

Abstract of PhD thesis / Doktori (PhD) értekezés tézisei



# Head Motion Artifacts in Functional Imaging-based Brain Connectivity Analysis

**Spisák Tamás**

Supervisor / Témavezető:

**Dr. Emri Miklós**

University of Debrecen  
PhD School of Informatics

Dept. of Nuclear Medicine

Debreceni Egyetem  
Informatikai Tudományok  
Doktori Iskola

Nukleáris Medicina Intézet

Debrecen, 2015.

2015.

# Contents

1	Introduction and background	1
2	Purpose	6
3	Applied Methods	8
4	New Results	12
	Acknowledgements	14
5	Bevezetés és háttér	16
6	Célkitűzés	20
7	Alkalmazott módszerek	23
8	Új eredmények	27
	Köszönetnyilvánítás	30
	References / Irodalomjegyzék	33
	List of Publications / Publikációs Lista	36

# Thesis abstract

## 1 Introduction and background

*"The whole is greater than the sum of its parts"*  
/Aristotle [1]/

*"The brain is more than the sum of its parts"*  
/ Munakata [2]; following Aristotle /

The human brain is one of the most complex known systems, which produces a staggering cognitive capacity and a wide variety of human behavior. As a network of interacting neurons and cortical units, a cornerstone of its understanding might be the theory of complex networks, which went through an extraordinary development in the past decades. Despite the classical "localizationist" paradigm, which aims to assign functions of the brain to its distinct parts, the concept of "connectivity" explains cognitive processes by network patterns of interconnected and synchronously operating ("integration"), but, at the same time, autonomous neural entities ("segregation"). Thus, in case of pathological conditions characterized by dysfunction of brain, the focus sets on the role of the malformation within the whole network instead of its spatial location [3]. This novel concept, besides studies aiming to understand the healthy functioning brain, showed remarkable results in examining diseases like, among oth-

ers, sclerosis multiplex, schizophrenia, autism, epilepsy, Alzheimer's and Parkinson's disease.

In the past decades, the dynamic development of brain imaging techniques has provided the opportunity for the in-vivo non invasive examination of the anatomical and physiological properties of the brain. While structural or anatomical connections can be investigated, for instance, by Diffusion Tensor Imaging (DTI), functional networks can be mapped among others by functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) or electro- and magnetoencephalograph (EEG and MEG) measurements. These imaging and mapping techniques are not able to measure the micro- (e.g. individual cells' synaptic connections and action potentials) or meso-scale (e.g. fine-structure and local field potential of cortical layers and columns) structure and function. Instead, they usually gain information on the macro-scale (sulci, gyri, Brodmann-areas) with a typical spatial resolution of 0.1-50 mm (MRI <M/EEG) and temporal sampling of brain function between 0.01 - 100 Hz (M/EEG <fMRI).

Functional brain network analysis consists of three major issues: (i) defining the network nodes, (ii) determining connections (edges) between nodes and (iii) graph theoretical analysis of the reconstructed network [4,5]. Following an early definition [6] two brain regions would be functionally connected, if their neural activity was synchronized. Thus, the functional connection between regions A and B (defined by digital neuroanatomical brain atlases or data-driven functional parcelling methods) can be modeled by

an appropriate similarity measure between the activation time series of A and B. Latest findings have demonstrated that the brain - similarly to several other complex networks - shows properties of scale-freeness and is organized into small world topology [7], thus characterized simultaneously by segregation and integration properties which allow efficient information processing and parallel computing capabilities. Graph-theoretical network analysis consists of three levels: global (the whole graph is described by one parameter, e.g. small-worldness, global and local efficiency, edge density, etc.), modular (nodes organized into clusters, clicks or communities) and regional (role of a given node within the whole network, e.g. nodal strength, nodal efficiency, clustering coefficient, betweenness centrality, various hub-scores) [4]. While global measures are expected to alter only in case of immoderate pathological malformations, modular organization and regional parameters can sensitively detect phenomena which were not examinable by classical methods in neuroimaging.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is one of the most effective techniques for mapping the functional macro-connectivity of the brain. Despite the vast number of promising results, one should be careful when drawing conclusions since some artifacts in fMRI are not well understood and might appear as a systematic confound in fMRI connectivity analysis [8]. One potential source of systematic error are the motion artifacts caused by small movement of the patient's head during the scan. These artifacts were intensively studied in the past decade, how-

ever, the direct link between the degree of head displacement and the caused artifactual change in signal intensity is not well understood [9]. Thus, motion artifacts might be even more problematic in emerging techniques like functional connectivity analysis where the relation between artifactual signal changes and outcome variables is more complex. As reported by Deen and Pelphrey in [8], motion artifacts in brain connectivity analysis might even lead to false conclusions, if the variable of interest is co-occurring with altered subject kinetics. According to their indication, studies of Autism Spectrum Disorder (ASD) might be an example of this phenomenon biasing results.

Rotational components of head motion cause different displacement at different sampling points (voxels), and thus, might result in complex spatio-temporal motion artifact patterns. Unlike traditional hypothesis-driven methods, connectivity analysis investigates the link among different loci with possibly different artifact pattern. Therefore, the estimated connectivity strength might be biased in the subject space or between subjects. The possibility of utilizing the voxel-wise nature of in-scanner motion in artifact removal approaches has not been intensively investigated, as yet. As recently reported by two studies [9, 10] and confirmed by our preliminary analysis, including voxel-wise displacement parameters as voxel- or region-wise covariates in the appropriate nuisance signal regression model ("regressing out" motion from the signal) does not significantly improve motion artifact removal, compared to the usual technique, the regression of spa-

tially averaged global displacement parameters. However, Yan et al. in [9] also bring up the possibility that an appropriate correction technique may have greater success in using the rich information encapsulated by voxel-specific indices.



## 2 Purpose

This work was designed to **characterize the impact of voxel-wise head motion artifacts in population-level resting-state fMRI brain connectivity studies and investigate how this local information on displacement can be utilized for artifact removal.** As a prerequisite, we aimed to **establish a complex connectivity analysis pipeline** based on a high throughput software infrastructure.

Our purposes were based on the following hypotheses:

### **Hypothesis 1.**

The developed connectivity analysis **software pipeline** allows processing of a large open-access image database and permits investigating the complex spatial predisposition of fMRI motion artifacts in functional brain connectivity analysis.

### **Hypothesis 2.**

Using the developed software tools, the **local correspondence between head displacement and the changes in the resting-state functional MR signal** can be demonstrated. Furthermore, the relation between the subject-averaged regional spatial displacements and estimated functional connectivity strength can be investigated on the population-level.

