vizsgálat . . . . .	78
6.4.	További eredmények és folyamatban lévő vizsgálatok . . . . .	80

<b>7. Összefoglalás</b>	<b>82</b>
<b>8. Summary</b>	<b>83</b>
<b>9. Irodalomjegyzék</b>	<b>84</b>
<b>10. Tárgyszavak</b>	<b>96</b>
10.1. Tárgyszavak . . . . .	96
10.2. Keywords . . . . .	96
<b>11. Publikációs lista</b>	<b>97</b>
<b>12. Köszönetnyilvánítás</b>	<b>100</b>
<b>13. Függelék</b>	<b>101</b>
13.1. MRI előfeldolgozási pipeline . . . . .	101
13.2. Régiórendszer kiválasztása és pontosítása ICA segítségével . . . . .	107
13.3. Hemodinamika vizsgálata ReDCM-mel . . . . .	109
13.4. Az értekezést megalapozó közlemények különlenyomatai . . . . .	111

## Ábrák jegyzéke

1. A DCM keretrendszer fejlődése . . . . .	15
2. A prior paraméter eloszlások sűrűségfüggvényei. . . . .	17
3. A DCM neurális modellje . . . . .	21
4. A neurális és hemodinamikai állapotok csatolt modellje . . . . .	23
5. Kétállapotú neurális modell . . . . .	34
6. A bilineáris és a nem-lineáris DCM sémák összevetése . . . . .	36
7. A szemantikai feldolgozási feladat hálózati sémája . . . . .	49
8. A modellkereső algoritmusok folyamatábrája . . . . .	52
9. A genetikus műveletek sematikus ábrája . . . . .	54
10. A patkány szomatoszenzoros hálózat modelltere centrális szenzitizáció hatásának vizsgálatához . . . . .	61

11.	A DCM algoritmus hívási láncának futási idő profilozása . . . . .	63
12.	A ReDCM és a DCM12 futási idejének összehasonlítása . . . . .	64
13.	A topológiai modellkereső algoritmusok karakterizálása . . . . .	66
14.	Együttes eloszlássűrűség egy példa alany modellterének dFe és Hd értékeiből	68
15.	Modell család alapú következtetés és a modellkereső módszerek illeszkedése a modell családokra . . . . .	69
16.	Modellkeresés csoportszintű PEB modellben . . . . .	70
17.	A "sűrű" és "ritka" modell családok és az egyes modellek meghaladási valószínűségei . . . . .	71
18.	Krónikus fájdalomhoz köthető effektív konnektivitási változások . . . . .	72
19.	Az előfeldolgozási pipeline specifikációja . . . . .	102
20.	A teljes MRI előfeldolgozási pipeline . . . . .	106
21.	Balloon-modell demonstrációja web-alapú szoftverrel . . . . .	109

## Táblázatok jegyzéke

1.	A Bayes-faktor interpretációja . . . . .	29
2.	Tudományos számítási szoftverkönyvtárak teljesítményének összehasonlí- tása különböző mátrix műveletekben . . . . .	46
3.	Modelltér adatbázis leírása . . . . .	50
4.	A kisállat mérések effektív konnektivitási vizsgálatához felhasznált anató- miai régiók . . . . .	60
5.	A ReDCM és a DCM12 futási idejének összefoglaló táblázata . . . . .	64
6.	A modellkeresés eredményeinek összefoglaló táblázata . . . . .	67
7.	A Balloon-modell konstans priorjai . . . . .	110

## Rövidítések jegyzéke

<b>AIC</b>	Akaike information criterion	Akaike információs kritérium
<b>BIC</b>	Bayesian information criterion	Bayes-i információs kritérium
<b>BMA</b>	Bayesian model averaging	Bayes-i modell átlagolás
<b>BMR</b>	Bayesian model reduction	Bayes-i modell redukció
<b>BMS</b>	Bayesian model selection	Bayes-i modell kiválasztás
<b>BOLD</b>	Blood oxygene level dependent	Véroxigén szint függő
<b>CBF</b>	Cerebral blood flow	Agyi vérátfolyás
<b>CFA</b>	Complete Freund's adjuvant	Teljes Freund adjuváns
<b>CPU</b>	Central processing unit	Központi feldolgozóegység
<b>DCM</b>	Dynamic causal modelling	Dinamikus oksági modellezés
<b>dFe</b>	Free energy difference	Free energy különbség
<b>DTI</b>	Diffusion tensor imaging	Diffúziós tenzor képalkotás
<b>EEG</b>	Electroencephalography	Elektroencefalográfia
<b>ERP</b>	Event related potentials	Eseményhez kötött potenciál
<b>Fe</b>	Free energy	-
<b>FFX</b>	Fixed effects	Fix hatások
<b>fMRI</b>	Functional magnetic resonance imaging	Funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás
<b>GA</b>	Genetic algorithm	Genetikus algoritmus
<b>GABA</b>	Gamma-aminobutyric acid	Gamma-amino-vaajsav
<b>GC</b>	Granger-causality	Granger-kausalitás
<b>GES</b>	Greedy equivalence search	Mohó ekvivalencia keresés
<b>GHD</b>	Greedy Hamming-distance search	Mohó Hamming-távolság keresés
<b>GLM</b>	General linear modelling	Általános lineáris modellezés
<b>GPU</b>	Graphics processing unit	Grafikus feldolgozóegység
<b>GSL</b>	GNU Scientific Library	-
<b>HCP</b>	Human Connectome Project	-
<b>Hd</b>	Hamming-distance	Hamming-távolság

<b>HRF</b>	Hemodynamic response function	Hemodinamikai válaszfüggvény
<b>ICA</b>	Independent component analysis	Független komponens analízis
<b>LI</b>	Laterality index	Lateralitási index
<b>LFP</b>	Local field potential	Lokális mezőpotenciál
<b>MAP</b>	Maximum a posteriori	-
<b>MRI</b>	Magnetic resonance imaging	Mágneses rezonanciás képalkotás
<b>PEB</b>	Parametric empirical Bayes	Parametrikus empirikus Bayes
<b>RFX</b>	Random effects	Véletlenszerű hatások
<b>rsfMRI</b>	Resting-state fMRI	Nyugalmi fMRI
<b>RSN</b>	Resting networks	Nyugalmi hálózatok
<b>SEM</b>	Structural equation modelling	strukturális egyenlet modellezés
<b>Sp</b>	Self time percentage	Saját idő százalék
<b>SPM</b>	Statistical parametric mapping	Statisztikus parametrikus feltérképezés
<b>STP</b>	Short-term synaptic plasticity	Rövidtávú szinaptikus plaszticitás
<b>T2DM</b>	Type 2 diabetes mellitus	2-es típusú diabétesz
<b>Tp</b>	Total time percentage	Teljes idő százalék
<b>TR</b>	Repetition time	Repetíciós idő
<b>UCL</b>	University College London	-
<b>UD-DMI</b>	Department of Medical Imaging, University of Debrecen	Debreceni Egyetem Orvosi Képal- kotó Intézet
<b>UK-BB</b>	UK Biobank	-
<b>URL</b>	Unified resource locator	Egységes erőforrás helymeghatá- ró
<b>VL</b>	Variational Laplace	Variációs Laplace

# 1. Bevezetés

A neurális képalkotás fejlődésével az agykutatással foglalkozó tudományterületek egyre összetettebb módszereket dolgoztak ki agyi funkciók megfigyelésére és vizsgálatára. Funkcionális agyi felvételekből származó adatok elemzésén túl felmerült annak az igénye is, hogy megértsük, miként keletkeznek a funkcionális neurális képalkotásból származó adatok az agy neurális ingerlésre adott válasza alapján, illetve az agy különböző területei együttműködve egymással hogyan dolgozzák fel a kapott információt. A kiváltott válasz több, anatómiailag elkülöníthető területet érint az agyban. Ezen “funkcionális szegregáció” ellenére az idegi folyamatok feldolgozása jóval összetettebb az egyes területek szinkronban történő munkavégzésénél. Az agyi régiók együttműködéséhez kommunikációra van szükség, melynek során a feldolgozott információ optimális módon jut a többi régióhoz a megfelelő viselkedés eléréséhez. Ezt hívjuk “funkcionális integrációnak”.

A neuron csoportok interakcióinak kiváltásához az idegsejtek közötti szinapszisokra van szükség. Ingerlés hatására az idegsejtek között akciós potenciál átadása történik. Ebben fontos szerepe van speciális aminosavaknak, a neurotranszmittereknek, amelyek növelik (serkentő neurotranszmitterek), vagy csökkentik (gátló neurotranszmitterek) a sejt akciós potenciálját. Az agykéreg alapvető funkcionális egységeit oszlopszerű kortikális mikrohálózatokba szervező idegsejtek között glutamát receptorokat és GABA receptorokat tartalmazó populációk is helyet foglalnak [1, 2]. Így lehetséges, hogy az agyi területek a távolról érkező bemenetre egyszerre mutatnak excitátoros és inhibitoros hatást is. Mivel a szinaptikus ingerületátvitel során végbemenő metabolikus folyamatokhoz oxidatív foszforilációval nyeri a szervezet az energiát, az agyi aktivitás függ az  $O_2$  felhasználástól.

Nem-invazív funkcionális mágneses rezonanciás felvételekkel (fMRI) jól mérhető az eltérés a mágneses mező homogenitásában az oxi- és a dezoxi-hemoglobin között. A vér deoxigenálódását tekinthetjük a szinaptikus aktivitás indirekt mutatójának. A metabolikusan aktívabb agyi területek megemelkedett vér szükséglete akár 2-4% intenzitás változást is okozhat a képi felvételeken, ami feltehetően 4-8 másodperccel a neurális intenzitásemelkedést követően tetőzik. Napjainkban a klinikumban használt funkcionális MR szekvenciák lehetővé teszik, hogy 2-3 másodperc repetíciós idővel (TR) mintavételezzük

a teljes koponya térfogatot. Ennek eredményeként időben változó vér-oxigén szint függő (blood oxygen level dependent – BOLD) jeleket nyerhetünk ki az agy bármely területéről, amelyek felhasználhatók agyi régiók egymás közötti interakcióinak, vagy agyi hálózatok kapcsolatrendszerének feltárására. A BOLD-jel tulajdonságai és a neurális aktivitással való összefüggései régóta kutatás tárgyát képezik [3].

Az agyi konnektivitás inter-regionális összeköttetések mintázatát tárja fel agyi vizsgálatokban. Az kapcsolatokat többféle megközelítésből vizsgálhatjuk neuronok, vagy neuroncsoportok, illetve agyi struktúrák (kortikális régiók) között: strukturális (vagy neuroanatómiai), funkcionális és effektív konnektivitásról beszélhetünk.

Strukturális konnektivitással jellemezhetőek az anatómiai kapcsolatok mintázatai. A strukturális konnektivitás pontos meghatározása nem egyértelmű, mivel mikroszkopikus skálán dinamikusan keletkező és eliminálódó szinapszisok figyelhetőek meg, amelyekhez nagyban hozzájárul a végrehajtott agyi tevékenység. Általában azonban az agyi régiókon átívelő idegpályák összeköttetéseit értjük alatta. Ez egybevág anatómiai ismereteinkkel. Ilyen információt nyerhetünk ki például diffúziós tenzor képalkotás (DTI) segítségével. Funkcionális konnektivitással agyi régiók aktivitásának statisztikai függőségeit vizsgálhatjuk. A kapcsolódás mértékét régiók időbeli aktivitásváltozásának korrelációjával becsülhetjük. Bár a funkcionális konnektivitás nagyon hasznos lehet a normálistól eltérő kapcsolati minták leírására, nem képes felfedni a rejtett ok-okozati összefüggéseket. Az effektív konnektivitás ezzel szemben azzal a hatással definiálható, amit egy neurális rendszer kifejt egy másikra. Ezáltal neuroncsoportok között oksági összefüggéseket tárhatunk fel, ahol jellemzően a régiók közötti irányított kapcsolatokat vizsgáljuk. A konnektivitást becsülő eljárások többsége agyi aktivitást reprezentáló idősorokat használ, úgy mint elektroencefalográfiából (EEG), lokális mezőpotenciál (LFP) vizsgálatból, vagy funkcionális mágneses rezonanciás képalkotásból (fMRI) származó adatokat.

A számos effektív konnektivitási módszer között találhatóak kétváltozós és többváltozós eljárások, valamint lineáris és nem-lineáris modellezési sémák. A Granger-kauszalitás (GC) két-, vagy többváltozós rendszerben statisztikai hipotézis vizsgálat segítségével próbálja meghatározni, hogy egy idősor mennyire alkalmas egy másik adatsor időbeli változásainak előrejelzésére. Ez a módszer nem alkalmas az idősorokat befolyásoló zavaró

hatások figyelembe vételére, valamint nem-lineáris oksági kölcsönhatások felismerésére, ami jelentős részét képezheti neuronális folyamatoknak. Félrevezető eredményekhez vezethet, ha két vizsgált idősorra egy harmadik folyamat is hatással van, viszont eltérő időbeli eltolódással (pl. agyi régiók eltérő távolsága miatt). Ebben az esetben nem találunk evidenciát az alternatív hipotézis elvetésére, bár az egyik változó manipulálása nem biztos, hogy befolyásolja a másik változó értékét.

Az agyban található komplex neurális rendszerek esetében elengedhetetlen a nem mérhető, látens változók összefüggéseinek modellezése is. A strukturális egyenletek modellezésének (structural equation modeling - SEM) módszerét széles körben használják többdimenziós rendszerek, például szociológiai tényezők, vagy neurális hálózatok összefüggéseinek modellezésére. A SEM mérési modelljével azt vizsgálhatjuk, hogy mely mérési (vagy megfigyelt) változók függenek a modellező által létrehozott egyes látens változóktól, majd a strukturális modell becsüli a látens változók közötti relációkat. Egy jellemző példa Büchel és Friston (1997) tanulmánya, akik SEM módszerrel mutatták be, hogy a mozgó objektumokra való figyelem modulálja a vizuális rendszer dorzális részének konnektivitását. A SEM statikus (instant) módszer abban a tekintetben, hogy nem idősor modell, tehát az adatsorok közti kapcsolatok becslése nem a látens változók időbeli változásától függ.

A dinamikus oksági modellek (dynamic causal modelling - DCM) esetében, a korábbi gyakorlattól eltérően, agyi neurális hálózatok dinamikusan perturbálható rendszerét hozzuk létre, és a kísérleti stimulusnak megfelelő bemenet hatására generálható kimenetet (pl. BOLD-jel) hasonlítjuk a valódi mérési adatokhoz [4]. Ez a megközelítés jelentősen eltér a hagyományos módszertantól, és sokkal pontosabban tükrözi a neurális interakciók nem-lineáris és dinamikus jellegét. A modellező feladata meghatározott csomópontok (pl. agyi régiók) közötti összeköttetések és a bemenetek direkt, vagy kapcsolat moduláló hatásainak, mint modell paramétereknek a specifikálása egy gráf modellben. A DCM ezen prior paraméterekből egy Bayes-i optimalizációs eljárás során becslést ad a paraméterek posterior eloszlására, amelyből következtethetünk a csomópontok közötti irányított kapcsolatok erősségére. A posterior paraméter eloszlásokból továbbá megadható egy közelítés a modell mérési adatokra vonatkozó evidenciájára, amely annak a mérőszáma,

hogy a modell mekkora valószínűséggel illeszthető a valódi regionális idősorokra. Matematikailag a modell differenciál egyenletrendszerekkel írható le. Ezek az egyenletek definiálják az agyi régiók rejtett állapotait, azaz a dinamikusan változó neurális aktivitásokat, ahol az állapotok közötti feltételes függőségek irányított effektív konnektivitásként fejezhetők ki.

Eredetileg a DCM egy hipotézis-vezérelt módszer volt, amely korlátozott számú modell kiértékelésére használható neurobiológiailag releváns kérdések megválaszolására. A hipotetikus agyi modellek összehasonlítását Bayes-i modell kiválasztás (Bayesian model selection - BMS) módszerével végezhetjük [5], hogy megtaláljuk a mérési adatokra legjobban illeszkedő BOLD-jelet előállító modellt minimális komplexitás<sup>1</sup> mellett. Későbbi DCM fejlesztések lehetővé tették modell halmazok, vagy modell családok összehasonlítását, amely kiküszöbölte az egyes modellek összehasonlításából származó statisztikai bizonytalanságot [6].

A hipotézis-vezérelt felfogással szemben számos tanulmányban követték azt a stratégiát, hogy szisztematikusan felépített modellterek feltérképezésével kiválasztották az adatokra legjobban illeszkedő modellt, és abból vontak le következtetéseket [7, 8]. Azonban az optimális modell megtalálása sokszor nem triviális, ugyanis a teljes modelltér számossága – azaz a kapcsolati paraméterek lehetséges kombinációinak a száma – hiperexponenciális<sup>2</sup> mértékben nő a modellt strukturálisan alkotó csomópontok számával. Az optimalizációs probléma megoldására használt Bayes-i modell redukció (Bayesian model reduction - BMR) hatékonyan képes megállapítani, hogy egy adott modellben melyek azok a paraméterek, amelyek az adatok függvényében valószínűsíthetően nem járulnak hozzá a modell evidenciájához, avagy log-likelihood értékéhez. Azonban a BMR-en alapuló *post-hoc* eljárások egyik hátránya, hogy a szűkített modellek evidenciája csak akkor egzakt, ha az eredeti modell lineáris [9]. Mivel a DCM hemodinamikai modell nem-

---

<sup>1</sup>A modell komplexitását a prior és posterior paraméterek divergenciája, valamint a becslés során vizsgált szabad változók száma határozza meg.

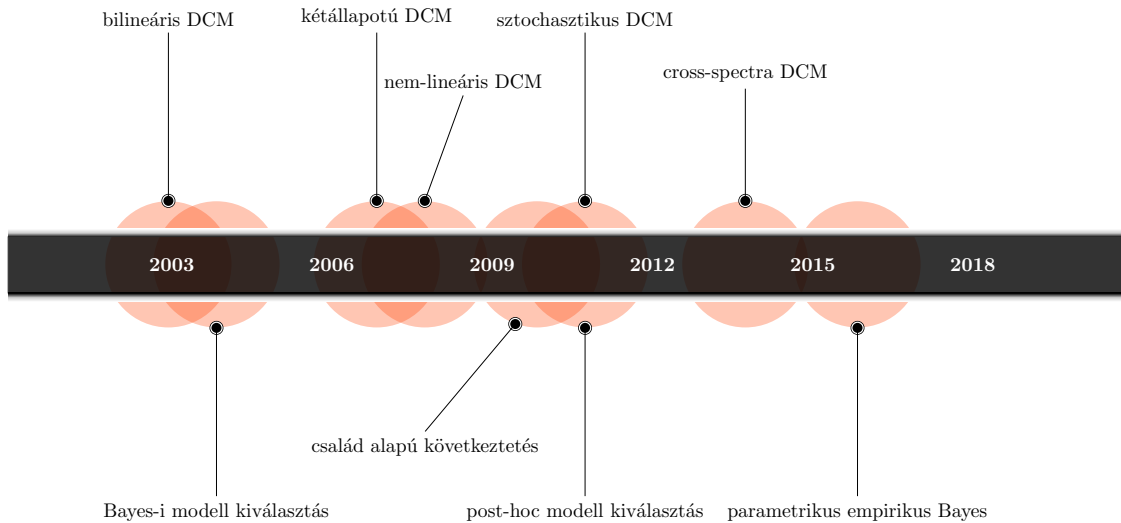
<sup>2</sup>A modellben szereplő csomópontok számával a kapcsolati paraméterek száma exponenciálisan növekszik. Mivel DCM esetében a külső, kísérleti hatások modulációkat eredményezhetnek bármely kapcsolatban, a modulációs paraméterek a külső inputok számával lineárisan bővítik a neurális modellt. Így a belső (endogén) és külső hatások kombinációja hiperexponenciális növekményt eredményez.

lineáris összefüggéseket hordoz, ezért az optimalizálás eredménye nehezen validálható. Másrészt ez a tisztán statisztikai módszer nem veszi figyelembe a hálózat topológiáját, így a statisztikailag optimális modell struktúrája nem minden esetben értelmezhető neurobiológiai szempontok alapján. Előfordulhat, hogy az optimális modellben egy külső hatás olyan kapcsolatot modulál, amelyet a BMR eltávolított az endogén kapcsolati paraméterek közül.

A paraméterbecslés és a modell kiválasztás mellett a Bayes-i modellezés egyik legjelentősebb problémája a struktúra tanulás (structure learning). A mérési adatokat legnagyobb valószínűséggel magyarázó modellek keresése és nagy méretű modellek teljes felfedezése a hiperexponenciális időbonyolultság miatt egy nehéz probléma. Számos adatvezérelt eljárás létezik hálózati topológiák felfedezésére Bayes-i hálózatok esetében [10, 11], egyszerű mohó algoritmusoktól [12] a több szintű, szimulált hűtésen alapuló módszerekig [13]. Azonban az irodalomban nagyon kevés DCM-re adaptált kereső algoritmus létezik: Pyka és mtsai. [14] egy genetikus algoritmus hatékonyságát vizsgálták és megállapították, hogy az algoritmus jobb(an illeszkedő) DCM modelleket talált kevesebb eltérő modell becslésével, mint a teljesen véletlenszerű *brute-force* módszer. A kevés modellkereső eljárástól eltekintve a struktúra tanulás DCM-ben még nem megoldott a paraméterbecslés nagy számításigénye miatt.

A DCM módszer 2003 óta számos fejlesztésen ment keresztül. Ezeket a változásokat az 1. ábra foglalja össze. Ezek lehetővé tették az agyi neurális hálózatok még komplexebb modellezését két-állapotú, vagy nem-lineáris modellek bevezetésével. Új paraméterbecslő eljárásokkal a feladat (task) vezérelt fMRI tanulmányok mellett nyugalmi fMRI mérések vizsgálatára is lehetőség nyílt, valamint a parametrikus empirikus Bayes (PEB) módszer segítségével már csoport hatások lineáris modelleken alapuló következtetése is elérhető. A DCM humán tanulmányok esetében az egyik leggyakrabban alkalmazott effektív konnektivitási módszer. Kisállat-kísérleteken alapuló preklinikai kutatásokban a módszert eddig csak EEG mérések elemzésére használták [15]. A humán és patkány agyi tevékenység BOLD válaszai közötti jelentős különbség miatt az emberi jelekre parametrizált Balloon-modell alkalmazása nem validált patkány fMRI vizsgálatokra [16]. Korábbi tanulmányokból nyert patkány hemodinamikai válaszfüggvények (hamodynamic response

function - HRF) azonban segítséget nyújthatnak a Balloon-modell konfigurálására [17, 18, 19].



1. ábra. A DCM keretrendszer fejlődése.

A következő fejezetben átfogóan bemutatjuk a DCM keretrendszer lehetőségeit effektív konnektivitás számítására. Ismertetjük a dinamikus oksági modellek neurobiológiailag megalapozott neurális és hemodinamikai modelljét fMRI adatok mellett, a paraméterbecslési eljárást és a statisztikai következtetés módszereit egyedi és csoportszinten. A munkánk során célunk volt a szakirodalmi ismeretek bővítése nagy modellterek gráfelméleti módszerekkel történő feltérképezésével, és DCM-hez adaptált modellkereső algoritmusok karakterizálásával. A nagy számosságú modelltérben való keresés magas számítási igényét a DCM algoritmus optimalizált újrainplementációjával csökkentettük. Bemutatjuk a saját fejlesztésű ReDCM szoftvert, amellyel lehetőség van determinisztikus DCM modellek gyors kiértékelésére, ezzel segítve az adatokra legjobban illeszkedő modell keresését. Továbbá demonstráljuk a DCM keretrendszer alkalmazását preklinikai állatkísérletekben.

## 2. Elméleti háttér

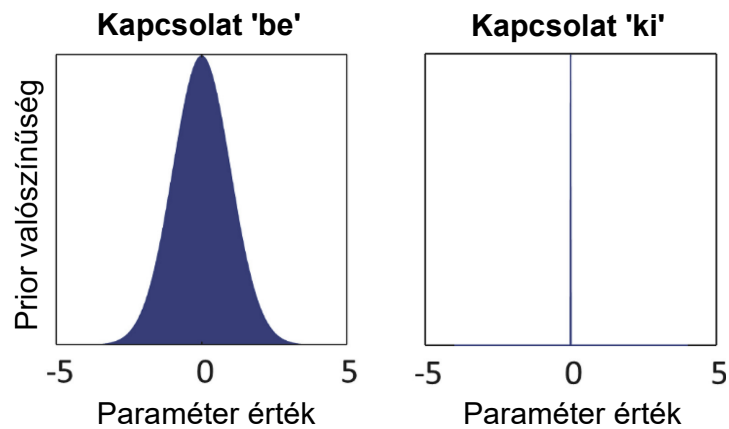
### 2.1. DCM rövid leírása

Régóta kutatott terület az emberi agy feltérképezése (human brain mapping), hogy funkcionális térképek alapján beazonosítsuk, mely agyi régiók mely funkcióért felelnek [20, 21]. Hamar elterjedtek azok a funkcionális integrációt kutató tanulmányok, amik a funkcionálisan kiemelt területek interakcióját jellemzik, és megmutatják, hogy ezek az interakciók hogyan változnak feladatvégzés során, vagy egyéb külső tényezők hatására. A Dynamic Causal Modelling (DCM) módszert Friston és mtsai. [4] fejlesztették ki effektív konnektivitás vizsgálatára. Az elemzés során dinamikus oksági modelleket építünk fel, ahol egy régió neurális aktivitása változásokat okozhat más régiók neurális aktivitásában a régiók közötti kapcsolatokon keresztül, illetve a saját aktivitásában is önkapcsolódások által. Továbbá bármely kapcsolatot modulálhatják környezeti, vagy kísérleti változók, úgy mint vizuális stimulusra való figyelem, gyógyszer hatása, vagy az egyén kognitív funkciói. Az így modellezett rendszer neurodinamikája lokálisan hemodinamikai változásokat eredményez, amelyet a Balloon-modell [22] egy kiterjesztett változatával modellezhetünk [23]. A neurális modell és a hemodinamikai modell kombinálásával lehetőség nyílik szimulált BOLD-jelek előállítására. Így egy neurobiológiailag megalapozott modellben közvetlenül a neurális rendszert perturbálva kaphatunk a mérési adatokhoz mérhető idősorokat.

A DCM alkalmazása során a modellező létrehozza a vizsgált agyi hálózat csomópontjait, amelyek egybeesnek az fMRI mérések alapján meghatározott agyi régiórendszerrel. Majd definiálni kell a csomópontok közötti kapcsolatokat, ahol a forrás csomópont aktivitás változást indukálhat a célpont neurális állapotában. Az így meghatározott irányított, ciklikus gráf jellemzi a neurális modell struktúráját, ahol az egyes csomópontok tárolják a dinamikus változó, differenciál egyenletrendszerekkel leírható neurális állapotokat, míg a kapcsolatokat tekintjük a modell paramétereinek. Ezek a paraméterek határozzák meg, hogy egy adott csomópont másodpercenként az aktivitásának mekkora hányadával módosítja egy másik neurális állapotát.

A DCM egy teljesen Bayes-i keretrendszerben definiált modell specifikációs és paraméter becslő eljárások összessége. Ebben a rendszerben a modell egyes paramétereit Bayes-i

valószínűségi változóként írjuk le, amelynek eloszlás sűrűség függvénye írja le annak várható értékét (pl. kapcsolat erőssége) és varianciáját (bizonytalanságát). A DCM-et a neurodinamikai (kapcsolati) és hemodinamikai paraméterek iteratív finomításával illesztjük a mérési adatokhoz úgy, hogy minimalizáljuk az eltérést a becsült (vagy szimulált) BOLD idősor és az fMRI-vel mért regionális görbék között. Fontos megjegyezni, hogy a modellek specifikációja során tulajdonképpen a paraméterek prior eloszlásait határozzuk meg aszerint, hogy szerepel-e a modellben az adott kapcsolat, vagy sem; utóbbi esetben a kapcsolati paraméter várható értéke és a varianciája is egyaránt nulla (2. ábra). A paraméter becslés során a prior eloszlásokat a modellre vonatkozó valószínűségi eloszlás segítségével kombináljuk a mérési adatokkal, és a Bayes-tétel segítségével megkapjuk a posterior paraméter eloszlásokat. Végül az effektív konnektivitásban bekövetkező változásokat Bayes-i következtetés során értelmezhetjük a posterior eloszlás sűrűségek, azaz a kapcsolati (vagy hemodinamikai) paraméterek erősségének és bizonytalanságának vizsgálatával.



**2. ábra. A prior paraméter eloszlások sűrűségfüggvényei.** A DCM paraméterei normál eloszlású valószínűségi változónak tekinthetők, és jellemezhetjük őket a várható értékükkel és varianciájukkal (bizonytalanság). Mivel csak a nem nulla varianciájú paraméterek változtathatják az értéküket paraméterbecslés során, a priorok momentumainak 0 értékre állításával (jobb oldal) "kikapcsolhatjuk" az adott kapcsolatok becslését. (Forrás: [24])

## 2.2. DCM modell neurobiológiai háttere

Az agy bármely területének funkcionális szerepét nagyban meghatározzák az idegi kapcsolatai. A funkciók kortikális leképeződése gyakran olyan mintákat mutat, amik a funkcionális szegregáció stratégiájának is megfelelnek [25]. A funkcionális szegregáció megköveteli, hogy a közös funkcionális jellemzőkkel rendelkező idegsejtek csoportosuljanak. Ezen strukturális megkötés szükségszerűvé teszi mind a kapcsolatok összetartását és szétágazódását [26]. A kortikális régiók külső (extrinzikus) kapcsolatai nem területileg folytonosan, hanem különböző foltokban klasztereződve figyelhetőek meg. Ez a klasztereződés egyes esetekben egyértelmű kapcsolatban áll a funkcionális szegregációval. Például a V2 másodlagos vizuális terület jellegzetes citokróm-oxidáz architektúrával rendelkezik, amely vastagabb és vékonyabb sávokból áll [27, 28]. Amikor felvételt készítünk a V2-ről, akkor az irányokra érzékeny (de nem hullámhosszra, vagy színre szelektív) sejtek kizárólag a vastag sávokban lelhetőek fel. A V5 sejteinek retrográd (azaz visszafelé történő) nyomkövetése<sup>3</sup> ezen vastag sávokra korlátozódik. Minden fiziológiai kutatás arra utal, hogy a V5 egy funkcionálisan homogén terület, amely a mozgás érzékelésére specializálódott. Az ilyen jellegű bizonyítékok alátámasztják azt az elképzelést, hogy a klaszterekben szerveződő konnektivitás jelenti azt az anatómiai infrastruktúrát, amely alátámasztja a funkcionális szegregáció és specializáció megjelenését.

Ha a konnektivitás a specializáció alapja, akkor alapvető szerveződési elveknek kell megjelennie a külső kapcsolatok neuroanatómiájában és fiziológiájában. A külső kapcsolatok különböző kortikális területeket kötnek össze, míg a belső kapcsolatok a kortikális oszlopokon belüli rétegek között valósulnak meg. Az agyi területek együttműködése egy hierarchikus rendben történik, ami az előre- ("forward") és visszaható ("backward") kapcsolatok megkülönböztetésén nyugszik. Az előre, vagy visszafelé ható kapcsolatok kijelölése elsősorban azok kortikális rétegbeli eredésén és végződésén alapul: míg a "forward" kapcsolatok a szupragranuláris rétegből erednek, és nagyrészt a IV. rétegben végződnek, a "backward" folyamatok a bilamináris/infragranuláris rétegekből indulnak és túlnyomó-

---

<sup>3</sup>A retrográd nyomkövetés olyan módszer az idegtudományban, amellyel idegpályák visszakövetését teszik lehetővé a végződés (szinapszis) pontjától a forrásig.

an a szupragranuláris rétegben végződnek [29, 30]. A vizuális kérgi területek rendszere is tekinthető az adott területek reciprokális, vagy kölcsönös kapcsolatai közötti hierarchiának.

Habár kölcsönösek, a "forward" és "backward" kapcsolatok mikrostrukturális és funkcionális aszimmetriát mutatnak. Az előreható kapcsolatoknak kevés axonális bifurkációja, vagy elágazódása van és topográfiailag rendezett szinapszisokat alakítanak ki, míg a visszaható kapcsolatok diffúzabbak a nagyszámú bifurkációinak köszönhetően, de kevésbé rendezett, foltokban megjelenő hatásuk lehet [31]. Funkcionálisan az tapasztalható, hogy a "forward" kapcsolatok vezérlő hatásúak és mindig valamilyen választ váltanak ki, addig a "backward" kapcsolatok moduláló hatásúak is lehetnek [32, 33, 34]. Ebben az értelemben a "backward" kapcsolatok modulálják a más bemenetekre való érzékenységet, azaz módosítják az átvitel egyes tényezőinek valószínűségét [35]. Ezek az aszimmetriák jól tükrözik a különbségeket a direkt vezérlő és moduláló hatások között. Habár az agykéreg rétegződési mintái jelenleg nem ábrázolhatóak DCM-ben, de az agyi területek egyszerű hierarchiáját modellezhetjük, ahol a kapcsolatok osztályozhatóak "forward" és "backward" kapcsolatként az agyi területek szerveződésében elfoglalt helyzetük alapján.

