

Activation Detection in fMRI Images using Nonlinear Models: Wiener-Hammerstein and NARMA

A. Taalimi¹, E. Fatemizadeh^{2*}

¹ Msc Graduated, Bioelectric Group, School of Electrical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran, taalimi.ali@gmail.com

² Assistant Professor, Bioelectric Group, School of Electrical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is widely used for investigation of brain neural activity. This imaging technique obtains signals and images from human brain's response to pre-scheduled tasks. Several studies on blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal responses demonstrate nonlinear behavior in response to a stimulus. In this paper we investigate nonlinear modeling of BOLD signal activity to model the nonlinear and time variant behaviors of this physiological system. For this purpose two categories of nonlinear methods are considered, first those one with emphasis on physiological parameters which affect BOLD response and methods model the input and output of system without any refer to all the hidden state variables (physiological parameters. Balloon model is analyzed and a new approach for activation detection based on this model is introduced. In addition, the Hammerstein-Wiener, NARMA and Volterra kernels are investigated as nonlinear and nonphysiological methods and their ability in detection of activation detection are compared. The Activation detection methods have been applied on the two data sets (real and synthetic). For synthetic data and threshold equal to 0.45, the Jaccard index for Wiener-Hammerstein, NARMA, and Volterra model was 0.9, 1.0, and 0.91, respectively. In real dataset and for optimal threshold (0.35, 0.4, and 0.45) the same index was 0.85, 0.90, and 0.87, respectively.

Key words: fMRI, Activation detection, Nonlinear methods, Balloon, Hammerstein-wiener, NARMA, Volterra.

* Corresponding author

Address: Emad Fatemizadeh, Bioelectric Group, School of Electrical Engineering, Sharif University of Technology, Azadi Avenue, Tehran, Iran

Tel: +98 21 66164351

Fax: +98 21 66023261

E-mail: fatemizadeh@sharif.edu

تشخیص مناطق فعال در تصاویر fMRI با استفاده از مدل‌های غیرخطی همرشتاین-وینر و NARMA

علی تعالیمی^۱، عمادالدین فاطمی‌زاده^{۲*}

^۱ کارشناس ارشد، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، taalimi.ali@gmail.com

^۲ استادیار، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

چکیده

سیستم fMRI در شناخت فعالیت‌های عصبی کاربرد زیادی دارد. پاسخ مغز به آزمایش ترتیب داده شده از طریق سیگنال‌ها و تصاویر به دست آمده در خلال تصویربرداری fMRI، قابل بررسی است. مطالعات مختلف انجام شده بر روی سیگنال میزان اکسیژن دهی خون، رابطه غیرخطی بین تحریک اعمالی و پاسخ دریافت شده از نرون‌ها را نشان می‌دهد. در این مقاله، به بررسی روش‌های غیرخطی تحلیل تصاویر fMRI خواهیم پرداخت. برای این مقصود، به بررسی روش‌های غیرخطی با تأکید بر پارامترهای فیزیولوژیکی اثرگذار بر سیگنال BOLD و روش‌های غیرخطی که بدون در نظر گرفتن عوامل فیزیولوژیکی، رابطه ورودی و خروجی، یعنی سیگنال تحریک و سیگنال fMRI را مدل می‌کنند؛ می‌پردازیم. روش بالون را نیز به عنوان یک روش غیرخطی فیزیولوژیکی بررسی کرده و از طریق آن روش جدیدی برای تعیین مناطق فعال مغز ارائه کرده‌ایم. همچنین روش‌های هم‌رشتاین-وینر و NARMA و مدل ولترا به عنوان روش‌های غیرفیزیولوژیکی مورد بحث قرار گرفته و توانایی آنها در مدل کردن و تشخیص مناطق فعال مغز مورد ارزیابی قرار گرفته است. علاوه بر روش‌های به کار رفته برای آشکارسازی نقاط فعال بر روی دو مجموعه از داده‌ها (با تحریک شبیه‌سازی شده و تحریک واقعی) ارزیابی شده‌اند. در مجموعه دادگان شماره یک به ازای سطح آستانه ۰/۴۵ در هر سه مدل، میزان اندیس جکارد برای مدل‌های هم‌رشتاین-وینر، NARMA و مدل ولترا به ترتیب ۰/۹۰، ۱/۰ و ۰/۹۱ به دست آمد. در مجموعه دادگان شماره دو به ازای آستانه‌های مختلف (به ترتیب ۰/۳۵، ۰/۴۰ و ۰/۴۵) این اندیس به ترتیب ۰/۸۵، ۰/۹ و ۰/۸۷ است.

کلیدواژه‌گان: fMRI، شناسایی مناطق فعال، روش‌های غیرخطی، بالون، ولترا، وینر-همرشتاین، NARMA.

*عهدده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، خیابان آزادی، دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی برق

تلفن: ۶۶۱۶۴۳۵۱، دورنگار: ۶۶۰۲۳۲۶۱، پیام نگار: fatemizadeh@sharif.edu

۱- مقدمه

سیستم تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی^۱ (fMRI) یک روش کارآمد در تصویربرداری از مغز با توانایی ثبت فعالیت عصبی همراه با قابلیت تفکیک مکانی بالاست [۱]. از طریق این روش توانسته‌اند مغز در حال کار یک انسان زنده را بدون عمل جراحی مورد مطالعه قرار دهند. بنابراین محققان از رمز و رازهای جدیدی از کارکرد مغز آگاهی یافتند و از سوی دیگر با تصویربرداری عملکردی از مغز پیش از عمل جراحی، امکان آسیب به بافت سالم حین عمل جراحی مغز کاهش یافته است. در نتیجه تحلیل تصاویر fMRI از اهمیت بسیاری برخوردار است.