**Hypothesis 3.**

A **novel modeling approach** for second-level brain connectivity analysis, which incorporates voxel-wise motion information into the population-level model, can account for corresponding artifactual effects.

**Hypothesis 4.**

**The effectiveness of this motion artifact reduction technique** can be evaluated by investigating the variance explained by the proposed confound covariates in the model. The effect of correction can be demonstrated in group comparisons of cohorts with differing average voxel-wise displacement patterns.

**Hypothesis 5.**

Due to the disagreement [9–12] about the optimal first-level nuisance signal regression technique, we perform a **comparison of prevailing first-level nuisance signal regression approaches** and characterize their interference with the proposed method.

**Hypothesis 6.**

Finally, we hypothesize that the proposed method **preserves group differences of neuronal origin** in a comparison of autistic and control groups. Results might give valuable extra information regarding potential false positive results in brain connectivity studies of autism (raised by Deen and Pelphrey in [8]).

### 3 Applied Methods

In the Department of Nuclear Medicine at the University of Debrecen, in the past two decades intensive research and development has been proceeded in the field of multimodal image analysis. As a result, the MultiModal Medical Imaging (M3I) C++ software library system<sup>1</sup> has been developed which provides software infrastructure for various medical imaging tasks from image processing and segmentation to state-of-the-art 3D and 4D visualization. We routinely use the high performance computing (HPC) capabilities available at the University of Debrecen.

Our research group has a several-year experience also in the field of brain connectivity analysis. As a result of our methodological developments we deployed the software tools BrainLOC (Spisák et al., 2011abc) [P16, P26-27], BrainMOD (Spisák et al., 2012a, 2013a) [P10, P22], BrainNetTools (Spisák et al., 2012b, 2013b, Jakab et al, 2013ab, Emri et al, 2011) [P2,P9,P14,P15,P30] and BrainCON<sup>2</sup> (Spisák et al, 2012b, 2013b, 2014b, Ossenklok, 2014) [P8-9, P12, P15]. Due to the definite multidisciplinary nature of the topic, our corresponding research projects are realized as an intensive collaboration between medical experts and physicists, mathematicians and computer scientists, both from Hungary and from abroad. Several software development task was performed in collabora-

---

<sup>1</sup><http://www.minipetct.hu/m3i>

<sup>2</sup><http://www.minipetct.hu/software>

tion with one of our most important collaborating partners: the Kempenhaghe Expertise Center for Epileptology, Sleep Medicine and Neurocognition, Heeze, The Netherlands ([www.kempenhaghe.nl](http://www.kempenhaghe.nl), Dr. Pauly Ossenblok).

As part of the work presented in this thesis, several software tools developed in our institute were extended with dedicated interfaces for a modular brain connectivity analysis work-flow.

After standard image processing steps (motion correction, co-registration, segmentation, spatial standardization), functional images are loaded into BrainLOC for brain atlas-based region definition or fParc for data-driven functional parcellation. The resulting region system and corresponding meta-data is then loaded in BrainMOD, which generates sets of Butterworth or wavelet filtered regional time series and exports those in a dedicated format. Graph formulation and graph theoretical analysis and statistical modeling is then performed by the scriptable command-line utilities of the package BrainNetTools, using parallel computing techniques. Temporary and final results are stored in text files. Further post-hoc analysis can be performed with any of the well-known statistical programming environments (R, MatLab, SPSS, etc.) and visualized in BrainCON.

When available, open source software libraries were utilized (FSL: FMRIB Software Library System<sup>3</sup>, SPM:

---

<sup>3</sup><http://fsl.fmrib.ox.ac.uk>

Statistical Parametric Mapping<sup>4</sup> and MINC toolbox: Medical Imaging NetCDF<sup>5</sup>). Several components of the processing pipeline, like **parallel implementation** of computationally intensive processes, **graph theoretical analysis**, special graph **visualization** tools and problem-specific **segmentation** approaches were developed based on our in-house developed MultiModal Medical Imaging (M3I) software library system. The developed software infrastructure was designed to be a **high-throughput** system to allow analysis of image databases consisting of more than one hundred subjects.

Using the developed software environment, we analyzed the **resting-state fMRI data of 184 patients** obtained from the Autism Brain Imaging Dataset Exchange database [13] (ABIDE). All of the analyzed images were acquired at the NYU Langone Medical Center using a 3 Tesla Siemens Magnetom Allegra syngo MR 2004A.

The population sample consisted of 79 patients with autism spectrum disorders and a group of 105 typical control subjects. (The distribution of age and gender was not significantly different between the groups).

In-scanner head motion was estimated by an image realignment-based motion-correction approach. The degree of absolute displacement was calculated for each voxel in the brain. Global and regional (based on the Harvard-Oxford brain atlas [14], N=88) displacement measures were

---

<sup>4</sup><http://fil.ucl.ac.uk/spm>

<sup>5</sup><http://en.wikibooks.org/wiki/MINC/Introduction>

calculated and a residual measure of regional displacement was defined, which characterizes only the localized changes in displacement.

The relationship between these measures and fMRI signal and furthermore, with estimated functional connectivity strength, was investigated on the population level by fitting appropriate generalized linear models. A novel interaction term, RDI was defined, which aims to incorporate the residual regional displacements of the region-pair corresponding to a given connection into the group-level model of connectivity strength.

The effect of the **proposed correction technique** was evaluated by three different analysis: (i) pooled analysis of all connections in all subjects, (ii) group comparisons of simulated subject cohorts with different voxel-wise displacement pattern and (iii) comparison of ASD and HNC groups.

## 4 New Results

In the present thesis (based on publications [P1] and [P13]), we analyzed in-scanner subject motion during fMRI measurements and its effect on motion artifacts in functional brain connectivity analysis.

### Result 1.

The intensive software development efforts resulted in a **modular brain network analysis software framework** (contribution of the candidate is listed in Table 1.). To solve the issue of functional network node definition, a state-of-the-art Markov Random Field segmentation method was implemented and extended with a **novel energy constraint** regulating the volume of the regions and is therefore well-suited for brain connectivity analysis. To support interdisciplinary collaborations, we developed various **brain network visualization** techniques. The developed software system, besides aiding clinical research collaborations, also facilitates further methodological research and development in neuroimaging and brain connectivity analysis.

### Result 2.

We demonstrated that small in-scanner movements, detected by image co-registration methods, causes different displacement in different parts of the brain. Accordingly, **motion artifacts** in the measured signal **have** also

a **complex spatial predisposition**.

### **Result 3.**

As a potential solution, we proposed RDI, a **novel population-level Generalized Linear Model-based motion artifact correction technique**. The RDI technique is based on an interaction term incorporated into the population-based statistical analysis, which models the difference in the displacement of regions participating in a connection.