### 2.3. A DCM generatív modellje

A DCM az agyi hálózatok egy olyan generatív modelljét állítja fel, amelyben időben változó bemeneti függvény, vagy függvények változtatják az agyi régiókat reprezentáló csomópontok neurális állapotát. Valós körülmények között ezek nem mérhetőek, rejtett állapotváltozónak tekinthetőek. A neurális modellhez csatolt neurobiológiai modelltől függően a neurális állapotokból szimulált BOLD (fMRI), vagy EEG jelek állíthatóak elő. Fontos megjegyezni, hogy habár a DCM a neurális képalkotás területén elterjedt effektív konnektivitási módszer, a differenciálegyenlet-rendszer lecserélésével tetszőleges problémára alkalmazható; Friston és mtsai. demonstrálták a DCM lehetőségeit a koronavírus járvány lefolyásának előrejelzésére egy populációban [36]. A továbbiakban kizárólag az fMRI mérések generatív modelljével foglalkozunk.

### 2.3.1. A neurális modell

Az állapot alapú neurális modell determinisztikus neuronális dinamikán alapul  $n$  agyi régió interakcióján keresztül. A modellnek vannak bemenetei, állapota és kimenetei. Az idegsejt populációk aktivitását bármely régióban egyetlen állapotváltozó reprezentálja, és dinamikája kísérletileg vezérelt (tehát ismert)  $u$  bemenetek által megzavarható. A DCM modellezi az  $x$  neurális állapot vektor időbeli változását a rendszer nyugalmi állapota körül. A rendszer külső zavarás hiányában nyugalmi állapotban van, ekkor  $x_0 = 0$  és  $u_0 = 0$ . Ebben a kétváltozós rendszerben Taylor-sorfejtést használva tetszőleges  $f(x, u)$  nem-lineáris (BOLD válasz) függvény közelíthető a neurális dinamika leírására:

$$f(x, u) = \frac{dx}{dt} \approx f(0, 0) + \frac{\partial f}{\partial x}x + \frac{\partial f}{\partial u}u + \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial u}xu. \quad (1)$$

Észrevehető, hogy a fenti sor redukálva van a két változó szerinti bilineáris tagokra, amelyek valójában leírják a neurális állapotok és bemenetek között modellezett interakciókat. Ha adott  $m$  ismert bemenet, akkor az alábbi három típusú interakció szerint parametrizálhatjuk az egyenletet:

$$A = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{u=0}$$

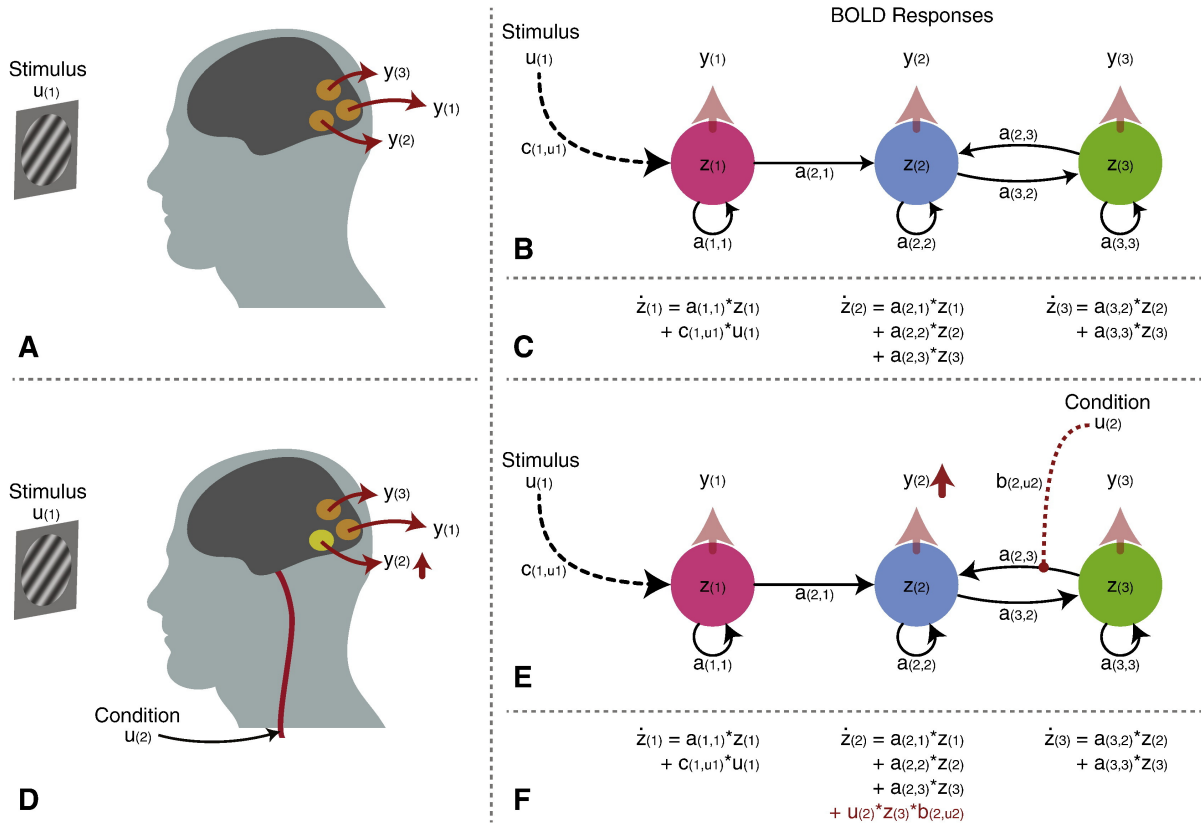
$$B^{(i)} = \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial u_i}$$

$$C = \left. \frac{\partial f}{\partial u} \right|_{x=0}$$

$$\dot{x} = f(x, u, \theta^c) = \frac{dx}{dt} = \left( A + \sum_{i=1}^m u_i B^{(i)} \right) x + Cu \quad (2)$$

Ebben a bilineáris differenciálegyenletben az  $A$   $n \times n$ -es mátrix reprezentálja az  $n$  régió közötti belső (endogén) kapcsolaterősségeket. Ez a típusú interakció a bemeneti kontextustól független. A  $B^{(i)}$  mátrixok parametrizálják ezen kapcsolatok modulációját, amelyet az  $i$ -edik bemenet,  $u_i$  idéz elő és hozzáadódik az  $A$  mátrix paramétereikhez. Általában modulációs hatásként tekinthetünk olyan külső hatásokra, mint a figyelem, tanulás,

vagy gyógyszeres hatás a vizsgálat közben. Végül, a  $C$   $n \times m$ -es mátrix reprezentálja a bemenetek közvetlen stimuláló hatását egy, vagy több régió neurális aktivitására. Ezek jellemzően szenzoros stimulációként perturbálják a rendszert, megváltoztatva annak kezdeti nyugalmi állapotát. A különböző interakciók hatása a regionális neurális aktivitásra sematikus az 3. ábrán láthatóak.



**3. ábra. A DCM neurális modellje.** Az egyes régiók  $\dot{z}_{(i)}$  neurális állapota egy bonyolult differenciálegyenlet-rendszer szerint változik, amely modellezi a dinamikusan változó inter-regionális interakciókat. A sematikus példában a régiókban kiváltott neurális aktivitás mértéke függ más, vele szinaptikus kapcsolatban lévő régiók  $z_{(i)}$  aktivitásától, az  $u_{(1)}$  stimulus hatásától és az  $u_{(2)}$  kondíció modulációjától. A neurális aktivitásból egy megfelelő hemodinamikai szűrő alkalmazásával az  $y_{(i)}$  BOLD-válasz generálható. (Forrás: [37])

A becsülhető neurális paramétereket jelöljük  $\theta^c$ -vel, és azon kapcsolatmátrixokat tartalmazza, amellyel azonosítani szeretnénk az agyi régiók hálózati architektúráját és interakcióit:

$$\theta^c = \{A, B^i, C\}. \quad (3)$$

A kapcsolaterősségek mértékegysége Hertz. Ez azt jelenti, ha egy  $R_1$  régió 0.22 Hz erősséggel kapcsolódik  $R_2$ -höz, akkor  $R_1$  másodpercenként az aktivitásának 22%-ával növeli  $R_2$  neurális állapotát. A neurális aktivitás stabilitását biztosítja, hogy önkapcsolatok (az kapcsolatmátrix főátlójában szereplő elemek) olyan log-skálázott értékek, amelyek növelik, vagy csökkentik az a priori meghatározott -0.5 Hz értéket:

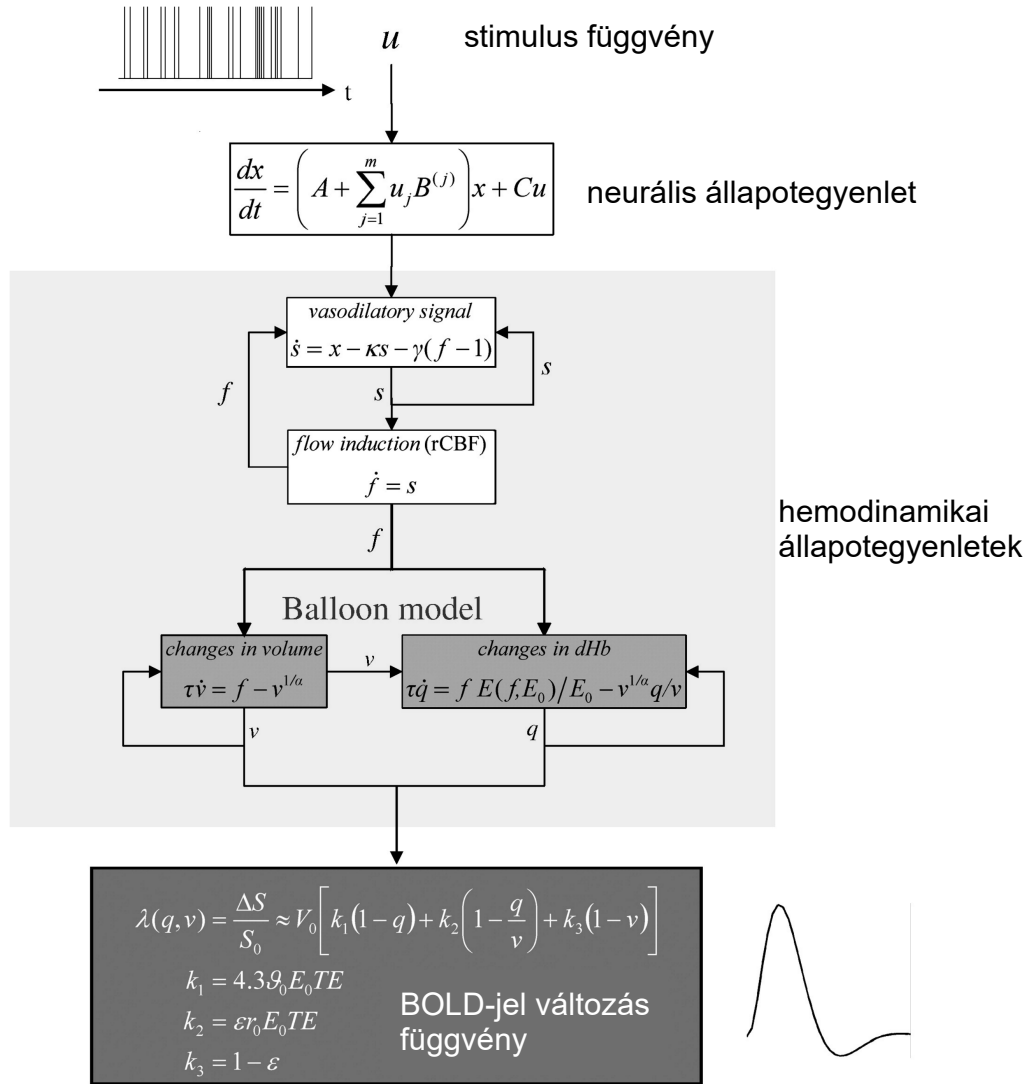
$$A_{ii}^{Hz} = -0.5 * \exp(A_{ii}), \quad i = [1, \dots, n]. \quad (4)$$

Az önkapcsolatok így mindig negatív értéket vesznek fel, regionális inhibitoros hatását kifejtve, amely megakadályozza, hogy a régiók neurális állapota instabillá váljon a hosszan tartó additív ingerületátvitel miatt.

### 2.3.2. A hemodinamikai modell

A régiókhoz tartozó további állapotváltozók azok a biofizikai állapotok, amelyek a BOLD-jelét állítják elő, és a neurális aktivitás hemodinamikai válaszára való alakítását írják le. A hemodinamikai állapotok csakis az adott régió neurális állapotának függvényei. Friston és mtsai. [38] bemutatták, hogy a Balloon/Windkessel modell [22, 39] megfelelő a hemodinamikai válaszban megfigyelhető nem-lineáris változások leképezésére, és bővítették úgy, hogy a regionális agyi vér áramlás (cerebral blood flow - CBF) a szinaptikus aktivitás mértéke szerint változzon. Erre a módosításra azért volt szükség, mert BOLD-fMRI mérések során nem lehetséges közvetlenül mérni a véráramlás mértékét. A rendszer bemenete ezáltal a korábban bemutatott  $x$  neurális aktivitást vezérlő stimulus függvény, a kimenete pedig a BOLD-jel ( $y$ ). A 4. ábra bemutatja a teljes csatolt neurális és hemodinamikai modellt [40].

Egy régió  $s$  vazodilatációs jelét annak  $z$  neurális aktivitása növeli, de autoregulációs folyamatok és az  $f_{in}$  véráramlás szabályozza. A beáramló vér mennyisége ennek a jelnek a függvénye, és vele arányosan változik a  $v$  vér térfogat, illetve a vér  $q$  dezoxi-hemoglobin szintje. A Balloon-modell állapotváltozóit az alábbi differenciál egyenletekkel írhatók le:



**4. ábra. A neurális és hemodinamikai állapotok csatolt modellje.** A kísérletileg vezérelt  $u$  bemenet (stimulus függvény) az  $x$  neurális választ eredményezi, amely beindítja a hemodinamikai folyamatokat. A DCM-ben használt módosított Balloon-modell (Friston 2000) 4 állapotegyenlettel írja le a hemodinamikai "kaszkádot", és 5 paraméter tükrözi a regionális variabilitást: az értágulási jel csillapodása ( $\kappa$ ), a véráramlás önszabályozó visszacsatolása ( $\gamma$ ), a tranzit idő ( $\tau$ ), az érfal rugalmasságát szabályozó Grubb-exponens ( $\alpha$ ) és a kapillárisokban történő nyugalmi nettó oxigén ki- vonás ( $\rho$ ). A gyakorlatban a bejövő neurális állapot erősségét egy hatodik paraméter, a jel határfoka szabályozza ( $\epsilon$ ). A állapot egyenletek integrálása egy adott inputra és paraméter halmazra a  $\lambda$  függvény egy becsült BOLD-választ állít elő. Ezzel a módszerrel a DCM alkalmas szimulált fMRI idősorok előállítására is. (Forrás: [40])

$$\begin{aligned}
\dot{s} &= \epsilon x - \kappa s - \gamma(f_{in} - 1), \\
\dot{f}_{in} &= s, \\
\tau \dot{v} &= f_{in} - f_{out}(v), \\
\tau \dot{q} &= f_{in} \frac{E(f_{in}, \rho)}{\rho} - f_{out}(v) \frac{q}{v}. \tag{5}
\end{aligned}$$

Megfigyelhető, hogy a  $v$  térfogat változás a beáramlás és a kiáramlás különbsége egy  $\tau$  időkonstans szerint [39]. Ez a konstans reprezentálja az átlagos tranzit időt (tehát annak az átlagos időtartama, mialatt a vénás szakaszon áthalad a vér, vagyis amíg a vénás vér pótlásra kerül), és megegyezik  $V_0/F_0$ -val, azaz a nyugalmi, szinaptikus aktivitás nélküli térfogattal és áramlással. A kiáramlás összefüggésben van a vértérfogattal  $f_{out}(v) = v^{1/\alpha}$  az  $\alpha$  Grubb-exponens révén [41], amely a véredény empirikus módon meghatározott merevségét jelöli. A  $q$  dezoxi-hemoglobin tartalom az oxigén szállításától függ, ezáltal pedig az  $f_{in}$  beáramlástól. Az oxigén kivonása a vérből a beáramlás függvénye  $E(f_{in}, \rho) = 1 - (1 - \rho)^{1/f_{in}}$ , ahol  $\rho$  a nyugalmi oxigén kivonási hányad. Mivel a megnövekedett beáramlás a térfogat növekedésével jár, megnő az  $f_{out}(v)$  kiáramlás, és egyben a dezoxi-hemoglobin távozása a ballonból. Itt a  $q$  második tagjában figyelhető meg egy fontos nem-lineáris hatás, miszerint a kiáramló vérrel távozó dezoxi-hemoglobin mennyisége jelentősen csökken, amikor annak koncentrációja ( $q/v$ ) a vérben alacsony (például egy megelőző stimulusra adott válasz tetőzése során).

A BOLD idősort egy statikus (a dinamikus állapotváltozók időbeli változását leképező) megfigyelési modell határozza meg a megfigyelés pillanatáig bekövetkező vér térfogat és dezoxi-hemoglobin változás alapján:

$$y = g(q, v) = V_0(k_1(1 - q) + k_2(1 - \frac{q}{v}) + k_3(1 - v))$$

$$k_1 = 7\rho,$$

$$k_2 = 2,$$

$$k_3 = 2\rho - 0.2, \tag{6}$$

ahol  $V_0 = 0.02$  a nyugalmi vér térfogat hányad. Az (5) és (6) egyenletek a BOLD-fMRI-re vonatkozó hemodinamikai modellt írják le, amelyeket a megfelelő állapotváltozókra és kimeneti képletekre kicserélve más modalitásból származó, szinaptikus aktivitás közvetett mérésére alkalmas jeleket szimulálhatunk.

A (5) differenciálegyenletek biofizikai paramétereit jelöljük  $\theta^h$ -val:

$$\theta^h = \{\epsilon, \kappa, \gamma, \tau, \alpha, \rho\}. \tag{7}$$

## 2.4. Modellek becslése és összehasonlítása

### 2.4.1. Az effektív konnektivitási paraméterek becslése

A DCM modell becslése az a folyamat, amely során keressük azon posterior paraméter eloszlásokat, amelyekkel a modell a lehető legjobban magyarázza a mért fMRI adatokat, mialatt minimalizálja a modell komplexitását, azaz a lehető legközelebb tartja a paramétereket a prior eloszlásukhoz. A DCM előrecsatolt BOLD-modellje a közvetlenül nem mérhető neurális aktivitás hemodinamikai szűrésével állít elő BOLD-jeleket. Mivel effektív konnektivitás számításánál a (2) egyenlet  $\theta^c$  paramétereiből szeretnénk következtetést levonni, az fMRI-vel mért BOLD-jelekhez legjobban illeszkedő szimulált jelet generáló neurális modell becslése a DCM inverz problémája. Ezért a paraméterbecslés folyamatát modell inverzióknak is nevezzük.

Mivel a modell számos lehetséges parametrizálása magyarázatot adhat az adatokra, a DCM Bayes-i következtetés során a kapcsolatok erőssége mellett azok bizonytalansá-

gát is vizsgálja a folyamat megkezdése előtt és után. Kezdetben a paraméterek prior eloszlása határozza meg, hogy mely régiók között vizsgáljuk az interakciókat, mely régiók dolgozzák fel az inputokat és mely kapcsolatokat moduláljuk külső hatások által. A modell ezen strukturális és parametrikus leírását jelöljük  $m$ -mel. A gyakorlatban a sűrűségfüggvényt az egyes paraméterek várható értékét tároló vektorként és egy variancia kovariancia mátrix-szal reprezentáljuk. Ennek a mátrixnak a főátlója tartalmazza a paraméterek varianciáját, azaz bizonytalanságának mértékét, a főátlón kívüli értékek pedig a paraméterek kovarianciáját jellemzi.

A paraméterbecslést egy variációs Laplace (VL) algoritmus, vagy Laplace-közelítés szerinti variációs Bayes módszer [42] végzi. A variációs Bayes módszer egy általános megközelítés a posterior sűrűség elemzésére, amely közelíti a  $p(\theta|y, m)$  feltételes valószínűségi sűrűséget a  $\theta = \{\theta^c, \theta^h\}$  modell paraméterekre  $m$  modell és  $y$  adat esetén. Továbbá a módszer kiszámolja a modell  $p(y|m)$  evidenciáját, más néven marginális, vagy integrált valószínűségét annak, hogy az  $m$  modell generálja a megfigyelt adatokat, ezzel együtt a priorokat figyelembe véve a modell  $p(m|y)$  posterior valószínűségét. Az  $m$  modell esetén a paraméterbecslés megfelel a posterior eloszlások közelítésének a Bayes-tétel alapján:

$$p(\theta|y, m) = \frac{p(y|\theta, m)p(\theta, m)}{p(y|m)}, \quad (8)$$

ami az egyenlet logaritmusát véve:

$$\log p(\theta|y, m) = \log p(y|\theta, m) + \log p(\theta, m) - \log p(y|m). \quad (9)$$

A variációs Bayes algoritmus a paraméterek posterior átlagát ( $\mu^\theta$ ) és kovarianciáját ( $\Sigma^\theta$ ) iteratíván frissíti a Laplace-közelítésnek megfelelően. A Laplace-közelítés módszere lehetővé teszi, hogy  $\theta$  modell paraméterek esetén egy  $f(\theta)$  függvény maximum helyét egy Gauss-eloszlással közelítsük, amelynek közepe (módusza) a paraméter posterior átlagára esik, a kovarianciája pedig a  $\log f(\theta)$  Hess-mátrixából származtatható [43]. Az iteratív optimalizáció addig tart, amíg a modell paraméterek

$$p(\theta|y, m) = \mathcal{N}(\mu_{MAP}^\theta, \Sigma_{MAP}^\theta) \quad (10)$$

maximum *a posteriori* (MAP) eloszlását el nem érjük [5]. Így a modell paraméterek MAP becslése:

$$\theta_{MAP} = \underset{\theta}{\operatorname{argmax}} [p(y|\theta, m)p(\theta|m)]. \quad (11)$$

A paraméterbecslés iteratív folyamatának részletei a [23, 4] közleményekben olvashatók.

#### 2.4.2. Modell szintű következtetés

A paraméterek azon becslése, amellyel a modell a legjobban illeszhető az adatokra, egyúttal maximalizálja a  $\log p(y|m)$  log modell evidenciát. Ez a logaritmus annak a feltételes valószínűségnek, hogy a mérési adat valóban az  $y$ , amennyiben a modell  $m$ .<sup>4</sup> Észrevehetjük, hogy a modell evidencia a (8) egyenletben a maximalizálandó formula normalizációs faktora, és a  $\theta$  sűrűségek marginális, vagy integrált valószínűségeként kiszámolható:

$$p(y|m) = \int p(y|\theta, m)p(\theta|m) d\theta. \quad (12)$$

Általános esetben a modell evidencia nem pontosan meghatározható, vagy analitikusan levezethető, mert rendkívül sok valószínűségi változó (paraméter) együttes eloszlásának marginalizációjára van szükség. Az evidencia mérésére ezért a negatív variációs *free energy* (Fe) mértéket használjuk, ami a modell evidencia alsó korlátja [42].<sup>5</sup> Az evidencia Laplace-közelítésének levezetése Penny és mtsai. [5] munkájában található. A modell becslése után ez az érték kifejezi az optimális egyensúlyt a modell pontossága és

---

<sup>4</sup>Számítási okokból gyakran alkalmazzuk az evidencia logaritmusát a modell jószág mérésére. Ez a forma ekvivalens az evidenciával, mivel a logaritmus szigorúan monoton függvény, így a log evidencia maximalizálása egyúttal az evidenciát is maximalizálja.

<sup>5</sup>Gépi tanulás esetében ezt Evidence Lower Boundnak, azaz ELBO-nak is nevezik.

komplexitása között:

$$\log p(y|m) \cong Fe = accuracy(y, m) - complexity(m). \quad (13)$$

Az *accuracy* kvantifikálja a modellillesztés pontosságát, azaz hogy a szimulált, vagy becsült idősor milyen mértékben egyezik a mért adatokkal, a komplexitás pedig a Kullback-Leibler divergencia a prior és posterior paraméter eloszlás sűrűségek között [24]. Amennyiben a becsült paraméterek nagy mértékben térnek el a prior eloszlásoktól, akkor a modell komplexitása megnő. A komplexitás mértéke ugyancsak megkülönbözteti az egymástól függetlenül működő kapcsolati paramétereket azoktól, amelyek egymással szinkron működést mutatnak, ez utóbbiaknak ugyanis kisebb önálló hozzájárulásuk van a modellhez.

### 2.4.3. Modellek összehasonlítása, Bayes-i modell kiválasztás

A DCM modellek struktúráját a priorként meghatározott inter-regionális kapcsolatok definiálják, a rendszer endogén kapcsolatai, valamint a külső hatások által modulált kapcsolatok. Egy adott  $m$  modell ezen  $n \times n$ -es kapcsolat- és modulációs mátrixok által definiált topológiai mintázat. A különböző modellek összehasonlíthatóak, ha becsüljük az adatokra adott evidenciájukat. Amikor számos modell között szeretnénk döntést hozni, a legjobb modell az lesz, amelynek legmagasabb a  $Fe$ -je, ugyanis ez biztosítja a legpontosabb illeszkedést az adatokra a legkisebb komplexitás mellett. Ezen döntésnek kiemelkedő gyakorlati jelentősége van, ugyanis az emberi agy anatómiai kapcsolatrendszere a mai napig nem ismert teljesen [44]. A Bayes-i modell kiválasztás (Bayesian model selection – BMS) segítségével megkülönböztethetjük a hálózati struktúrára támasztott hipotéziseinket reprezentáló DCM modelleket. Továbbá a BMS elengedhetetlen abban az esetben is, ha a modell topológiájára vonatkozó következtetéseken túl a régiók közötti interakciók vizsgálata a cél, ugyanis a  $p(\theta|y, m)$  eloszlás sűrűségek az  $m$  modelltől függenek.

A modell összehasonlítás BMS esetében általában Bayes-faktorral történik, ami az  $i$  és  $j$  modell evidenciájának a hányadosa, vagy a log evidencia különbsége a két modell között [45]:

$$B_{ij} = \frac{p(y|m_i)}{p(y|m_j)},$$

$$B_{ij} = \log p(y|m_i) - \log p(y|m_j). \quad (14)$$

Amikor  $B_{ij} > 1$ , akkor az adatok szerint  $m_i$  modellt részesítjük előnyben, és  $B_{ij} < 1$  esetén az  $m_j$ -t. A Bayes-faktor statisztikai szerepe megfelel a klasszikus megközelítésben alkalmazott *p-érték* fogalmával. Ahogyan a tudományban a *p-érték* használatára kialakult egy általánosan elfogadott értelmezés, úgy Raftery [46] javaslatot tett a Bayes-faktor interpretációjára is, amelyet az 1. táblázat foglal össze.

$B_{ij}$	$p(m = i y)$ (%)	Modell $i$ evidenciája
1 - 3	50 - 75	Gyenge
3 - 20	75 - 95	Pozitív
20 - 150	95 - 99	Erős
$\geq 150$	$\geq 99$	Nagyon erős

**1. táblázat. A Bayes-faktor interpretációja**

#### 2.4.4. Modell családok összehasonlítása

Az egyes modellek összehasonlításakor felmerülhet az a probléma, hogy a különböző modellek esetében a paraméterek becslése különböző lokális minimumhelyre eshet, így az egyes modellek evidenciája jelentősen eltérő paraméter sűrűségek marginalizációjából állhat elő. Ez abból ered, hogy nem létezik az adatok illesztésére egyértelműen megfelleltethető paraméter összeállítás, mivel a különböző modellek egymástól függetlenül keresnek egy valószínűsíthető magyarázatot a mérési adatokra. Ez megnehezíti a modellek összehasonlítását, mert közel azonos evidenciájú modellek konnektivitási (és hemodinamikai) paraméter eloszlásai között is jelentős eltérések lehetnek. Ennek a kiküszöbölésére képezhetünk olyan modell csoportokat, más néven modell családokat [6], amelyek a hipotéziseknek megfelelő struktúrájú modelleket tartalmaznak. Így a hipotézisek vizsgálata több modell alapján történik, ezért a győztes modell családot nagyobb statisztikai erő mellett választhatjuk ki. Például Nagy és mtsai. [47] stroke-os betegek szenzorimotoros képességeinek vizsgálatában az egyes modellek összehasonlítása helyett két kérdéskör

mentén osztottak fel 12 modellt három, illetve négy modellcsaládba. A modellek egyik féle particionálása szerint a külső stimulus direkt hatását, a másik felosztás szerint pedig az elsődleges szomatoszenzoros kéreg (S1) kapcsolatrendszerét vizsgálták.

## 2.5. DCM nyugalmi fMRI méréseken

Az eddigiekben bemutatott generatív modell egy, vagy több külső, kísérletileg vezérelt időben változó bemeneti függvény jelenlétét feltételezte. A hálózati dinamika szükséges feltétele, hogy a blokkokban történő, vagy eseményvezérelt feladatvégzéskor az agyi régiókban a stimulus hatására megnő a neurális aktivitás, amely gerjeszti a vele összeköttetésben lévő régiók működését. Külső inger hiányában az öngátló hatások miatt a regionális neurális állapotok visszatérnek nyugalmi állapotba. Ez a determinisztikus rendszer azonban képtelen feladat független, nyugalmi helyzetű vizsgálatok konnektivitási elemzésére.

A nyugalmi, vagy *resting state* fMRI (rsfMRI) képalkotásnak [48, 49] jelentős szerepe van napjainkban a klinikum különböző területein [50]. Számos esetben a neurodegeneratív folyamatokat befolyásoló hatások figyelhetőek meg például 2-es típusú diabétesz szövődményeként, illetve megváltozott aktivitási mintázat tapasztalható az Alzheimer-kór, depresszió, epilepszia és számos kognitív zavar és mentális betegség esetében is. Továbbá preoperatív vizsgálatokban a beavatkozás célpontjának kijelölésekor is segítséget nyújthat műtéti tervezés során.

Az agyi aktivitás, bár közvetlenül nem mérhetően, jelen van feladatvégzés hiányában is. Ezért a nyugalmi helyzetben mért BOLD-jel eredetére a neurális populációk állandó spontán fluktuációjaként tekintünk. Ezen neurális állapot ingadozás vizsgálata feltárja az agy funkcionális rendezettségét, és számos agyi terület között szinkronizált működése is megfigyelhető. Az ilyen funkcionális rendeződéseket nyugalmi hálózatoknak hívjuk [51, 52]. Az irodalomban számos, eltérő funkciójú agyi hálózatot fedeztek fel, például a *Default Mode Network*, a *Control Executive Network*, vagy a *Saliience Network* [53].

A DCM keretrendszerben jelenleg két módszer elérhető az rsfMRI felvételek effektív konnektivitási vizsgálatára: a sztochasztikus DCM a 2.3 fejezetben tárgyalt generatív modellt bővíti a neurális állapot zaj, illetve a BOLD mintavételezési zaj modellezésével,

míg a cross-spectra DCM, vagy spektrális DCM az fMRI idősorok másodrendű statisztikáinak összefüggései alapján becsli a kapcsolaterősségi paramétereket.

### 2.5.1. Sztochasztikus DCM

A sztochasztikus DCM fejlesztésében az elsődleges szempont a korábbi, determinisztikus generatív modell kiegészítése volt az állapotokra vonatkozó zajok bevezetésével [54]. Ezek simaságának és amplitúdójának becslésével az így kapott modell pontosabb illeszkedést tesz lehetővé a mérési adatokhoz. Mivel a rejtett (nem mérhető) neurális zaj külső hatások nélkül is állandó zavarást jelent a regionálisan modellezett neurális állapotokban, így a sztochasztikus DCM nyugalmi hálózatok effektív konnektivitás vizsgálatára is alkalmas.