تحلیل‌های اولیه fMRI بر نسبت دادن مدلی خطی به سیگنال زمانی واکسل‌ها^۲ استوار بودند. این روش‌ها سیستم را خطی مستقل از زمان فرض می‌کردند و از کانولوشن^۳ مدل در نظر گرفته شده با سیگنال معرف تحریک سود می‌جستند [۲]. این روش‌ها در حوزه خطی و مخصوصاً در آزمایش‌های مبتنی بر طراحی بلوکی که بیشتر برای شناخت نواحی فعال به کار می‌روند، از صحت برخوردار هستند. ولی این روش‌ها مشکلاتی نیز داشتند. اول اینکه در مدل خطی، فرض بر خطی بودن پاسخ همودینامیکی است. یعنی پاسخ همودینامیک برای تمام نواحی مختلف مغز و حتی در مقیاس کلی‌تر برای تمام افراد یکسان در نظر گرفته می‌شود. بعدها برای رفع این مشکل، برای تابع ضربه سیستم از سه تابع استفاده شد: مدل در نظر گرفته شده و مشتقات آن. با این حال، این تئوری تنها می‌تواند تغییرات اندک پاسخ همودینامیک را پاسخگو باشد. بنابراین لزوم مدلسازی پاسخ همودینامیک به صورتی کاملاً نرم، به گونه‌ای که تغییرات آن را به خوبی مدل کند؛ احساس می‌شد.

سیگنال fMRI به دلایل ماکروسکوپی و میکروسکوپی دارای آثار غیرخطی است. از دیدگاه ماکروسکوپی، در صورتی که فاصله بین پایان یک تحریک و آغاز تحریک بعدی از یک آستانه مشخص کمتر باشد؛ هنوز تغییرات سطح اکسیژن خون در پاسخ به تحریک پیشین به طور کامل تمام نشده است که تحریک بعدی از راه می‌رسد [۳]. این موضوع

سبب ایجاد اثر غیرخطی در دامنه پاسخ می‌شود. این موضوع به‌ویژه در مورد آزمایش‌های رویداد محور^۴ سریع مصداق دارد. با توجه به کاربرد فراگیر آزمایش‌های رویداد محور سریع، لزوم مطالعه و مدلسازی سیگنال fMRI با توجه به آثار غیرخطی این نوع آزمایش‌ها احساس می‌شود. از بعد میکروسکوپی نیز مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عواملی نظیر نحوه عملکرد رگ‌ها (ناشی از خصوصیت ویسکوالاستیک رگ‌های خونی) و قدرت تطابق و اشباع پاسخ [۳، ۴]، در وجود آثار غیرخطی سیگنال fMRI سهم دارند. مشکل دیگر این که رابطه بین فعالیت نرونی و تحریک اعمال شده به فرد دقیقاً مشخص نیست. در بعضی الگوریتم‌ها، این دو را یکی می‌گیرند و بعضی معتقدند هیچ دلیلی یافت نشده است که نرون‌ها دقیقاً به همان شکلی که ما تحریک را اعمال می‌کنیم، عکس‌العمل نشان دهند. بنابراین به دست آوردن تحریک نرون از سیگنال BOLD^۵، یکی از پردغدغه‌ترین مسائل مربوط به تحلیل fMRI است که به آن مسئله همودینامیک معکوس^۶ می‌گویند. این مسائل باعث شد که مبحث تحلیل غیرخطی و استفاده از مدل غیرخطی عمومی رواج پیدا کند.

روش‌های تحلیل غیرخطی سیگنال‌های fMRI، به دو دسته فیزیولوژیکی و غیرفیزیولوژیکی تقسیم می‌شوند. در روش‌های فیزیولوژیکی به بررسی پارامترهای حالت تأثیرگذار بین ورودی تحریک و خروجی fMRI پرداخته می‌شود. در حالی که دسته دیگر سعی در بیان ارتباط ورودی و خروجی بدون بررسی متغیرهای حالت مابین دارند. معروف‌ترین مدل ارائه شده در دسته اول، مدل بالون^۷ است [۵]. از جمله مدل‌های دسته دوم روش AR چند متغیره^۸ [۶]، مدل AR با ورودی بیرونی [۷] و هسته‌های ولتر^۹ را می‌توان نام برد.

در این مقاله هر دو دسته روش‌های غیرخطی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند و راهکارهای جدیدی برای شناخت نواحی فعال در مدل‌های غیرخطی فیزیولوژیکی و غیر فیزیولوژیکی معرفی شده‌اند. سپس مدل فیزیولوژیکی بالون شبیه‌سازی شده و حساسیت پاسخ BOLD آن نسبت به

^۱ function Magnetic Resonance Imaging^۲ Voxels^۳ Convolution^۴ Event-Related^۵ Blood Oxygen Level-Dependent^۶ Homodynamic^۷ Balloon^۸ Multivariable Auto Regressive^۹ Volterra

برای تخمین هسته‌های ولترا پیشنهاد شده‌اند. سری ولترا در حالت گسسته، کاربرد بسیار زیادی در کنترل، طبقه‌بندی و شبکه‌های عصبی دارد [۱۰].

سری ولترا مسایل خاص خود را نیز دارد. اول اینکه، هرچه مرتبه مدل بیشتر شود، تعداد پارامترهای نیازمند تخمین نیز افزایش یافته و به همین دلیل پیچیدگی سیستم نیز افزایش می‌یابد. دوم این که به جز در موردی که ورودی سیستم به صورت اغتشاش سفید گوسی^{۱۳} است، نمی‌توان پاسخ هسته‌های مختلف را از هم مستقل [۹، ۱۱] دانست. سوم این که، پاسخ سیستم به ورودی $x(t) = au(t)$ به صورت معادله (۴) خواهد بود:

$$y(t) = \sum_{n=1}^{\infty} a^n H_n [u(t)] \quad (4)$$

کاملاً مشهود است که پاسخ شبیه سری‌های توانی خواهد بود که مشکل همگرایی در آنها وجود دارد.

با مشخص شدن وجود آثار غیرخطی در سیگنال fMRI، لزوم تغییر روش‌های بر مبنای مدل به گونه‌ای که بتواند خواص غیرخطی را نیز در خود داشته باشد؛ احساس شد. روش‌های مبتنی بر کانولوشن، برای در نظر گرفتن اثرات غیرخطی به شکل سری ولترا درآمدند [۱۲]. با این حال در این الگوریتم‌ها هم، تخمین فعالیت عصبی بر مبنای اطلاعات اولیه از نحوه آزمایش و هسته‌های ولتراست. در نتیجه یافتن مناطق فعالی که دقیقاً مطابق تابع تحریک برانگیخته نمی‌شوند (مثل آزمایش‌هایی که برای مطالعه ارتباط نقاط مختلف مغز طراحی می‌شوند) غیرممکن خواهد بود. به علاوه، سری‌های ولترا، به تخمین پارامترهای زیادی نیاز دارند که در آزمایش‌های چند حالته^{۱۴} نمی‌توانند راه‌گشا باشند.