### **Result 4.**

Our results show that **the proposed technique effectively reduces spurious group differences** originating from regional motion differences.

### **Result 5.**

Due to the disagreement about the optimal first-level nuisance signal regression methods, we performed the analysis with multiple techniques. Our results confirmed that first-level **nuisance signal regression methods** might have a complex **unpredictable effect** on second-level analysis results.

### **Result 6.**

According to our aims, we investigated an important issue recently brought up in the scientific literature [8] and



states that in certain pathological conditions, for instance in Autism Spectrum Disorders (ASD), in-scanner locomotion shows a significant alteration compared to Healthy Normal Control (HNC) subjects, and therefore, brain connectivity findings in ASD might have **spurious artifactual sources**, besides neural correlates. Our analysis on a large sample **did not confirm** this assumption. Accordingly, we have found that the proposed correction technique causes only minor changes in the differential connectivity pattern. Nevertheless, we demonstrated the existence of the phenomenon. Therefore, this effect still needs to be investigated in patient populations with other pathological conditions that might be related to altered kinetics.

## Acknowledgements

I am grateful to my supervisor *Miklós Emri* for the encouragement and guidance.

I am also thankful for the Department of Nuclear Medicine and the Doctoral School of Informatics, University of Debrecen for providing the opportunity to conduct this strongly interdisciplinary research and write the thesis.

I am thankful for *Ervin Berényi* and *András Jakab* from the Department of Biomedical Laboratory and Imaging Science, University of Debrecen, for *Béla Clemens* from the Department of Neurology, Kenézy Hospital Ltd. and for *Pauly Ossenblok* from the Kempenhaeghe Exper-

tise Centre for Epileptology, Neurocognition and Sleep Medicine, Heeze, The Netherlands for their collaboration, clinical support and participation in software testing.

I was honored to work with my colleagues at the Department of Nuclear Medicine and I am especially thankful for *László Balkay*, *Sándor Atilla Kis*, *Gábor Opposits*, *László Pohubi* and *Imre Lajtos* for their support.

This thesis could not have been written without the manifold support from my family and friends. Special thanks go to my English language editor: my Father.

Some tasks described in this thesis were supported by the ENIAC CSI project (No.120209), the European Union, the European Social Fund and the State of Hungary through grants "National Excellence Program"<sup>6</sup>, "National Brain Research Program", ("Charting the normal and pathological macro-scale brain connectome by in-vivo neuroimaging"<sup>7</sup>, "Basic and applied research to assist the development of speech for the deaf"<sup>8</sup>, "Supercomputer, the national virtual lab"<sup>9</sup>. The funders had no role in study design, data collection or software development.

---

<sup>6</sup>TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-00001

<sup>7</sup>KTIA\_13\_AP-A:II/3

<sup>8</sup>TÁMOP-4.2.2.C-11/1/KONV

<sup>9</sup>TÁMOP-4.2.2.C-11/1/KONV-2012-0010

# Tézisek (in Hungarian)

## 5 Bevezetés és háttér

*"Az egész több, mint részeinek összessége."  
/Arisztotelész [1]/*

*"Az agy több, mint részeinek összessége."  
/Munakata [2]; Arisztotelész után szabadon /*

Az emberi agy az egyik legösszetettebb ismert rendszer, mely lenyűgöző kognitív kapacitást és az emberi viselkedés rendkívül széles skáláját produkálja. Mint egymással interakcióban lévő neuronok ill. neuroncsoportok hálózata, megértésének egyik kulcspontja lehet a komplex hálózatok elmélete, mely az elmúlt évtizedben lezajlott robbanásszerű fejlődése után eredményesnek bizonyult olyan komplex rendszerek jellemzésében, mint például különböző szociális (közösségi oldalak), gazdasági (tőzsde), technológiai (internet) és biológiai (genomika, proteomika, sejt metabolizmus) hálózatok. A klasszikus „lokalizacionista” paradigmával szemben, mely az agy egyes funkcióit annak jól meghatározott területeihez igyekszik rendelni, a „konnektivitás” koncepciója az egyes agyi tevékenységeket egymással kapcsolatban álló és szinkronban működő neurális egységek hálózatba tömörülő rendszereinek tulajdonítja. Ennek megfelelően az agyi diszfunkcióval járó betegségek esetében a patológiás elváltozás lokalizációja helyett an-

nak a teljes hálózatban betöltött szerepére és hatására helyeződik a hangsúly [3]. Ezen új módszer, az egészséges agy működésének megértését célzó kutatások mellett, igen biztató eredményeket mutatott fel olyan betegségek vizsgálatában, mint például az Alzheimer- és Parkinson-kór, skizofrénia, Sclerosis Multiplex, autizmus spektrumzavar vagy az epilepszia.

A multimodális agyi képalkotó technikák utóbbi évtizedekben végbement fejlődése lehetővé teszi az agy anatómiájának és fiziológiájának in-vivo, noninvazív tanulmányozását. Az agy strukturális jellegű, anatómiai kapcsolatait például diffúziós tenzor képalkotással (DTI), míg funkcionális hálózatait többek között funkcionális mágneses rezonanciás képalkotással (fMRI), elektro- és magnetoencefalográfiás (EEG és MEG) vizsgálatokkal térképezhetőek fel. A funkcionális agyi hálózatanalízis módszertani szempontból három nagyobb problémakörre osztható: a hálózati (i) csúcspontok és (ii) élek meghatározása illetve (iii) az így rekonstruált hálózat gráfelméleti analízise [4, 5]. Az egyik korai definíció szerint [6] két agyterület között funkcionális kapcsolat áll fenn ha azok neurális aktivitása egymással szinkronban van. A kapcsolat modellezésére tehát az agyatlaszokkal vagy valamilyen funkcionális parcellázási módszerrel kijelölt A és B területekhez tartozó idősorok közötti hasonlóság paraméter használható.

A hálózatanalízisnek három szintjét különböztethetjük meg: globális (a teljes gráfot egyetlen paraméterrel írjuk le, pl. small-worldness, globális és lokális hatékonyság, él-sűrűség, stb...), moduláris (csúcspontok klikkekbe szerve-

ződése, community detektálás) és regionális (adott csúcspont szerepe a teljes hálózatban, kapcsolaterősség, nodális hatékonyság, klaszterezettségi hányados, betweenness centrality, különböző hub-score-ok) [4]. Míg globális szinten csak az igen szélsőséges patológiás elváltozással járó állapotok okoznak eltérést, a moduláris és regionális analízis finom eszközeivel jól jellemezhetőek akár olyan jelenségek is, melyek a hálózatanalízis nélkül a klasszikus idegtudományi képkeltő módszerekkel eddig nem voltak kimutathatók.