A rejtett állapot dinamikát leíró sztochasztikus egyenlet:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, u, \theta^c) + \bar{\omega} = \left( A + \sum_{i=1}^m u_i B^{(i)} \right) x + Cv + \omega^{(x)}, \\ v &= u + \omega^{(v)},\end{aligned}\tag{15}$$

ahol  $\omega^{(x)}$  a rejtett állapotok, és  $\omega^{(v)}$  a rejtett gerjesztő hatások fluktuációja. Hasonlóan, a hemodinamikai állapotokhoz hozzáadódik a vérátfolyást meghatározó tényezők  $\omega^{(h)}$  fluktuációja, valamint a BOLD-válaszra vonatkozó  $\omega^{(y)}$  megfigyelési zaj. Ezen zaj görbék amplitúdója, varianciája, valamint simasága ismeretlen, ezért a sztochasztikus DCM hiperparamétereket<sup>6</sup> vezet be a modell becslés során ezek meghatározásához.

A sztochasztikus DCM legnagyobb hátránya, hogy az effektív konnektivitás és a spontán neurális fluktuáció dekonvolúciója bonyolult probléma és rendkívül számításigényes, mivel az algoritmus minimális feltevéseket állít a neurális fluktuációra vonatkozóan. Továbbá csoport differenciák karakterizálása közben felmerülhet az a probléma, hogy a csoportok eltérnek az effektív konnektivitásukban, a belső fluktuációk alakjában és amplitú-

---

<sup>6</sup>A hiperparaméterek olyan paraméterek, amik szükségesek más modell paraméterek becsléséhez, azonban ezek nem használhatóak fel következtetések levonásához.

dójában, vagy akár mindkettőben. Lehet, hogy bizonyos betegségekben mérhető effektív konnektivitás nem tér el a kontroll csoporttól, viszont előfordulhat neuromodulációs eltérés belső neurális aktivitás ingadozásában. Ilyen esetekben célszerű lenne az effektív konnektivitás és a neurális fluktuáció alakjának összehasonlítása is, amire a sztochasztikus DCM nem alkalmas.

### 2.5.2. Cross-spectra DCM

A sztochasztikus DCM potenciális problémáinak kiküszöbölésére feltevésekhez kötjük, azaz parametrizáljuk a belső fluktuációk alakját, ahol a változókat korrelációs idő függvényekkel, vagy frekvencia alapú spektrális sűrűségükkel karakterizálhatjuk. Tehát az fMRI adatokat előállító neurális állapotok időben változó neurális fluktuációinak becslése helyett becsülhetővé válik a keresztkorrelációjuk, vagy keresztspektrumuk [55]. Másképpen kifejezve a regionális fMRI adatsorokat leváltjuk az azokból megfigyelhető funkcionális konnektivitás mérőszámaira. A korábban használt generatív modellek a neurális állapotok olyan kapcsolatrendszerét becsülte, amelynek célja az időben változó fMRI idősorokra illeszkedő BOLD-jelek szimulálása. Ezzel szemben az itt használt modell azt az effektív konnektivitást keresi, amely a legjobban magyarázza a megfigyelt funkcionális konnektivitási keresztspektrumot.<sup>7</sup>

Ennek az előnye, hogy a rejtett állapotok becslésének problémáját felváltja a neurális fluktuációk spektrális denzitásának a becslése. A rejtett változók hiányában a modell sztochasztikus helyett determinisztikus rendszerré válik. Ez jelentősen növeli az algoritmus számítási hatékonyságát, nagyságrendileg gyorsítva a modell becslését a sztochasztikus DCM-hez képest. Továbbá az eredményként kapott paraméterbecslés magában foglalja mind az effektív konnektivitási paramétereket, mind a belső neurális fluktuációt a vizsgált régiókban, amely hasznos lehet leíró statisztikai elemzésekben, vagy csoport összehasonlításban.

Hátránya viszont, hogy az adatok keresztspektruma nem időfüggő mennyiség, így a

---

<sup>7</sup>A neurális fluktuációkat véletlenszerűnek tekinthetjük. A mérés technikában az ilyen sztochasztikus jellegű zajok elemzésére gyakran alkalmazott módszer idősorok keresztspektrum sűrűségének elemzése, amely a jelek közötti összefüggéseket kvantifikálja amplitúdójuk és frekvenciájuk szerint.

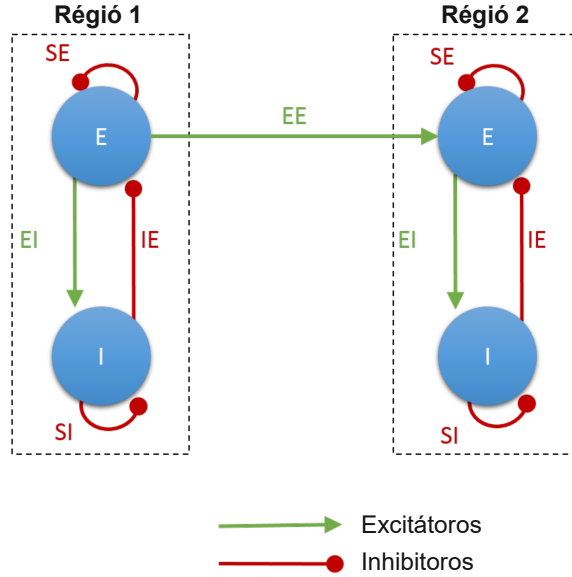
fluktuációk ezen stacionárius karakterisztikája kizárja az effektív konnektivitás időben történő változásait. Ezért az idősor alapú DCM módszerekkel ellentétben a cross-spectra DCM nem képes modellezni a kísérleti manipulációk és egyéb időbeli külső változók hatását. Ezáltal a cross-spectra DCM egy egyszerű és hatékony módja nyugalmi fMRI vizsgálatok effektív konnektivitásának becslésére és csoportkülönbségek elemzésére. A modellezés és a becslés részletei az [55, 56] közleményekben olvashatók.

## 2.6. Bővített neurális modellek

### 2.6.1. Kétállapotú DCM modellek

A standard DCM modell régióként egyetlen állapotváltozóval közelíti a neurális dinamikát, és minden interakció során bekövetkező neurális aktivitást ezen állapotban foglal össze, és vált ki hemodinamikai választ a Balloon-modell segítségével. Marreiros és mtsai. [57] munkája nyomán lehetőség van különválasztani a gerjesztő idegsejt populációkat a gátló populációtól. Ennek előnye egyrészt, hogy megszüntethető az önkapcsolatoknak a rendszer stabilitását fenntartó zsugorító szerepe, mivel a régiókénti gerjesztő-gátló párok interakciói biztosítják ezt. Másrészt ezzel a módszerrel külön modellezhető a régiók külső kapcsolatai és belső működése is. A hosszabb idegpályákon futó inter-regionális (extrinzikus) hatásokat a gerjesztő állapotok határozzák meg (glutamát alapú ingerületátvitel), míg a régió belüli (intrinzikus) gátló hatásokat az adott régió gerjesztő és gátló állapotai közötti interakció jellemzi.

Az (I)nhibitoros, azaz gátló, és (E)xcitátoros, azaz gerjesztő állapotok külső és belső kapcsolatrendszerét az 5. ábra mutatja be. Látható, hogy az E állapot gerjesztő hatást fejt ki a régió belüli I állapotra (EI) és egy másik régió E állapotára (EE), valamint az I gátlólag hat az E állapotra (IE). Továbbá a modell tartalmaz inhibitorikus folyamatokat mind az E (SE) és az I állapotokban (SI). Az így kapott modell neurobiológiailag pontosabb, és komplexebb parametrizálást tesz lehetővé. Ahhoz, hogy a gerjesztő folyamatok pozitívitasát és a gátlások negatívitasát biztosítsuk, a kapcsolati paramétereket logaritmikus skálázó értékeknek tekintjük. Ennek bemutatására legyen  $J_{ij}(t)$  az összesített kapcsolaterősség (az  $A$  kapcsolatmátrix és  $B$  modulációk összegzése) az  $i$  és  $j$  régiók



**5. ábra. A kétállapotú neurális modell illusztrációja.** Az E és az I neuronális populációk ugyanazon régió excitátoros és inhibitoros idegsejtjeit jelzik. Az inhibitoros hatás különválasztása a regionális folyamatok komplexebb modellezését teszi lehetővé. SE: öngátlás (excitátoros állapot), SI: öngátlás (inhibitoros állapot), EI: gerjesztőről gátlóra, IE: gátlóról gerjesztő populációkra kifejtett hatás. Az inter-regionális kapcsolatokat két régió excitátoros populációja közötti EE interakció reprezentálja. (Forrás: Peter Zeidman - CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=38738404>, Letöltve: 2021. szeptember 29.)

között  $t$  időpillanatban:

$$J_{ij}(t) = A_{ij} + \sum_{k=1}^m u_k(t) B_{ij}^{(k)}, \quad (16)$$

A modell paramétereit az alábbiak szerint értelmezhetjük:

$$\begin{aligned}
EE_{ij} &= 1/8 * \exp(J_{ij}), \\
IE_{ij} &= -1/8 * \exp(J_{ij}), \\
EI_{ij} &= 1, \\
SI_{ij} &= 1, \\
SE_{ij} &= 0.5.
\end{aligned} \tag{17}$$

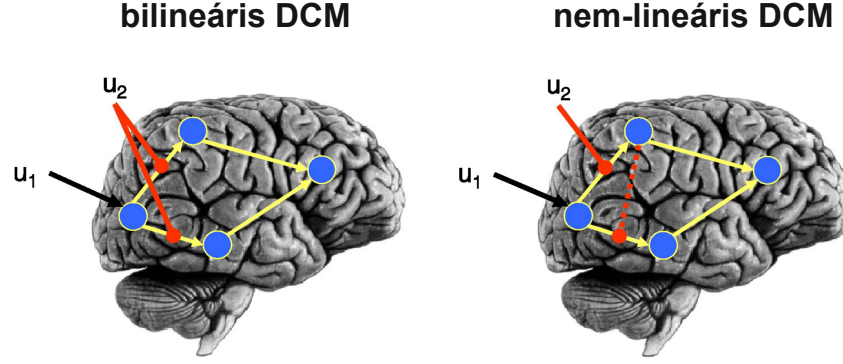
A (17.) képlet alapján az EI, SI és SE rögzítettek, míg az EE és IE kapcsolatok esetében egy pozitív és egy negatív a priori értéket skálázunk. Az itt alkalmazott logaritmikus paraméterek miatt ha  $\exp(J_{ij}) < 1$ , akkor az inter-regionális EE kapcsolatok esetében  $1/8Hz$ -hez képest gyengülő kapcsolatról, míg  $\exp(J_{ij}) > 1$  esetében erősödő kapcsolatról beszélhetünk. Az inhibitoros IE kapcsolatok esetében hasonlóan, gyengülő, vagy erősödő öngátlás figyelhető meg  $-1/8Hz$ -hez képest.

### 2.6.2. Nem-lineáris DCM modellek

A korábban leírt bilineáris modell két fontos korláttal rendelkezik. Az első, hogy a moduláló hatások idegsejti eredete nincs pontosan meghatározva. Másrészt, nem megfelelő az effektív konnektivitásban történő gyors változások modellezésére. Ilyen mechanizmusok lejátszódhatnak rövidtávú szinaptikus plaszticitás<sup>8</sup> (short-term synaptic plasticity - STP) következtében. Ezeket a folyamatokat korábban történő szinaptikus aktivitás vezérli, így nem-lineárisnak tekinthetők [59]. STP esetén megfigyelhető általános és alapvető mechanizmus, hogy egy adott  $N_1$  idegsejt egy másik,  $N_2$  idegsejt preszinaptikus ingerlésére adott válasza függ más neuronoktól, például  $N_3$ -tól. Az  $N_2 \rightarrow N_1$  kapcsolat ilyen fajta modulációja másodrendű nem-lineáris hatásként írható le, ahol  $N_1$  aktivitás változása egy multiplikatív interakció hatására jön létre  $N_2$  és  $N_3$  között.

---

<sup>8</sup>Az STP egy gyűjtőfogalom olyan folyamatokra, amik ezredmásodpercektől percekig terjedő szinaptikus erősség változást okoznak. Ezek közé sorolható az AMPA receptorok NMDA-vezérelt szállítása [58], szinaptikus facilitáció vagy depresszió [59], vagy "korai" hosszú távú plaszticitás [60].



**6. ábra. A bilineáris és a nem-lineáris DCM sémák összevetése.** A bilineáris DCM-ben modellezhető a régiók közötti endogén kapcsolaterősség (sárga nyilak), a külső kondíciók modulációja, mint additív neurális hatás (piros nyilak), valamint a külső stimulációk közvetlen, ingerlő hatása (fekete nyíl). A nem-lineáris modell kiegészül a neurális állapotok által indukált modulációs hatással (piros szaggatott nyíl). Ez az új komponens alkalmas az effektív konnektivitásban történő gyors változások modellezésére. (Forrás: [61])

A regionális állapotváltozók nem-lineáris interakcióinak modellezésére a (2) egyenletben leírt bilineáris modellben használt Taylor-sor másodrendű bővítését Stephan és mtsai. [61] írták le az alábbiak szerint:

$$f(x, u) = \frac{dx}{dt} \approx f(0, 0) + \frac{\partial f}{\partial x}x + \frac{\partial f}{\partial u}u + \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial u}xu + \frac{\partial^2 f}{2\partial x^2}x^2. \quad (18)$$

A nem-lineáris modell paramétereit  $D^{(j)}$ -vel kifejezve ez megegyezik a következő egyenlettel:

$$D^{(j)} = \frac{\partial^2 f}{2\partial x^2} \Big|_{u=0}, \quad (1 \leq j \leq n)$$

$$f(x, u) = \frac{dx}{dt} = \left( A + \sum_{i=1}^m u_i B^{(i)} + \sum_{j=1}^n x_j D^{(j)} \right) x + Cu, \quad (19)$$

ahol a  $D^{(j)}$  mátrixok kódolják, hogy az  $n$  régió melyike modulálhatja mely kapcsolatokat, azaz minden nem nulla eleme kifejezi, hogy az adott kapcsolat függ a  $j$ -edik régió aktivitásától. A bilineáris és a nem-lineáris modellek sematikus összevetése a 6. ábrán

látható.

## 2.7. Csoportszintű elemzés Bayes-i módszerrel

A Bayes-i keretrendszerben többszintű, hierarchikus eljárásokkal csoportszintű elemzések is végezhetőek. Első szintű nem-lineáris modellek (pl. neurofiziológiai idősorok DCM modellezése) használatával magasabb (egyedek közötti) szinteken lineáris modellekkel vizsgálhatunk csoportszintű hatást, illetve csoportkülönbségeket a hierarchikus (vagy empirikus) modell explicit módon történő illesztése nélkül. Ez Bayes-i modell redukcióval (BMR) érhető el, amely lehetővé teszi a modell paraméterek posterior sűrűségek kiszámítását új prior sűrűségek tekintetében [62]. Például egy nem-lineáris állapotokat is magában foglaló DCM modell több személy adatain való becslése után kiértékelhető a posterior paraméter értékek csoportos hatása az egyedi posterior sűrűségeket felhasználva. Ez a módszer tekinthető a standard leíró statisztikai módszerek általánosításának, ahol első szintű pontbecslés eredményeinek (pl. kapcsolaterősség várható értéke) összegzése, vagy átlagolása helyett a teljes posterior eloszlás sűrűségeket (kapcsolaterősség várható értéke és bizonytalansága) összesíthetjük második szinten.

### 2.7.1. Bayes-i modell redukció és empirikus Bayes

A Bayes-i modell redukció olyan modellek Bayes-i inverziójára és összehasonlítására szolgál, amelyek a teljesen összekapcsolt (vagy szülő) modell redukált formái. Ebben az esetben a redukált modell a szülő beágyazott modellje.<sup>9</sup> Egy általános példa a teljes modell egy, vagy több modelljének "kikapcsolása", azaz a paraméter priorok átlagának és varianciájának 0 értékre állítása. Ezen zsugorított paraméter eloszlások centrális momentumai (várható érték, variancia) mind a prior és posterior paraméterekben 0 értékűek, így ezek a kapcsolatok már nem járulnak hozzá a redukált modell evidenciához. Ennek megfelelően a BMR-rel számolt modellek mindössze a priorjaikban különböznek, és a redukált modell posterior paraméterei levezethetőek a teljes modell posteriorjaiból.

---

<sup>9</sup>Egy  $l$  modell beágyazott modellje a  $k$  modellnek, ha  $l$  nullától különböző paraméterei részhalmaza a  $k$  modell nem nulla paramétereinek. Egy paraméter nem nulla értékű, ha átlaga, vagy szórásnégyzete eltér nullától.

A BMR egyik alkalmazása tetszőleges számú redukált modell hatékony invertálására és azok összehasonlítására terjed ki a teljes modell (általában számításigényes) becslése után. Ebben az esetben a felhasználó által specifikált (redukált) priorok segítségével egy modelltér, vagy hipotetikus felállított modell struktúrák hatékony kiértékelését és Bayes-i modell kiválasztását végezhetjük el a legvalószínűbb hipotézis kiválasztásához.

A második fő alkalmazása az empirikus Bayes-i modell redukció, amely során a redukált modell priorjait hierarchikus, tehát az egyedi szintű elemzésből származó empirikus paraméter sűrűségeknek feleltetjük meg. Az empirikus BMR bármely olyan modell esetében alkalmazható, amelyek prior sűrűségekkel definiálhatóak, beleértve a BMR-rel korábban már redukált modelleket is. Ezt kihasználva lehetőség nyílik az egyedileg becsült paraméterek csoportszintű elemzésére parametrikus empirikus Bayes (PEB) modellezés segítségével.

### **2.7.2. Parametrikus empirikus Bayes (PEB) modellezés**

Az összes alany kapcsolaterősségeinek becslése után a következő szinten csoportok közös tulajdonságairól és csoportkülönbségekről vonhatunk le következtetéseket, például az effektív konnektivitásban megjelenő eltérésekről beteg és kontroll csoport között, vagy gyógyszer hatásról, vagy egyéb olyan tényezőről, amelyek összefüggésben állhatnak agyi régiók közötti szinaptikus kapcsolatok erősségével. Ilyen hipotézisek teszteléséhez Friston és mtsai. [62] kidolgozták a parametrikus empirikus Bayes (PEB) hierarchikusan alkalmazható lineáris modellezési keretrendszerét. A lineáris modell megközelítése hasonló a neurális képalkotásban gyakran használt statisztikai parametrikus letérképezés (statistical parametric mapping - SPM) összegző statisztikai módszerhez, ahol első szinten kvantifikáljuk az egyeden belüli hatásokat, majd második szinten teszteljük, hogy ezen hatások megfigyelhetőek-e csoportszinten. Például fMRI alapú aktivációs elemzésben egy személy esetében képelemenkénti egyváltozós tesztekkel tömegesen elvégezve feltérképezhetjük a feladatvégzés során aktiválódó képelemeket és agyi területeknek megfelelő klasztereket [63, 64]. Ebből a masszívan univariáns analízisből származó aktivációs térképeket csoportszinten összesíthetjük, vagy csoportok között eltérő aktivációs mintázatokat fedezhetünk fel.

A PEB keretrendszer hasonló munkafolyamatot szolgáltat DCM (vagy más Bayes-i modellek) számára [65]. Ebben az esetben egyedi szinten az előző példából származó aktívációs térkép képelemei helyett a DCM által becsült effektív konnektivitási paraméterek posterior sűrűségeit tekintjük az első szintű elemzés eredményének. Ezeket a paramétereket összegyűjtve második szinten modellezhetjük egy általános lineáris modellben (general linear modeling - GLM), ahol a paraméterek kovarianciájával értelmezzük a magyarázó változók által nem lefedett személyek közötti varianciát. Így az kapcsolaterőségek egyedi különbségeit felbonthatjuk hipotetikus csoportszintű hatások összességére, valamint bármilyen nem magyarázható véletlen hatásra (random effects - RFX). Ezért a PEB klasszikus statisztikában használt speciális esete a variancia-kovariancia-elemzés (ANCOVA), de a Bayes-i megközelítés eltér több nézőpontból is. Egyrészt pusztán a kapcsolaterőségek várható értékeire, mint pontszerű értékekre vonatkozó hipotézisvizsgálat figyelmen kívül hagyja a kapcsolatokra vonatkozó bizonytalanságot. A PEB modell előnye, hogy a pontosabban becsült paraméterek nagyobb hatással vannak a csoportszintű eredményekre, és a zajosabb adatokra támaszkodó egyedek bizonytalan becslései gyengébb súllyal szerepelnek a modellben. Másrészt a hierarchia minden szintje megfelelő priorként szolgál a közvetlenül alatta fekvő szint modelljeinek. Ennek fontos hozadéka, hogy a csoportszinten becsült paraméterek felhasználhatóak az egyedi DCM modellek empirikusan kapott priorjaiként. Az adott populációban tipikus kapcsolaterősség és kísérleti hatások ismeretében jobb becslést érhetünk el egyedi szinten. Az így frissített DCM modellek újbóli értelmezése hasznos lehet potenciális biomarkerek azonosítására.

A PEB modellezés folyamata az összes  $N$  egyedi szintű DCM modell  $\theta^{(1)}$  első szintű paramétereinek összegyűjtésével kezdődik, amelyek leírhatóak a prior eloszlások  $\mu^{(1)} = (\mu_1^{(1)}, \dots, \mu_N^{(1)})$  várható értékével és  $\Sigma^{(1)} = (\Sigma_1^{(1)}, \dots, \Sigma_N^{(1)})$  kovariancia mátrixával [65]. A PEB keretrendszer hierarchikus statisztikai modellje a kapcsolati paraméterekre:

$$\begin{aligned}
 \theta^{(2)} &= \eta + \epsilon^{(3)} \\
 \theta^{(1)} &= X\theta^{(2)} + \epsilon^{(2)} \\
 Y_i &= \Gamma_i\left(\theta_i^{(1)}\right) + X_0\beta_i + \epsilon_i^{(1)}.
 \end{aligned} \tag{20}$$

A (20) egyenlet utolsó sorával kezdve az  $Y_i$  az  $i$ -edik személy megfigyelt regionális BOLD-jelei, amelyet egy  $\Gamma_i$  DCM modell generatív modellje állít elő a  $\theta_i^{(1)}$  paraméterhalmaz alapján. Bármely ismert lényegtelen hatást, mint a jel átlagos amplitúdóját, egy GLM-mel modellezzük az  $X_0$  dizájn mátrix-szal és  $\beta_i$  paraméterekkel. A megfigyelési zajt  $\epsilon_i^{(1)}$  maradvánnyal modellezzük.

A (20) egyenlet második sora írja le a második szintű PEB modellt, és azt mondja ki, hogy az alanyok (személyenként rendezett)  $\theta^{(1)}$  paramétereinek vektora leírható egy GLM modellel, amelynek dizájn mátrix-a  $X$  és a csoportszintű paramétereket  $\theta^{(2)}$  jelöli. Az  $X$  kódolja a csoportszintű elemzés összes fontos hipotézisét, mint a populációs átlagot, csoportkülönbséget, esetleg gyógyszer, vagy egyéb, kísérletileg szabályozott hatást, és egyéb regresszorokat. A dizájn mátrix minden oszlopához hozzárendelhető egy  $\theta^{(2)}$  paraméter vektor, amely az első szintű kapcsolati paraméterekből becsülhető. Minden, kísérletileg nem szabályozott variancia az  $\epsilon^{(2)}$  additív zajban jelenik meg, ezeket tekintjük a csoporton belüli véletlen RFX hatásoknak. Észrevehetjük, hogy bár az első szintű  $\Gamma_i$  DCM modellek enyhén nem-lineáris tulajdonságokkal rendelkeznek, addig a második szintű PEB modell csak lineáris összefüggéseket tartalmaz.

A PEB modellhez további hierarchikus szintek adhatóak, de a (20) egyenlet első sora lezárja a sort a második szinten a  $\theta^{(2)}$  paramétereknek fix  $\eta$  priorokat adva  $\epsilon^{(3)}$  zaj mellett.

Az egyes szinteken megjelenő zajt Gauss-eloszlásúnak tekintjük (a paraméterbecslésben alkalmazott Laplace-közelítési séma miatt), amely nulla középértékű és varianciáját a  $\sum_i^{(1)}$ ,  $\sum^{(2)}$  és  $\sum^{(3)}$  kovariancia mátrixok határozzák meg  $\epsilon_i^{(1)}$ ,  $\epsilon^{(2)}$  és  $\epsilon^{(3)}$  esetében. Így a PEB valószínűségi modellje a következőképpen írható le:

$$\begin{aligned}
P\left(Y, \theta^{(1)}, \theta^{(2)}\right) &= \sum_i \underbrace{\ln p\left(Y_i | \theta^{(1)}\right)}_{1. \text{ szint}} + \underbrace{\ln p\left(\theta^{(1)} | \theta^{(2)}\right)}_{2. \text{ szint}} + \underbrace{\ln p\left(\theta^{(2)}\right)}_{\text{Csoport priorok}}, \\
p\left(Y_i | \theta^{(1)}\right) &= \mathcal{N}\left(\Gamma_i(\theta_i^{(1)}), \sum_i^{(1)}\right), \\
p\left(\theta^{(1)} | \theta^{(2)}\right) &= \mathcal{N}\left(X\theta^{(2)}, \sum^{(2)}\right), \\
p\left(\theta^{(2)}\right) &= \mathcal{N}\left(\eta, \sum^{(3)}\right). \tag{21}
\end{aligned}$$

A (21) egyenlet leírja mindhárom mennyiség együttes eloszlását, azaz az összes sze-

mély  $Y$  adatára, és  $\theta^{(1)}$  DCM paramétereire, és a csoport szintű  $\theta^{(2)}$  paraméterekre vonatkozó eloszlást. A második egyenlőség azt állítja, hogy az  $i$ -edik személy idősorait a DCM modelljeik állítják elő a rájuk vonatkozó megfigyelési zajjal. A harmadik egyenlőség írja le az átmenetet egyedi szintű paraméterekből csoport szintűekre, míg az utolsó sor definiálja a csoport szintű modell prior eloszlásait.

A PEB modell becslése egyúttal megadja az illesztés jóságát tükröző free energy értékét is a log modell evidencia közelítésére:

$$Fe^{(2)} \cong \ln p(Y|m), \quad (22)$$

amely annak a valószínűségnek a logaritmus, hogy az összes személyre vonatkozó  $Y$  neurális képkötésből származó adatot megfigyeljük, ha adott a teljes  $m$  hierarchikus modell. Ez a formula eltér az első szintű DCM  $Fe$  becslésétől, mivel csoport szinten a  $Fe^{(2)}$  az összes egyedi DCM pontosságának összege, mínusz a DCM illesztés és a második szintű GLM együttes komplexitása (lásd Friston és mtsai. [62] közleményében a (10) egyenletet). Különböző PEB modellekből - eltérő ki- és bekapcsolt kapcsolati paraméterekkel - származtatott, vagy BMR segítségével becsült modell evidenciák összehasonlításával kiválaszthatjuk azt a csoport szintű PEB modellt, amely optimális magyarázatot ad a teljes adathalmazra nézve.

## 2.8. A bemutatott eredményekhez kapcsolódó modellezési technikák

A korábbiakban tárgyalt DCM keretrendszer neurális modellezési és paraméterbecslési eljárásai számos lehetőséget biztosítanak nyugalmi és feladatvégzéses fMRI vizsgálatok effektív konnektivitási elemzésére. A bemutatott kutatómunka ezen módszereknek csak egy részét alkalmazza. A gráfelméleti modellkereső algoritmusok karakterizálásához a DCM modellek kiértékelését a determinisztikus paraméterbecslő (2.4) módszerrel végezzük, a neurális modell pedig bilineáris interakciókat (2.3.1) tartalmaz. A modellek összehasonlítása egyedi és modell családok (2.4.4) szintjén is BMS (2.4.3) módszerével történik. Továbbá a csoport szintű elemzéshez PEB modellt (2.7.2) alkalmazunk, amely-

hez az alternatív modellek összehasonlítása a BMR (2.7.1) eljárással szűkített modellek evidenciája alapján történik. Az állatkísérletekben a vizsgált modellek inverzióját az összetettebb sztochasztikus (2.5.1) módszerrel végezzük. Az fMRI-vel mérhető BOLD-jelek hemodinamikai modellezésére minden esetben a 2.3.2 fejezetben tárgyalt Balloon-modellt használjuk.

### 3. Célkitűzés

Az fMRI alapú effektív konnektivitás számításának előfeltétele a mintavételezett képanyag megfelelő előkészítése mind térbeli jel-zaj viszony, mind időbeli attribútumok alapján. Mivel nem létezik egy standard feldolgozási lánc, ezért célszerű az irodalomban fellelhető legkorszerűbb technikák alkalmazása. Az fMRI felvételek előfeldolgozására kidolgozott módszereket a Függelék 13.1 fejezete részletezi, amelyben jellemezzük a Human Connectome Project és a UK Biobank munkája nyomán kifejlesztett előfeldolgozási pipeline-t strukturális és funkcionális MR felvételekre, amely összemérhető a jelenlegi ajánlásokkal és alkalmazható a helyi és intézetünkkel kooperációban végzett tanulmányok képanyagán. A DCM modell specifikációjához szükséges régiórendszer kiválasztásához adaptált módszereinket a Függelék 13.2 fejezetében tárgyaljuk.

A DCM effektív konnektivitási módszer hátránya, hogy magas számításigénye jelentősen megnehezíti nagy számosságú modellek vizsgálatát, így a modell optimalizálási technikák értékelésére nem tudunk egyértelmű összehasonlítást végezni. Továbbá, mivel a DCM alkalmazása humán képanyagon validált, a módszer preklinikai használatára kevés korábbi kísérlet történt. A kutatási téma kidolgozása során célunk volt az alábbi módszertani fejlesztések végrehajtása és a DCM klinikai és preklinikai alkalmazása:

1. A Dynamic causal modelling futási időre optimalizált verziójának implementációja, amely lehetővé teszi nagy számosságú modellek vizsgálatát. A fejlesztés során elsődleges szempontként vesszük figyelembe a nagy számítási igényű eljárások teljesítményorientált optimalizálását, valamint a program alkalmazhatóságát nagy számítási teljesítményű számítógép klasztereken.
2. Agyi hálózati topológián alapuló modellkeresés lehetőségeinek vizsgálata DCM keretrendszerben.
  2. a) Gráfelméletből és hálózattudományból ismert modellkereső algoritmusok adaptálása DCM-hez, valamint alkalmazása egyedi és csoportszintű analízis kapcsán.

2. b) Egy olyan keretrendszer kidolgozása, amelyben lehetőség van a modellkereső algoritmusok Bayes-i modellbecslésen és a modellek topológiai összehasonlításán alapuló karakterizálására. Megfelelő metrikák alkalmazásával a különböző kereső és modell optimalizáló algoritmusok teljesítménye kvantitatív módszerekkel mérhetőek és összehasonlíthatóak.
  
3. A DCM adaptálása és alkalmazása preklinikai környezetben, effektív konnektivitás becslése patkány fMRI képsorozatok alapján. Szakirodalmi ismereteink alapján nem jellemző kisállat-felvételek vizsgálata DCM-ben.

## 4. Anyagok és Módszerek

### 4.1. A DCM számítás optimalizálása

#### 4.1.1. A DCM számítási igénye, futási idő profilozás

A kapcsolati és fiziológiai paraméterek becslését végző variációs Laplace (VL) algoritmus iteratív lépésekben generál regionális BOLD-jeleket az aktuális modell paraméterek alapján, majd azoknak az fMRI-vel mért BOLD-jelekkel való összehasonlításából származó hiba minimalizálása érdekében frissíti a modell paramétereit. A neurális és hemodinamikai állapotegyenletek előrecsatolt modelljének inverziója meglehetősen számításigényes folyamat a differenciálegyenlet-rendszer ismételt integrálása miatt. A DCM szoftver komponenseinek tényleges számítási igényének mérésére egy három régiót és három bemenetet tartalmazó modell inverziójának időtartamát mértük 360 fMRI mintavételből származó idősor alapján.

Az irodalomban léteznek algoritmusok a DCM felgyorsítására, amelyek a számítási rendszerek grafikus feldolgozó egységének (GPU) teljesítményét kihasználva értek el futási idő csökkenést fMRI [66], illetve eseményhez kötött potenciál (EKP/ERP) [67] esetében is. Azonban a munkánk során törekedtünk arra, hogy az eredeti implementációban használt algoritmust megtartva korszerű számítási szoftverkönyvtárak felhasználásával érjünk el sebességnövekedést, és felkészítsük a DCM-et nagyteljesítményű számításokat (high performance computing - HPC) végző számítógép klasztereken való futtatásra. A DCM munkánk során kifejlesztett újrainplementált változatára ReDCM néven hivatkozunk.