۲-۱-۲- مدل‌های با اتصال سری

رویکرد دیگر در مدلسازی غیرخطی در نظر گرفتن چند سیستم کوچک‌تر به صورت سری است. این زیرسیستم‌ها خود توصیفگر قسمت‌های کوچک‌تر از سیستم جامع هستند. به طور مثال در مرجع [۱۳] از سه زیرسیستم برای مدلسازی سیگنال صوتی دارای اغتشاش استفاده می‌شود:

۱. یک سیستم خطی با ورودی تصادفی به عنوان تحریک، برای بیان کردن سیگنال واقعی؛

پارامترهای فیزیولوژیکی بررسی می‌شود و در نهایت با ارائه یک راهکار جدید از این مدل برای تشخیص نواحی فعال استفاده شده است. به علاوه از مدل‌های غیرخطی ولترا، هم‌رشتاین-وینر^{۱۱} و NARMA^{۱۱} نیز برای شناخت نواحی فعال با استفاده از تعریف معیار مناسب و آستانه گذاری آن، سود جستیم و توانایی آنها را برای شناخت مناطق فعال با هم مقایسه کردیم.

۲- مدل‌ها

۲-۱- مدل‌های غیرخطی غیرفیزیولوژیک

مدل‌های خطی سری زمانی از زمان معرفی مدل AR مورد مطالعه بوده و در کاربردهای مختلفی از آنها استفاده شده است. این الگوریتم‌ها سعی در مدل کردن سیستم به صورت خطی دارند ولی با توجه به این که سیستم‌های غیرخطی زیادی وجود دارند که نمی‌توان آنها را به صورت خطی مدل کرد، به تدریج مدل‌های غیرخطی نیز رایج شدند [۸].

۲-۱-۱- سری ولترا

سری ولترا [۹]، ابزاری عمومی برای مدل کردن سری زمانی خروجی $y(t)$ بر حسب ورودی $x(t)$ است. بسط سری ولترا برای یک سیستم سببی و مستقل از زمان به صورت معادله (۱) است:

$$y(t) = H_1[x(t)] + H_2[x(t)] + H_3[x(t)] + \dots + H_n[x(t)] \quad (1)$$

که $H_n[\cdot]$ به گونه‌ایست که:

$$H_n(x(t)) = \int_0^{\infty} \dots \int_0^{\infty} h_n(\tau_1, \dots, \tau_n) x(t-\tau_1) \dots x(t-\tau_n) d\tau_1 \dots d\tau_n \quad (2)$$

با شرط $h_n(t_1, L, t_n) = 0, t_i < 0$ به صورت معادله (۳) در می‌آید:

$$y(t) = h_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} h_n(s_1, s_2, \dots, s_n) x(t-s_1) x(t-s_2) \dots x(t-s_n) ds_1 ds_2 \dots ds_n \quad (3)$$

در واقع سری ولترا تعمیم و ترکیبی از سیستم خطی تغییرناپذیر با زمان (با نمایش انتگرال کانولوشن) و سیستم غیرخطی بدون حافظه (با نمایش سری تیلور^{۱۲}) است. $h_1(t)$ در رابطه فوق، بیانگر تابع ضربه سیستم خطی و $h_n(t_1, K, t_n)$ بیانگر تابع ضربه n بعدی سیستم است. روش‌های مختلفی

¹⁰ Hammerstein-Wiener
¹³ Gaussian White Noise

¹¹ Nonlinear Auto Regressive Moving Average
¹⁴ Multiconditional Experiments

¹² Taylor Series

۲. یک سیستم خطی با ورودی تصادفی به عنوان تحریک، برای بیان کردن سیگنال واقعی؛

۳. یک سیستم غیرخطی بدون حافظه برای مدل کردن اعوجاج تولید شده به وسیله محیط؛

$$l_n = c^T A^{n-1} b$$

$$W_n = \sum_{i=0}^n \lambda_{n-i} * m(U_i) \quad (6)$$

۴. یک سیستم خطی دیگر برای مدلسازی سیگنال پس از خروج از مرحله حذف اعوجاج.

برای سیستم وینر خواهیم داشت:

$$W_n = \sum_{i=0}^n \lambda_{n-i} * (U_i) \quad (7)$$

سیستم یاد شده یک سیستم هم‌رشتاین - وینر است که در قسمت بعد به توضیح آن می‌پردازیم.

هیچ یک از بردارهای b, c, A ماتریس و ابعاد آنها مشخص نیستند. ولی ماتریس A پایدار است و تمام بردارهای ویژه آن داخل دایره واحد قرار دارند. بنابراین می‌توان فرض کرد:

۱-۲-۱-۲- سیستم هم‌رشتاین و سیستم وینر

$$E\{m^2(U)\} < \infty \quad (8)$$

سیستم هم‌رشتاین که در شکل ۱ نشان داده شده است، شامل یک زیرسیستم غیرخطی بدون حافظه با خصوصیت $m(\cdot)$ است که توسط یک سیستم دینامیکی خطی با تابع ضربه λ_n همراهی می‌شود (برعکس سیستم وینر). سیگنال خروجی قسمت خطی (W_n) ، آغشته به اغتشاش (Z_n) شده و سیگنال نهایی $Y_n = W_n + Z_n$ ساخته می‌شود. هیچ یک از سیگنال‌های X_n و W_n در دسترس نیستند. با فرض در دسترس بودن تخمینی از واریانس^{۱۵} اغتشاش (با استفاده از زمینه تصویر)، هدف تعیین سیستم به گونه‌ای است که λ_n و $m(\cdot)$ را از روی مشاهدات $(U_1, Y_1), (U_2, Y_2), \dots, (U_n, Y_n), \dots$ حاصل از ورودی و خروجی سیستم بتوان تخمین زد.