A funkcionális MRI az egyik leghatékonyabb eszköz a funkcionális agyi makro-konnektivitás feltérképezésére. Azonban nagyszámú biztató eredménye mellett is az fMRI hálózatanalízis különösen körültekintő analízismódszereket igényel, hiszen számos fMRI műtermék mechanizmusa máig kevésbé megértett, és a vizsgálatok során szisztematikus hibaként jelentkezhethet. Az ilyen szisztematikus hibák lehetséges forrásai a mozgási műtermékek, melyeket a mérés alatt bekövetkező apró mozgások okoznak. Ezen műtermékek az elmúlt évtizedben igen intenzív kutatás tárgyai voltak, azonban az elmozdulás és a mért fMRI intenzitásban jelentkező artefaktuális változás közvetlen kapcsolata továbbra sem tisztázott. Emiatt a mozgási műtermékek kifejezetten nagy kihívást jelenthetnek az olyan új technikák esetén, mint a funkcionális hálózatanalízis, ahol a kimeneti változók (kapcsolaterősség, gráfparaméterek) komplexek, így a mozgás műtermékekkel való kapcsolatuk még problematikusabb.

Amint azt Deen és Pelphrey is felvetette [8], a csoport-

szinten szisztematikusan strukturált mozgásartefaktumok torzíthatják a funkcionális hálózatanalízis eredményeket olyan betegségek esetén, mint például az autizmus spektrumzavar (ASD).

A mozgás forgási komponensének következtében a különböző mintavételezési pontok eltérő mértékű abszolút elmozdulást szenvedhetnek és térben inhomogén szerkezetű műtermékmintázathoz vezethetnek. Mivel az agyi hálózatanalízis az egyes régiók közötti kapcsolati erősségeket vizsgálja, a kapcsolati erősség becslése során a műtermékek a kapcsolatban részt vevő régiók egymáshoz képesti helyzetének függvényében, kapcsolatról kapcsolatra és vizsgálatait alanyról vizsgálati alanyra, eltérő mértékben jelentkezhettek. A mozgásműtermékek voxel szintű kezelése és felhasználása különböző korrekciós eljárásokban jelenleg nem elterjedt. A legfrissebb eredmények [9,10] szerint és előzetes vizsgálataink alapján is kijelenthető, hogy a voxel szintű elmozdulás alkalmazása a szokásos individuális szintű korrekciós eljárásokban nem javítja jelentősen a mozgás műtermékek korrekcióját a műtermék globális, térben homogén modellezéséhez képest. Azonban Yan és munkatársai [9] felvetik annak a lehetőségét, hogy egy megfelelő mozgáskorrekciós eljárás képes lehet hatékonyabban felhasználni az elmozdulás voxel-szintű becslésekor keletkező nagy mennyiségű információt.

## 6 Célkitűzés

Munkánk célja a **voxel szintű mozgási műtermékek karakterizálása a populációs szintű nyugalmi fMRI hálózatanalízis vizsgálatokban**, és egy ezen műtermékeket kezelő **korrekciós módszer kidolgozása**. Ennek előfeltételeként célul tűztük ki egy nagy áteresztőképességű (high throughput) szoftverrendszeren alapuló **komplex agyi hálózatanalízis infrastruktúra** implementálását. Céljaink az alábbi hipotéziseken alapulnak:

### Hipotézis 1.

A fejlesztendő **hálózatanalízis szoftverrendszer** lehetővé teszi a nyíltan hozzáférhető, nagy mennyiségű (több ezer alany) képi adatot tartalmazó adatbázisok feldolgozását és az fMRI mozgási műtermékek komplex térbeli természetének tanulmányozását.

### Hipotézis 2.

A szoftverrendszer segítségével demonstrálható **a vizsgálati alany mozgása és a nyugalmi fMRI jel közötti összefüggés lokális jellege**. Feltételezzük továbbá, hogy az időben átlagolt regionális elmozdulás és becsült kapcsolati erősség között is műtermék jellegű kapcsolat van.

### Hipotézis 3.

A fenti műtermék hatása csökkenthető egy új **populációs szintű statisztikai modellezési technika** segítségével.

### Hipotézis 4.

Az új korrekciós módszer **hatékonysága vizsgálható** úgy, hogy elemezzük, mekkora varianciát magyaráznak az abban ajánlott kovariánsok a populációs szintű modellben. A korrekció hatása demonstrálható egymástól eltérő regionális mozgásmintázattal rendelkező, szimulált csoportok összehasonlításával.

### Hipotézis 5.

Mivel az irodalomban jelenleg nincs egyetértés az **optimális individuális szintű jelkorrekciós stratégiát** illetően, megvizsgáltuk, hogy ezen technikák hogyan interferálnak az általunk javasolt módszerrel.

### Hipotézis 5.

Feltételezzük, hogy a javasolt korrekciós módszer alkalmazása **megőrzi** a feltételezhetően **valós neurális forrásra visszavezethető csoportkülönbségeket** az autizmus spektrumzavaros (ASD) és az egészséges kontroll (HNC) összehasonlításban. Ezen eredményeink fontos információval szolgálhatnak a Deen és Pelphrey [8] által felvetett kérdés kapcsán, mely szerint az fMRI hálózatana-



lízis autizmus spektrumzavar esetén a mozgásra visszavezethető fals pozitív eredményeket is szolgáltathat.

## 7 Alkalmazott módszerek

A Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézetében több tíz éves kutató- és fejlesztőmunka folyik a multimodális képfeldolgozás területén. Ennek egyik eredményeképpen kifejlesztésre került MultiModal Medical Imaging (M3I) C++ alapú, többcélú, platformfüggetlen szoftverkönyvtár-rendszer<sup>10</sup>, mely a különböző képfeldolgozási és képszegmentációs algoritmusokon keresztül a felhasználóbarát grafikus felülettel rendelkező 3D és 4D vizualizációs alkalmazásokig számos eszközzel segíti orvosi képalkotási és képfeldolgozási projektjeinket. Az intézeti kutatási projektekben rutinszerűen alkalmazzuk a debreceni szuperszámítógépet.