#### 4.1.2. ReDCM és DCM12

A DCM eredeti implementációját a UCL egyetem Wellcome Centre for Human Neuroimaging munkatársai készítették és részét képezi a Statistical Parametric Mapping (SPM, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) Matlab toolbox-nak. Erre az implementációra az aktuális SPM verzió alapján DCM12-ként hivatkozunk.

A ReDCM célja, hogy hatékony számítási keretrendszert nyújtson determinisztikus

DCM modellek inverziójára, modellek összehasonlítására és modellkereső algoritmusok kifejlesztésére és karakterizálására. Ehhez ideális környezetet nyújt az R programozási nyelv, amellyel szabadon, tetszőleges méretű számítógép klaszteren egymással szimultán módon végezhető nagy számú DCM modell becslése. A futási idő profilozás eredményei alapján kiemeltük az állapotegyenletek integrálását végző kódrészletet és C programozási nyelvre ültettük át, ahol a GNU Scientific Library (GSL) [68] szoftverkönyvtár segítségével hatékonyan hajthatóak végre a mátrix műveletek. Az implementáció előtt teszteket hajtottunk végre más szoftverkönyvtárak bevonásával a szükségleteinknek megfelelő rendszer kialakításához. Elsősorban a Boost C++ könyvtár [69] és a GSL teljesítményét hasonlítottuk össze nagyméretű mátrixokon ( $> 100 \times 100$ ) végzett műveletekben (mátrix szorzás, invertálás, mátrix-exponens számítás). Tapasztalataink szerint míg a mátrix szorzás összemérhető és inverzió képzés kisebb mátrixok esetén akár 14%-kal gyorsabb a Boost C++ esetén, a mátrix-exponens számítása jelentősen elmarad (min. 66%-kal) a GSL teljesítményétől. Mivel a DCM számításigénye mátrix-exponens művelettől függ (11. ábra), a GSL implementáció mellett döntöttünk. A teszteredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze. Későbbi párhuzamosítás érdekében (GPU, többmagos architektúrák) teszteltük a ViennaCL C++ könyvtár [70] teljesítményét is, de mivel a DCM-ben használt VL algoritmus nem párhuzamosítható, alternatív paraméterbecslő eljárások szükségesek a párhuzamos rendszerek kihasználásához [66].

	mx szorzás		mx inverz		mx exponens	
	GSL	Boost	GSL	Boost	GSL	Boost
<b>130×130</b>	3.00	3.30	4.84	4.24	45.30	75.20
<b>200×200</b>	10.83	12.96	17.18	16.26	160.90	290.46
<b>300×300</b>	35.20	47.70	57.28	59.16	546.44	1059.94
<b>500×500</b>	185.46	350.06	304.92	1320.86	2886.86	8482.23

**2. táblázat. Tudományos számítási szoftverkönyvtárak teljesítményének összehasonlítása különböző mátrix műveletekben.** A táblázat különböző méretű mátrixok mellett foglalja össze a GSL és a Boost szoftverkönyvtárak számítási teljesítményét három mátrix művelet esetében. Az eredmények 100 futtatás átlagos méréséből származnak és milliszekundumban értendők.

Szimulált idősor adatokon vizsgáltuk a ReDCM és a DCM12 teljesítményét bármilyen

párhuzamosítási technika alkalmazása nélkül és kvantifikáltuk a ReDCM-mel nyert számítási hatékonyságot. Ehhez az elemzéshez különböző hosszúságú szintetikus BOLD-jeleket (200, 400, 600, 800, 1000 és 1200 mintavételi időpillanat) egy 3, 5 és 7 régió véletlenszerűen beállított kapcsolatrendszeréből generáltuk. Megmutatjuk az iteratív VL ciklusok átlagos futási idejét az egyes esetekben, mindkét szoftver implementációt alkalmazva. A ReDCM validációját a szimulált adatokon végzett paraméterbecslés összehasonlításával végeztük a két módszer között. A BOLD idősorok szimulációjához -0.5 és 0.5 intervallumban véletlenszerű kapcsolatmátrixokat generáltunk 3x3, 5x5 és 7x7 méretben, biztosítva azt, hogy az inhibitoros hatásokat jelző önkapcsolatok negatívak legyenek. Minden modellhez két bináris vektort generáltunk a megfelelő hosszúságú stimulusfüggvények meghatározásához. Mindkét stimulus az összes régióra fejtett ki direkt hatást. A regionális szintetikus adatokat az SPM-ben implementált `spm_dcm_generate` függvénnyel állítottuk elő.

## 4.2. Modellkeresés a DCM modellterben

### 4.2.1. Modelltér generálás a nyelvi hálózatban

Korábban tárgyaltuk, hogy a matematikailag lehetséges DCM modellek, azaz a modelltér  $N_{ms}$  számossága hiperexponenciális összefüggésben van a hálózat csomópontjaival és a különböző külső hatásokkal. Mivel a paraméter priorokat bináris változóként is reprezentálhatjuk (kapcsolódik, vagy nem kapcsolódik), a lehetséges gráf struktúrák száma egyszerűen kifejezhető:

$$\log_2 N_{ms} = (n^2 - n) + i * n^2 + i * n, \quad (23)$$

ahol  $n$  a régiók és  $i$  a bemeneti változók száma. Az első additív kifejezés írja le a lehetséges endogén kapcsolatok ( $A$  mátrix) kombinációjának a számát, a második a bemenetek modulációs hatását ( $B$  mátrix) számlálja és a harmadik kifejezés az egyes régiókra ható direkt hatásokat ( $C$  mátrix) írja le. Az  $A$  mátrix-szal kapcsolatos kifejezésből kivontuk a régiók számát, mert az önkapcsolatok mindig öngátló hatásokat fejeznek ki, amelyeket minden modellben rögzíteni kell.

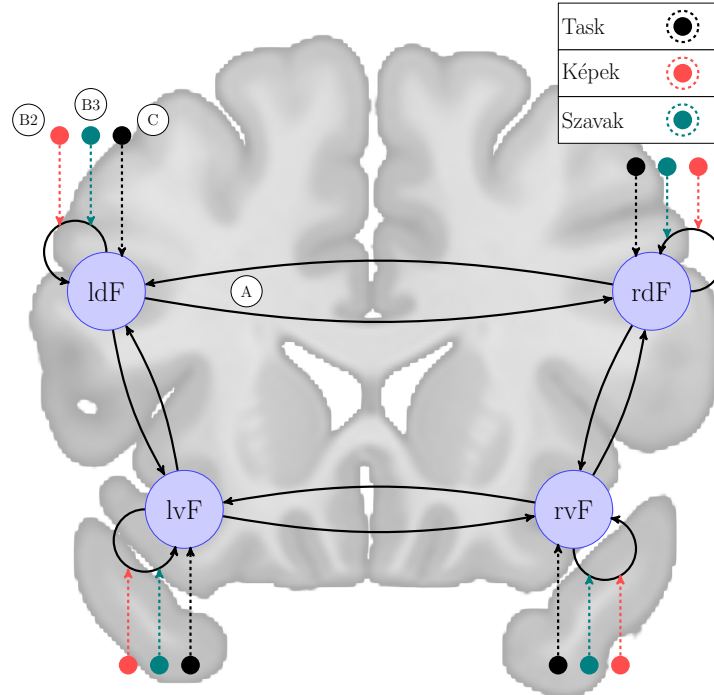
A modellkereső algoritmusok karakterizálásához egy 60 fős fMRI adathalmazt dolgoztunk fel, amelyet szemantikai feldolgozás lateralitásának vizsgálatához használtak Seghier és mtsai. [71] munkájában. Az adatok ingyenesen elérhetőek Zeidman és mtsai. [24] közleményének szupplementumaként. Az adatbázis első 10 alanyát használtuk egyedi szintű számításokhoz, csoportszintű elemzéshez pedig a mellékelt PEB modellt a 60 fő alapján. A kísérleti dizájn három kondíció alatt vizsgálta az alanyokat: "Képek" és "Szavak", amik tartalmazzák a szemantikai döntésekre vonatkozó feladatok rendjét, illetve a "Task" lefedi az összes feladatot. A hálózati architektúra négy régiót tartalmaz a frontális lebenyből: bal ventrális (lvF), bal dorzális (ldF), jobb ventrális (rvF) és jobb dorzális (rdF) régiók.

Számítási okokból megkötéseket vezettünk be a teljes modelltérén: a régiók külső direkt stimulációit fixáltuk úgy, hogy a "Task" kondíció közvetlen ingerlést fejt ki a négy régióra, míg a "Picture" és a "Word" kondíciók tetszőleges módon modulálhatják a modell kapcsolatrendszerét. A kísérleti tervezés ebben az esetben a teljes modellter korlátozását eredményezi, amely értelemszerűen szűkíti a lehetséges modellek számát, és összhangban van a korábbi kutatásokkal. A 7. ábrán megjelenített modell bemutatja az elemzésünkben teljes modellnek tekintett gráf struktúrát. Ezeket a korlátozásokat felállítva a teljes modell 65 536 lehetséges beágyazott modellje<sup>10</sup> közül kereshetjük az adatokra legjobban illeszkedőt mind a 10 kiválasztott alanyra.

A csoportszintű PEB analízis a különböző laterális válaszok eltéréseit vizsgálja a bal és jobb régiók között az ismerős szavak szemantikai tartalmának feldolgozása közben, amit "Lateralitás index-szel" (LI) mérnek. A PEB modellben egy általános lineáris modellhez hasonlóan több változó csoportszintű hatását vizsgálják, elsősorban a 60 személy kapcsolatrendszerének közös mintázatát, avagy a főhatást, illetve a LI-t az alanyok közötti variabilitás modellezésére. Ezen felül a kezesség, nem és kor is szerepel a modellben, hogy az elemzés szempontjából érdektelen változók varianciáját regresszáljuk. A kísérlet bővebb leírása a [71] közleményben olvasható.

---

<sup>10</sup>A belső kapcsolatrendszer (A) 8 inter-regionális, valamint a Képek és a Szavak külső modulációs hatásai (B2 és B3) 4-4 további hatással bővítik a neurális modell kombinálható paramétereit. Így az összes lehetséges modell száma  $2^{16} = 65\,536$ .



**7. ábra. A szemantikai feldolgozási feladat hálózati sémája.** A kísérletet Seghier és mtsai. [71] írták le, amelyben kétféle stimulusra adott választ ("Képek", "Szavak") vizsgálták a frontális lebeny bal ventrális (lvF), bal dorzális (ldF), jobb ventrális (rvF) és jobb dorzális (rdF) régiójában. A modellben a "Task" összesíti a két különböző kondíció megjelenéseit, és direkt hatásként jelenik meg a négy régióban, a "Képek" és "Szavak" kondíciók pedig a régiók öngátló hatásait modulálják. Az ábrán bemutatott *A* endogén kapcsolatrendszer, a lehetséges *B1*, *B2* és *B3* modulációs hatások és a *C* direkt hatások kombinációjából egy 65 536 modellből álló modellteret hoztunk létre. Az ábrán a hálózati csomópontok elhelyezkedését a Montreal-i Neurológiai Intézet agyi templátjának [72] egy koronális metszetén mutatjuk be.

A ReDCM előnyeit kihasználva a Microsoft Azure online felhő platformján [73] négy 48 CPU processzor magot tartalmazó virtuális számítógépen invertáltuk a 10 személy teljes, 65 536 modellt tartalmazó modellterét, és a paraméterbecslés eredményeit egy egyszerűen értelmezhető adattáblában tároltuk. Az adatbázis mezőinek leírását a 3. táblázat tartalmazza. Az összes modell invertálása mellett BMR-rel is becsültük a teljes modell beágyazott modelljeit.

Annak érdekében, hogy a modellkeresés eredményét mind statisztikai és strukturális

Név	Rövidítés	Leírás
Modell azonosító	ID	A modell egyedi numerikus azonosítója.
Free energy	Fe	A modell evidencia free energy közelítése.
Free energy differencia	dFe	Free energy különbség a legjobban illeszkedő modellhez képest.
Hamming-távolság	Hd	Hamming-távolság a legjobban illeszkedő modelltől.
Vektorizált modell priorok	priors	A modell struktúra bitvektor reprezentációja az A, B és C prior mátrixok vektorizált alakjaiból felépítve.
Belső kapcsolatrendszer	A	A belső kapcsolatrendszer posterior becslése.
Moduláló hatások	B1, B2, B3	Az egyes kísérleti bemenetek moduláló hatásának posterior becslései.
Vezérlő bemenet	C	A külső stimulációk direkt hatásának posterior becslése.
Kapcsolat valószínűség	pA	A belső kapcsolatrendszer posterior valószínűségei.
Moduláció valószínűség	pB1, pB2, pB3	A moduláló hatások posterior valószínűségei.
Bemenet valószínűség	pC	A direkt hatások posterior valószínűségei.

### 3. táblázat. Modelltér adatbázis leírása

(topológiai) tulajdonságaival is jellemezhetjük, kiegészítettük az adatbázist az egyes modellek Fe log evidenciájával, illetve a legmagasabb evidenciához viszonyított Hamming-távolságuk (Hd) értékével. Két modell Hamming-távolságát definiálhatjuk a kapcsolatrendszerüket leíró gráfok eltérő éleinek számával. Ha a modellek A, B és C neurális kapcsolatmátrixait irányított ciklikus gráf struktúraként értelmezzük, akkor bármely két modell Hd értékével jellemezhetjük a modellek topológiai eltéréseit. Így minden modell viszonyítható egy referencia (pl. a legjobb, vagy a teljes) modellhez, amelyhez képest sorba rendezhetjük a modelleket Free energy különbség (dFe), vagy Hamming-távolság szerint.

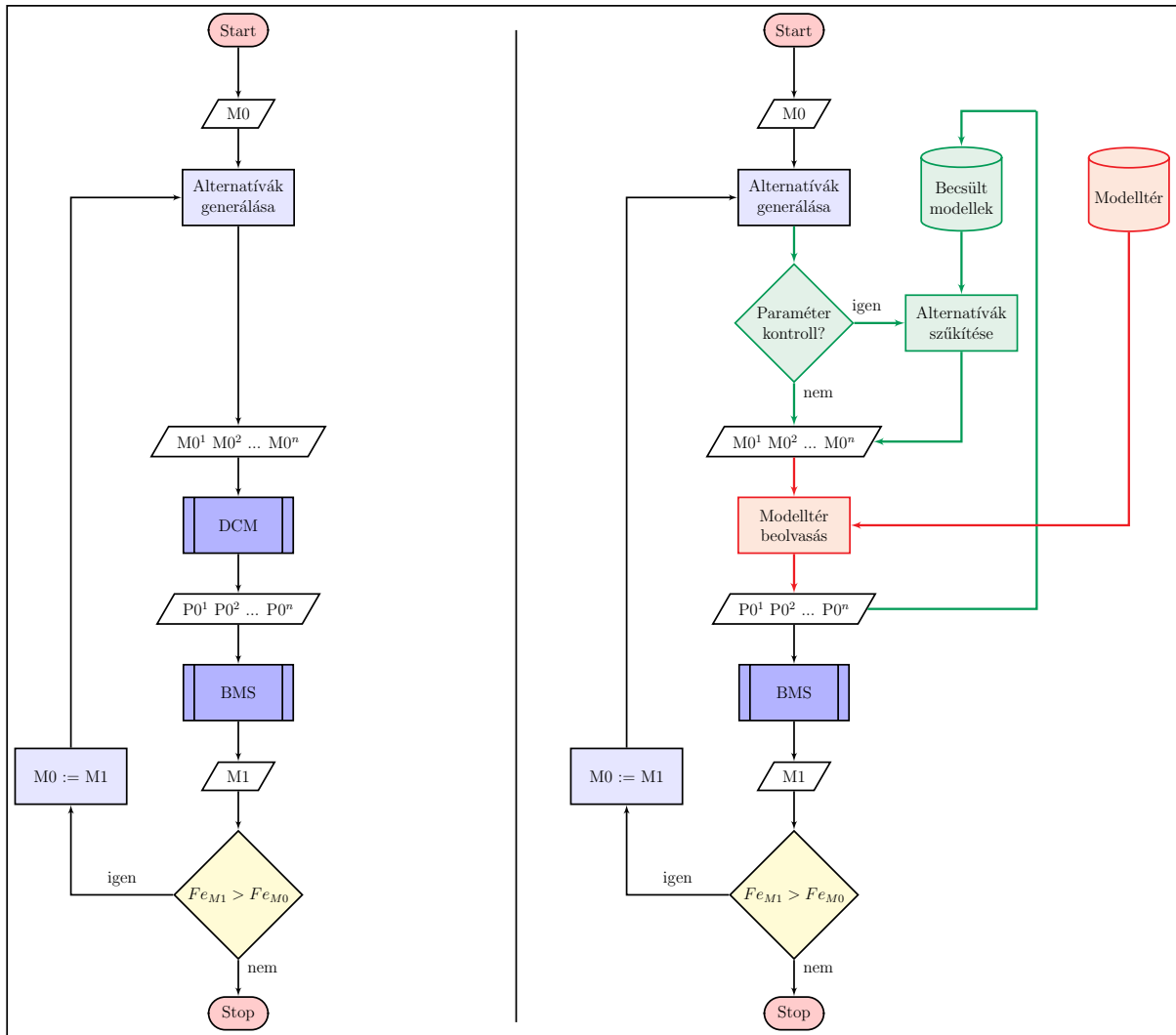
#### 4.2.2. Iteratív modellkereső eljárások

Bayes-i hálózatok keresésére számos eljárás létezik [10, 11]. Ezek között találhatóak egyszerű mohó algoritmusok [12], vagy a komplexebb, több-szintű módszerek a mohó

keresés és szimulált hűtés kombinálásával [13]. A DCM esetében minden modellkereső algoritmus megkísérli megtalálni azt a modellt, amelynek a legmagasabb az evidenciája az adott fMRI idősorokra. A szakirodalomban csak kevés módszer található a legjobban illeszthető DCM struktúra keresésére. Pyka és mtsai. [14] egy genetikus algoritmus (GA) hatékonyságát demonstrálták egy teljesen randomizált *brute-force* módszerhez képest.

Egy általános iteratív modellkereső algoritmus folyamatábrája a 8. ábra bal paneljén látható. Az alkalmazott kereső algoritmustól függően az invertálandó modell alternatívák száma továbbra is magas lehet. Az algoritmusfejlesztés és tesztelés megkönnyítése érdekében a modell alternatívák becslését helyettesítettük a teljes modellter adatbázisából az alternatívákra vonatkozó rekordok beolvasásával. Ez az algoritmusfejlesztés gyorsítását célzó módszer a 8. ábra jobb oldalán található folyamatábra pirossal jelöl szakaszában látható.

További módja a modellkeresés hatékonyságának növelésére, ha az alternatívák közül töröljük azokat a modelleket, amelyek pusztán olyan paraméterekben különböznek a korábban már számításba vett modellektől, amik feltehetően nem változtatják a modell evidenciát. Ezért kifejlesztettük az általunk adaptált topológiai modellkereső algoritmusok optimalizált változatát, amely figyelmen kívül hagy egy modellt, ha olyan kapcsolatot adunk hozzá, vagy vonunk el belőle, amelynek az átlagos posterior paraméter valószínűsége nem ér el, vagy meghalad egy meghatározott küszöb értéket az addig számításba vett DCM modellek alapján. Ezzel a változtatással biztosítani tudjuk, hogy magas átlagos valószínűségű kapcsolati paraméterek nem törölhetőek a modellből, illetve hogy a valószínűtlen kapcsolatokkal bővülő modelleket figyelmen kívül hagyjuk. Ezt a keresési tér redukciós módszert a 8. ábra jobb paneljén zölddel jelöltük. Feltételezéseink szerint a topológiai kereső algoritmusok ilyen kombinálása a paraméterbecslés eredményeivel szignifikánsan csökkentheti az alternatív modellek számát. Ugyanakkor a módosított algoritmusok lehetséges, hogy eltérő lokális szélsőértékeken konvergálhatnak, ezért használatuk elővigyázatosságot igényel.



**8. ábra. A modellkereső algoritmusok folyamatábrája.** A baloldali diagramon látható a DCM modelltérben alkalmazott legegyszerűbb keresési séma. A jobb oldalon a hagyományos eljárás optimalizált változata, amelyben adatbázissal segítjük a modellkereső algoritmusok gyors karakterizálását (piros szakaszok), illetve a keresés hatékonyságának növeléséért korlátozzuk a modell alternatívák számát a korábban becsült  $M_0^1, M_0^2, \dots, M_0^n$  modellek  $P_0^1, P_0^2, \dots, P_0^n$  posterior paraméter valószínűségeik alapján. Minden esetben modell alternatívák populációját generáljuk az  $M_0$  kiinduló modell(ek)ből, majd BMS modell kiválasztással a legjobban illeszkedő  $M_1$  modellt használjuk az algoritmus következő iterációjában.

### 4.2.3. Adaptált topológiai modellkereső algoritmusok

**GES - Greedy Equivalence Search** Az általunk használt mohó ekvivalencia keresés algoritmust Ramsey és mtsai. [74] közölték munkájukban Bayes-i hálózatok adatvezérelt

felfedezésére. Az eljárást a modelltér egy véletlenszerűen kiválasztott elemével inicializáljuk. Az algoritmus során két típusú folyamat megy végbe: az egyik egy előre haladó, a másik egy visszafelé haladó keresés. Az előbbi során modell alternatívának választjuk az összes modellt, amely a kiinduló modellhez képest eggyel kevesebb kapcsolatot tartalmaz. Majd a DCM modellek közötti Fe szerinti győztes modellt kiválasztjuk a következő iteráció kiinduló modelljének. Amikor elérjük azt az állapotot, amikor a kapcsolatok további eltávolítása a modelltől nem módosítja a győztes modellt, elindul a visszafelé haladó keresési folyamat, amely iterációnként hozzáad egy kapcsolatot a kiinduló modellekhez. Ezek az előre- és visszafelé haladó kereső folyamatok váltakoznak mindaddig, amíg bármely lépés javít a modell evidencián. Az algoritmus előnye, hogy a kiinduló modell determinálja azt a lokális maximumot, ahol az algoritmus konvergál. Ugyanakkor viszont képtelen átlépni rajta és nem biztos, hogy elérheti a legjobb modellt.

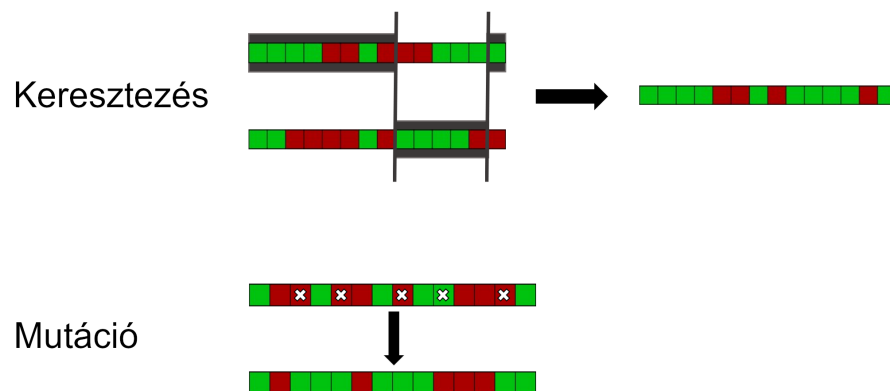
Az optimalizált GES' algoritmus figyelembe veszi a DCM paraméterek posterior valószínűségeit a modellalternatívák generálásakor. Az előre haladó folyamat közben nem törölhető a modelltől olyan paraméter, amelynek átlagos posterior valószínűsége  $p > 0.9$ . Ezzel a módosítással rögzíthetjük azokat a kapcsolatokat, amelyeknek szignifikáns hatása van a modell evidenciára.

**GHD - Greedy Hamming-distance Search** A GES módszer egy általánosabb változata a modell priorokat bináris vektornak tekinti, és a véletlenszerűen kiválasztott lokális modell alternatíváit az attól legfeljebb 1 Hamming-távolságra található modellekként választjuk ki. A következő lépésben kiválasztjuk a legmagasabb evidenciájú alternatívát, és megismételjük az eljárást addig, amíg az algoritmus nem konvergál. A módszer alapötlete az a feltételezés, miszerint a legjobban illeszthető modellek egymástól alacsonyabb Hamming-távolságra esnek más modelleknél [14]. A GHD algoritmus előnye, hogy egységbe foglalja az előre- és visszafelé kereső lépéseket, így bár kezdetben több modell becslését igényli, jelentősen kevesebb lépés alatt megtalálhatja az optimális modellt.

Az optimalizált GHD', hasonlóan a GES' algoritmushoz, figyelembe veszi a DCM paraméterek posterior valószínűségeit a modellalternatívák generálásakor. Nem törölhető a modelltől olyan paraméter, amelynek átlagos posterior valószínűsége  $p > 0.9$  a korábban

vizsgált alternatívák alapján.

**GA - Genetic Algorithm** A genetikus algoritmusok széles körben elterjedt megközelítése olyan optimalizálási és keresési problémáknak, amelyek procedurálisan nehezen megoldhatóak. A megoldás lehetséges jelöltjeit (amit egyedeknek, vagy fenotípusnak is hívunk) tulajdonságok (azaz kromoszómák, vagy genotípus) halmazával reprezentáljuk, amik kombinációja definiálja az egyedeket. Ezek a tulajdonságok kombinálhatóak egyedek keresztezésével (*crossover*), vagy kicserélhetőek mutációs műveletekkel (*mutation*), hogy létrehozzunk életképesebb jelölteket a probléma megoldására (9. ábra). Esetünkben a modellek jelentik az egyedeket és azok kapcsolati paraméterei a tulajdonságokat. A genetikai műveletek számos véletlenszerű változást okozhatnak az egyedekben, így a korábban bemutatott determinisztikus eljárásokkal szemben nem garantálható a keresés eredménye egy adott inicializálás mellett.



**9. ábra. A genetikus műveletek sematikus ábrája.** A genetikus algoritmus a keresztezés és a mutáció műveleteivel állítja elő a modell alternatívák halmazát. A modell struktúrát leíró prior specifikáció reprezentálható a bekapcsolt (zöld) és a kikapcsolt (piros) kapcsolati paraméterek egyforma hosszú bináris vektoraként. Keresztezés során egy modell vektorát megszakítjuk két véletlenszerűen kiválasztott pozícióban, és a köztes szakaszt kicseréljük egy másik modell ugyanazon szakaszával. Mutáció esetében véletlenszerűen kiválasztott paraméterek meghatározott valószínűséggel megváltoztatják az értékeiket.

Az elemzésünkben a Pyka és mtsai. [14] által DCM-hez fejlesztett genetikus algoritmust használtuk. A módszerben a modellek genetikai kódját a kapcsolati paraméterek bináris bitvektoraiként reprezentáljuk. Kezdetben a modell alternatívák generálásához

kiválasztunk egy tetszőleges modellt és létrehozunk három másik variációt véletlenszerű bitek megváltoztatásával, miközben betartjuk a modelltéren bevezetett esetleges korlátozásokat (például a kapott modell legyen a teljes modell beágyazott modellje, vagy kapcsolatmodulációt csak olyan kapcsolati paraméterek esetén engedjük meg, amely kapcsolat létezik a modell endogén kapcsolatrendszerében). Az így kapott négy modellt páronként keresztezzük, majd a 10 modell mutációjából létrehozuk a 20 modelltől álló kezdeti populációt. A keresztező művelet két kromoszóma adatait kicseréli a bitvektoruk két véletlenszerűen kiválasztott pontja között. Ha egy egyeden mutáció megy végbe, akkor 2-8 véletlenszerűen kiválasztott paraméter 50%-os valószínűséggel megváltozik. A modell halmaz kiértékelése után kiválasztjuk a négy legjobb modellt, amelyek a GA következő iterációja számára adják a generált populáció bázisát. A modell evidencia, vagy free energy alkalmazása egy genetikus algoritmusban remek metaforája a természetes szelekciónak, mint a természet módja a Bayes-i modell kiválasztásra, ahol az egyedek fitnessét egyszerűen a fenotípusok marginális valószínűsége adja [75]. A folyamat megáll, ha nem került új modell a bázis populációba az utolsó három iterációban.

Az előzőleg bemutatott algoritmusokhoz hasonlóan, az eljárás során elért DCM modellek posterior paraméter valószínűségei támogatják a módosított GA' algoritmust is. Minden modellt, ami tartalmaz kapcsolatokat, amelyek átlagos valószínűsége  $p < 0.3$ , lecseréltük új modellekre egy, a populációból kiválasztott modell mutációjával.

#### 4.2.4. Modellkereső algoritmusok karakterizálása

**Egyedi szintű következtetés** Egyedi szinten a modellkereséssel kétféle megközelítést követtünk. Az elsőben a modelltér összes elemén egymástól függetlenül modell becslést végeztünk. Majd a teljes DCM modelltéren összehasonlítottuk a modellkereső algoritmusok hatékonyságát. A másik módszer csak a teljes modell becslését igényli, amelynek az összes beágyazott modellje kiértékelhető BMR-rel. Az így kapott BMR modelltéren is elvégeztük a topológiai modellkeresést, továbbá az analitikus módszerre épülő *post-hoc* modell optimalizáció eredményét is összehasonlítottuk a topológiai kereső eljárásokkal.

Az adaptált gráf alapú kereső algoritmusokat a modellillesztés (Fe), a gráf struktúra (relatív Hd a legjobb modellhez képest) és a keresés során becsült modellek számának

(N) vonatkozásában karakterizáltuk. Mivel a GES és GHD procedúrák jellemzően determinisztikusan, minden futtatás alkalmával ugyanazt az optimumot érik el egy adott inicializálás során. A kiinduló modell véletlenszerű kiválasztása lehetővé teszi, hogy a keresés hatékonyságát és robusztusságát mérjük. Ezzel szemben a sztochasztikus jellegű GA módszer minden alkalommal különböző ponton konvergálhat az iniciális modell halmaztól függetlenül. Ebből következően az implementált algoritmusok hatékonyságát 20 egymás utáni futtatás alapján mértük mind a 10 kiválasztott alany esetén, és összegeztük a kereső algoritmusokra vonatkozó átlagos karakterisztikáit és szórásukat.

**Modell család szintű következtetés** Egy lépéssel közelebb a csoport szintű analízishez család alapú következtetést vonhatunk le modellcsoportok között a vizsgált populációban. A modell családokat olyan azonos tulajdonságokkal rendelkező modellek halmazából definiáljuk, amelyek egybeesnek a vizsgált hipotéziseinkkel. Létrehozhatunk egy modell családot csak funkcionális hierarchia szerint előre mutató kapcsolatokat tartalmazó modellekből, egy másik családot pedig ezen modellek visszacsatoló kapcsolatokat is tartalmazó változatából. BMS módszerrel a null hipotézist és az alternatív hipotézist összehasonlítva következtetést tudunk levonni a modell struktúra kiemelt attribútumairól. Azonban csak a családokat alkotó akár több száz, vagy ezer modell becslése után választhatjuk ki a győztes családot. A modellkereső algoritmusoknak fontos szerepe lehet az adatokat generáló neurális modellre vonatkozó kérdések megválaszolásában, ha a talált modell képes előrejelezni a győztes család tulajdonságait.

Az általunk használt adathalmaz esetében a szemantikai feldolgozási feladat nyomán három különböző kérdéskörben szeparálhatjuk a modellteret [24]. A nyelvi vonatkozású feladatban az alanyoknak vetített szavak feltételezhetően nagyobb modulációt váltanak ki a nyelvi hálózat kapcsolataiban, mint a képek. Emellett a nyelvi feldolgozásról feltételezzük, hogy dominánsan a bal félteke régióiban vált ki aktivációt, kisebb mértékű jobb oldali válasz mellett. Továbbá érdekes lehet a dorzális és ventrális régiók kapcsolatai közötti eltérés vizsgálata is. Ezen megfigyelésem mentén három független szeparációt vezethetünk be a modelltéren: (1) a hálózati kapcsolatokat a szavak, a képek, vagy mindkét külső hatás modulálja; (2) a kapcsolatmoduláció a jobb, vagy bal agyfélteke, vagy mind-

két oldali régiók kapcsolatait érinti; (3) a ventrális, vagy dorzális régiók érintettebbek, esetleg mindkettő. Az adathalmaz 27 modulációs bázis modellt tartalmaz, amelyekből mindhárom kérdéskörön belül három egyenlően elosztott csoportot képeztünk. Minden bázis modellhez generáltuk az endogén konnektivitás minden lehetséges kombinációját, és a kapott modelleket besoroltuk a megfelelő modell családba. Ez  $2^8 = 256$  modell változatot jelent minden bázis modellre, mivel nyolc szabad paraméter található a modell  $A$  mátrixában. Majd az így keletkező modell családokat a tíz alany variabilitásának figyelembe vételével (RFX BMS) összehasonlítottuk.