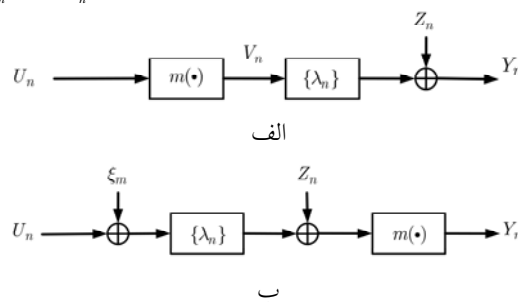
می‌توان نتیجه گرفت که X_n و W_n متغیرهای تصادفی و ایستا^{۱۶} هستند. بنابراین خروجی سیستم نیز تصادفی و ایستاست. شرط معادله (۸) به‌ازای ورودی‌های تابع چگالی احتمالی دلخواه برقرار است. فرض معادله (۸) به الگوریتم‌های شناسایی سیستم ارتباطی ندارد و فقط برای این هدف اعمال می‌شود که بتوان ضمانت کرد که X_n و W_n متغیرهای تصادفی هستند.

سیگنال‌های ورودی $\{U_0, U_1, \dots\}$ و اغتشاش $\{Z_0, Z_1, \dots\}$ سیگنال‌های تصادفی سفید مستقل هستند. اغتشاش Z_n میانگین صفر و واریانس محدود دارد زیرا سیستم غیرخطی $m(\cdot)$ قابل اندازه‌گیری فرض می‌شود. بنابراین، V_n یک متغیر تصادفی است. زیرسیستم دینامیکی با معادلات حالت (۵) مشخص می‌شود:

چون ماتریس A پایدار است، X_n و W_n هم متغیرهای تصادفی و ایستا هستند که با یکدیگر هم‌پوشانی دارند. بنابراین Y_n نیز این خصوصیت را داراست. در نتیجه تمام سیگنال‌ها تصادفی هستند و از این رو می‌توان $m(\cdot)$ و l_n را تخمین زد. در سیستم هم‌رشتاین-وینر دو سیستم وینر و هم‌رشتاین به صورت سری با یکدیگر قرار می‌گیرند. در این صورت بلوک اول و سوم یک سیستم غیرخطی و بلوک میانی یک سیستم خطی است.

$$X_{n+1} = A X_n + b V_n$$

$$W_n = c^T X_n \quad (5)$$



شکل ۱- طرحواره سیستم: الف) هم‌رشتاین؛ ب) وینر.

سیستم‌های وینر، هم‌رشتاین، 17 LNL و 18 NLN جزو مدل‌های بلوکی تقسیم‌بندی می‌شوند. سیستم LNL، سیستمی است که دارای سه بلوک خطی، غیرخطی و خطی است که به ترتیب در کنار هم قرار می‌گیرند. درحالی‌که سیستم NLN، بلوک غیرخطی، بلوک خطی و بلوک غیرخطی دارد که پشت سر هم قرار می‌گیرند. به دلیل قرار گرفتن متوالی بلوک‌ها در این نوع سیستم‌ها به آنها سیستم‌های آبخاری^{۱۹} نیز می‌گویند. این نوع سیستم‌ها تنها دسته کوچکی از مدل‌هایی هستند که

¹⁵ Variance
¹⁹ Cascade

¹⁶ Stationary

¹⁷ Linear Nonlinear Linear

¹⁸ Nonlinear Linear Nonlinear

دوم در سیستم متابولیسیم همودینامیک ناشی از رگ‌های خونی قرار دارد و به صورت یک فیلتر غیرخطی عمل می‌کند [۱۲]، [۱۷]. با توجه به وجود این دو بلوک غیرخطی به فکر استفاده از مدل غیرخطی افتادیم که بتواند این دو مرحله را در بر گیرد. هدف ارائه این مدل به گونه‌ای بود که با داشتن سیگنال تحریک در ورودی و سیگنال اندازه‌گیری شده به وسیله fMRI در خروجی، بتواند به کمک توصیف عوامل ایجاد آثار غیرخطی راهکار جدیدی را برای شناخت واکنش‌های فعال پیشنهاد کند. برای این منظور سیستم‌های هم‌رشتاین-وینر برای مدل‌سازی سیگنال fMRI استفاده شدند.

۳-۱-۲- مدل NARMA

یکی از مسائل مهم در سیستم‌های حیاتی، یافتن سیگنال فیزیولوژیکی در یک سیستم ورودی-خروجی آلوده به اغتشاش است. یک مدل کلی برای سیستم‌های تک ورودی-تک خروجی، استفاده از معادلات دیفرانسیل فضای حالت به شکل معادله (۹) است:

$$\begin{aligned}x(n+1) &= f[x(n), u(n)] \\ y(n) &= h[x(n), u(n)]\end{aligned}\quad (9)$$

که در آن، $u(n) \in R$ ، $x(n) \in R^p$ و $y(n) \in R$ به ترتیب ورودی، بردار حالت و خروجی سیستم هستند. می‌توان نشان داد که برای یک سیستم تک ورودی-تک خروجی و خطی مستقل از زمان، معادله (۱۰) صادق است:

$$y(n+1) = \sum_{i=0}^{p-1} a_i y(n-i) + \sum_{j=0}^{q-1} b_j u(n-j) \quad (10)$$

که a_i 's و b_j 's پارامترهای معادله هستند. این معادله، بیانگر مدل ARMA^{۲۲} است که به صورت ترکیب خطی q نمونه گذشته ورودی و p نمونه گذشته خروجی نوشته می‌شود. مدل ARMA کاربردهای زیادی در تئوری سیستم‌های خطی مانند کنترل و مدل‌سازی دارد.

در اوایل سال ۱۹۹۰، تلاش‌های زیادی برای تعریف مدل‌های پارامتری برای توصیف سیستم‌های غیرخطی انجام شد. در مرجع [۱۸] نشان داده شده است که تحت شرایط خاص می‌توان معادلات حالت (۹) را به صورت معادلات نوشت:

$$\begin{aligned}x(n) &= G[y(n), y(n-1), \dots, y(n-p+1), u(n), \dots, u(n-q+1)] \\ y(n) &= F[y(n), y(n-1), \dots, y(n-p+1), u(n), \dots, u(n-q+1)]\end{aligned}\quad (11)$$

برای تحلیل سیستم‌های غیرخطی به کار می‌روند. روش‌های رایج در تحلیل سیستم‌ها به سه گروه زیر تقسیم‌بندی می‌شوند [۱۴]:

- سیستم‌هایی با ساختار بلوکی - آبشاری مانند هم‌رشتاین-وینر و LNL؛
- الگوهای غیرپارامتری یا مبتنی بر هسته مانند وینر و ولتر؛
- الگوهای پارامتری مانند NARMA.