Munkacsoportunknak immár többéves tapasztalata van az agyi hálózatanalízis területén is. Módszertani fejlesztési tevékenységünk eredményeként elkészültek a BrainLOC (Spisák et al., 2011abc) [P16, P26-27], BrainMOD (Spisák et al., 2012a, 2013a) [P10, P22], BrainNetTools (Spisák et al., 2012b, 2013b, Jakab et al, 2013ab, Emri et al, 2011) [P2,P9,P14,P15,P30] és BrainCON<sup>11</sup> (Spisák et al, 2012b, 2013b, 2014b, Ossenblok, 2014) [P8-9, P12, P15] szoftverek<sup>12</sup>. A téma erősen multidiszciplináris volta miatt a kapcsolódó kutatási projektek szinte kivétel nélkül orvos valamint fizikus, matematikus és informatikus

<sup>10</sup>[www.minipetct.hu/m3i](http://www.minipetct.hu/m3i)

<sup>11</sup><http://www.minipetct.hu/software>

<sup>12</sup>[www.minipetct.hu/software](http://www.minipetct.hu/software)

szakértők szoros együttműködéseként valósul meg. Ennek megfelelően munkacsoportunk jelenleg is több partnerrel kooperációban folytat hálózatanalízis kutatási projekteket. Ezek egyike a Kempenhaeghe epilepsziakutató centrum ([www.kempenhaeghe.nl](http://www.kempenhaeghe.nl), Dr. Pauly Ossenblok).

A munka során az intézetünkben fejlesztett szoftvert az agyi hálózatanalízis feldolgozási folyamatát lehetővé tevő interfészekkel láttuk el. A standard képfeldolgozási lépéseket (elmozdulás-korrektúra, képillesztés, szegmentáció, térbeli standardizálás) követően a funkcionális képekhez a BrainLOC segítségével agyatlasz alapú régiórendszert rendelünk. Ennek alternatívájaként az fParc program használatával adatvezérelt funkcionális parcellázást végezhetünk az adatokon. A keletkező régiórendszer és a kapcsolódó metaadatok ezután a BrainMOD program segítségével dolgozhatók fel, mellyel legenerálhatóak és dedikált formátumban exportálhatóak a Butterworth vagy wavelet szűrésen átesett regionális idősorok. A gráf formuláció, a gráfelméleti statisztikai analízis és a populációs szintű statisztikai modellezés a szkriptelhető parancssoros programokból álló BrainNetTools csomaggal végezhető el, mely párhuzamos programozástechnika használatával teszi lehetővé a számításintenzív folyamatok gyors végrehajtását.

A temporális és végleges adatok is szöveges formátumú fájlokban kerülnek tárolásra, így további analízis statisztikai programozási környezetekben (R, MatLab, SPSS, stb.) végezhető. Az eredmények vizualizációjáról a BrainCON szoftver gondoskodik. Az implementáció során felhasznál-

náltunk nyílt forráskódú szoftverkönyvtárakat (FSL: FM-RIB Software Library System<sup>13</sup>, SPM: Statistical Parametric Mapping<sup>14</sup> and MINC toolbox: Medical Imaging NetCDF<sup>15</sup>). A feldolgozási pipeline számos eleme, mint például a nagy számításigényű eljárások párhuzamosított implementációja, gráfelméleti leíró paraméterek számítása, speciális gráfvizualizációs eszközök és problémaorientált szegmentációs eljárások az intézeti M3I szoftverkönyvtárrendszer felhasználásával kerültek kidolgozásra. A szoftverrendszer kidolgozásakor fontos követelménynek tekintettük a nagy áteresztőképességet, mely lehetővé teszi az olyan publikus képi adatbázisok feldolgozását, melyek alanyok ezreinek adatait tartalmazzák.

A kifejlesztett szoftverrendszer használatával 184, az ABIDE (Autism Brain Imaging Dataset Exchange) [13] adatbázisból származó alany nyugalmi fMRI vizsgálatát dolgoztuk fel. Ezen adatok a NYU Langone Medical Center 3 Tesla Siemens magneton Allegra syngo MR 2004A típusú szkenneléssel készültek. A populáció 79 autizmus spektrumzavarban és 105 neurotipikus kontroll alany adatait tartalmazza. (Az alanyok nemi és életkori eloszlása nem mutatott szignifikáns eltérést a csoportok között.)

A szkennelésen belüli fejmozgást egy képillesztési eljárás alapuló elmozdulás-korrektív eljárással, retrospektíve becsültük. Az időbeli abszolút elmozdulás mértéke

---

<sup>13</sup><http://fsl.fmrib.ox.ac.uk>

<sup>14</sup><http://fil.ucl.ac.uk/spm>

<sup>15</sup><http://en.wikibooks.org/wiki/MINC/Introduction>

minden az agyon belüli voxel esetén kiszámításra került. Az elmozdulás globális és regionális mérésére alkalmas paramétereket definiáltunk és megalkottunk egy, a reziduális regionális elmozdulás mérésére alkalmas mérőszámot, mely a globális hatás kiküszöbölésével kizárólag az elmozdulás regionális szintű eltéréseit jellemzi.

Ezen mérőszámok és a mért fMRI jel valamint az abból számolt funkcionális kapcsolati erősség közötti összefüggés a megfelelő populációs szintű statisztikai modellek illesztésével történt. RDI névvel bevezettünk egy új interakciós magyarázó változó halmazt, melynek célja, hogy a kapcsolati erősséget populációs szinten a kapcsolatban résztvevő régiókhoz tartozó reziduális regionális elmozdulás értékekkel magyarázza.

Ezen új statisztikai modellezési formula hatása három szempont szerint került vizsgálatra: (i) az összes alany összes kapcsolatának összevonásával, (ii) olyan szimulált csoportok összehasonlításával, melyek között az elmozdulás eltérő mintázatot mutatott, ill. (iii) az ASD és HNC csoportok összehasonlításával.

## 8 Új eredmények

A jelen PhD disszertációban bemutatott (P1 és P13 publikációkon alapuló) munka során elemeztük a vizsgálati alanyok fMRI mérések alatti mozgása és a funkcionális agyi hálózatanalízis során jelentkező mozgási műtermékek közötti kapcsolatot.

### Eredmény 1.

Az intenzív szoftverfejlesztési tevékenység eredményeként kifejlesztésre került egy **moduláris agyi hálózatanalízis keretrendszer** (a jelölt hozzájárulásának mértéke a 1. táblázatban látható). A funkcionális agyi hálózatanalízis régiókijelölési problémájának megoldására implementáltunk egy korszerű, Markov Véletlen Mező alapú szegmentációs eljárást, mely az általunk javasolt **volumenmegszorítás** alkalmazásával jól illeszkedik a hálózatanalízis követelményeihez. Az interdiszciplináris kollaborációk segítése érdekében több agyi **hálózatvizualizációs technika** is bevezetésre és implementálásra került. A kidolgozott szoftverrendszer a klinikai kutatások aktív támogatása mellett elősegíti a további módszertani kutatásfejlesztést az idegtudományi képalkotás és így az agyi hálózatanalízis területén.