Habár a definiált családok nem fedik le a teljes modellteret, mindegyik modelltől eldönthetjük, hogy milyen mértékben osztoznak a bázis modellek struktúráján. Ezt úgy határozzuk meg, hogy kiszámoljuk, mekkora arányban illeszkedik a talált modellben a modulációs paraméterek konfigurációja a 27 bázis modellben definiált modulációktól. A kérdéses modellt mindig ahhoz a családhoz soroltuk, amelyik tartalmazza a legjobban illeszkedő bázis modellt. Ha több bázis modell illeszkedése megegyező mértékű, akkor a megfelelő modell családok egyenlő arányban osztoznak a talált modellen. Így előfordulhat, hogy a modellkeresés eredménye több családba is besorolható valamilyen mértékben. Végül az összes alany elemzéseiből minden megtalált modell csoportosítását összegeztük. Ezáltal mérhető, hogy az egyes algoritmusokkal milyen pontossággal nyerhető vissza a győztes családra jellemző modell struktúra.

**Modellkeresés csoportszintű PEB modellben** A DCM adatok csoportszintű elemzése a jelenlegi irodalmi ajánlások szerint a vizsgált populáció teljes modelljének (és további hipotetikus modelljeinek) lineáris PEB elemzése [62, 65]. A populációs szintű hálózat feltérképezésére használt eszköz ugyanazon a heurisztikus algoritmuson alapul, mint a *post-hoc* modell kiválasztás, és BMR-t használ nagy számú beágyazott PEB modell kiértékelésére. Mivel a redukált posterior valószínűség egzakt módon levezethető lineáris modellekből, a BMR biztonságosan használható PEB modellekre vonatkoztatva. Ezért beágyazott PEB modellek közötti keresés esetén az adaptált gráfelméleti algoritmusok döntési kritériumát a BMR által becsült modell evidencia adja. A modellkereső algoritmusok eredményét összehasonlítottuk az SPM-ben implementált automatikus ke-

reséssel, majd ábráztuk azon kapcsolati paraméterek mintázatát, amelyek valószínűleg csoportszinten megjelennek a hálózat kapcsolatrendszerében.

### **4.3. DCM alkalmazása preklinikai kísérletben**

#### **4.3.1. Centrális szenzitizáció effektív konnektivitásra gyakorolt hatása**

A Richter Gedeon Nyrt. Preklinikai Képző Központjával való együttműködés keretében a DCM-et patkány fMRI vizsgálatokban is alkalmaztuk preklinikai kutatásokban. A kutatás során az ismételt, vagy tartós nociceptív stimuláció hatását vizsgáltuk, amely szenzitizálhatja a szenzoros információt feldolgozó neuronokat. A centrális fájdalom gátló rendszerben történő károsodás krónikus fájdalom kialakulásához vezethet. Az így kialakuló centrális szenzitizáció fontos mechanizmusa neuropátiás fájdalommal járó rendellenességeknek, valamint jelen lehet olyan fájdalmas betegségekben, mint a fibromyalgia, irritábilis bél szindróma, endometriózis, vagy a primer fejfájás esetében [76, 77]. A kutatás célja annak feltárása volt, hogy a centrális szenzitizáció hatására milyen változások következnek be a patkányok effektív és funkcionális konnektivitásában. Hipotézisünk szerint a krónikus fájdalom miatt kialakuló centrális szenzitizáció miatt konnektivitásbeli változások mennek végbe a nociceptív hálózat régiói között.

#### **4.3.2. Fájdalom modell és kísérleti stimuláció**

A vizsgálatokhoz 26 felnőtt hím Sprague-Dawley patkányon alkalmaztuk a krónikus gyulladáshoz trigeminális fájdalom modellt. A kisállat modellünkben komplett Freund-adjuváns (complete Freund's adjuvant - CFA) bajuszpárnába történő beinjektálásával idéztünk elő hosszantartó fájdalmat. A CFA-t gyakran használják steril gyulladáshoz köthető fájdalom tanulmányozására [78].

Az fMRI vizsgálatok során az állatok bajuszpárnájának nem ártalmas "air-puff" stimulációjával váltottunk ki BOLD-választ. Inicialisan egy 240 másodperces nyugalmi szakasz után az 1 bar légnyomású ingerlés 30 másodpercen keresztül 1 Hz frekvenciával történt, 60 másodperces nyugalmi szakasszal követve. Egy mérés során 18 stimulációs blokkot hajtottunk végre.

A centrális szenzitizáció hatását több lépcsőben vizsgáltuk, összesen háromszor elvégezve az fMRI kísérletet. A drog-naiv állapotban elvégzett *baseline* mérést (BASE) követően a patkányok megkapták a CFA injekciót. A méréseket két nap elteltével, az akut szakaszban (CFA2), illetve hét nap után a fájdalom tartósulásával (CFA7) ismételtük meg.

### 4.3.3. A szomatoszenzoros hálózat effektív konnektivitása centrális szenzitizáció alatt

A szenzoros hálózat régióit a csoportos BASE mérés aktivációs analízise alapján jelöltük ki. A stimulációs blokkokra adott válaszok aktivációs klasztereinek lokális maximum helyét választottuk a régiók középpontjának. A legfőbb korlátozást a régiók számának kiválasztásához a DCM magas számításigénye jelentette, ezért a következő stratégia szerint szűrtük az aktiválódott régiókat. 1) Az analízist a jobb, stimulációra kontralaterális agyféltekére korlátoztuk. Így lehetőség volt szomatoszenzoros és krónikus fájdalomhoz köthető területek kiválasztására is. 2) Kizártuk azon csoportos BASE aktivációs csúcsokat, amelyek nem részei a szomatoszenzoros körnek. 3) Az fMRI voxelméretével ( $0.8 \times 0.8 \times 0.8 \text{ mm}^3$ ) összemérhető anatómiai kiterjedésű régiókat is kizártuk, mint a trigeminusmagok és a hídi (pontine) magvak. Az így kiválasztott régiók, és klaszter maximum helyeinek koordinátái a 4. táblázatban találhatóak, amelyek 1 mm sugarú környezetből nyertünk ki idősorokat. Az anatómiai területeket a Paxinos és Watson által készített patkány agyatlasz [79] szerint definiáltuk.

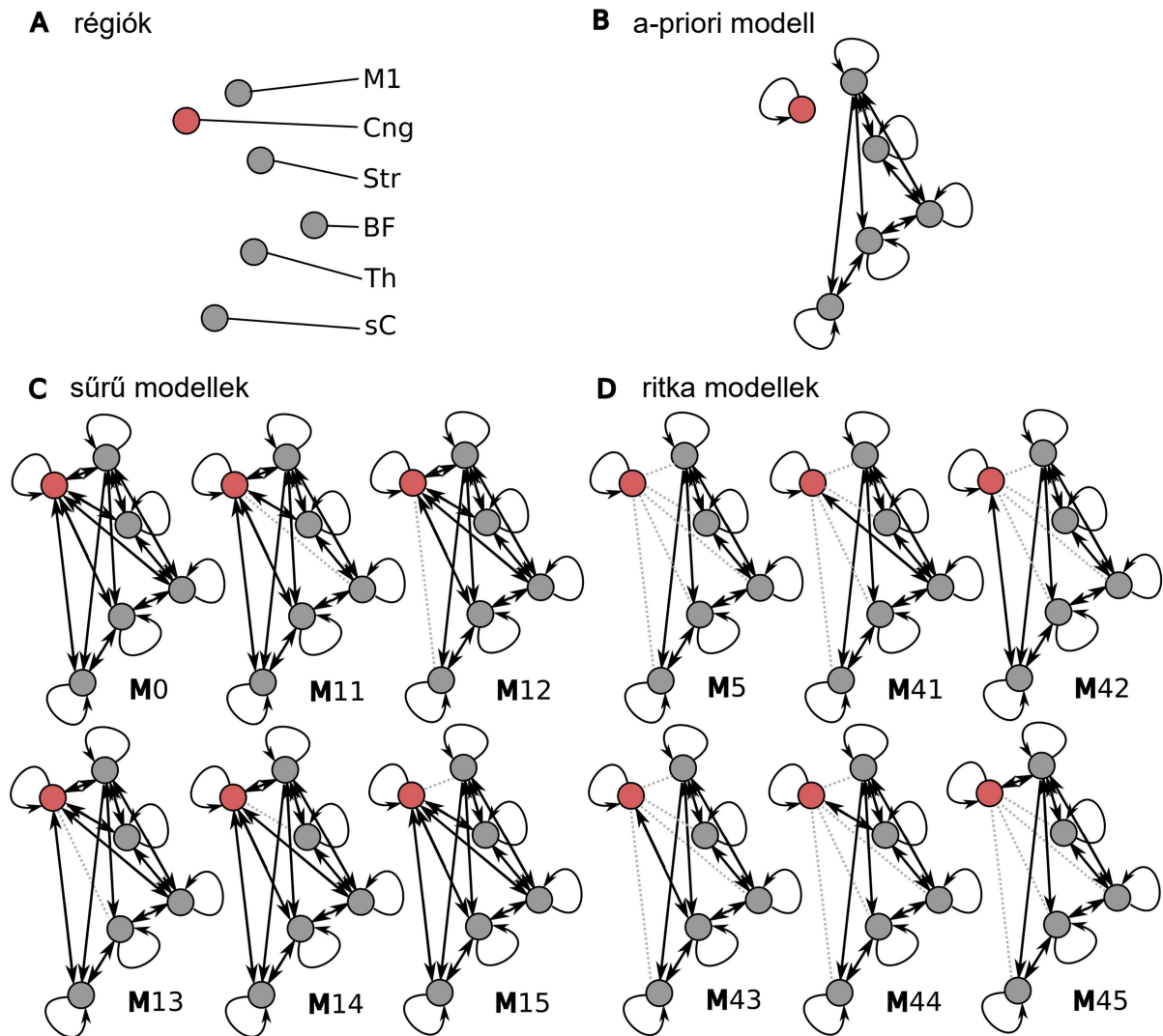
A DCM elemzésben használt modell struktúrákat a priori ismeretek szerint építettük fel. A baloldali bajuszpárna stimulációja direkt módon vezérli a thalamus és a barrel field régiókat [80], illetve alternatíván a superior colliculust [81, 82]. A modellek alapját a szomatoszenzoros régiók közötti kölcsönös (kétirányú) kapcsolatok adják. A modellt minden modelljében definiáltuk a kapcsolatokat a barrel cortex (BF) - striatum (Str), barrel cortex - thalamus (Th), barrel cortex - elsődleges motor cortex (M1), elsődleges motor cortex - striatum, elsődleges motor cortex - thalamus és a thalamus - superior colliculus (sC) között [83]. Az alapmodellt az M1-ből sC-be irányuló kapcsolattal egészítettük ki, hogy modellezzük a szomatoszenzoros hálózat kimeneti traktusát [82]. Az

Régió név		$x$	$y$	$z$	$Z_{\max}$
S1 barrel field	BF	5.8	-3	-2	27.7
Striatum	Str	4.4	0	-4.6	8.45
Superior colliculus	sC	3.4	-6	-5	8.4
Thalamus	Th	3	-4.2	-5.2	5.8
Primer motoros kéreg	M1	2.5	2.0	-1.5	5.5
Anterior cingulate cortex	Cng	0.2	1.6	-3	2.6

**4. táblázat. A kisállat mérések effektív konnektivitási vizsgálatához felhasznált anatómiai régiók.** Minden idősor információt a feltüntetett régió közép-pontok 1 mm sugarú környezetéből nyertünk ki. Az anatómiai területeket a Paxinos és Watson által készített patkány agyatlasz [79] szerint definiáltuk.

alapmodellt a 10. ábra B panelje ábrázolja.

Az analízis során kiemelt jelentőséget tulajdonítottunk az anterior cingulate cortex (Cng) közvetítő szerepének a hálózatban centrális szenzitizáltság alatt, ugyanis megváltozott BOLD-választ mutatott a CFA7 mérés során a BASE vizsgálatához képest. Ezért a modellek két családját definiáltuk, hogy két különböző hálózati konfigurációt modellezzük: 1) az egyikben a Cng közvetíti a centrális szenzitizációt a szomatoszenzoros hálózatnak egy komplex, több pályán kapcsolódó rendszerben, illetve 2) a Cng csak a hálózat egyik régiójához kapcsolódva közvetíti a szenzitizált állapotot. A Cng szomatoszenzoros hálózattal való "sűrű" és "ritka" kapcsolatrendszerét leíró modelleket a 10. ábra C paneljén mutatjuk be. A modell családokat BMS módszerrel hasonlítottuk össze, majd a győztes modell családon Bayes-i modell átlagolást (BMA) [6] hajtottunk végre, hogy csoportszinten összesítsük a DCM paramétereiket mind a három mérésre vonatkozóan. Az egyedek közötti varianciát véletlen hatásként kezelve a Bayes-i következtetéseket RFX (random effects) BMS és RFX BMA módszerrel vizsgáltuk [84].



**10. ábra. A patkány szomatoszenzoros hálózat modelltere centrális szenzitizáció hatásának vizsgálatához.** Az fMRI idősorokat az (A) panelen feltüntetett régiókból nyertük, amelyek hálózatát DCM-mel modelleztük. A (B) panel bemutatja a vizsgált modellek közös kapcsolatrendszerét. Ezen bázis modellen külön álló anterior cingulate cortex (Cng) régiót két stratégia szerint kapcsoltuk a bázis modellhez: (C) a Cng és a szomatoszenzoros hálózat között egy kapcsolat kivételével mindegyiket modellezve létrehoztunk "sűrű" (M11-M15), illetve (D) a Cng-t a hálózat egyetlen régiójához kapcsolva "ritka" (M41-M45) modelleket. A modellekben minden kapcsolat kétirányú, és a "sűrű" modell család az öt lehetséges reciprokális kapcsolatból legalább 4-et tartalmaz, míg a "ritka" családban legfeljebb 1 cinguláris kapcsolat szerepel.

## 5. Eredmények

### 5.1. ReDCM - A DCM algoritmus újraimplementációja

#### 5.1.1. A ReDCM leírása

A futási időre vonatkozó limitációk kiküszöbölésére R programozási nyelven létrehoztuk a szoftver részleges újraimplementációját<sup>11</sup>, amely jelenleg tartalmazza a determinisztikus DCM teljes VL becslési algoritmusát és az fMRI-re vonatkozó neurális és hemodinamikai állapotok generatív modelljét egy, vagy kétállapotú, illetve nem-lineáris neurális modellek specifikálásának lehetőségével. Az ReDCM-mel becsült modellek összehasonlítása elvégezhető az R csomagban szintén implementált Bayes-i modell kiválasztás segítségével fix hatások (FFX BMS) és véletlen hatások (RFX BMS) modellezése mellett. A Balloon-modell hemodinamikai és a HRF paraméterek összefüggéseinek vizsgálatára egy R Shiny web-alapú alkalmazást fejlesztettünk (ld. a 13.3 számú Függelékben). Az implementált variációs Laplace algoritmus és a modell kiválasztási eljárások a DCM mellett más Bayes-i modellezési technikák alkalmazásához is hozzájárulhat a későbbiekben. A ReDCM R csomag aktuális verziója elérhető a <https://github.com/aranyics/ReDCM/releases> URL címen. A szoftver lehetőségeit és a modellkeresési algoritmusokban betöltött szerepét a *Frontiers in Neuroinformatics* [Q1] folyóiratban közzétettük [85].

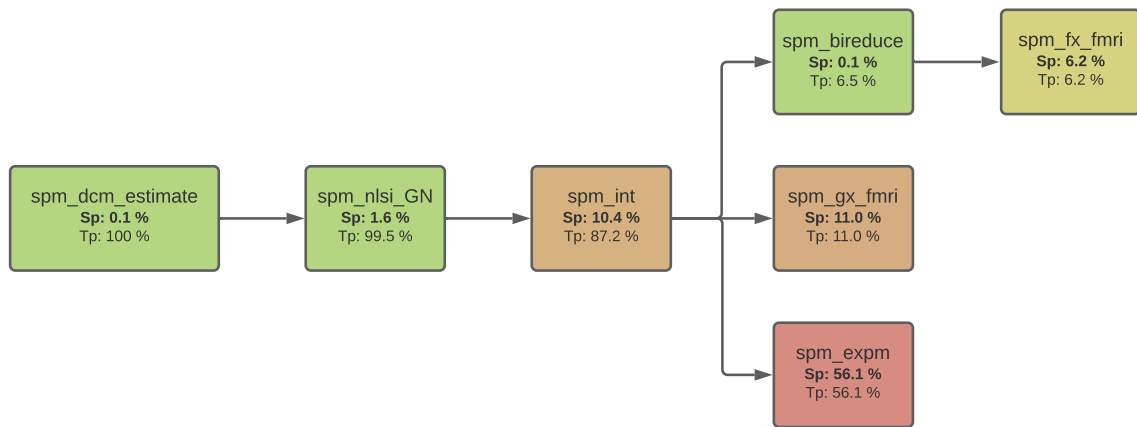
#### 5.1.2. Teljesítménynövekedés a modelltér becslésében

Az eredeti DCM12 implementáció részletes futási idő elemzéséből megállapítható, hogy az algoritmus mely szakaszai a leginkább számításigényesek. A profilozás eredménye (11. ábra) alátámasztja, hogy a képletek numerikusan történő integrálásának folyamata jelenti a DCM számításának legjelentősebb részét.

A ReDCM-ben implementált modell becselő eljárás számítási teljesítménye számottevő javulást mutat az eredeti algoritmushoz képest. Összehasonlítottuk a variációs algoritmus iterációinak futási idejét a 18 szintetikus teszt modell esetében, változó adathossz esetében (200, 400, 600, 800, 1 000 és 1 200 időpillanat) három különböző modellmérettel

---

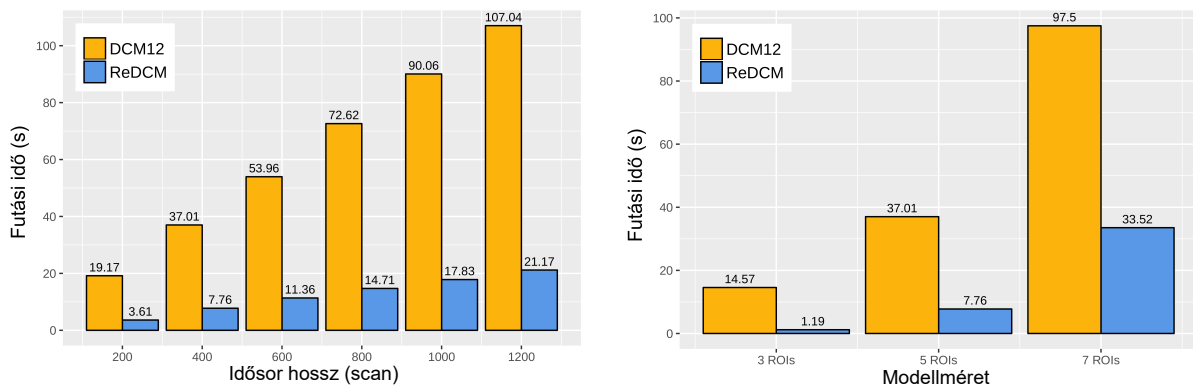
<sup>11</sup>A ReDCM jelenlegi, 0.2.1 verziója a DCM12 v6225 revíziószámú implementációja alapján készült.



**11. ábra. A DCM algoritmus hívási láncának futási idő profilozása.** Egy három régiót és három bemenetet tartalmazó modell DCM becslésének futási idejét mértük egy 360 mintavétel hosszúságú fMRI mérés alapján. Az algoritmus egyes rutinjainak futási idejét a végrehajtásuk során eltelt idő (*Sp: Self time percentage*), valamint a teljes hívási láncuk végrehajtása során eltelt idő (*Tp: Total time percentage*) alapján mértük. A futási idő jelentős részét a dinamikus modell integrálása (*spm\_int*) tette ki, amely a teljes futási idő 87.2%-át jelentette. Ez a függvény tartalmazza a neurális (*spm\_fx\_fmri*) és a hemodinamikai (*spm\_gx\_fmri*) állapot egyenletek összesítését, és a mátrix számítások, például mátrix-exponens számítás, jelentős részét, amely a teljes futási idő 56.1%-ával egyenlő.

(3, 5 és 7 régió). A 12. ábra bal oldalán bemutatjuk az adathossz és a futási idő összefüggéseit az 5 régiós modell esetén, a jobb oldalán pedig a változó modellméret hatását 400 képkocka fMRI hosszúság mellett. Mind a 18 modell számítási idejét a 5. táblázatban foglaljuk össze. Bármilyen párhuzamosítási, vagy nagy teljesítményű számítási technika alkalmazása nélkül a ReDCM használatával 296-1 078% teljesítménynövekedést értünk el a modellmérettől és az adathossztól függően. A modellkereső algoritmusok fejlesztéséhez a ReDCM használatával négy 48 CPU mag számítási teljesítményével rendelkező számítógépen a 10 kiválasztott személy 65 536 modelltől álló teljes modellterét 12 nap alatt tudtuk kiértékelni. Megegyező feltételek és számítógéppark mellett az eredeti DCM12 algoritmussal ez mintegy 165-170 napot venne igénybe.

Mivel a ReDCM-et az eredeti DCM algoritmus pontos reimplementációjának terveztük, a szoftver validációjához a posterior paraméter becslések eredményeinek összevetését alkalmaztuk szimulált adatokon. Az összehasonlításokor azt találtuk, hogy az átlagos el-



**12. ábra. A ReDCM és a DCM12 futási idejének összehasonlítása.** A variációs Laplace (VL) algoritmus paraméter frissítő ciklusának átlagos futási idejét mértük mindkét szoftverrel egy folyamatszálon történő futtatás közben. Az összehasonlítást egy 5 régiós modellben változó mérési hossz (200, 400, 600, 800, 1 000, 1 200 képkocka), illetve egy 400 mintavételes adatsorral eltérő modellméret (3, 5 és 7 régió) mellett végeztük. A bal panelen látható az idősor hossza és a futási idő közötti lineáris összefüggés mindkét esetben, míg a bal oldalon megfigyelhető a számítási igény exponenciális növekedése.

térés a két verzió között kisebb, mint  $1 * 10^{-4}$ . A differencia feltehetően a numerikus eljárásokat végző eltérő alacsony szintű szoftverkönyvtárak alkalmazása miatt tapasztalható.

	3 régió		5 régió		7 régió	
	DCM12	ReDCM	DCM12	ReDCM	DCM12	ReDCM
<b>200 scan</b>	7.44	0.69	19.17	3.61	53.8	17.19
<b>400 scan</b>	14.57	1.19	37.01	7.76	97.5	33.52
<b>600 scan</b>	21.59	1.57	53.96	11.36	136.37	46.27
<b>800 scan</b>	28.26	1.94	72.62	14.71	189.02	63.35
<b>1000 scan</b>	34.94	2.34	90.06	17.83	233.77	78.83
<b>1200 scan</b>	42.48	2.78	107.04	21.17	272.53	91.84

**5. táblázat. A ReDCM és a DCM12 futási idejének összefoglaló táblázata.** Mind a 18 változó méretű és adathosszúságú modell becslését elvégeztük a ReDCM és DCM12 implementációval. Ez a táblázat összefoglalja a VL algoritmus egy iterációjának futási idejét másodpercben.

## 5.2. Kereső algoritmusok hatékonyságának vizsgálata a DCM modeltérben

### 5.2.1. A teljes DCM modeltér tulajdonságai

Az összes modell paraméterbecsléséből származó eredményét egy adattáblában gyűjtöttük össze. Az adatbázis leírását a 3. táblázat ismerteti. Az összes modell DCM becslése mellett a teljes modeltér becsléseit származtattuk BMR-rel is. A teljes modeltér adattábláit elérhetővé tettük a <https://aranyics.github.io/ReDCM> weboldalon.

A modelterek tulajdonságainak vizsgálatához két mérőszámot vezettünk be: (1) az illesztés jóságának mértéke  $dFe = Fe_0 - Fe$ , ahol  $Fe_0$  jelöli a legjobb modell log evidenciájának free energy közelítését, és (2) a topológiai távolság Hd értékét. Tíz alany becsült modeltere alapján a dFe és a Hd mérsékelt, de szignifikáns kapcsolatot mutat az  $r = 0.3$  ( $p \ll 0.001$ ) korrelációs együtthatóval. Ez a megállapítás részlegesen egybevág Pyka és mtsai. [14] feltételezésével, miszerint két modell között minél nagyobb a log evidencia különbsége, annál nagyobb a Hamming-távolság is bármely modeltérben. Ez a tendencia jelzi a topológiai modellkereső algoritmusok létjogosultságát, amelyek a Fe értéket használják jósági függvényként. A BMR modeltérben szintén tapasztalható a két távolság metrika összefüggése  $r = 0.45$  ( $p \ll 0.001$ ) együttható mellett. A magas korreláció fő oka az lehet, hogy BMR esetében minden modellt a free energy közös lokális szélsőértékéből számítjuk, ami a teljes modelljének felel meg.

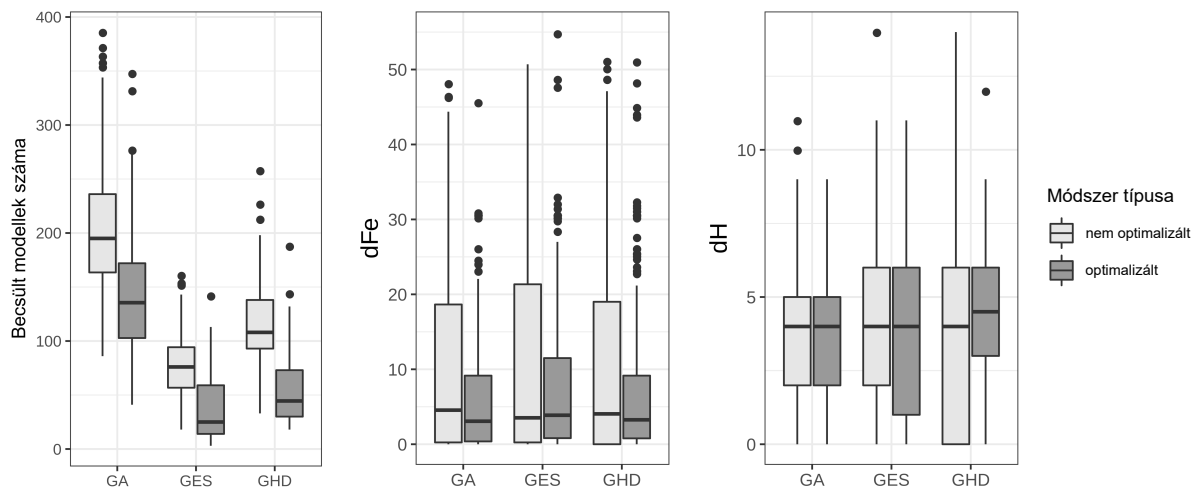
### 5.2.2. Modellkereső algoritmusok adaptálása DCM-hez

Míg az általunk alkalmazott genetikus algoritmus eredetileg a DCM keretrendszerre épül [14], addig az ekvivalencia keresési eljárás (GES) Bayes-háló feltárására alkalmas. Implementáció szempontjából a DCM modellek leglényegesebb eltérése a Bayes-hálókhoz képest az, hogy a kauzalitás két csomópont (régió) adatsorai között reciprokális, azaz kölcsönös is lehet. A [74] közleményben leírt algoritmust úgy módosítottuk, hogy Bayes-hálókra jellemző irányított aciklikus gráfok helyett a ciklikus kapcsolatokat is figyelembe vegye. Az így kibővített keresési tér gyorsabb (kevesebb iterációt végrehajtó) bejárása érdekében kifejlesztettük a Hamming-távolság alapú kereső algoritmust (GHD). Az

adaptáció másik fontos eleme, hogy a modellek összehasonlítása a DCM modellek neurológiaailag indokolt Fe log evidenciáján alapszik.

### 5.2.3. Modellkereső algoritmusok egyedi szintű karakterizálása

A modellkeresés eredményei a DCM modelltérben a 13. ábrán láthatóak. A tíz alanyra vonatkozó átlagos statisztikákat az 6. táblázat bal oldalán találhatjuk. A kísérletben definiált modelltérben a GA kis mértékben jobban teljesített a determinisztikus GES és GHD algoritmusoknál – átlagosan 10.59 Fe különbséggel – a legjobb modellhez viszonyítva. Emellett a sztochasztikus eljárás olyan, a legjobb modellhez közelebb eső struktúrájú modelleket talált meg (3.71 Hd), mint a GES (4.28 Hd) és a GHD (4.07 Hd) módszerek. Ugyanakkor a GA átlagosan 202 modell becslése után konvergált, ami nagyjából kétszer annyi számítást jelent, mint a GES (77) és a GHD (118) esetében.



**13. ábra. A topológiai modellkereső algoritmusok karakterizálása.** A Fe differencia, a Hamming-távolság és a becsült modellek összesített száma alapján karakterizáltuk a DCM-hez adaptált modellkereső algoritmusokat 20 egymás utáni futtatás után, 10 személy adatai alapján. A box-whiskers diagram a keresési eredmény medián értékét, az első és harmadik kvartilisét mutatja a medián 95%-os konfidencia intervallumával. Az algoritmusok optimalizált változatai szignifikánsan kevesebb számú modell becslését igénylik ( $p < 0.001$ ) minden algoritmus esetében.

A módosított algoritmusokkal ki tudtuk használni, hogy a DCM minden kapcsolati paraméter valószínűségét képes becsülni. Mindhárom eljárás esetében az implementált

Módszer	DCM					BMR				
	dFe	sd	Hd	sd	N	dFe	sd	Hd	sd	N
<i>GES</i>	13.79	(24.04)	4.28	(3.17)	77	<b>0.24</b>	(0.46)	4.30	(2.19)	81
<i>GES'</i>	11.15	(15.64)	4.23	(2.77)	36	20.98	(47.32)	5.43	(2.64)	30
<i>GHD</i>	11.45	(15.24)	4.07	(3.37)	118	0.25	(0.43)	4.35	(2.30)	129
<i>GHD'</i>	8.76	(11.94)	4.29	(2.60)	53	7.66	(26.42)	4.73	(2.44)	42
<i>GA</i>	10.59	(13.74)	<b>3.71</b>	(2.68)	202	0.74	(1.38)	4.22	(2.10)	185
<i>GA'</i>	<b>7.37</b>	(10.27)	3.83	(2.46)	140	5.54	(19.75)	4.51	(2.24)	97
<i>post hoc</i>	16.96	(18.61)	4.80	(2.30)	NA	0.73	(0.54)	<b>2.10</b>	(1.66)	NA

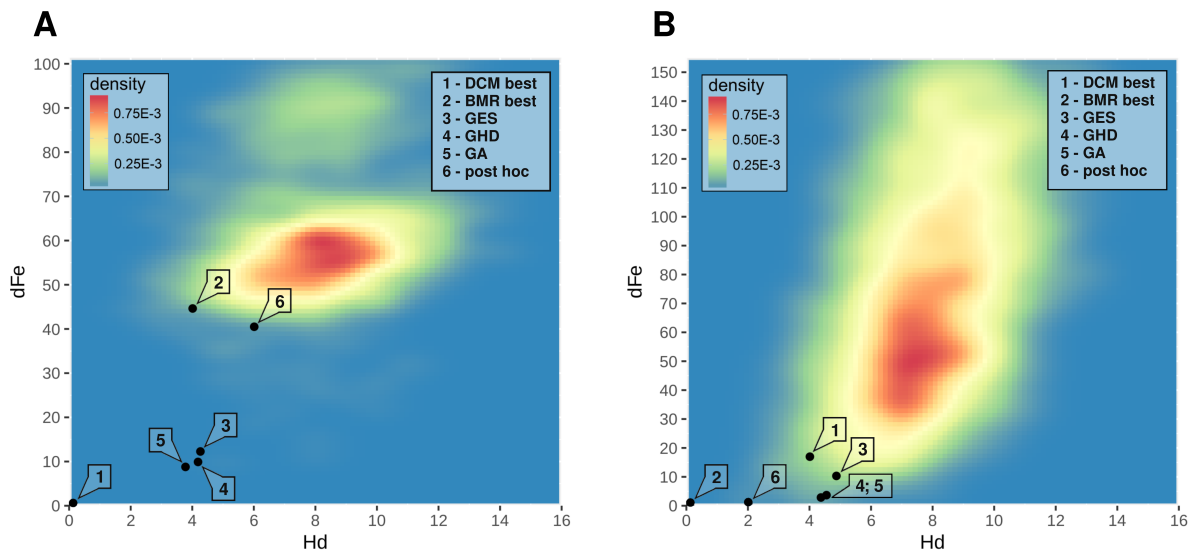
**6. táblázat. A modellkeresés eredményeinek összefoglaló táblázata.** A modellkereső algoritmusokat statisztikai (dFe) és topológiai (Hd) tulajdonságokkal karakterizáltuk, valamint az algoritmus befejezéséig becsült modellek számával (N). A statisztikákat 20 futtatás átlag és szórás értékeiből számítottuk ki a 10 személyre összeítve. Félkövér betűtípussal kiemeltük a dFe és Hd alapján legjobban teljesítő módszereket. Mivel a Bayes-i *post-hoc* modell kiválasztás módszere nem értelmezhető a DCM modelltérben, ezért a "DCM" oldalon szereplő adatokat a "BMR" oldalival megegyező azonosítójú modellek alapján számítottuk.

módosítások javítani tudtak a keresés hatékonyságán. A paraméterek egyszerű rögzítésével a GA' módszer többször megtalálta a legjobb modellt és átlagosan 7.37 dFe értéket ért el. További javulás, hogy az optimalizált algoritmusok szignifikánsan kevesebb modelszámítást végeztek.