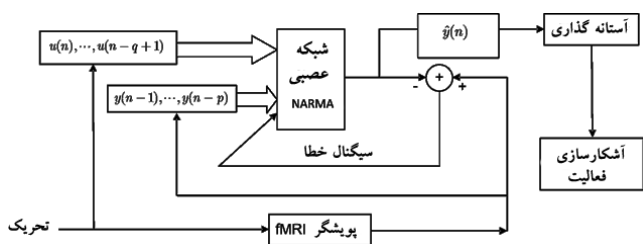
از سیستم وینر قبلاً نیز برای توصیف مدل‌های فیزیولوژیکی استفاده شده است. به طور مثال در مرجع [۱۵] از مدل وینر برای توصیف پردازش‌های نرونی استفاده شد. در این تحقیق از هسته‌های وینر مرتبه اول و دوم برای توصیف مراحل پردازش سیگنال عصبی در شبکه چشم گربه ماهی شامل سلول‌های افقی، دو قطبی و گره سلولی استفاده شد. در مرجع [۱۵] تحقیق نشان داده شد که این کرنل‌ها می‌توانند پردازش‌های صورت گرفته در مقیاس نرون را به خوبی به وسیله یک سیستم خطی ثابت، یک سیستم خطی دینامیکی و یک سیستم غیرخطی به ترتیب برای توصیف عملکرد سلول‌های افقی، سلول‌های دو قطبی و سلول‌های گره بیان کنند. از سیستم هم‌رشتاین نیز در مطالعات فیزیولوژیکی استفاده شده است. در مرجع [۱۶] مدل هم‌رشتاین برای بیان ارتباط دینامیکی بین ورودی تحریک و خروجی طول ماهیچه در قورباغه به کار رفته است. این نتیجه از معکوس‌پذیری زیرسیستم خطی و غیرخطی در مدل هم‌رشتاین به‌ازای ورودی طول ماهیچه و خروجی تحریک، به دست آمد.

همان‌طور که پیش از این نیز اشاره شد؛ دو عامل سبب ایجاد آثار غیرخطی در بعد میکروسکوپی در سیگنال BOLD می‌شوند که عبارت‌اند از: نحوه عملکرد رگ‌ها ناشی از خصوصیت ویسکوالاستیک رگ‌های خونی و قدرت تطابق نرون‌ها [۳، ۴]. در مطالعات مختلف و به ویژه تعمیم فریستون^{۲۰} [۱۲] از مدل اولیه بالون نشان داده شده است که دو بلوک مجزای سری با خواص زمانی مختلف در مقیاس میکروسکوپی در کنار هم قرار می‌گیرند تا بتوانند پاسخ BOLD متناظر با تحریک را ایجاد کنند. بلوک اول سیستم غیرخطی زمانی، در سلول عصبی مغز^{۲۱} موجود است و بلوک

²⁰ Friston

²¹ Neural Brain

²² AutoRegressive Moving Average



شکل ۲- طرحواره کاربرد مدل NARMA در شناسایی مناطق فعال مغز در تصاویر fMRI

بر اساس تجربیات موجود در چنین وضعیتی خطای تخمین معمولاً بسیار بالاست و پارامترها و توابع غیرخطی مدل مفهوم قابل استفاده‌ای ندارند. برای مدل‌سازی سری زمانی واکسل‌های فعال، به‌منظور اطمینان از صحت مدل‌سازی از داده‌های شبیه‌سازی استفاده شده است. برای مدل‌سازی اغتشاش، تحلیلی درباره اعتبار مدل صورت نگرفته است و ملاک صحت مدل برای واکسل‌های فعال بوده است.

ورودی این سیستم، تحریک $U(n)$ با تأخیر (q) است: $U(n) = [u(n), u(n-1), \dots, u(n-q+1)]$ سری زمانی هر پیکسل $Y(n)$ با p تأخیر به صورت بازخورد در ورودی ظاهر می‌شود: $Y(n) = [y(n-1), \dots, y(n-p)]$. سیگنال تخمینی در خروجی $\hat{y}(n)$ بر اساس لحظه حال و گذشته تحریک $U(n)$ و لحظات گذشته سیگنال زمانی پیکسل $Y(n)$ خواهد بود:

$$\hat{y}(n) = F(Y(n), U(n)) \quad (13)$$

آموزش این شبکه از طریق روش 24 CGBP با استفاده از روش فلچر-ریوز²⁵ انجام گرفته است [۲۰].

۲-۳- مدل غیرخطی فیزیولوژیکی (مدل بالون)

مدل‌های گوناگون همودینامیک دارای مؤلفه‌های مختلفی هستند که این مؤلفه‌ها به روش‌های مشابهی به یکدیگر متصل می‌شوند. یک طرح کلی از چنین اتصالاتی در شکل ۳ نشان داده شده است. اجزای اساسی این مدل‌ها شامل: الف) تابع تحریک؛ ب) فعالیت نرونی ناشی از تحریک؛ ج) متغیرهای حالت که به صورت دینامیکی و غیرخطی در پاسخ سیستم وارد می‌شوند؛ د) اغتشاش داخلی که یک فرایند تصادفی پیوسته بوده و ناشی از تغییرات تصادفی اندک موجود در سازوکارهای فیزیولوژیکی بدن است. البته در برخی از مدل‌ها

که در آن همانند قبل (رابطه ۹)؛ $u(n) \in R^p$ ، $x(n) \in R^p$ و $y(n) \in R^p$ به ترتیب ورودی، بردار حالت و خروجی سیستم و F و G توابع نگاشت هستند. این معادله بیانگر مدل NARMA است که یک مدل ریاضی برای تعریف سیستم با استفاده از سیگنال‌های ورودی و خروجی است. یک شبکه عصبی پرسپترون²³ تکرار شونده می‌تواند برای تخمین این نگاشت غیرخطی (فضای ورودی به فضای خروجی) مورد استفاده قرار گیرد. شبکه عصبی مورد استفاده به شکل معادله (۱۲) است:

$$y(n+1) = \hat{F}[y(n), y(n-1), \dots, y(n-p+1), u(n), \dots, u(n-q+1)] \quad (12)$$