## **Eredmény 2.**

Eredményeink szerint a vizsgálat alatti kis mértékű, képillesztéssel detektált **elmozdulások eltérő mértékben érintik az agy egyes területeit**, és ennek következtében a mért jelben keletkező mozgási műtermékek helyfüggők.

## **Eredmény 3.**

Ezen jelenségnek a populációs szintű funkcionális hálózatanalízist érintő hatásainak csökkentésére egy **új** Általánosított Lineáris Modell alapú **korrekciós módszert**, a Regionális Elmozdulás Interakció (Regional Displacement Interaction, RDI) technikát javasoltuk. Az RDI egy, a populációs statisztikai modellezés során használható interakciós magyarázó változó halmaz, mely modellezi a kapcsolatban lévő agyi régiópárok elmozdulásbeli eltéréseit.

## **Eredmény 4.**

Eredményeink szerint a javasolt RDI populációs szintű mozgási műtermék korrekciós módszer **hatékonyan csökkent** a térbeli mozgásmintázat szisztematikus eltéréseiből fakadó **fals pozitív csoportkülönbségeket**.

### **Eredmény 5.**

A szakirodalmi ajánlások heterogenitására való tekintettel vizsgálatainkat több idősor szintű műtermék regressziós modell alkalmazása mellett is elvégeztük. Eredményeink megerősítették azon irodalmi adatokat, melyek szerint ezen **első-szintű technikák alkalmazása** több esetben **nem jósolható módon befolyásolja a hálózatanalízis kimenetét.**

### **Eredmény 6.**

Célkitűzésünknek megfelelően megvizsgáltuk azon szakirodalmi felvetést [8], mely szerint egyes patológiás állapotokban, így pl. az autizmus spektrum zavarban (ASD) szenvedő páciensek esetén a felvétel alatti mozgási mintázat szisztematikus módon eltér az egészséges normál kontroll (HNC) alanyokhoz viszonyítva, és ennek következményeként **az észlelt hálózati eltérések** a neurális okok mellett **részben műtermékekből fakadhatnak.** Nagy esetszámon alapuló vizsgálataink alapján ASD esetén **alaptalannak mutatkozott a felvetés.** Ennek megfelelően azt tapasztaltuk, hogy az ajánlott korrekciós módszer csupán minimális mértékben változtatja meg az ASD és a HNC alanyok funkcionális agyi hálózati összevetésének kimenetelét. A műtermék individuális megjelenését azonban demonstráltuk, így a probléma egyéb pácienspopulációk esetében továbbra is vizsgálandónak tekinthető.



## Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek **Emri Miklósnak** hogy munkám során irányt mutatott, bátorított.

Köszönöm a Debreceni Egyetem *Nukleáris Medicina Intézetének* és az *Informatikai Tudományok Doktori Iskolának*, hogy lehetőséget biztosítottak interdiszciplináris kutatásaimhoz és disszertációm megírásához.

A kollaboratív klinikai jellegű támogatásukért és a szoftvertesztelésben való részvételükért köszönettel tartozom *Berényi Ervinnek* és *Jakab Andrásnak* a Debreceni Egyetem Orvosi Laboratóriumi és Képző Diagnosztikai Tanaszékéről, *Clemens Bélának* a Kenézy Kórház Neurológiai Osztályáról és *Pauly Ossenbloknak* a hollandiai kempenhaeghe epilepsziakutató intézetből (Heeze, Hollandia).

Továbbá köszönetemet szeretném kifejezni a Nukleáris Medicina Intézet minden munkatársának, különös tekintettel *Balkay László*, *Kis Sándor Attila*, *Opposits Gábor*, *Pohubi László* és *Lajtos Imre* kollegáimnak szakmai támogatásukért.

A disszertáció nem jöhetett volna létre családom és barátaim sokrétű támogatása nélkül. Külön köszönettel tartozom az angol nyelvi lektoromnak: *Édesapámnak*.

A munka egyes részei az ENIAC Central Nervous System Imaging (CSI) projekt (No.120209), az Európai Unió, az Európai Szociális Alap és a Magyar Állam támogatásával valósultak meg a következő pályázati források ke-

retében: "Nemzeti Kiválóság Program"<sup>16</sup>, Nemzeti Agykutatási Program ("Charting the normal and pathological macro-scale brain connectome by in-vivo neuroimaging")<sup>17</sup>, "Alap és alkalmazott kutatás hallássérültek internetes beszédfejlesztéséért"<sup>18</sup> és "Szuperszámítógép: a nemzeti virtuális laboratórium"<sup>19</sup>. A támogatók nem játszottak szerepet a tanulmány tervezésében, adatgyűjtésben és szoftverfejlesztésben.

---

<sup>16</sup>TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-00001

<sup>17</sup>KTIA\_13 AP-A:II / 3

<sup>18</sup>TÁMOP-4.2.2.C-11/1/KONV

<sup>19</sup>TÁMOP-4.2.2.C-11/1/KONV-2012-0010

**Table 1.** Contribution of the candidate

TASK	section	effort	implement.	lines	publ.	user
M3I	3.2	10%	C++,Qt	50000		
BRAINLOC	3.5	100%	M3I	8000	P16, P26-27	DBLIS KEMP
fPARC	3.6	70%	M3I	1200		KEMP
BRAINMOD	3.7	90%	M3I	20000	P10, P22	DBLIS, KEMP, DDO
BRAINNETT.	3.8	50%	M3I	5000	P2, P14-15, P30	DBLIS, KEMP, KEN
BRAINCON	3.9	90%	M3I	4000	P8-9, P12, P15	DBLIS, KEMP, KEN
RDI	4.5	100%	M3I, R	600	P1, P13	

Contribution of the candidate to the software components introduced in the PhD thesis (with dissertation section number). The degree of effort (effort) is estimated, lines of code written (lines) is based on code statistics and revision control system (monotone) logs. The publications are indexed as of in the List of Publications section. The last row (user) lists institutes where the software is actively used.

KEMP: Kempenhaeghe Expertise Centre for Epileptology, Neurocognition and Sleep Medicine, Heeze, The Netherlands;

DBLIS: Department of Biomedical Laboratory and Imaging Science, University of Debrecen;

KEN: Department of Neurology, Kenézy Hospital Ltd.,

DDO: Department of Diagnostics and Oncoradiology, University of Kaposvár

## References

1. Aristotle (Met. 10f-1045a) *Methaphysica*.
2. Munakata Y, Stedron JM (2001) Neural network models of cognitive development. *Handbook of developmental cognitive neuroscience* : 159.
3. He Y, Evans A (2010) Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Current opinion in neurology* 23: 341–350.
4. Bullmore E, Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 10: 186–198.
5. Smith SM (2012) The future of fmri connectivity. *Neuroimage* 62: 1257–1266.
6. Horwitz B (2003) The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage* 19: 466–470.
7. van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M, Pol HH (2008) Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage* 43: 528–539.
8. Deen B, Pelphrey K (2012) Perspective: brain scans need a rethink. *Nature* 491: S20–S20.