A BMR modell térben való kereséssel lehetőségünk nyílt összehasonlítani az adaptált módszereket az SPM-ben megtalálható *post-hoc* kereséssel. Ennek eredményét az 6. táblázat jobb oldalán láthatjuk. Érdekes kiemelni, hogy a GES és GHD jobban teljesítettek a BMR térben más módszereknél, de az optimalizált változatok megbízhatatlanná váltak és nem javítottak a keresés hatékonyságán. A Hamming-távolság esetében a *post-hoc* módszer eredménye esett legközelebb a BMR által becsült legjobb modellhez képest. Egy személy példája alapján a 14. ábra megjeleníti a modellkeresés eredményeit a DCM és BMR modellterekben a dFe és Hd együttes eloszlására vetítve.

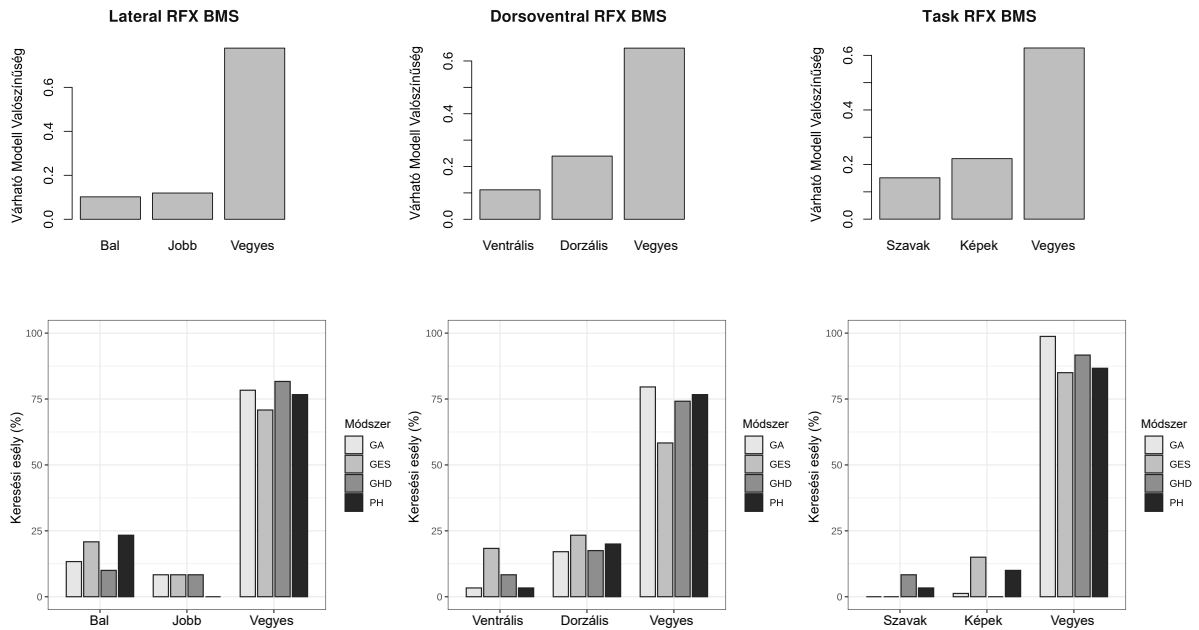
#### 5.2.4. Család alapú következtetés és modellkeresés

A 15. ábra részletezi a modellkereső algoritmusok azon képességét, hogy milyen mértékben képesek visszanyerni a győztes családokra vonatkozó strukturális mintázatokat



**14. ábra.** Együttes eloszlássűrűség egy példa alany modellterének  $dFe$  és  $Hd$  értékeiből. Az együttes eloszlássűrűség ábrázolja az összes előforduló topológiai modellre vonatkozó karakterisztikákat, a gráf struktúrára vonatkozó Hamming-távolság és a modell evidencia  $Fe$  közelítése mentén. A DCM modellbecslésen alapuló modellter az **(A)** panelen, míg a BMR-rel becsült modellter a **(B)** panelen látható. Abban az esetben, ha a modell struktúra és a modell evidencia között nem lenne összefüggés, akkor egyenletesen oszlana el a  $Hd$  bármely  $dFe$  tartományban. Az ábrán bemutatott példában a  $Hd$  korrelál a modell evidenciával  $r = 0.33$  együtthatóval a DCM modellterben, és  $r = 0.68$ -cal a BMR térben. Ez megerősíti Pyka és mtsai. [14] (2011) feltételezését, miszerint a magasabb  $Fe$  értékkel rendelkező modellek topológiája is közelebb van a legjobb modellhez. A  $(0,0)$  koordinátáján foglal helyet az adott modellter legjobban illeszkedő eleme. A modellkeresés 20 futás után átlagolt eredményeit (megtalált modellek karakterisztikáinak az átlaga) a leírás szerint címkézve jelenítettük meg. Mivel a Bayes-i *post-hoc* modell kiválasztás módszere nem értelmezhető a DCM modelltéren, ezért ebben az esetben az azonos ID-val rendelkező modellt jelöltük mindkét panelen.

a modellek mind a három féle (feladatvégzés, lateralitás vagy dorzoventrális dominancia) particionálása esetén. A GA, GHD és *post-hoc* algoritmusok egymáshoz hasonlóan teljesítettek 75% és 99% közötti pontossággal a feladatvégzés modulációs mintáinak predikciójában, és a másik két győztes család jellemzőit is 75% körüli pontossággal ismerték fel a kereső módszerek.

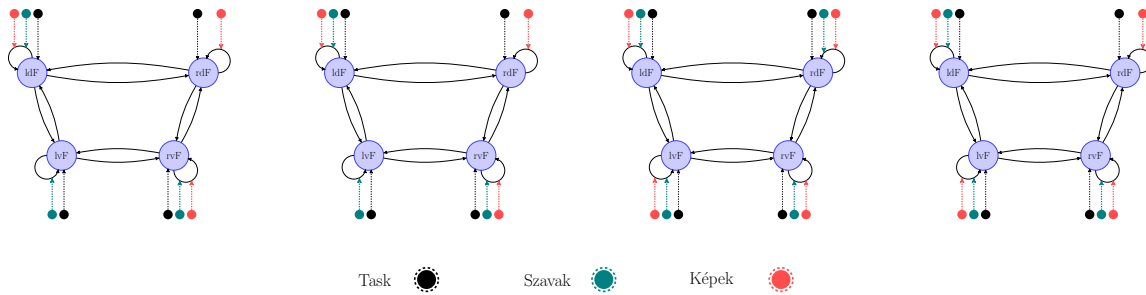


**15. ábra. Modell család alapú következtetés és a modellkereső módszerek illeszkedése a modell családokra.** A felső sorban a kiválasztott 10 fős csoportra vonatkozó RFX család alapú modell kiválasztás eredménye látható, balról jobbra a lateralitás, dorsoventrális különbségek és a feladatvégzésben történő különbségek szerint létrehozott modell családok között. Az alsó sor mutatja, hogy az egyes modellkereső algoritmusok a vizsgált csoportban (20 futtatás alapján) hány százalékban találnak az egyes családokra illeszkedő modelleket. A GA, GHD és a *post-hoc* módszerek képesek a legnagyobb eséllyel megjósolni a győztes családot strukturális tulajdonságaik alapján.

### 5.2.5. Keresés populációs szintű PEB modellben

Összehasonlítottuk a beágyazott PEB modellek között kereső automatikus modell optimalizációs módszert (amit a 16. ábrán BMR-rel jelöltünk) a három topológiai kereső algoritmussal. A csoportszintű elemzés esetében a GES és a GHD algoritmusokat a teljes modell-lel inicializáltuk, a GA-t pedig véletlenszerű paraméterekkel. Mivel a topológiai kereső algoritmusok nem megfelelőek a lineáris modell több hatása között egyidejűleg keresni (például a főhatás és a LI hatása a kapcsolati paraméterekre), ezért a keresést csak a kapcsolatokban mérhető csoportos főhatás számára végeztük el. A BMR csak a "Szavak" feladat rdF öngátlását moduláló hatását redukálta a modellből. A GES és GHD ugyancsak eltávolította ezt a hatást, valamint a "Képek" moduláló hatását az lvF öngátlásán. A GA szerint 10 futtatás után minden alkalommal a teljes modell jellemzi

legjobban az egész populációra vonatkozó kapcsolatrendszeret.

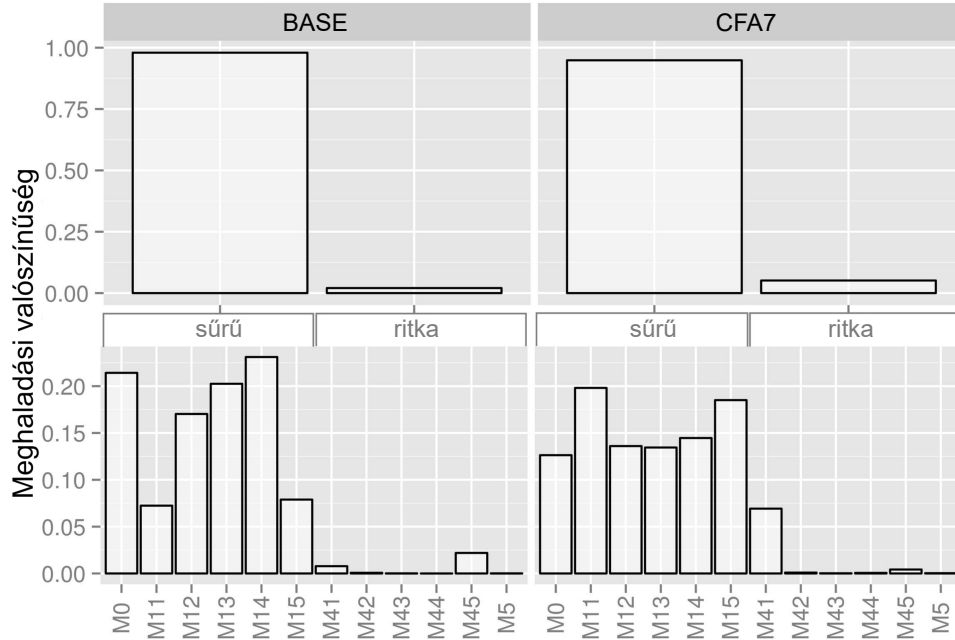


**16. ábra. Modellkeresés csoportszintű PEB modellben.** A BMR módszer csak a "Szavak" kondíció moduláló hatását törölte az rdF régió önkapcsolatában. A GES és GHD algoritmusok emellett törölték még a "Képek" hatását a lvF öngátlásában. A GA eljárás minden esetben a teljes modellt emelte ki győztesnek a kezdő modelltől függetlenül.

### 5.3. Centrális szenzitizáció hatásának vizsgálata preklinikai kísérletben

A centrális szenzitizáció vizsgálatában a BASE és a CFA7 mérések közötti különbségeket emeltük ki. A modell családok Bayes-i modell kiválasztásakor a családok meghaladási (*exceedance*) valószínűsége alapján választottuk ki a győztes családot, amely megmutatja, hogy az adott család (vagy modell) milyen eséllyel magyarázza az adatokat bármely másik, az analízisben szereplő családhoz (vagy modellhez) képest. A BMS felfedte, hogy a "sűrű" modellek szignifikánsan felülmúlják a "ritka" modelleket, mind a BASE (0.981 és 0.019 meghaladási valószínűségi értékkel a két modellcsaládban), mind a CFA7 (0.928 és 0.072) esetében (17. ábra).

Az egyes modellek összehasonlítása során is úgy találtuk, hogy a sűrűbb modell típusok jobban teljesítenek DCM modellillesztés során. A BASE mérések esetében az M11 (Cng - BF kapcsolat törlése) és az M15 (Cng - M1 kapcsolat törlése) modellek alacsonyabb relatív valószínűséggel rendelkeznek a sűrű modellek között, 0.072 és 0.078 meghaladási valószínűséggel (17. ábra). Ezzel szemben hét nappal a CFA kezelés után épp az M11 és M15 modellek a legjelentősebbek 0.198 és 0.185 meghaladási valószínűséggel. A ritka



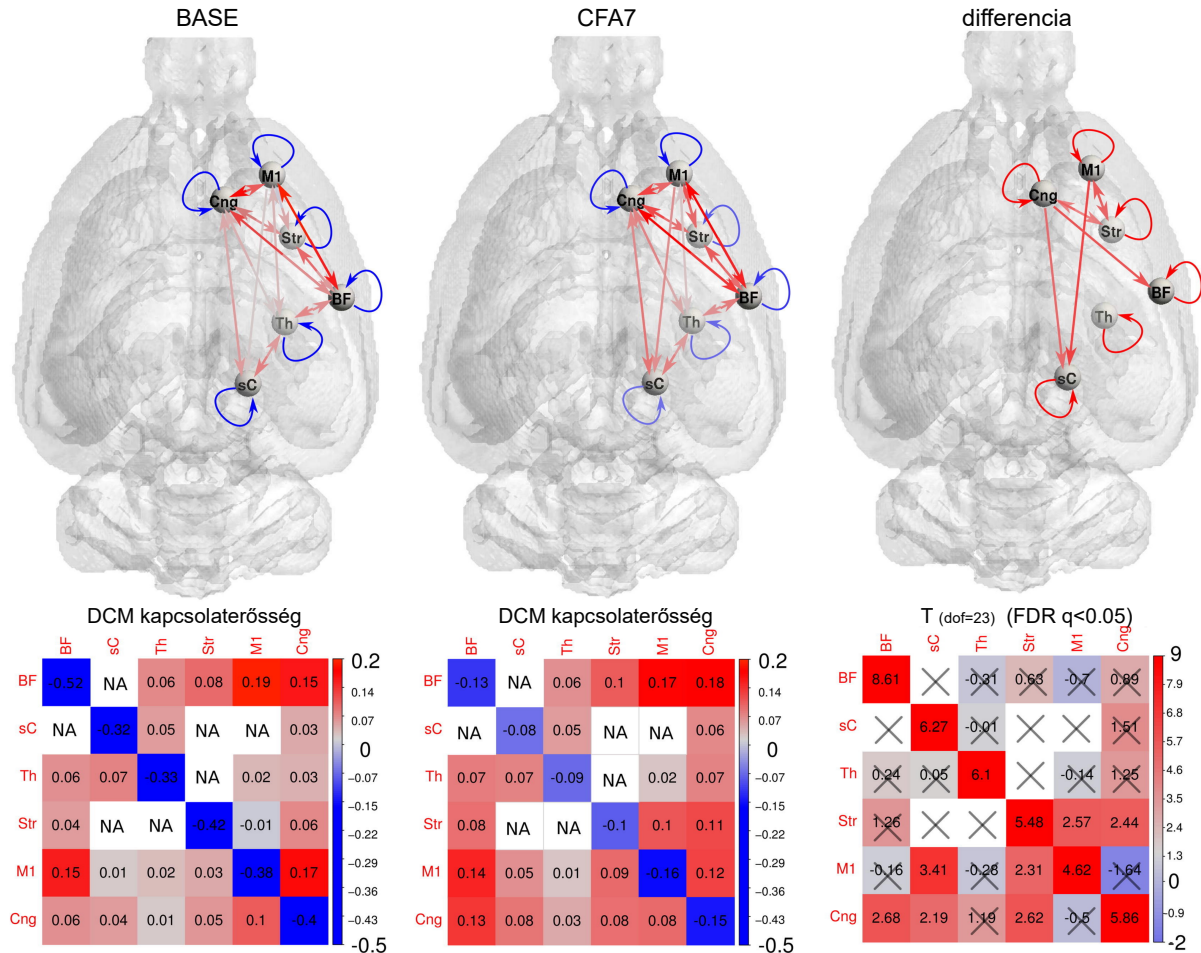
17. ábra. A "sűrű" és "ritka" modell családok és az egyes modellek meghaladási valószínűségei. A valószínűségeket külön diagramokon jelenítettük meg a BASE és a CFA7 mérés esetében. Az egyes modellek a 10. ábra segítségével azonosíthatók be.

modelltypusokat tekintve csak a CFA7 mérés M41 (csak a Cng - BF kapcsolat megtartása) és a BASE M45 (csak a Cng - M1 kapcsolat megtartása) modellje haladta meg a 0.01 meghaladási valószínűséget, előbbi 0.069, utóbbi 0.022 értékkel.

Az effektív konnektivitási paraméterek posterior sűrűségeinek csoportszintű következtetéseikhez minden egyed esetében BMA módszerrel átlagoltuk a modell paramétereket a győztes család, vagyis a sűrű modelltypus tagjai között. Az egyedek így kapott átlagos effektív konnektivitását használtuk RFX-BMA segítségével átlagos BASE és CFA7 modellek létrehozására, illetve differencia képzésére a posterior kapcsolaterőségeken végzett T-tesztek segítségével, false discovery rate (FDR) korrekció után (18. ábra). Mindkét átlag modell esetében azt kaptuk, hogy a BF, M1 és Cng régiók kapcsolataiban a legerősebb az effektív konnektivitás. Például a BASE csoport átlag esetén a BF hatása M1-re ( $0.19 \pm 0.01$  Hz) és Cng-re ( $0.15 \pm 0.06$  Hz), valamint az M1 hatása a BF-re ( $0.15 \pm 0.1$  Hz) és a Cng-re ( $0.17 \pm 0.08$  Hz) volt a legerősebb. A két mérés különbsége kimutatta, hogy minden régióban szignifikánsan gyengült az öngátló hatás. Továbbá a Cng hatása

szignifikánsan nőtt a BF-re (+0.07 Hz), a sC-re (+0.04 Hz) és az Str-re (+0.03 Hz). Az utóbbi kölcsönösen megnőtt ingerlést fejtett ki a Cng-re (+0.05 Hz). Az M1 régió hatása szintén emelkedett az Str-re (+0.06 Hz) és az sC-re (+0.04 Hz). Szignifikáns gyengülést egyik kapcsolatban sem tapasztaltunk, de az M1 és a Cng kapcsolatának a gyengülése volt a legkiemelkedőbb (-0.05 Hz).

Eredményeinket a *Neuroscience* [Q1] folyóiratban közzétük [86].



### 18. ábra. Krónikus fájdalomhoz köthető effektív konnektivitási változások.

Az alaphelyzeti (bal oldalon) és a hosszútávú (középső) effektív konnektivitást és a statisztikai eltéréseket (jobb oldalon) üvegagyon (felső sor), illetve kapcsolatmátrixok segítségével (alsó sor) ábrázoltuk. A csoportos átlag kapcsolaterősségek Hz-ben értendők, a csoportkülönbségek pedig Student T értékek (23 szabadsági fok mellett). Az FDR korrekció után a  $q > 0.05$  kapcsolatokat nem jelenítettük meg az üvegagy ábrázolásban, és kereszttel fedtük le a jobb alsó mátrixban.

## 6. Megbeszélés

Az agyi régiók közötti neuronális kölcsönhatások vizsgálatához több technikai és módszertani kihívással kell megküzdeni. A funkcionális MRI felvételekkel a vér oxigenizáltságának függvényében indirekt módon következtethetünk az agykéreg valódi neurális aktivitására, viszont a hemodinamikai hatásokon kívül számos ismert (külső stimuláció) és ismeretlen (neurofiziológias és mérési zaj, mágneses mező inhomogenitás) tényező befolyásolja a mintavételezett BOLD-jeleket. Ezért a képsorozat analízis előtti feldolgozásakor elengedhetetlen az adatok temporális és térbeli korrekciója és standardizálása a vizsgálat szempontjából hasznos jelek kiemeléséhez. Munkánk során sikerült kifejlesztenünk egy olyan előfeldolgozási pipeline-t, amely korszerű módszerek segítségével illeszkedik a szakirodalmi ajánlásokhoz, és alkalmazható a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában használt fMRI szekvenciák, és együttműködések révén külső intézetekből származó képanyag feldolgozására is.

A DCM egy statisztikai keretrendszert biztosít az egyes régiók más régiókra gyakorolt hatásának becsléséhez, ugyanakkor lehetővé teszi a modell struktúráról alkotott hipotéziseink tesztelését. A modell evidencia összehasonlításával eldönthetjük, mely modellek generálják az fMRI-vel mért adatokat a legnagyobb valószínűséggel. Nagy számosságú modellterekben a legjobb modell megtalálása azonban technikai akadályok miatt a legtöbb esetben nem kivitelezhető. Ennek ellenére kevés korábbi kutatás található a DCM modellkeresés optimális stratégiájáról.

### 6.1. Számítási teljesítmény javítása ReDCM-mel

Az egyik fő akadály ezen a területen a paraméterbecslés nagy számítási igénye. Ezért a módszer modellkeresési célokra történő használatához a számítási teljesítmény növelésére van szükség. Az fMRI [66] és az EEG [67] adatokhoz rendelkezésre álló megoldások a számítógépek grafikus feldolgozó egységét (GPU) használják a gyakori mátrixműveletek optimalizálására. Ezek a módszerek általában alternatív, masszívan párhuzamos paraméterbecslési eljárást alkalmaznak. Munkánk során úgy döntöttünk, hogy az SPM-ben elérhető DCM12 modul pontos újraimplementációját végezzük el korszerű számítá-

si szoftverkönyvtárak alkalmazásával, hogy az eredeti algoritmussal megegyező becslési eredményeket érjünk el. A ReDCM szoftvert R programozási nyelven hoztuk létre, amelyet kiegészítettünk egy C programozási nyelven írt modullal a neurális és hemodinamikai állapotok gyors integrálásához. A ReDCM tartalmazza a teljes determinisztikus VL algoritmust a DMC modellek inverziójához, illetve FFX és RFX BMS eljárást a modellek összehasonlításához. Továbbá a ReDCM-ben implementáltuk a Balloon-modell paraméterek konverzióját a HRF függvényt jellemző paraméterekre. A ReDCM csomag aktuális verziója a <https://github.com/aranycs/ReDCM/releases> URL címen elérhető. A további fejlesztések célja, hogy a determinisztikus neurális modell mellett a neurális és mérési zajt is illesztő sztochasztikus modell inverzióját, valamint az idősorok cross-spectra eloszlásait illesztő spektrális DCM sémát is implementáljuk. A ReDCM hierarchikus modellezésre való alkalmazásához szükséges továbbá a PEB modellezés, valamint a BMR redukciós eljárás adaptálása is.

A ReDCM-et nagy teljesítményű számítógép-klasztereken futtatva a tanulmányunkban szereplő  $10 \times 65\,536$  modell kiértékelését elfogadható időn belül ( $\sim 12$  nap) tudtuk elvégezni. A teljes modelltér adatbázisát szabadon hozzáférhetővé tettük (<https://aranycs.github.io/ReDCM>) külső kutatócsoportok számára a modellkereső módszerek fejlesztésének támogatásához és a DCM modelltér karakterisztikáinak további vizsgálatához. Ebben a tanulmányban a DCM modellek becslését elválasztottuk a modellkereső algoritmusoktól, hogy megkönnyítsük azok fejlesztését. A modell alternatívák explicit kiértékelése helyett a paraméterek adatbázisból történő olvasása hatékony keretet biztosít a keresési eljárások tesztelésére és optimalizálására.

## 6.2. Modellkeresés lehetőségei és kereső algoritmusok karakterizálása

### 6.2.1. Modellkeresés lehetőségei DCM keretrendszerben

A mérési adatokra legjobban illeszkedő modell megtalálása az egyik legfontosabb probléma a Bayes-i modellezés területén. Azonban nagy számosságú modellterek feltérképezése nem triviális DCM-ben, ugyanis az alternatív modellek száma hiperexponenciális

mértékben nő a modell csomópontjainak és a külső hatásoknak a számával. A DCM keretrendszerben több lehetőség közül választhatunk a hálózati struktúra feltárására.

Egyedi szinten a legkézenfekvőbb, ha az adott régiórendszer által definiált összes lehetséges modell alternatívát kiértékeljük, és kiválasztjuk azt, amelynek a legmagasabb az evidenciája az fMRI idősorok alapján. Jelentős számításigénye miatt ez a módszer a leglassabb és további hátránya, hogy elképzelhető, hogy a modellek egymástól függetlenül különböző lokális minimum állapotokban konvergálnak a becslő algoritmus során, nehezítve az egyes modellek paramétereinek közötti összehasonlítást.

Ezzel szemben alkalmazhatjuk a BMR módszerén alapuló *post-hoc* modell kiválasztást, amely egyetlen modell (lehetőség szerint a teljesen összekapcsolt, vagy röviden teljes modell) becslését igényli, és annak bármely beágyazott modelljét hatékonyan képes kiértékelni analitikus módszerekkel. Egy heurisztikus algoritmus addig szűkíti a modell kapcsolati paramétereit (azaz a modell evidenciát nem jelentősen befolyásoló paraméterek MAP eloszlásait visszaállítja azok prior eloszlásaira), amíg a kapott Fe free energy el nem éri a maximumot. A BMR előnye, hogy feltételezhetjük azt, hogy az összes beágyazott modell paramétereit ugyanazon modell lokális szélsőértéke határozza meg. Hátránya viszont, hogy nem számítható ki egzakt módon az egyes modellek evidenciája, ugyanis a BMR feltételezi, hogy a szűkített modell posterior paramétereinek Gauss-eloszlásúak, ami nem feltétlenül igaz a generatív modell nem-lineáris hemodinamikai állapotegyenletei miatt [62].

Végül a modell kereső algoritmusok, és BMR használatával keresést hajthatunk végre csoportszintű PEB analízis beágyazott modelljei között.

### 6.2.2. Modellkeresés feltételei és problémái

A modellkereső algoritmusok használata megköveteli, hogy minden egyes modellt potenciálisan egyenlően valószínűnek tekintsünk. Valós helyzetekben általában egyes modellek neurobiológiailag relevánsabbak lehetnek másoknál, azonban ezt figyelmen kívül hagyjuk Bayes-i modell összehasonlítás során. Ezért a modellkereső algoritmusok alkalmazására olyan esetben lehet szükség, amikor nincs előzetes információnk a valódi hálózat jellemzőiről.

További problémát jelent, hogy az adatokat generáló modellre vonatkozó előzetes hipotézis nélkül a megtalált modell kapcsolatrendszere nehezen értelmezhető lehet, és nem reprodukálható egy másik alany, vagy más bemenő adatok elemzésekor. Ezért a gyakorlatban gyakran modell családokat alkotunk, amelyek mindegyike egy hipotézis köré szisztematikusan felépített modelleket tartalmaz. Mivel a modell családok összehasonlításához szükséges a bennük foglalt modellek paraméterillesztése, a modellkereső algoritmusok hasznosnak bizonyulhatnak, ha a keresés eredménye képes előrejelezni a győztes családot.

A DCM további lényeges tulajdonsága, hogy a  $F_e$  csak a log evidencia Laplace-közelítés szerinti becslése a prior paraméter sűrűségektől függ, amik biztosítják a VL algoritmus konvergálását. Mivel a modell struktúrája definiálja a prior sűrűségeket, alapos mérlegelés szükséges különböző számú kapcsolati paraméterrel rendelkező modellek összehasonlításakor [5]. A DCM a komplexitás problémájának kezelésére a prior és posterior paraméterek közötti Kullback-Leibler divergenciát [87] minimalizálja [42]. Az egyes modellek komplexitásának mérése szükséges különböző struktúrájú modellek összehasonlításához, mivel a  $F_e$  magában foglalja a modellillesztés pontossága és a komplexitás közötti optimális egyensúlyt, azaz a  $F_e$  minimális komplexitás mellett becsüli az adatokra való illeszkedés pontosságát. A kereső módszereink a  $F_e$ -t használják a különböző szerkezetű (és komplexitású) modell alternatívák összehasonlítására, de további hasznos információt nyerhetünk az egyes kapcsolati paraméter eloszlások elemzésével. A kereső algoritmusok karakterizálásával beláttuk, hogy a posterior paraméter valószínűségek felhasználásával az egyszerű gráfelméleti módszerek hatékonysága is fejleszthető.

Azonban a legmagasabb evidenciával rendelkező modell megtalálása nem feltétlenül vezet helyes következtetésre. Bár a modell kiválasztás módszere az alacsonyabb komplexitású modelleket előnyben részesíti, nem lehetünk biztosak benne, hogy a modellek túlillesztik-e az adatokat ("overfitting"). A gyakorlatban javasolt több hipotézis felállítása a hálózat tulajdonságaira vonatkozóan, vagy a modelltér kettő (vagy több) családba való felosztása a tesztelt konnektivitási mintázatok kapcsán. A munkánk során megmutattuk, hogy a topológiai modellkereső algoritmusok sikeresen azonosítják a győztes családban kiemelt hálózati struktúrákat.

### 6.2.3. Topológiai modellkereső algoritmusok

Egy kereső algoritmus feladata, hogy a keresési téren belül egy (vagy több) optimális megoldást nyújtson előre meghatározott kritériumok teljesítésére, vagy közelítésére. Egy Bayes-i hálózatok adatvezérelt felfedezését végző iteratív kereső algoritmus kiindulópontja lehet a keresési tér egy eleme, például az üres, vagy teljesen összekapcsolt hálózat. Majd valamilyen stratégia szerint - például élek hozzáadásával, vagy kivonásával a hálózati topológiából - megalkotjuk a hálózat topológiai alternatíváit. Végül kiértékeljük az alternatív modellek halmazát és közelítjük a modell evidenciát, és kiválasztjuk a legjobb modelleket a következő iterációs ciklushoz. Az összehasonlítási kritérium becslésére többféle mérőszám alkalmazható, például az Akaike Információs Kritérium (AIC), vagy a Bayes-i Információs Kritérium (BIC), azonban DCM esetén általában a variációs free energy jobb közelítést ad a log modell evidenciára, így a Fe használata javasolt az AIC, vagy BIC közelítésekkel szemben [88].

A legjobb modell megtalálására adaptált kereső algoritmusok a modellek szerkezetét iteratív módon változtatják a modellillesztés javítása érdekében. Ez a megközelítés feltételezi, hogy a Fe alapján egymáshoz közeli modellek szerkezetükben is közel álljanak, azaz korrelációt feltételez a Fe és a Hamming-távolság mérőszáma között. Tapasztalataink szerint ez a feltételezés bizonyos mértékig helytálló, de továbbra sem egyértelmű, hogy a Fe és a Hd miként oszlik meg tetszőleges adathalmazon. Azt találtuk, hogy az implementált módszerek alkalmasak magas evidenciájú modellek felfedezésére, de nem mindig megbízhatóak, vagy nem feltétlenül találják meg a legjobban illeszkedő modellt. A módszer további hátránya, hogy a keresés hatékonyságának mérése nehezen általánosítható, mert a keresés eredménye nagyban függ a mérési adatoktól.

A *post-hoc* modell kiválasztás bármely modelltől kiindulva megtalálja annak optimális redukcióját, miután egy heurisztikus algoritmus iteratív módon eltávolítja a modell evidenciát kevésbé befolyásoló szabad paramétereket. Habár ez a módszer hatékonyan és gyorsan törli a nem használt paramétereket a modell prior eloszlások momentumainak 0-ra állításával, nem veszi figyelembe a modellek gráf szerkezeti szempontjait, és az optimalizált modellek megsérthetik a modellterre vonatkozó korlátozásokat. A legtöbb

esetben ez azt jelenti, hogy a külső bemenetek továbbra is modulálhatnak olyan kapcsolatokat, amelyet alacsony valószínűsége miatt eltávolítottunk a régiók belső kapcsolatrendszeréből. A BMR technika további hátránya, hogy nem-lineáris modellek esetén (mint amilyen a DCM is), a redukált Fe nem számítható ki pontosan. Ezért az egyedi szintű DCM modellek *post-hoc* optimalizálása csak körültekintéssel használható. Ezzel szemben a csoportszintű PEB modellek paramétereit egy lineáris modell szerint rendezzük be, amely egzakt módon redukálható.