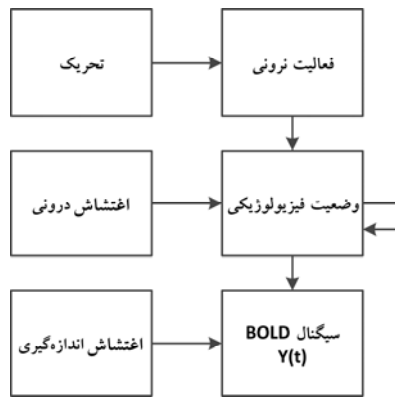
که \hat{F} تابع نگاشت شبکه عصبی مورد استفاده است که دارای $(p+q)$ نمونه شامل p نمونه از گذشته خروجی و q نمونه از گذشته ورودی است. وزن‌های این شبکه عصبی از طریق کمینه‌سازی خطای $e(n) = \hat{y}(n) - y(n)$ به دست می‌آید.

برای توصیف رابطه ورودی (سیگنال تحریک) و خروجی (سیگنال fMRI)، مدل NARMA [۱۹] پیشنهاد می‌شود. با توجه به قابلیت‌های بالای شبکه عصبی تکرار شونده در شناسایی سیستم‌ها، می‌توان از آن در یافتن مناطق فعال مغز در تصاویر fMRI سود جست. در شکل ۲ طرحواره مدل NARMA به کار رفته، نشان داده شده است. در صورتی که سری زمانی ورودی به مدل NARMA متناظر با یک واکسل فعال باشد، در آن صورت مجموعه پارامترهای مدل، توصیفی غیرخطی از سری زمانی ارائه می‌دهد. اما اگر سری زمانی مربوط به یک واکسل غیرفعال باشد (یعنی اغتشاش ثابت سیگنال)، در آن صورت در واقع مدل NARMA سعی در تخمین مدل زمانی اغتشاش دارد که با توجه به درجه‌های انتخاب شده برای مدل (که متناسب با واکسل‌های فعال صورت می‌گیرد) از یک سو و مشاهده کوتاه مدت اغتشاش از سوی دیگر، خطای تخمین اغتشاش بالا خواهد بود. در چنین وضعیتی مدل اصولاً برای مدل‌سازی اغتشاش سیستم از پیچیدگی زایدی برخوردار است و پارامترهای مدل پیچیده غیرخطی مفهوم فیزیکی ویژه‌ای ندارد و تنها از نقطه نظر ریاضی بیان کننده یک برازش (نه لزوماً بهینه) برای داده‌های آلوده به اغتشاش است.

²³ Perceptron

²⁴ Conjugate Gradient Back Propagation

²⁵ Fletcher-Reeves



شکل ۳- نمودار بلوکی مدل‌های همودینامیک [۲۲]

سیگنال BOLD معادله (۱۶)، نیازمند دو پارامتر V و q است. معادله دیفرانسیل بیانگر حجم سیاهرگ به شکل معادله (۱۷) است:

$$t \frac{dV}{dt} = f_{in}(t) - f_{out}(t) \quad (17)$$

که در آن τ زمان گذرای خون (میانگین زمانی که طول می‌کشد تا خون قسمت سیاهرگی را طی کند) و برابر است با نسبت حجم خون به جریان آن در حالت استراحت:

$$t = \frac{V_o}{F_o} \quad (18)$$

جریان خروجی به صورت تابعی از حجم رگ و پارامتر a که بیانگر اینرسی رگ است، بیان می‌شود:

$$f_{out}(V) = V^{\frac{1}{a}} \quad (19)$$

همچنین معادله دیفرانسیل بیانگر مقدار دی‌اکسی هموگلوبین q با فرض آمیخته شدن کامل اکسیژن با خون به صورت معادله (۲۰) در می‌آید:

$$t \frac{dq}{dt} = f_{in}(t) \frac{E(f_{in}, E_o)}{E_o} - f_{out}(V) \frac{q(t)}{V(E)} \quad (20)$$

در واقع تغییرات q با اختلاف مقدار دی‌اکسی هموگلوبین ورودی و دی‌اکسی هموگلوبین خروجی متناظر است. با فرض این‌که هموگلوبین خون کاملاً با اکسیژن ترکیب شده است، میزان q در یک بلوک سیاهرگی با ضرب خون ورودی در میزان خارج شدن اکسیژن (E) و ضرب جریان خروجی در غلظت q ($\frac{q}{V}$)، متناظر است. E از معادله (۲۱) تخمین زده می‌شود [۲۴]:

این اغتشاش در نظر گرفته نمی‌شود؛ ه) سیگنال BOLD که تابع متغیرهای فیزیولوژیک است؛ و) اغتشاش اندازه‌گیری. مدل بالون یکی از معروف‌ترین و کارآمدترین مدل‌های همودینامیکی است. این مدل در سال ۱۹۹۸ به وسیله پروفیسور باکستون^{۲۶} معرفی شد که بیانگر رابطه غیرخطی سیگنال BOLD با حجم خون (v) و مقدار دی‌اکسی هموگلوبین خون (q) است. در این مدل اغتشاش داخلی لحاظ نشده است. بر این اساس سیگنال BOLD در حالتی که هیچ تحرکی به آن وارد نشود بر حسب سیگنال‌های داخل رگی و خارج رگی S_E, S_I به صورت معادله (۱۴) بیان می‌شود:

$$S_o = (1 - V_o)S_E + V_o S_I \quad (14)$$

V_o حجم خون سیاهرگی در حالت استراحت و S_o سیگنال BOLD در حالتیست که تحریک اعمال نشده است.