9. Yan CG, Cheung B, Kelly C, Colcombe S, Craddock RC, et al. (2013) A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *Neuroimage* 76: 183–201.
10. Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, Ruparel K, Loughhead J, et al. (2013) An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage* 64: 240–256.
11. Saad ZS, Gotts SJ, Murphy K, Chen G, Jo HJ, et al. (2012) Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain connectivity* 2: 25–32.
12. Gotts SJ, Saad ZS, Jo HJ, Wallace GL, Cox RW, et al. The perils of global signal regression for group comparisons: a case study of autism spectrum disorders. *Frontiers in human neuroscience* 7: 356.
13. Di Martino A, Yan C, Li Q, Denio E, Castellanos F, et al. (2013) The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular psychiatry* 19: 659–667.
14. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, et al. (2006) An automated labeling sys-

tem for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest. Neuroimage 31: 968–980.

# List of Publications / Publikációs Lista

## Peer-reviewed publications

**P1.** [Spisák et al, 2011a] **Spisák, T.**, Jakab, A., Kis, S.A., Opposits, G., Aranyi, C., Berényi, E., Emri, M.: Voxel-Wise Motion Artifacts in Population-Level Brain Connectivity Analysis of Resting-State fMRI. PLOS ONE. 9 (9), e10494, 2014. EISSN: 1932-6203.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104947>

**IF:3.534** (2014)

**P2.** [Jakab et al, 2013a] Jakab, A., Emri, M., **Spisák, T.**, Szemán-Nagy, A., Béres, M., Kis, S.A., Molnár, P., Berényi, E.: Autistic Traits in Neurotypical Adults: Correlates of Graph Theoretical Functional Network Topology and White Matter Anisotropy Patterns. PLoS One. 8 (4), e60982, 2013. EISSN: 1932-6203.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060982>

**IF:3.534** (2013)

**P3.** Clemens, B., Puskás, S., Besenyei, M., **Spisák, T.**, Opposits, G., Hollódy, K., Fogarasi, A., Fekete, I., Emri, M.: Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy: EEG-based network and graph analysis of the interictal and immediate preictal states. Epilepsy Res. 106 (3), 357-369, 2013. ISSN: 0920-1211. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.06.017>

**IF:2.19**

**P4.** Clemens, B., Puskás, S., Besenyei, M., Kovács, N.Z., **Spisák, T.**, Kis, S.A., Emri, M., Hollódy, K., Fogarasi, A., Kondákor, I., Fekete, I.: Valproate treatment normalizes EEG

functional connectivity in successfully treated idiopathic generalized epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 108 (10), 1896-1903, 2014. ISSN: 0920-1211.

DOI: <http://dx.doi.org/org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.032>

**IF:2.19** (2014)

**P5.** Clemens, B., Puskás, S., Bessenyei, M., Emri, M., **Spisák, T.**, Koselák, M., Hollódy, K., Fogarasi, A., Kondákor, I., Füle, K., Fekete, I.: EEG functional connectivity of the intrahemispheric cortico-cortical network of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 96 (1-2), 11-23, 2011. ISSN: 0920-1211.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.011>

**IF:2.29** (2011)

**P6.** Piros, P., Puskás, S., Emri, M., Opposits, G., **Spisák, T.**, Fekete, I., Clemens, B.: Uppermost synchronized generators of spike-wave activity are localized in limbic cortical areas in late-onset absence status epilepticus. *Seizure.* 23 (3), 213-221, 2014. ISSN: 1059-1311.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.017>

**IF:2.059** (2014)

**P7.** Clemens, B., Puskás, S., Besenyei, M., **Spisák, T.**, Emri, M., Fekete, I.: Remission of benign epilepsy with rolandic spikes: An EEG-based connectivity study at the onset of the disease and at remission. *Epilepsy Res.* 106 (1-2), 128-135, 2013. ISSN: 0920-1211.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.006>

**IF:2.19**



## Conference proceedings

**P8.** [Spisák et al, 2014b] **Spisák, T.**, Ossenblok, P., Colon, A., Compagner, W., Kis SA., Opposits, G., Emri, M.: Individual functional statistical parametric networks related to interictal epileptic EEG discharges: a dynamic sliding-window study In: Electronic presentation online system: ECR Congress 2014 Ed.: ESR, European ociety of Radiology, [S. l.] C-2088, 2014. 10.1594/ecr2014/C-2088

**P9.** [Spisák et al, 2013b] **Spisák, T.**, Opposits, G., Kis, S.A., Pohubi, L., Jakab, A., Puskás, S., Clemens, B., Emri, M.: BrainCON: Graph theory based multimodal brain connectivity analysis and visualization software. In: Electronic presentation online system : ECR Congress 2013. Ed.: ESR, European Society of Radiology, [S. l.], C-2588, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2013/C-2588>

**P10.** [Spisák et al, 2013a] **Spisák, T.**, Opposits, G., Kis, S.A., Lajtos, I., Krizsán, Á., Pohubi, L., Balkay, L., Emri, M.: BrainMOD:4-dimensional multimodal medical image analysis software. In: Electronic presentation online system: ECR Congress 2013. Ed.: ESR, European Society of Radiology, [S. l.], C-2586, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2013/C-2586>

## Publication in Hungarian

**P11.** Lajtos I., Emri M., Trón L., Kis S.A., Opposits G., Márián T., Trencsényi G., Mikecz P., **Spisák T.**, Krizsán Á.K.: A debreceni kisállat PET program eredményei: A MiniPET-1, MiniPET-2 és a MiniPET-3 kamerák leképezési tulajdonságai. IME. 12 (különszám), 33-38, 2013. ISSN: 1588-6387.

## Conference abstracts

**P12.** [Ossenblok et al, 2014] Ossenblok, P., Hermans, K., **Spisak, T.**, de Munck, J., van Houdt, P., Colon, A., Boon, P. Clinical value of simultaneous EEG and functional MRI for Epilepsy Diagnosis and treatment *EPILEPSIA* 55:(2) p. 232. 1 p. (2014) 11th European Congress on Epileptology.