Az adaptált gráfelméleti algoritmusokat összehasonlítva az SPM-ben elérhető modell optimalizációs eljárásokkal azt találtuk, hogy a topológiai algoritmusok gyakran felülmúlják az analitikus (BMR) módszereket az egyedi szintű DCM modelltér legjobb modelljét keresve. A győztes modelles család hálózati struktúrára vonatkozó tulajdonságait magas pontossággal (75 - 99 %) visszaadják mind a topológiai kereső módszerek, mind a *post-hoc* algoritmus. A PEB modell paramétereiben való keresés során azonban megmutatkoznak a gráfelméleti algoritmusok korlátai. A PEB modell parametrizálása alapján a lineáris modell összes hatását (például populációs átlag, csoport differenciák) becsülni tudjuk a teljes effektív konnektivitáson, azonban a topológiai kereső algoritmusok egyszerre csak az egyik hatásra vonatkozó modell struktúrát képesek keresni. Ezzel szemben a BMR alapú automatikus keresés a teljes paramétertérben képes az optimális PEB modellt megtalálni. Így továbbra is a BMR a jelenleg ajánlott modellszűkítési lehetőség csoportszintű PEB modellek esetén.

### **6.3. Kisállatokon végzett preklinikai effektív konnektivitás vizsgálat**

A DCM effektív konnektivitási módszer humán tanulmányok mellett könnyen átültethető preklinikai kisállat kísérletekre. A tartósan kialakult fájdalom miatti centrális szenzitizáció agyi konnektivitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk patkány fMRI mérések alapján. A krónikus fájdalomhoz köthető kortikális régiók általában többes funkcióval rendelkeznek, beleértve az érzékszervi elkülönítést, motoros funkciókat, vagy a figyelmet [89]. Ez arra utal, hogy krónikus fájdalom okozta centrális szenzitizáció megjelenhet ezen régiók

nem megfelelően adaptálódó interakcióiban. Ezért a konnektivitás vizsgálata hasznos lehet ezen mechanizmusok megfigyelésére. A DCM analízis során az elemzést a jobb agyféltekére korlátoztuk. A számításigényes módszer miatt több tanulmányban is hasonló kompromisszumokat vezettek be [90, 91]. A fájdalom feldolgozásában fontos szerepe lehet interhemiszférikus kapcsolatoknak is [92], így az unilaterális elemzés limitálja az eredmények értelmezését.

A szenzoros stimuláció által vezérelt effektív konnektivitás elemzése során azt kaptuk, hogy az anterior cingulate cortex a szomatoszenzoros hálózattal több pályán is kapcsolódik a CFA kezelés előtt és után is. Ez az eredmény egybevág a szakirodalommal: több kutatócsoport az találta, hogy a Cng kaudális szakaszának aktivitása modulálja a szenzorimotoros szabályozásban résztvevő területek aktivitását [93, 94]. Az átlagos DCM konnektivitási paraméterek statisztikai összehasonlítása a szomatoszenzoros hálózat összetett változásait derítette fel az előidézett krónikus fájdalom hatására. Fontos kiemelni, hogy az effektív konnektivitás változásai nem jelentkeztek az akut szakaszban (2 nappal a CFA injektálás után), csak a hetedik napon. Az öngátló hatásokban bekövetkezett gyengülés a centrális szenzitizáció közvetlen következménye lehet, amit vagy a megnövekedett ingerelhetőség, vagy a lokális inhibitoros működés gyengülése okoz [95]. Az elemzés szintén alátámasztja a striatum szerepét a fájdalom feldolgozásában. Az eredmények megerősítik azt a hipotézist, miszerint striátrális dopamin D2 receptorok jelentős mértékben befolyásolják a fájdalomra adott válaszokat [96].

A bemutatott preklinikai vizsgálat limitációja, hogy a patkány mérések hemodinamikai modellezése a humán neurobiológiára optimalizált Balloon-modell paraméterekkel történt. Habár a modell paraméterei becsülhetőek, lehetővé téve a hemodinamikai válasz pontosabb illesztését, azonban a prior és posterior paraméter eloszlások Kullback-Leibler divergenciája növekedhet, amely magasabb modell komplexitást eredményez. A modell így nem ideális kisállat mérések konnektivitási vizsgálatára, de mivel az összes vizsgált modell hasonló komplexitású, feltehető, hogy a modell összehasonlítás csak kisebb mértékben befolyásolja a Balloon-modell prior paraméterei. A Balloon-modell kisállat kísérletekre történő optimalizálása további kutatást érdemel. Az erre vonatkozó kezdeti vizsgálatainkat ld. a 13.3 számú Függelékben.

## 6.4. További eredmények és folyamatban lévő vizsgálatok

A DCM módszert sikeresen alkalmaztuk több klinikai kutatás kapcsán is. A 2-es típusú diabétesz (T2DM) és az obezitás összefüggéseit 7 nyugalmi hálózatban együttesen vizsgáltuk. Ehhez egy nagy méretű, *large-scale* (36 régiót tartalmazó) nyugalmi hálózat effektív konnektivitás becslését végeztük el (előkészületben). A T2DM csoportban magasabb kapcsolaterőségeket találtunk globálisan, illetve az RSN-ek között is. A *Salience Network* belső kapcsolatrendszere számottevően erősebb átlagos kapcsolatot tartalmaz a diabéteszes alanyokban az obez személyekhez képest.

Féloldali, alsó végtagi részleges parézist okozó ischaemiás stroke betegek motoros funkcióit az elsődleges szenzoros kéreggel kiegészített motoros hálózat effektív konnektivitásával vizsgáltuk [47]. Azt találtuk, hogy az elsődleges motoros (M1) és szenzoros (S1) kéreg öngátló hatása erősödött a paretikus láb passzív mozgata során, valamint a stimulációra kontralaterális M1 hatása szignifikánsan nőtt az ipszilaterális M1 régióra (+0.1 Hz).

A kifejlesztett MRI előfeldolgozási pipeline segítségével elkezdttük a Debreceni Egyetemen készült, folytonosan keletkező T1 súlyozott agyi MR felvételek automatikus szöveti szegmentációját későbbi kutatások céljára. Továbbá együttműködések révén a Kaposvári Egyetem Egészségügyi Központjával közös epilepszia kutatás kapcsán 77 személy képanyagát dolgoztuk fel, valamint a Semmelweis Egyetem migrént vizsgáló kutatócsoportja számára 355 alany nyugalmi fMRI vizsgálat előfeldolgozását végeztük el. A megfelelően előkészített funkcionális képanyag alkalmas aktivációs és konnektivitási analízisek elvégzéséhez.

Nyugalmi hálózatok effektív konnektivitási vizsgálatához használt irodalmi régiók ICA alapú adjusztálásával több kutatásban is a csoportra jellemző régiórendszer tudtuk alkalmazni, például a Semmelweis Egyetemmel együttműködésben végzett kutatásban, vagy a Human Connectome Projekt adatbázis 1037 fős populációjának *large-scale* DCM analízisét megelőzően.

Kutatásunkat a Nemzeti Agykutatási Projekt keretében végeztük (KTIA-NAP 13-1-2013-0001, 2017-1.2.1-NKP-2017-00002). Az egyetemi MR vizsgálatokból származó T1

súlyozott felvételek szegmentációjából származó volumetrikus adatokat "Big Data" jellegű felhasználásra adatbázisba szerveztük a Tématerületi Kiválósági Program keretében (TKP2020-IKA-04; 2020-4.1.1-TKP2020). Továbbá a Human Connectome Project nyugalmi fMRI anyagai alapján *large-scale* DCM vizsgálatok effektív konnektivitási eredményeit összesítettük egy több, mint 1000 főt tartalmazó kutatási adatbázis létrehozására.

## 7. Összefoglalás

Munkánk célja az volt, hogy létrehozzunk egy DCM alapú effektív konnektivitás számítására alkalmas munkafolyamatot, amely magában foglalja a funkcionális MRI felvételek egységesített és korszerű előfeldolgozását, a definiált régiórendszer automatizált és adatvezérelt térbeli adjusztálását, valamint nagy számosságú modellterek feltárásának lehetőségét az adatokra legjobban illeszkedő neurális modellek keresésére. Publikált munkáink során a következő eredményekre jutottunk:

1. A kereső algoritmusok fejlesztésének fő akadálya a DCM magas számításigénye. Ennek kiküszöbölésére létrehoztuk a futási időre optimalizált ReDCM R csomagot, amellyel teljes modellterek kiértékelésére is lehetőségünk van. A szoftverrel jelenleg a determinisztikus modellek becslése érhető el, amelyet a későbbiekben szeretnénk kiegészíteni sztochasztikus modellekkel, valamint a spektrális sémával történő modell inverziós eljárással.
2. DCM-ben az adatokat legnagyobb valószínűséggel magyarázó modellek megtalálása nem triviális feladat. Vizsgáltuk a hálózatelméletből ismert kereső algoritmusok alkalmazásának lehetőségeit a DCM keretrendszerben, ahol a modelleket irányított ciklikus gráfnak tekintjük és a gráf topológiáját iteratívan változtatva keressük a legjobb modellt. Három modellkereső algoritmust adaptáltunk DCM-re. Megállapítottuk, hogy egyedi szinten végzett modellkeresés esetében a topológiai algoritmusok kis mértékben jobban teljesítenek a *post-hoc* modell optimalizálás módszerénél. Csoportszintű PEB modelleken belül azonban megmutatkoznak a gráfelméleti módszerek limitációi.
3. Demonstráltuk, hogy a DCM alkalmazható preklinikai kutatások során kisállatokon végzett kísérletekben, különböző kondíciók alatt vizsgált effektív konnektivitás differenciáinak mérésére. Továbbá a fejlesztéseinket sikerrel alkalmaztuk a Debreceni Egyetemen történő kutatások, valamint külső intézetekkel való együttműködések során.

## 8. Summary

Our aim was to create a workflow for DCM-based effective connectivity computations, that incorporates the unified and state-of-the-art preprocessing of functional MRI images, the automated and data-driven adjustment of regions defined in literature and the exploration of large DCM model-spaces to find the best fitting neuronal model. We can summarize our results based on our published work:

1. The main obstacle for developing model search methods is the high computational demand of DCM. To relieve this problem we developed the ReDCM R package, that is optimized for running speed. With ReDCM we have the possibility to evaluate large model-spaces. At the moment, model inversion is available only for deterministic time-series models. Further developments aim to include stochastic models and the scheme to fit spectral densities.
2. In DCM finding the models most likely explaining imaging data is not trivial. We examined the possibilities to apply search methods known from network science in the DCM framework, where we consider models to be directed acyclic graphs, and changing graph topology iteratively we look for the best model. We adapted three model search algorithms for DCM. Our research showed, that on the subject-level the topological methods slightly out-perform analytic *post-hoc* model optimization. However, searching through nested PEB models on the group-level the graph theoretical methods show their limitations.
3. We demonstrated, that DCM can be applied on small animal data in preclinical studies, assessing differences in effective connectivity under different conditions. Furthermore, our developments have been successfully applied in research studies in the University of Debrecen, as well as during collaborations with other institutes.

## 9. Irodalomjegyzék

- [1] A. M. Bastos, W. M. Usrey, R. A. Adams, G. R. Mangun, P. Fries és K. J. Friston. Canonical Microcircuits for Predictive Coding. *Neuron*, 76(4):695–711, 2012.
- [2] R. J. Douglas, K. A. Martin és D. Whitteridge. A Canonical Microcircuit for Neocortex. *Neural Computation*, 1(4):480–488, 1989.
- [3] D. J. Heeger és D. Ress. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2):142–151, 2002.
- [4] K. Friston, L. Harrison és W. Penny. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4):1273–1302, 2003.
- [5] W. Penny, K. Stephan, A. Mechelli és K. Friston. Comparing dynamic causal models. *NeuroImage*, 22(3):1157–1172, 2004.
- [6] W. D. Penny, K. E. Stephan, J. Daunizeau, M. J. Rosa, K. J. Friston, T. M. Schofield és A. P. Leff. Comparing Families of Dynamic Causal Models. *PLoS Computational Biology*, 6(3):e1000709, 2010. K. P. Kording, szerkesztő.
- [7] E.-M. Pool, A. K. Rehme, G. R. Fink, S. B. Eickhoff és C. Grefkes. Handedness and effective connectivity of the motor system. *NeuroImage*, 99:451–460, 2014.
- [8] A. E. Warren, A. S. Harvey, S. J. Vogrin, C. Bailey, A. Davidson, G. D. Jackson, D. F. Abbott és J. S. Archer. The epileptic network of Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 93(3):e215–e226, 2019.
- [9] K. Friston és W. Penny. Post hoc Bayesian model selection. *NeuroImage*, 56(4):2089–2099, 2011.
- [10] S. M. Smith, K. L. Miller, G. Salimi-Khorshidi, M. Webster, C. F. Beckmann, T. E. Nichols, J. D. Ramsey és M. W. Woolrich. Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage*, 54(2):875–891, 2011.
- [11] J. A. Mumford és J. D. Ramsey. Bayesian networks for fMRI: A primer. *NeuroImage*, 86:573–582, 2014.

- [12] J. D. Ramsey, S. J. Hanson és C. Glymour. Multi-subject search correctly identifies causal connections and most causal directions in the DCM models of the Smith et al. simulation study. *NeuroImage*, 58(3):838–848, 2011.
- [13] E. S. Adabor, G. K. Acquah-Mensah és F. T. Oduro. SAGA: A hybrid search algorithm for Bayesian Network structure learning of transcriptional regulatory networks. *Journal of Biomedical Informatics*, 53:27–35, 2015.
- [14] M. Pyka, D. Heider, S. Hauke, T. Kircher és A. Jansen. Dynamic causal modeling with genetic algorithms. *Journal of Neuroscience Methods*, 194(2):402–406, 2011.
- [15] M. Papadopoulou, G. Cooray, R. Rosch, R. Moran, D. Marinazzo és K. Friston. Dynamic causal modelling of seizure activity in a rat model. *NeuroImage*, 146:518–532, 2017.
- [16] H. Lambers, M. Segeroth, F. Albers, L. Wachsmuth, T. M. van Alst és C. Faber. A cortical rat hemodynamic response function for improved detection of BOLD activation under common experimental conditions. *NeuroImage*, 208:116446, 2020.
- [17] F. Albers, F. Schmid, L. Wachsmuth és C. Faber. Line scanning fMRI reveals earlier onset of optogenetically evoked BOLD response in rat somatosensory cortex as compared to sensory stimulation. *NeuroImage*, 164:144–154, 2018.
- [18] S. Amirmohseni, D. Segelcke, S. Reichl, L. Wachsmuth, D. Görlich, C. Faber és E. Pogatzki-Zahn. Characterization of incisional and inflammatory pain in rats using functional tools of MRI. *NeuroImage*, 127:110–122, 2016.
- [19] T. M. van Alst, L. Wachsmuth, M. Datunashvili, F. Albers, N. Just, T. Budde és C. Faber. Anesthesia differentially modulates neuronal and vascular contributions to the BOLD signal. *NeuroImage*, 195:89–103, 2019.
- [20] R. S. J. Frackowiak, C. Frith, C. Price, J. Ashburner, K. J. Friston, R. J. Dolan, S. Zeki és W. Penny. *Human Brain Function*. Elsevier, Amsterdam, 2nd kiadás, 2004, 1144. oldal.

- [21] S Zeki, J. Watson, C. Lueck, K. Friston, C Kennard és R. Frackowiak. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, 11(3):641–649, 1991.
- [22] R. B. Buxton, E. C. Wong és L. R. Frank. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6):855–864, 1998.
- [23] K. Friston. Bayesian Estimation of Dynamical Systems: An Application to fMRI. *NeuroImage*, 16(2):513–530, 2002.
- [24] P. Zeidman, A. Jafarian, N. Corbin, M. L. Seghier, A. Razi, C. J. Price és K. J. Friston. A guide to group effective connectivity analysis, part 1: First level analysis with DCM for fMRI. *NeuroImage*, 200:174–190, 2019.
- [25] S. Zeki. A Century Of Cerebral Achromatopsia. *Brain*, 113(6):1721–1777, 1990.
- [26] K. Friston. Learning and inference in the brain. *Neural Networks*, 16(9):1325–1352, 2003.
- [27] R. Tootell, S. Hamilton és M. Silverman. Topography of cytochrome oxidase activity in owl monkey cortex. *The Journal of Neuroscience*, 5(10):2786–2800, 1985.
- [28] J. F. Olavarria és D. C. Van Essen. The global pattern of cytochrome oxidase stripes in visual area V2 of the macaque monkey. *Cerebral Cortex*, 7(5):395–404, 1997.
- [29] K. S. Rockland és D. N. Pandya. Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Research*, 179(1):3–20, 1979.
- [30] P. A. Salin és J. Bullier. Corticocortical connections in the visual system: structure and function. *Physiological Reviews*, 75(1):107–154, 1995.
- [31] A. Angelucci, J. B. Levitt, E. J. S. Walton, J.-M. Hupé, J. Bullier és J. S. Lund. Circuits for Local and Global Signal Integration in Primary Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 22(19):8633–8646, 2002.

- [32] P. Girard és J. Bullier. Visual activity in area V2 during reversible inactivation of area 17 in the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 62(6):1287–1302, 1989.
- [33] J. H. Sandell és P. H. Schiller. Effect of cooling area 18 on striate cortex cells in the squirrel monkey. *Journal of Neurophysiology*, 48(1):38–48, 1982.
- [34] C Buchel és K. Friston. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cerebral Cortex*, 7(8):768–778, 1997.
- [35] S. M. Sherman és R. W. Guillery. On the actions that one nerve cell can have on another: Distinguishing "drivers" from "modulators". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12):7121–7126, 1998.
- [36] K. J. Friston, T. Parr, P. Zeidman, A. Razi, G. Flandin, J. Daunizeau, O. J. Hulme, A. J. Billig, V. Litvak, R. J. Moran, C. J. Price és C. Lambert. Dynamic causal modelling of COVID-19. *Wellcome Open Research*, 5:89, 2020.
- [37] J. Kahan és T. Foltynie. Understanding DCM: Ten simple rules for the clinician. *NeuroImage*, 83:542–549, 2013.
- [38] K. Friston, A. Mechelli, R. Turner és C. Price. Nonlinear Responses in fMRI: The Balloon Model, Volterra Kernels, and Other Hemodynamics. *NeuroImage*, 12(4):466–477, 2000.
- [39] J. B. Mandeville, J. J. A. Marota, C. Ayata, G. Zaharchuk, M. A. Moskowitz, B. R. Rosen és R. M. Weisskoff. Evidence of a Cerebrovascular Postarteriole Windkessel with Delayed Compliance. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 19(6):679–689, 1999.
- [40] K. E. Stephan, N. Weiskopf, P. M. Drysdale, P. A. Robinson és K. J. Friston. Comparing hemodynamic models with DCM. *NeuroImage*, 38(3):387–401, 2007.
- [41] R. L. Grubb, M. E. Raichle, J. O. Eichling és M. M. Ter-Pogossian. The Effects of Changes in PaCO<sub>2</sub> Cerebral Blood Volume, Blood Flow, and Vascular Mean Transit Time. *Stroke*, 5(5):630–639, 1974.

- [42] K. Friston, J. Mattout, N. Trujillo-Barreto, J. Ashburner és W. Penny. Variational free energy and the Laplace approximation. *NeuroImage*, 34(1):220–234, 2007.
- [43] D. J. C. MacKay. Choice of Basis for Laplace Approximation. *Machine Learning*, 33(1):77–86, 1998.
- [44] R. E. Passingham, K. E. Stephan és R. Kötter. The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8):606–616, 2002.
- [45] R. E. Kass és A. E. Raftery. Bayes Factors. *Journal of American Statistical Association*, 90(430):773–795, 1995.
- [46] A. E. Raftery. Bayesian Model Selection in Social Research. *Sociological Methodology*, 25:111, 1995.
- [47] M. Nagy, C. Aranyi, G. Opposits, T. Papp, L. Láncki, E. Berényi, C. Vér, L. Csiba, P. Katona, T. Spisák és M. Emri. Effective connectivity differences in motor network during passive movement of paretic and non-paretic ankles in subacute stroke patients. *PeerJ*, 8:e8942, 2020.
- [48] B. B. Biswal, J. V. Kylen és J. S. Hyde. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR in Biomedicine*, 10(4-5):165–170, 1997.
- [49] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton és J. S. Hyde. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4):537–541, 1995.
- [50] J. S. Damoiseaux és M. D. Greicius. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structure and Function*, 213(6):525–533, 2009.
- [51] C. Rosazza és L. Minati. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological Sciences*, 32(5):773–785, 2011.
- [52] D. M. Cole, S. M. Smith és C. F. Beckmann. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2010.

- [53] M. E. Raichle. The Restless Brain. *Brain Connectivity*, 1(1):3–12, 2011.
- [54] B. Li, J. Daunizeau, K. E. Stephan, W. Penny, D. Hu és K. Friston. Generalised filtering and stochastic DCM for fMRI. *NeuroImage*, 58(2):442–457, 2011.
- [55] K. J. Friston, J. Kahan, B. Biswal és A. Razi. A DCM for resting state fMRI. *NeuroImage*, 94:396–407, 2014.
- [56] A. Razi és K. J. Friston. The Connected Brain: Causality, models, and intrinsic dynamics. *IEEE Signal Processing Magazine*, 33(3):14–35, 2016.
- [57] A. Marreiros, S. Kiebel és K. Friston. Dynamic causal modelling for fMRI: A two-state model. *NeuroImage*, 39(1):269–278, 2008.
- [58] R. Malinow és R. C. Malenka. AMPA Receptor Trafficking and Synaptic Plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1):103–126, 2002.
- [59] R. S. Zucker és W. G. Regehr. Short-Term Synaptic Plasticity. *Annual Review of Physiology*, 64(1):355–405, 2002.
- [60] U. Frey és R. G. Morris. Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*, 21(5):181–188, 1998.
- [61] K. E. Stephan, L. Kasper, L. M. Harrison, J. Daunizeau, H. E. den Ouden, M. Breakspear és K. J. Friston. Nonlinear dynamic causal models for fMRI. *NeuroImage*, 42(2):649–662, 2008.
- [62] K. J. Friston, V. Litvak, A. Oswal, A. Razi, K. E. Stephan, B. C. van Wijk, G. Ziegler és P. Zeidman. Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *NeuroImage*, 128:413–431, 2016.
- [63] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith és R. S. J. Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4):189–210, 1994.
- [64] R. Christensen. *Plane Answers to Complex Questions*. Springer Texts in Statistics. Springer New York, New York, NY, 4th kiadás, 2011, 1–517. oldal.

- [65] P. Zeidman, A. Jafarian, M. L. Seghier, V. Litvak, H. Cagnan, C. J. Price és K. J. Friston. A guide to group effective connectivity analysis, part 2: Second level analysis with PEB. *NeuroImage*, 200:12–25, 2019.
- [66] E. A. Aponte, S. Raman, B. Sengupta, W. D. Penny, K. E. Stephan és J. Heinzle. mpdcm: A toolbox for massively parallel dynamic causal modeling. *Journal of Neuroscience Methods*, 257:7–16, 2016.
- [67] W.-J. Wang, I.-F. Hsieh és C.-C. Chen. Accelerating Computation of DCM for ERP in MATLAB by External Function Calls to the GPU. *PLoS ONE*, 8(6):e66599, 2013. M. J. Chacron, szerkesztő.
- [68] M. Galassi, J. Davies, J. Theiler, B. Gough és G. Jungman. *GNU Scientific Library - Reference Manual, Third Edition, for GSL Version 1.12 (3. ed.)*. Network Theory Ltd., Bristol, 3rd kiadás, 2009.
- [69] B. Schäling. *The Boost C++ Libraries*. XML Press, Denver, 2nd kiadás, 2014, 570. oldal.
- [70] K. Rupp, P. Tillet, F. Rudolf, J. Weinbub, A. Morhammer, T. Grasser, A. Jüngel és S. Selberherr. ViennaCL—Linear Algebra Library for Multi- and Many-Core Architectures. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 38(5):S412–S439, 2016.
- [71] M. L. Seghier, G. Josse, A. P. Leff és C. J. Price. Lateralization is Predicted by Reduced Coupling from the Left to Right Prefrontal Cortex during Semantic Decisions on Written Words. *Cerebral Cortex*, 21(7):1519–1531, 2011.
- [72] G. Grabner, A. L. Janke, M. M. Budge, D. Smith, J. Pruessner és D. L. Collins. Symmetric Atlasing and Model Based Segmentation: An Application to the Hippocampus in Older Adults. 58–66. oldal. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2006.
- [73] M. Copeland, J. Soh, A. Puca, M. Manning és D. Gollob. *Microsoft Azure*. Apress, Berkeley, CA, 1st kiadás, 2015.
- [74] J. Ramsey, S. Hanson, C. Hanson, Y. Halchenko, R. Poldrack és C. Glymour. Six problems for causal inference from fMRI. *NeuroImage*, 49(2):1545–1558, 2010.

- [75] J. O. Campbell. Universal Darwinism As a Process of Bayesian Inference. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10, 2016.
- [76] M. E. Bigal, S. Ashina, R. Burstein, M. L. Reed, D. Buse, D. Serrano és R. B. Lipton. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology*, 70(17):1525–1533, 2008.
- [77] R. B. Lipton, M. E. Bigal, S. Ashina, R. Burstein, S. Silberstein, M. L. Reed, D. Serrano és W. F. Stewart. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of Neurology*, 63(2):148–158, 2008.
- [78] S. Lee, Y. Q. Zhao, A. Ribeiro-da Silva és J. Zhang. Distinctive Response of CNS Glial Cells in Orofacial Pain Associated with Injury, Infection and Inflammation. *Molecular Pain*, 6:1744–8069–6–79, 2010.
- [79] G. Paxinos, C. R. Watson és P. C. Emson. AChE-stained horizontal sections of the rat brain in stereotaxic coordinates. *Journal of Neuroscience Methods*, 3(2):129–149, 1980.
- [80] R Burstein, K. D. Cliffer és G. J. Giesler. Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *The Journal of Neuroscience*, 7(12):4159 LP –4164, 1987.
- [81] R. W. Rhoades. Cortical and spinal somatosensory input to the superior colliculus in the golden hamster: An anatomical and electrophysiological study. *The Journal of Comparative Neurology*, 195(3):415–432, 1981.
- [82] P. J. May. The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. J. A. B. T. P. i. B. R. Büttner-Ennever, szerkesztő, *Neuroanatomy of the Oculomotor System*. 151. kötet, 321–378. oldal. Elsevier, Amsterdam, 2006.
- [83] P. D. Wall és R Dubner. Somatosensory Pathways. *Annual Review of Physiology*, 34(1):315–336, 1972.
- [84] K. E. Stephan, W. D. Penny, J. Daunizeau, R. J. Moran és K. J. Friston. Bayesian model selection for group studies. *NeuroImage*, 46(4):1004–1017, 2009.

- [85] S. C. Aranyi, M. Nagy, G. Opposits, E. Berényi és M. Emri. Characterizing Network Search Algorithms Developed for Dynamic Causal Modeling. *Frontiers in Neuroinformatics*, 15, 2021.
- [86] T. Spisák, Z. Pozsgay, C. Aranyi, S. Dávid, P. Kocsis, G. Nyitrai, D. Gajári, M. Emri, A. Czurkó és Z. T. Kincses. Central sensitization-related changes of effective and functional connectivity in the rat inflammatory trigeminal pain model. *Neuroscience*, 344:133–147, 2017.
- [87] S. Kullback és R. A. Leibler. On Information and Sufficiency. *The Annals of Mathematical Statistics*, 22(1):79–86, 1951.
- [88] W. Penny. Comparing Dynamic Causal Models using AIC, BIC and Free Energy. *NeuroImage*, 59(1):319–330, 2012.
- [89] K. D. Davis és M. Moayed. Central Mechanisms of Pain Revealed Through Functional and Structural MRI. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 8(3):518–534, 2013.
- [90] H. Hillebrandt, I. Dumontheil, S.-J. Blakemore és J. P. Roiser. Dynamic causal modelling of effective connectivity during perspective taking in a communicative task. *NeuroImage*, 76:116–124, 2013.
- [91] E. Dowlati, S. E. Adams, A. B. Stiles és R. J. Moran. Aging into Perceptual Control: A Dynamic Causal Modeling for fMRI Study of Bistable Perception. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 2016.
- [92] L. S. Sevel, J. E. Letzen, R. Staud és M. E. Robinson. Interhemispheric Dorsolateral Prefrontal Cortex Connectivity is Associated with Individual Differences in Pain Sensitivity in Healthy Controls. *Brain Connectivity*, 6(5):357–364, 2016.
- [93] O. Devinsky, M. J. Morrell és B. A. Vogt. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1):279–306, 1995.
- [94] D. S. Margulies, A. C. Kelly, L. Q. Uddin, B. B. Biswal, F. X. Castellanos és M. P. Milham. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *NeuroImage*, 37(2):579–588, 2007.

- [95] L. Sivilotti és C. J. Woolf. The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, 72(1):169–179, 1994.
- [96] N. Hagelberg, S. K. Jääskeläinen, I. K. Martikainen, H. Mansikka, H. Forssell, H. Scheinin, J. Hietala és A. Pertovaara. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *European Journal of Pharmacology*, 500(1-3):187–192, 2004.
- [97] S. A. Huettel, A. W. Song és G. McCarthy. *Functional magnetic resonance imaging*. Sinauer Associates, Sunderland, 6th kiadás, 2009.
- [98] K. Gorgolewski, C. D. Burns, C. Madison, D. Clark, Y. O. Halchenko, M. L. Waskom és S. S. Ghosh. Nipype: A Flexible, Lightweight and Extensible Neuroimaging Data Processing Framework in Python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 5, 2011.
- [99] M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni, D. C. Van Essen és M. Jenkinson. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 80:105–124, 2013.
- [100] F. Alfaro-Almagro, M. Jenkinson, N. K. Bangerter, J. L. Andersson, L. Griffanti, G. Douaud, S. N. Sotiropoulos, S. Jbabdi, M. Hernandez-Fernandez, E. Vallee, D. Vidaurre, M. Webster, P. McCarthy, C. Rorden, A. Daducci, D. C. Alexander, H. Zhang, I. Dragonu, P. M. Matthews, K. L. Miller és S. M. Smith. Image processing and Quality Control for the first 10,000 brain imaging datasets from UK Biobank. *NeuroImage*, 166:400–424, 2018.
- [101] G. Benson, A. Hildebrandt, C. Lange, C. Schwarz, T. Köbe, W. Sommer, A. Flöel és M. Wirth. Functional connectivity in cognitive control networks mitigates the impact of white matter lesions in the elderly. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1):109, 2018.
- [102] T. Spisák, A. Jakab, S. A. Kis, G. Opposits, C. Aranyi, E. Berényi és M. Emri. Voxel-Wise Motion Artifacts in Population-Level Whole-Brain Connectivity

- Analysis of Resting-State fMRI. *PLoS ONE*, 9(9):e104947, 2014. J. Bodurka, szerkesztő.
- [103] M. Jenkinson és S. Smith. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143–156, 2001.
- [104] R. W. Cox. AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, 29(3):162–173, 1996.
- [105] B. Fischl, D. H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. van der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness, A. Montillo, N. Makris, B. Rosen és A. M. Dale. Whole Brain Segmentation. *Neuron*, 33(3):341–355, 2002.
- [106] S. M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143–155, 2002.
- [107] B. Avants, C. Epstein, M. Grossman és J. Gee. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, 12(1):26–41, 2008.
- [108] K. Worsley és K. Friston. Analysis of fMRI Time-Series Revisited—Again. *NeuroImage*, 2(3):173–181, 1995.
- [109] S. M. Smith és J. M. Brady. SUSAN—A New Approach to Low Level Image Processing. *International Journal of Computer Vision*, 23(1):45–78, 1997.
- [110] G. Salimi-Khorshidi, G. Douaud, C. F. Beckmann, M. F. Glasser, L. Griffanti és S. M. Smith. Automatic denoising of functional MRI data: Combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *NeuroImage*, 90:449–468, 2014.
- [111] R. H. Pruim, M. Mennes, D. van Rooij, A. Llera, J. K. Buitelaar és C. F. Beckmann. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage*, 112:267–277, 2015.