معادلات (۱۵) بر اساس مطالعات تجربی و نظری برای توصیف تغییرات سیگنال BOLD در حالت فعالیت نسبت به حالت استراحت بیان می‌شود:

$$\lambda(q, V) - \frac{\Delta S}{S_o} \cong V_o \left[k_1(1-q) + k_2(1-\frac{q}{v}) + k_3(1-v) \right], \quad (15)$$

$$k_1 = 7E_o,$$

$$k_2 = 2,$$

$$k_3 = 1 - \varepsilon \approx 2E_o - 0.2$$

در این معادله V و q به ترتیب حجم خون سیاهرگی و میزان دی‌اکسی هموگلوبین خون (نرمالیزه شده نسبت به میزان حالت استراحت) و E_o نرخ اکسیژن‌دهی در حالت استراحت هستند. ضرایب K_1, K_2 و K_3 با فرض سیستم MRI مشخصات $B_o = 1/5T$ و $TE = 40ms$ به دست می‌آیند. e نسبت سیگنال داخل رگی به خارج رگی است و باکستون آن را بر اساس تقریب مرجع [۲۲] جایگزین کرده است. ضرایب K_1, K_2 و K_3 با استفاده از معادلات (۱۶) به دست می‌آیند [۲۳]:

$$k_1 = 4.3(1 - V_o)v_o E_o T_E$$

$$k_2 = 2E_o$$

$$k_3 = 1 - e \quad (16)$$

که در آن $v_o = 40/3s^{-1}$ فرکانس آفست سطح خارجی رگ مغناطیس شده در میدان $1/5T$ است.

فعالیت عصبی غیرخطی؛ رابطه بین فعالیت نرونی و جریان خون به صورت خطی و رابطه بین تغییرات جریان خون و سیگنال خروجی به صورت غیرخطی هستند [۲۵].

در واقع معادلات بالون توصیفگر سیستمیست که ورودی آن سیگنال تحریک است که معمولاً به صورت تابع پنجره مستطیلی نمایش داده می‌شود و خروجی آن سیگنال BOLD خواهد بود. سیگنال به دست آمده از یک پیکسل fMRI، عبارتست از سیگنال BOLD به همراه سیگنال اغتشاش. برای مدل کردن سیگنال اغتشاش، فرضیه‌های مختلفی استفاده می‌شوند.

شکل ۴ سیگنال مربوط به متغیرهای حالت مدل بالون و پاسخ BOLD به دست آمده را برای یک تحریک رویداد محور و شکل ۵ سیگنال متغیرها را برای یک ورودی طرح بلوکی دلخواه، برای حالت غیرخطی نمایش می‌دهند. همان‌طور که قبلاً نیز به آن اشاره شد، وقتی فاصله بین تحریک‌ها از آستانه مشخصی کمتر باشد، سیگنال BOLD حالت غیرخطی به خود می‌گیرد. حل معادلات با روش رونگ-کوتا^{۲۹} مرتبه ۴ انجام شده و فرکانس نمونه‌برداری ۱ Hz است.

$$E(f_{in}) = 1 - (1 - E_o)^{\frac{1}{f_{in}}} \quad (21)$$

از دو معادله (۱۵) و (۱۶)، معادلات (۲۲) برای حجم سیاهرگی V و مقدار دی‌اکسی‌هموگلوبین q خواهیم داشت (با تغییر نام متغیر f_{in} به f):

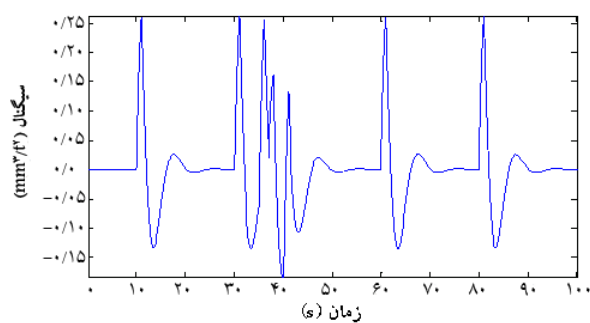
$$\begin{aligned} t \frac{dV}{dt} &= f(t) - V(t)^a \\ t \frac{dq}{dt} &= f(t) \frac{1 - (1 - E_o)^{\frac{1}{f}}}{E_o} - V(t)^a \frac{q(t)}{V(t)} \end{aligned} \quad (22)$$

از معادله (۲۲) می‌توان دریافت که جریان خون تنها پارامتریست که متغیرهای q ، V و در نتیجه سیگنال BOLD به آن وابسته‌اند. جریان خون و نحوه شارش آن وابستگی زیادی به فعالیت نرونی دارد. فریستون رابطه بین شارش خون و فعالیت نرونی x را به صورت زیر مدل می‌کند:

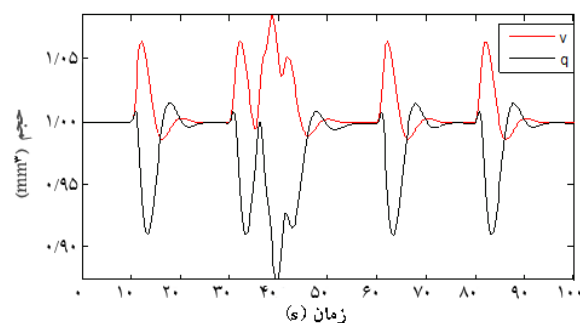
$$\frac{d^2f}{dt^2} = x - k \frac{df}{dt} - g(f - 1) \quad (23)$$

در این جا k و g بیانگر ثابت زمانی کاهش سیگنال و بازخورد تنظیم^{۲۸} هستند. f ، نرمالیزه جریان خون در هر لحظه به جریان خون در حالت بدون تحریک است یعنی عبارت $(f-1)$ در معادله (۲۳) در حالت استراحت، صفر خواهد بود.

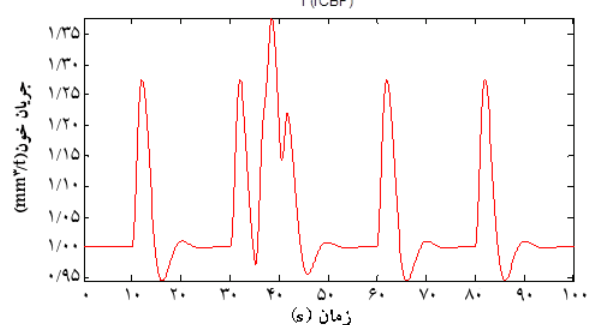
مطالعات مختلف نشان داده‌اند که رابطه بین تحریک و