**P13.** [Spisák et al, 2013c] **Spisák, T.**, Jakab, A., Opposits, G., Kis, S.A., Berényi, E.L., Emri, M.: Lost in translation: Voxel- wise confounding effects of motion in resting-state fMRI and whole brain connectivity analysis. *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 26 (S1), 302-404, 2013. ISSN: 0968-5243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10334-013-0384-5>

**P14.** [Jakab et al, 2013b] Jakab, A., **Spisák, T.**, Berényi, E.L., Emri, M.: Graph theoretical analysis of brain network efficiency and centrality in autism spectrum disorders: A multi-center study. *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 26 (S1), 337, 2013. ISSN: 0968-5243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10334-013-0384-5>

**P15.**, [Spisák et al, 2012b] **Spisák, T.**, Opposits, G., Kis, S.A., Clemens, B., Emri, M.: BrainCON: Software tool for graph theory based multimodal brain connectivity analysis and visualization. *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 25 (S1), 616, 2012. ISSN: 0968-5243.

**P16.** [Spisák et al, 2011a] **Spisák, T.**, Koselák, M., Opposits, G., Kis, S.A., Trón, L., Jakab, A., Berényi, E., Emri, M.: Digital brain atlas assisted localization software for individual and population analysis of SPECT and PET data. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 38 (Suppl. 2), S258. p., 2011. ISSN: 1619-7070. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1910-1>

**P17.** Koselák, M., **Spisák, T.**, Kis, S.A., Lajtos, I., Opposits, G., Galuska, L., Hascsi, Z., Szabó, P., Emri, M.: Development of a multiparametric surface model for interventions supported by virtual bronchoscopy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 38 (Suppl. 2), S280, 2011. ISSN: 1619-7070. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1911-0>

**P18.** Kis, S.A., Opposits, G., Lajtos, I., **Spisák, T.**, Balkay, L., Kovács, G., Trón, L., Emri, M.: Comparative analysis of image processing algorithms on quadratic and hexagonal grids. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 38 (Suppl. 2), S275. p., 2011. ISSN: 1619-7070.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1911-0>

**P19.** Opposits, G., **Spisák, T.**, Lajtos, I., Pohubi, L., Galuska, L., Jakab, A., Berényi, E., Emri, M.: Automated region analysis of brain PET examinations. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 38 (Suppl. 2), S333. p., 2011. ISSN: 1619-7070. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1911-0>

**P20.** **Spisák, T.**, Kis, S.A., Opposits, G., Lajtos, I., Pohubi, L., Balkay, L., Emri, M.: Surfaces, atlases, and other advanced imaging techniques in the service of nuclear medicine. *Nucl. Med. Rev. Cent. E. Eur.* 16 (Suppl. A), A16-A16, 2013. ISSN: 1506-9680.

**P21.** Kis, S.A., Vincze, C., Opposits, G., Lajtos, I., Balkay, L., **Spisák, T.**, Galuska, L., Emri, M.: Methodology development of FDG-PET/CT based diagnosis of crohn disease. *Nucl. Med. Rev. Cent. E. Eur.* 16 (Suppl. A), A12-A12, 2013. ISSN: 1506-9680.

**P22.** [**Spisák et al, 2012a**] **Spisák, T.**, Kis, S.A., Opposits, G., Lajtos, I., Balkay, L., Emri, M.: BrainMOD:4-dimensional

multimodal medical image analysis software. *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 25 (S1), 619, 2012. ISSN: 0968-5243.

**P23.** Jakab, A., **Spisák, T.**, Szemán-Nagy, A., Dobrai, D., Molnár, P., Berényi, E., Emri, M.: Pathological patterns of functional and structural brain connectivity in high functioning autistic adults. *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.* 25 (S1), 27, 2012. ISSN: 0968-5243.

**P24.** Opposits, G., **Spisák, T.**, Koselák, M., Pohubi, L., Galuska, L., Jakab, A., Berényi, E., Emri, M.: Methodological developments for automated region analysis of brain SPECT and PET examination. *Nucl. Med. Rev.* 14 (Suppl. A), A22, 2011. ISSN: 1506-9680.

**P25.** Jakab, A., Béres, M., **Spisák, T.**, Kis, S.A., Emri, M., Berényi, E.: Handedness and interhemispheric differences in the anatomical connectivity of perisylvian language areas: A network-based approach. *Magn. Reson. Mater. Phy.* 24 (Suppl. 1), 276. p., 2011. ISSN: 0968-5243.

**P26.** [**Spisák et al, 2011b**] **Spisák, T.**, Koselák, M., Opposits, G., Kis, S.A., Trón, L., Jakab, A., Berényi, E., Emri, M.: Region management toolkit for atlas-space image processing. *Magn. Reson. Mater. Phy.* 24 (Suppl. 1), 543-543, 2011. ISSN: 0968-5243.

**P27.** [**Spisák et al, 2011c**] **Spisák, T.**, Opposits, G., Jakab, A., Koselák, M., Kis, S.A., Trón, L., Berényi, E., Emri, M.: Anatomical localization software for individual and population analysis of PET data. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* 14 (Suppl. A.), A15. p., 2011. ISSN: 1506-9680.

**P28.** **Spisák, T.**, Koselák, M., Opposits, G., Kis, S.A., Galuska, L., Emri, M.: Registration of low-dose and diagnostic chest CT scans based on skeletal and bronchus surface models.

Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 14 (Suppl. A.), A21. p., 2011. ISSN: 1506-9680.

**P29.** Koselák, M., **Spisák, T.**, Opposits, G., Kis, S.A., Pohubi, L., Galuska, L., Hascsi, Z., Szabó, P., Emri, M.: Towards the clinical application of bronchoscopy supported by virtual planning: First results. Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 14 (Suppl. A.), A14-A15, 2011. ISSN: 1506-9680.

**P30.** [Emri et al, 2011] Emri, M., Kis, S.A., Koselák, M., Opposits, G., Mikecz, P., **Spisák, T.**, Trón, L.: Graph theoretical modeling of brain connectivity using perfusion PET data. Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 14 (Suppl. A.), A15. p., 2011. ISSN: 1506-9680.

**P31.** Megyesi, Z., **Spisák, T.**, Kis, S.A., Opposits, G., Balkay, L., Trón, L., Emri, M.: Anatomical localization in PET brain receptor studies. Nucl. Med. Rev. 12 (1), 48, 2009. ISSN: 1506-9680.

## Manuscript under consideration

**P32.** **Spisák T.**, Pozsgay Zs., Dávid Sz., Kocsis P., Nyitrai G., Gajári D., Hegedűs N., Czurkó A., Complete Freund's adjuvant-induced central sensitization in rats: an fMRI study, Pain (IF.:5.83), submitted, 2015.

## Science Metrics

- Impact factor: 17,987
- Citations: 30
- Hirsch-index: 3