- [112] M. J. McKeown, L. K. Hansen és T. J. Sejnowski. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Current opinion in neurobiology*, 13(5):620–9, 2003.
- [113] K. J. Friston, S. Williams, R. Howard, R. S. J. Frackowiak és R. Turner. Movement-Related effects in fMRI time-series. *Magnetic Resonance in Medicine*, 35(3):346–355, 1996.
- [114] Y. Behzadi, K. Restom, J. Liao és T. T. Liu. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 37(1):90–101, 2007.
- [115] B. Biswal, E. A. Deyoe és J. S. Hyde. Reduction of physiological fluctuations in fMRI using digital filters. *Magnetic Resonance in Medicine*, 35(1):107–113, 1996.
- [116] A. M. Smith, B. K. Lewis, U. E. Ruttimann, F. Q. Ye, T. M. Sinnwell, Y. Yang, J. H. Duyn és J. A. Frank. Investigation of Low Frequency Drift in fMRI Signal. *NeuroImage*, 9(5):526–533, 1999.
- [117] P. Jezzard, P. M. Matthews és S. M. Smith. *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford University Press, Oxford, 1st kiadás, 2001, 432. oldal.
- [118] V. Calhoun, T. Adali, G. Pearlson és J. Pekar. A method for making group inferences using independent component analysis of functional MRI data: Exploring the visual system. *NeuroImage*, 13(6):88, 2001.
- [119] Y. Zhou, K. J. Friston, P. Zeidman, J. Chen, S. Li és A. Razi. The Hierarchical Organization of the Default, Dorsal Attention and Salience Networks in Adolescents and Young Adults. *Cerebral Cortex*, 28(2):726–737, 2018.
- [120] D. M. Bates és D. G. Watts. *Nonlinear Regression Analysis and Its Applications*. Hoboken, New Jersey. Wiley, 1988.
- [121] J. J. Moré. The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory. 105–116. oldal. 1978.

## 10. Tárgyszavak

### 10.1. Tárgyszavak

- Effektív konnektivitás
- Dinamikus oksági modellezés
- Funcionális mágneses rezonanciás képalkotás
- Bayes-i modellezés
- Struktúra tanulás
- Gráfelmélet
- Modellkereső algoritmusok
- Preklinikai kutatás

### 10.2. Keywords

- Effective connectivity
- Dynamic causal modelling
- Functional magnetic resonance imaging
- Bayesian modelling
- Structure learning
- Graph theory
- Model search algorithms
- Preclinical research



Nyilvántartási szám: DEENK/97/2022.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Aranyi Sándor Csaba  
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10045991

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Aranyi, S. C.**, Nagy, M., Opposits, G., Berényi, E., Emri, M.: Characterizing Network Search Algorithms Developed for Dynamic Causal Modeling. *Front. Neuroinform.* 15, 1-14, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2021.656486>  
IF: 4.081 (2020)
2. Spisák, T., Pozsgay, Z., **Aranyi, S. C.**, Dávid, S., Kocsis, P., Nyitrai, G., Gajári, D., Emri, M., Czurkó, A., Kincses, Z. T.: Central sensitization-related changes of effective and functional connectivity in the rat inflammatory trigeminal pain model. *Neuroscience.* 344, 133-147, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.018>  
IF: 3.382

### További közlemények

3. Gecse, K., Dobos, D., **Aranyi, S. C.**, Galambos, A., Baksa, D., Kocsel, N., Szabó, E., Pap, D., Virág, D., Ludányi, K., Kökönyei, G., Emri, M., Bagdy, G., Juhász, G.: Association of plasma tryptophan concentration with periaqueductal gray matter functional connectivity in migraine patients. *Sci. Rep.* 12 (1), 1-12, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-04647-0>  
IF: 4.379 (2020)
4. Opposits, G., Nagy, M., Barta, Z., **Aranyi, S. C.**, Szabó, D., Makai, A., Varga, I., Galuska, L., Trón, L., Balkay, L., Emri, M.: Automated procedure assessing the accuracy of HRCT-PET registration applied in functional virtual bronchoscopy. *EJNMMI Res.* 11 (1), 1-13, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13550-021-00810-w>  
IF: 3.138 (2020)





5. Képes, Z., **Aranyi, S. C.**, Forgács, A., Nagy, F., Kukuts, K., Hascsi, Z., Esze, R., Somodi, S., Káplár, M., Varga, J., Emri, M., Garai, I.: Glucose-level dependent brain hypometabolism in type 2 diabetes mellitus and obesity.  
*Eur. J. Hybrid Imaging.* 5 (3), 1-15, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41824-021-00097-z>
6. Béres, A., Emri, M., **Aranyi, S. C.**, Fajtai, D., Nagy, F., Szabó, P., Bödecs, P., Hörcsik, E., Perpékné Papp, É., Tomanek, F., Kuti, M., Petőfalviné, Á., Kisdeákné, H., Biró, G., Kovács, D., Bakos, B., Vinczen, E., Gál, E., Sillinger, R., Szalai, Z., Szilágyi, A., Kiss-Merki, M., Nagyéri, G., Fodor, J., Németh, T., Papp, E., Repa, I.: Healing through faith: meeting a chaplain coupled with biblical readings could produce lymphocyte changes that correlate with brain activity (HEALING study).  
*F1000Res.* 10, 1-20, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.74504.1>
7. Képes, Z., **Aranyi, S. C.**, Forgács, A., Nagy, F., Kukuts, K., Esze, R., Somodi, S., Káplár, M., Varga, J., Emri, M., Garai, I.: Homocysteine-related alterations of [18F]FDG brain pattern in metabolic diseases.  
*Hell. J. Nucl. Med.* 24 (3), 222-227, 2021.  
IF: 1.102 (2020)
8. Clemens, B., Emri, M., **Aranyi, S. C.**, Fekete, I., Fekete, K.: Resting-state EEG theta activity reflects degree of genetic determination of the major epilepsy syndromes.  
*Clin. Neurophysiol.* 132 (9), 2232-2239, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2021.06.012>  
IF: 3.708 (2020)
9. Gecse, K., Baksa, D., Dobos, D., **Aranyi, S. C.**, Galambos, A., Kocsel, N., Szabó, E., Kökönyei, G., Emri, M., Bagdy, G., Juhász, G.: Sex Differences of Periaqueductal Grey Matter Functional Connectivity in Migraine.  
*Front. Pain Res.* 2, 1-9, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fpain.2021.767162>
10. Nagy, M., **Aranyi, S. C.**, Opposits, G., Papp, T., Lánctzi, L., Berényi, E., Vér, C., Csiba, L., Katona, P., Spisák, T., Emri, M.: Effective connectivity differences in motor network during passive movement of paretic and non-paretic ankles in subacute stroke patients.  
*PeerJ.* 8, 1-22, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.8942>  
IF: 2.984
11. Opposits, G., **Aranyi, S. C.**, Glavák, C., Cselik, Z., Trón, L., Sipos, D., Hadjiev, J., Berényi, E., Repa, I., Emri, M., Kovács, Á.: OAR sparing 3D radiotherapy planning supported by fMRI brain mapping investigations.  
*Medical Dosimetry.* 45 (4), e1-e8, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meddos.2020.04.003>  
IF: 1.482





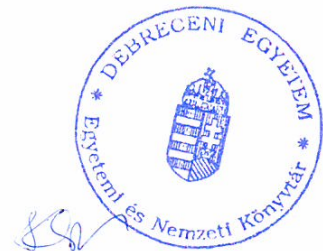
12. **Aranyi, S. C.**, Opposits, G., Nagy, M., Berényi, E., Vér, C., Csiba, L., Katona, P., Spisák, T., Emri, M.: Population-level Correction of Systematic Motion Artifacts in fMRI in Patients with Ischemic Stroke.  
*J. Neuroimaging.* 27 (4), 397-408, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12408>  
IF: 1.953
13. Spisák, T., Jakab, A., Kis, S. A., Opposits, G., **Aranyi, S. C.**, Berényi, E., Emri, M.: Voxel-Wise Motion Artifacts in Population-Level W Brain Connectivity Analysis of Resting-State fMRI.  
*PLOS ONE.* 9 (9), e10494, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104947>.  
IF: 3.234

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 29,443**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
7,463**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2022.02.23.



## 12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Emri Miklósnak, a munkám során nyújtott segítségéért és a szakmai fejlődésemet szolgáló lehetőségek nyújtásáért, tudományos háttérének biztosításáért.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Csernoch Lászlónak, a Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola vezetőjének, hogy támogatta a kutatásom elvégzését.

Köszönöm Prof. Dr. Berényi Ervinnek, az Orvosi Képző Klinikai Igazgatójának, hogy lehetőséget biztosított munkám elvégzésére.

Hálával tartozom korábbi és jelenlegi közvetlen munkatársaimnak a közös munkáért, kiemelten Dr. Spisák Tamásnak, Nagy Mariannak, Dr. Opposits Gábornak, Dr. Balkay Lászlónak és Szabó Dánielnek.

Valamint szeretném megköszönni feleségemnek, Szabó Zsófiának meg nem szűnő lelkesedését, és a családomnak örökös támogatásukat.

A bemutatott munka a Nemzeti Agykutatási Projekt (KTIA-NAP 13-1-2013-0001, 2017-1.2.1-NKP-2017-00002) és a Tématerületi Kiválósági Program (TKP2020-IKA-04; 2020-4.1.1-TKP2020) keretében valósult meg.

## 13. Függelék

### 13.1. MRI előfeldolgozási pipeline

Az effektív konnektivitás vizsgálatához az egyik legalkalmasabb képalkotó módszer a funkcionális MRI vizsgálat, ugyanis egy olyan nem-invazív eljárás, amellyel indirekt módon mérhető a dinamikusan változó neurális aktivitás. Az fMRI-re jellemző hemodinamikai hatás modellezésével a DCM egy komplex rendszerben képes becsülni a rejtett neurális állapotok közötti kapcsolatrendszerét, azonban a mérési jelekbe ágyazott véletlenszerű zaj rontja a módszer érzékenységét.

A zajok a kísérlet szempontjából haszontalan komponensei az fMRI-jelnek, és számos forrásból terhelik azt. A készülék működéséből származó mérési zajok mellett fiziológiai forrásból is keletkezik zaj, ami összefüggésben van az alany lélegzésével, szívverésével, vagy apró mozgásokkal. A fejmozgás következtében a neuronok voxel-térbe való leképezése eltolódik a mérés során, illetve számos, a jel intenzitását befolyásoló tényező nemkívánatos műtermékként jelenik meg [97]. Mivel ezek a mérési zajok és a felvételeken megjelenő műtermékek jelentősen befolyásolhatnak bármilyen agyi funkcionális vizsgálatot, minden esetben szükséges a felvételek térbeli és időbeli korrekciója, azaz előfeldolgozása.

A strukturális T1 súlyozott MR és a funkcionális képsorozat előfeldolgozását egy egységesített pipeline-rendszerben dolgoztuk ki a Python programozási nyelv *nipype* modulja segítségével [98]. A *nipype* keretrendszer robusztus, egységes interfészt nyújt a széles körben elterjedt, korszerű neuroimaging szoftverek használatához. A pipeline fejlesztése során szem előtt tartottuk, hogy a Debreceni Egyetem Klinikai Központban a klinikumban és a kutatásban használt szekvenciák feldolgozhatóak legyenek, de bővíthető legyen más intézetekből származó képanyagokra vonatkozó igények kiszolgálására is. Emellett a feldolgozási láncot összevetettük a több, mint 1200 alany MRI képanyagát tartalmazó Human Connectome Project (HCP) minimális előfeldolgozási láncával [99], illetve a 10 000 főt számláló UK Biobank adatbázisát kezelő pipeline-nal [100] (19. ábra). A szakirodalom szerint jelenleg korszerű fMRI előfeldolgozást az alábbi főbb pontokban specifikáltuk:

Előfeldolgozás					
Strukturális (T1w, T2w)					
Feladat	Művelet	HCP	UK-BB	referencia közl.*	UD-DMI
anonimizálás	arc maszkolás	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MR torzítás	torzítás korrekció	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
regisztrálás	T1w és T2w regisztr.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
standardizálás	FOV kivágás	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
standardizálás	MNI152-höz illesztés	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MR korrekció	"bias field" korr.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
standardizálás	szöveti szegm.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
standardizálás	MNI152-höz transz.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
grayordinates	felület regisztr.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Funkcionális MRI					
Feladat	Művelet	HCP	UK-BB	referencia közl.*	UD-DMI
MR torzítás	torzítás korrekció	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MR korrekció	szelet időzítés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MR korrekció	mozgás korrekció	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MR korrekció	tüskék szűrése	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
standardizálás	fMRI - T1 regisztr.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
standardizálás	deformáció MNI152-höz	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
standardizálás	maszkolás	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MR korrekció	"bias field" korrekció	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jel korrekció	térbeli simítás	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
jel korrekció	globális átlag intenzitás normalizáció	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
jel korrekció	ICA-FIX	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jel korrekció	ICA-AROMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
jel korrekció	CompCor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
jel szűrés	temporális szűrés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
jel korrekció (grayordinates)	MGTR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*G. Benson, A. Hildebrandt, C. Lange et.al., *Functional connectivity in cognitive control networks mitigates the impact of white matter lesions in the elderly*, Alzheimer's Research & Therapy, 10:109, 2018

**19. ábra. Az előfeldolgozási pipeline specifikációja.** A strukturális és funkcionális MR felvételek feldolgozási lépéseinek kidolgozásához a legjelentősebb koponya MRI adatbázisok, a Human Connectome Project (HCP) [99] és a UK Biobank (UK-BB) [100] munkafolyamatát vettük alapul, de klinikai felhasználás igényeihez alakítottuk a Debreceni Egyetem Orvosi Képző Intézetében (UD-DMI) kifejlesztett pipeline-t. A specifikációt összevetettük egy független klinikai referenciával is [101].

1. **Elmozdulás korrekció:** Első lépésben az agytérfogat elmozdulását a mágneses térben javítani kell. Az fMRI felvételek a teljes sorozat alatt több milliméter eltérést is mutathatnak a vizsgált térfogaton. A képsorozat egy referenciának választott eleméhez térben hozzáillesztjük a többi felvételt. A voxel intenzitásokban jelentkező torzulásokat ezzel nem javíthatjuk, de elengedhetetlen a további térbeli manipulációhoz, illetve az agyi régiók pontosabb behatárolásához. Az elmozdulás mértéke TR időpillanatonként mérhető a merev test transzformációkat jellemző hat szabadsági fokban történő eltolás (x, y és z irányban) nagyságával, valamint az elforgatás (x, y és z tengelyen) szögével jellemezhető. A hat elmozdulás paraméter relatív változása képről képre, az abszolút eltérése pedig a referencia felvételhez viszonyítva mérhető. Megfigyelhető, hogy az agy különböző területei különböző mértékben mozdulnak el [102], amely ritka esetben kiugró intenzitású, ún. túske értékeket okozhatnak az fMRI jelben. Kiegészítő korrekcióként ezen értékeket csillapítjuk a környező időbeli intenzitások alapján várható értékre.

Alkalmazott szoftverek: FLIRT - FMRIB's Linear Image Registration Tool [103], FMRIB's Software Library (FSL); 3dDespike, Analysis of Functional NeuroImages (AFNI) [104]

2. **Ko-regisztráció az anatómiai struktúrákkal:** Az fMRI felvételekben a gyenge térbeli feloldás miatt nem lokalizálhatóak pontosan az anatómiai struktúrák, illetve ezek a felvételek érzékenyek a mágneses tér torzulásaira. Ezért általában az anatómiailag pontosabb, T1 súlyozott felvételeket használjuk minden térbeli manipulációra (ezen strukturális felvételek szöveti szegmentációja után [105]), amelyet a funkcionális képeken is elvégezhetünk. Ehhez az fMRI képsorozatot illesztjük a T1 súlyozott MR felvételhez.

Alkalmazott szoftver: FLIRT - FMRIB's Linear Image Registration Tool [103], FMRIB's Software Library (FSL)

3. **Globális intenzitás normalizálás:** Az időben változó képsorozatok egyes képei között ingadozhat a globális képintenzitás. Ennek javítását megelőzi a képsorozatról a koponya eltávolítása, hogy csak az agytérfogatra vonatkozó jelet vegyük

figyelembe.

Alkalmazott szoftver: BET - Brain Extraction Tool [106], FMRIB's Software Library (FSL)

- 4. Térbeli standardizálás:** A kutatásban használt képanyag összehasonlíthatósága érdekében a vizsgált csoport felvételeit egy közös koordináta rendszerbe transzformáljuk. A közös három dimenziós teret a Montreal Neurological Institute által kiadott humán agyi MR templát adja, amely 152 egészséges felnőtt térben illesztett és átlagolt felvételeiből készült [72].

Alkalmazott szoftver: SyN - Symmetric Image Normalization [107], antsRegistration, Advanced Normalization Tools (ANTs)

- 5. Térbeli simítás:** Az fMRI-ben előforduló mérési zaj megnehezíti a valós intenzitás értékek megállapítását, illetve a közeli voxelek funkcionális összefüggéseinek értelmezését. Ezért általában az egyes voxelek környezetében súlyozott átlagot számítunk a három dimenziós képeken egy Gauss-függvény szerint. Mivel ez felerősíti a közeli adatpontok korrelációját, megnő a BOLD-válasz jel/zaj aránya, ami javítja a neurális aktivitás detektálását, azonban túl széles Gauss-szűrő használata mellett előfordulhat, hogy nem várt területeken is érzékelünk korrelációt. Általános esetben ajánlott a Gauss-függvény félértékszélességét a mintavételi felbontás legalább kétszereseként megállapítani [108].

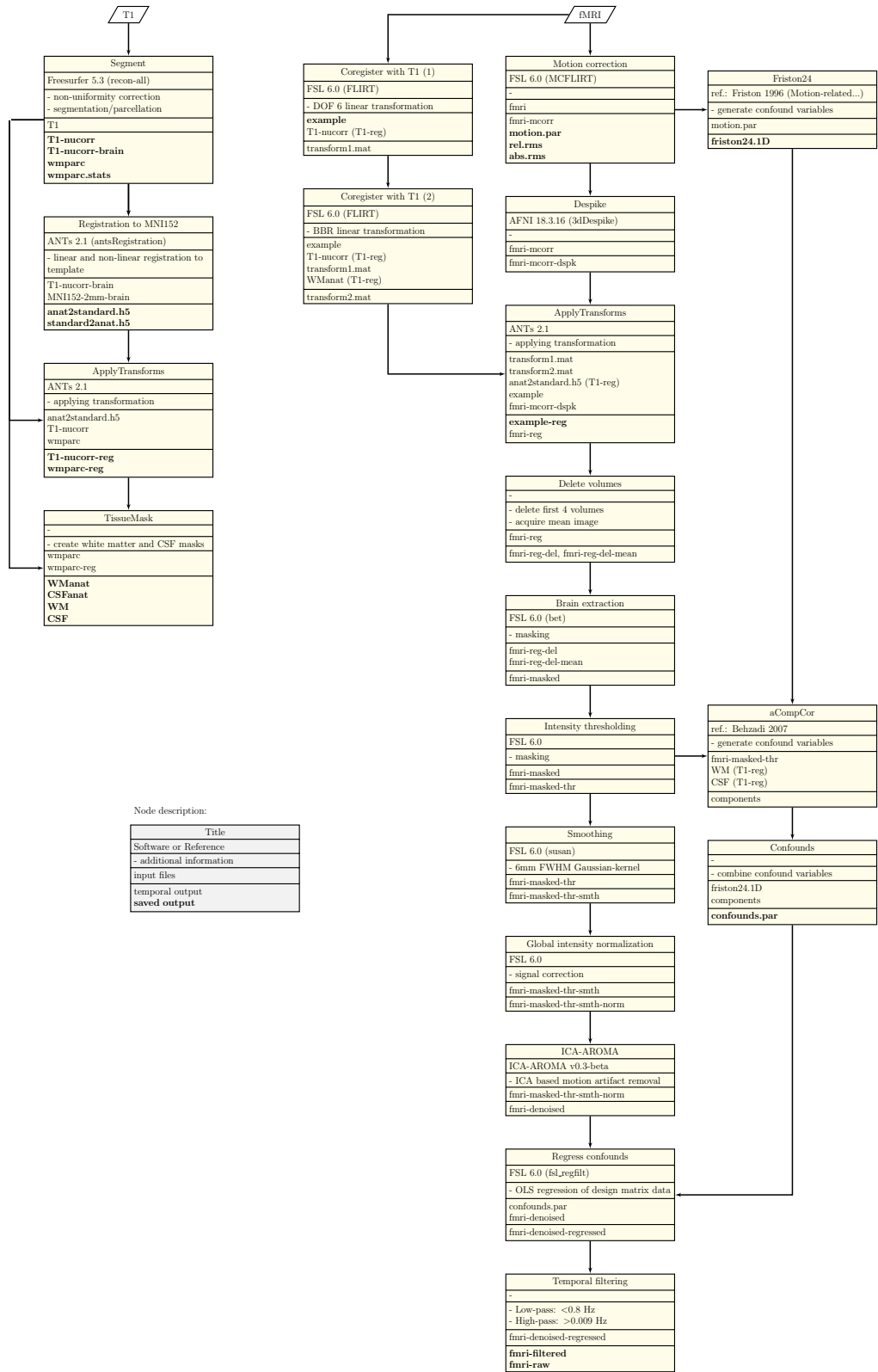
Alkalmazott szoftver: SUSAN - Smallest Univalued Segment Assimilating Nucleus [109], FMRIB's Software Library (FSL)

- 6. Műtermékek adatvezérelt eltávolítása:** Korszerű módszerekkel adatvezérelt módon dekomponálhatjuk az fMRI jeleket, majd a komponensek jelként, vagy zajként való osztályozása után eltávolíthatjuk az adat nemkívánatos komponenseit. Mind az ICA-FIX [110], mind az ICA-AROMA [111] algoritmusok az fMRI adatok független komponens analízissel (independent component analysis - ICA) számolt dekompozíciójában [112] osztályozza a zajnak/mozgási műterméknek, illetve neurofiziológiai jelnek tekintett komponenseket, majd lineáris regresszióval eltávolítja

a nemkívánatos komponenseket az adatból. A fő különbség, hogy az ICA-FIX algoritmus teljes lehetőségeinek kihasználásához szükséges az adatbázisra vonatkozó tréning adathalmaz előkészítése. Mivel a klinikai adatokból nincs lehetőség minden esetben kellő mennyiségű tanuló adathalmaz kiválasztására és jelölésére, az ICA-AROMA előre beépített, általánosan megjelenő mintázatai elégségesnek bizonyulnak a leggyakrabban előforduló mozgási műtermékek azonosításához és eltávolításához. Ezért a feldolgozási láncban az ICA-AROMA módszerét implementáltuk. Alkalmazott szoftver: ICA-AROMA - Independent Component Analysis based Automatic Removal Of Motion Artifacts [111]

- 7. Zavaró változók regressziója:** Lineáris regresszióval további zajszűrést végzünk. Az első lépésben kiszámolt elmozdulás paraméterek megmutatják, hogy melyik időpillanatban történt a legtöbb elmozdulás, vagyis mikor torzulhatott a jel a legnagyobb mértékben. A hat transzformációs paraméterből Friston és mtsai. [113] nyomán generálunk 24 paramétert, amellyel csökkenthetjük az elmozdulás következményeiből származó nemkívánatos varianciát a jelben. A mérési zaj csillapítása érdekében pedig anatómiai CompCor eljárást alkalmazunk [114].
- 8. Temporális szűrés:** Az fMRI adatok temporális szűrésével eltávolítjuk az analízis szempontjából jelentéktelen, alacsony és magas frekvenciás változásokat. A magas frekvenciájú zajokról nem feltételezzük, hogy neurális tevékenység hatását jelzik fMRI-ben. Az alacsony frekvenciában történő változások, amelyek a nyugalmi neurális fluktuációk frekvenciasávja (0.01 - 0.1 Hz) alatt tapasztalhatóak, általában betudhatóak fiziológiai tényezőknek [115], vagy a berendezés mágneses mezejének időbeli ingadozásának [116]. Aktivációs blokk alapú vizsgálatok esetében a szakirodalmi ajánlások szerint a felüláteresztő szűrő vágási frekvenciáját érdemes a teljes periódus másfélszereséhez igazítani [117].

A teljes előfeldolgozási pipeline a 20. ábrán látható.



20. ábra. A teljes MRI előfeldolgozási pipeline

## 13.2. Régiórendszer kiválasztása és pontosítása ICA segítségével

Az effektív konnektivitási elemzések első lépése mindig a vizsgált agyi régiók kiválasztása, illetve a kiválasztott régiókból az fMRI adatsorok kinyerése. A regionális jeleket általában egy meghatározott koordinátájú pont gömbszerű környezetében lévő voxelek aggregált (átlagolt, vagy főkomponens analízissel meghatározott) idősoraként számítjuk ki. Ezen régió középpontok meghatározása eltérő módon történik feladat vezérelt, illetve nyugalmi vizsgálatokban. Az előbbi esetben egyedi, vagy csoportszintű aktivációs mintázatok klaszter alapú kijelölését végezzük el. Tehát a régiókat/középpontokat a feladatvégzésre aktiválódott agyi területek alapján választhatjuk ki személyenként egyedi módon, vagy a teljes csoportra vonatkozóan közös koordinátákat megállapítva. Nyugalmi fMRI esetében azonban stimulusfüggő neurális aktivitás híján szakirodalmi eredményekre, illetve ICA elemzéssel detektált nyugalmi hálózatok (resting state network - RSN) vizsgálatára hagyatkozhatunk [53].

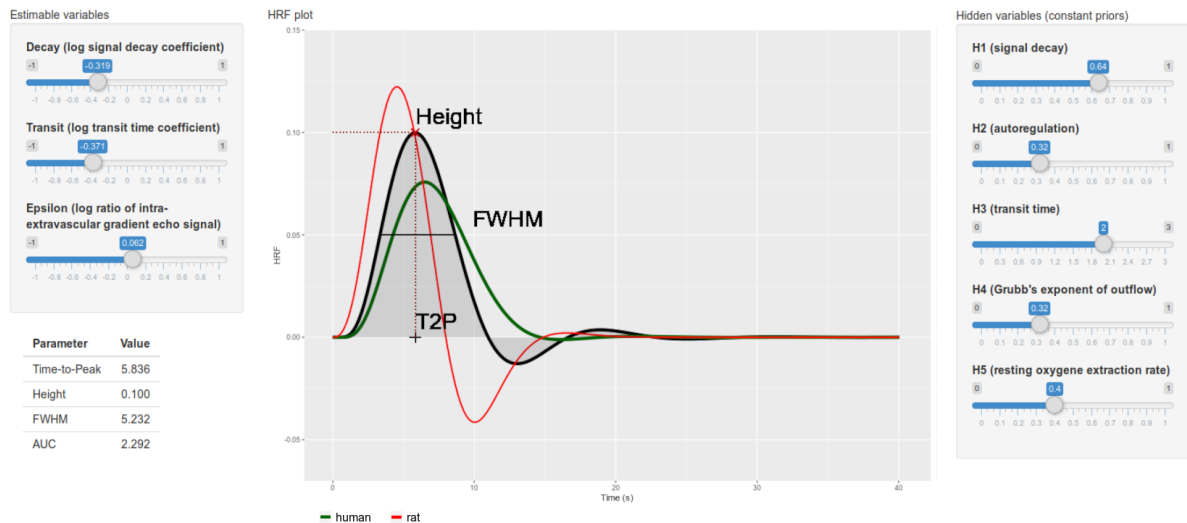
Munkánk során automatizált rendszert hoztunk létre a csoportos ICA eredményei alapján az RSN hálózati komponensek automatikus detektálására, és az előre definiált régió középpontok egyedi, vagy csoportszintű pontosítására a kiválasztott ICA komponensek alapján. Az algoritmus két bemenet ismeretében indítható el. Az első a csoportos ICA elemzés eredménye [118]. Az fMRI-ből nyert számos komponens tartalmazza mind a nyugalmi neurális tevékenységgel összefüggő agyi mintázatok, mind a mozgás specifikus, vagy mérési bizonytalanságból származó műtermékek statisztikai térképét. A másik bemenet RSN-enként csoportosítva tartalmazza az elemzésben résztvevő agyi régiókat. Minden régiót jellemezhetünk a három dimenziós térben elfoglalt  $x$ ,  $y$  és  $z$  koordináta szerinti pozíciója, az adjusztálhatóság maximális, milliméterben mérhető  $d_{max}$  mértéke és egy szabadon beállítható  $w$  súly faktor alapján. A régiók súlyozásával szabályozhatjuk, hogy az adott régió megjelenését mekkora relatív valószínűséggel várjuk a detektált ICA komponensben. Az algoritmus minden komponens  $Z$  statisztikai képéről beolvassa egy adott hálózatban definiált régiók koordinátáin található  $Z$  értéket. Összeszámoljuk hogy az egyes komponenseken hány régió esik  $Z > 3$  statisztikájú pontra ( $n_{RSN}$ ), illetve kiszámoljuk a hálózat régióiban található statisztikai értékek  $m_{RSN}$  súlyozott átlagát. Minden

RSN-hez kiválasztjuk azt az ICA komponenst, amelynek a legmagasabb az  $n_{RSN}$  értéke. Ha több ilyen komponens létezik, akkor a magasabb  $m_{RSN}$ -nel rendelkező komponenst tekintjük a detektált komponensnek. Végül az egyes hálózatok régióinak koordinátáit adjusztáljuk a komponens képek  $d_{max}$  távolságon belüli maximális Z-helyének koordinátáira [119].

### 13.3. Hemodinamika vizsgálata ReDCM-mel

A ReDCM-ben lehetővé tettük a regionális hemodinamikai jellemzők vizsgálatát. A DCM-ben a Balloon-modell neurobiológiailag alátámasztott rendszere a régiók időben változó neurális állapotát alakítja BOLD-válasszá. A Balloon-modell paraméterei lehetővé teszik az egyes régiók hemodinamikai tulajdonságainak adatvezérelt becslését, amely felhasználható statisztikai elemzésekhez.

A modell inverziót követően a ReDCM-ben kiemelhetjük a posterior  $\theta^h$  értékekkel felparaméterezett Balloon-modellt, majd a bemeneti regionális neurális aktivitást egy Dirac-delta, azaz tűske impulzus függvénnyel helyettesíthetjük. A Balloon-modell impulzusra adott válaszából megfigyelhetők a hemodinamikai válaszfüggvény (HRF) tulajdonságai: a válasz amplitúdója (height), félérték szélessége (full width at half-maximum), valamint a tetőzésig eltelt idő (time to peak). Ezzel az eljárással megvalósítottuk a neurobiológiailag magyarázható hemodinamikai hatás különböző modelljeinek együttes értelmezését. A Balloon-modell paraméterek és a HRF paraméterek összefüggéseinek demonstrálására az R Shiny környezetben egy, a ReDCM-re épülő web-alapú alkalmazást fejlesztettünk ki (21. ábra).



**21. ábra. Balloon-modell demonstrációja web-alapú szoftverrel.** Az R Shiny környezete interaktív felületet biztosít a hemodinamikai modell paramétereinek és a HRF alakjának vizsgálatára. Az alkalmazásban szabadon beállíthatóak a DCM-ben becsült, illetve konstans értékű paraméterek is.

A Balloon-modell paraméterek HRF-paraméterekké konvertálása mellett a ReDCM-ben kidolgoztuk annak HRF-görbe alapú parametrizálását is. Egy bemenetként megadott HRF-görbe alakjához illesztettük a Balloon-modell impulzus függvényre adott választ nem-lineáris Levenberg-Marquardt féle legkisebb négyzetek módszerével [120, 121]. Az illesztés során a Balloon-modell konstans priorjait optimalizáltuk, ezzel elérhetővé vált a modell adjusztálása különböző, akár kisállatokban mért hemodinamika válaszok modellezésére is. A Richter Gedeon Nyrt. Preklinikai Képző Központjából származó mérésekből becsült HRF alapján próbáltuk meg illeszteni a hemodinamikai konstansokat, amelyeket a 7. táblázat mutat be. Az így kapott válaszfüggvényt a 21. ábrán piros vonallal jelöltük. A módszer validálása további mérések elvégzését igényli, valamint annak megállapítását, hogy az egyes konstans paraméterek milyen határértékek között tükrözhetik a valós neurobiológiai hatásokat.

HRF	jel csillapítás $\kappa$	önszabályozás $\gamma$	tranzit idő $\tau$	kiáramlási együttható $\alpha$	nyugalmi oxigén kivonás $\rho$
humán	0.64	0.32	2.00	0.32	0.40
patkány	0.36	0.37	0.33	0.40	0.26

**7. táblázat. A Balloon-modell konstans priorjai.** A Balloon-modell konstans értékű, nem becsülhető paraméter priorjai humán és patkány neurobiológiára optimalizálva. A humán paraméterek a DCM jelenlegi implementációjában szerepelnek, míg a patkány értékeket becsült HRF-görbe alapján illesztettük Levenberg-Marquardt féle legkisebb négyzetek módszerével.

#### 13.4. Az értekezést megalapozó közlemények különnyomatai