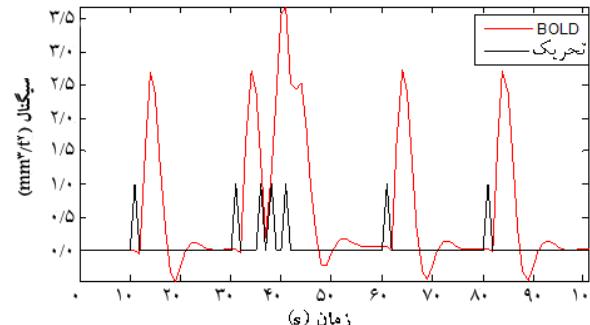
ب



الف

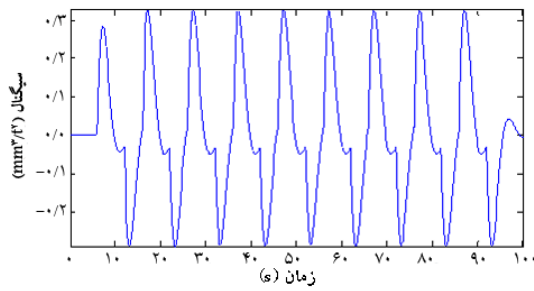


د

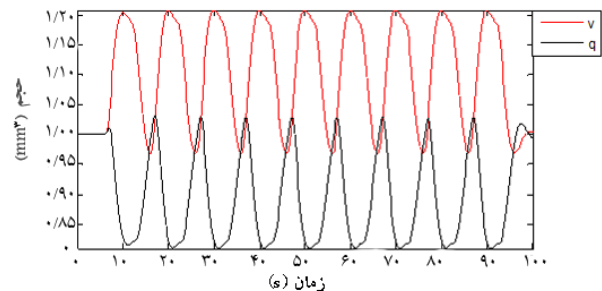


ج

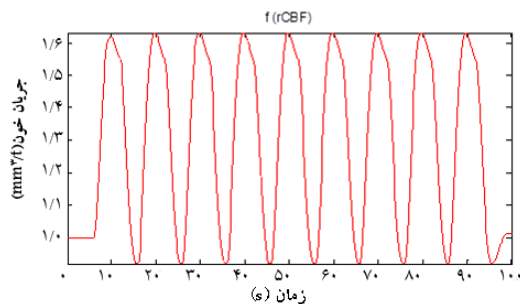
شکل ۴- حل معادله بالون ورودی تحریک رویداد محور دلخواه: الف) سیگنال حجم خون در جریان (v) و سیگنال مقدار دی‌اکسی هموگلوبین (q)؛ ب) سیگنال S (مشقت دوم جریان خون)؛ ج) پاسخ BOLD؛ د) سیگنال جریان خون (f).



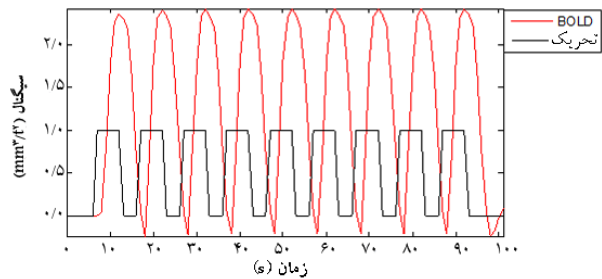
ب



الف



د



ج

شکل ۵- حل معادله بالون برای ورودی طراحی بلوکی دلخواه (بررسی حالت غیرخطی ناشی از نزدیک بودن تحریک‌ها در طراحی بلوکی).
 الف) سیگنال حجم خون در جریان (v) و سیگنال مقدار دی اکسی هموگلوبین خون (q)؛ ب) سیگنال s (مشتق دوم جریان خون)؛
 ج) سیگنال BOLD؛ د) سیگنال جریان خون (f).

البته ارائه کنندگان مدل بالون مقادیر متعارفی مبتنی بر واقعیات فیزیولوژیک برای پارامترهای این مدل معرفی کرده‌اند. در سال ۲۰۰۲ فریستون اولین مقاله برای محاسبه پارامترهای مدل مبتنی بر داده‌های واقعی fMRI را منتشر کرد [۲۶]. روش‌های مختلفی برای تخمین پارامترهای مدل بالون پیشنهاد شده است، از جمله می‌توان به تقریب مدل بالون با مدل ولتر مرتبه پائین و استفاده از روش EM^{۳۰} برای تخمین پارامترهای مدل، بهینه‌سازی تابع غیرخطی به روش حداقل مربعات (روش گرادیان کاهشی^{۳۱}، شبیه‌سازی تبرید^{۳۲}، و الگوریتم‌های ژنتیک)، فیلترهای کالمن^{۳۳}، فیلترهای ذرات^{۳۴} و روش‌های ترکیبی اشاره کرد. در مرجع [۲۷] مرور کاملی بر روش‌های تخمین پارامترهای مدل بالون صورت گرفته است. روش‌هایی همانند شبیه‌سازی تبرید و الگوریتم‌های ژنتیک از کارایی بالایی در تخمین پارامترهای مدل برخوردارند [۲۷]، اما حجم محاسبات لازم و تعداد دفعات شبیه‌سازی مدل در آنها بیش از دیگر روش‌هاست. در این مقاله با توجه به اینکه زمان اجرا عامل مهمی نبوده است؛ از روش بهینه‌سازی

بنابراین مدل بالون می‌تواند در خروجی خود سیگنال BOLD را با داشتن پارامترها و ورودی (سیگنال تحریک) تولید کند. هدف مقاله حاضر این است که معکوس عمل شود. یعنی با فرض مجهول بودن پارامترهای فیزیولوژیکی معادلات تئوری بالون که در جدول ۱ آمده است، سیگنال fMRI را به عنوان خروجی سیستم و سیگنال تحریک به عنوان ورودی آن معرفی شده و به کمک یک الگوریتم بهینه‌سازی، پارامترهای جدول ۱ به دست می‌آیند.

جدول ۱- پارامترهای فیزیولوژیکی مدل بالون

e	بازدهی نرون
t_s	ثابت زمانی کاهش سیگنال
t_f	ثابت زمانی تأثیرپذیری از جریان خون
t_0	ثابت زمانی تغییرات حجم رگ
a	بیانگر ارتباط حجم رگ و جریان خروجی رگ
E_0	مصرف اکسیژن در حالت استراحت
V_0	حجم خون در حالت استراحت

³⁰ Expected-Maximization

³¹ Gradient Descent

³² Simulated Annealing

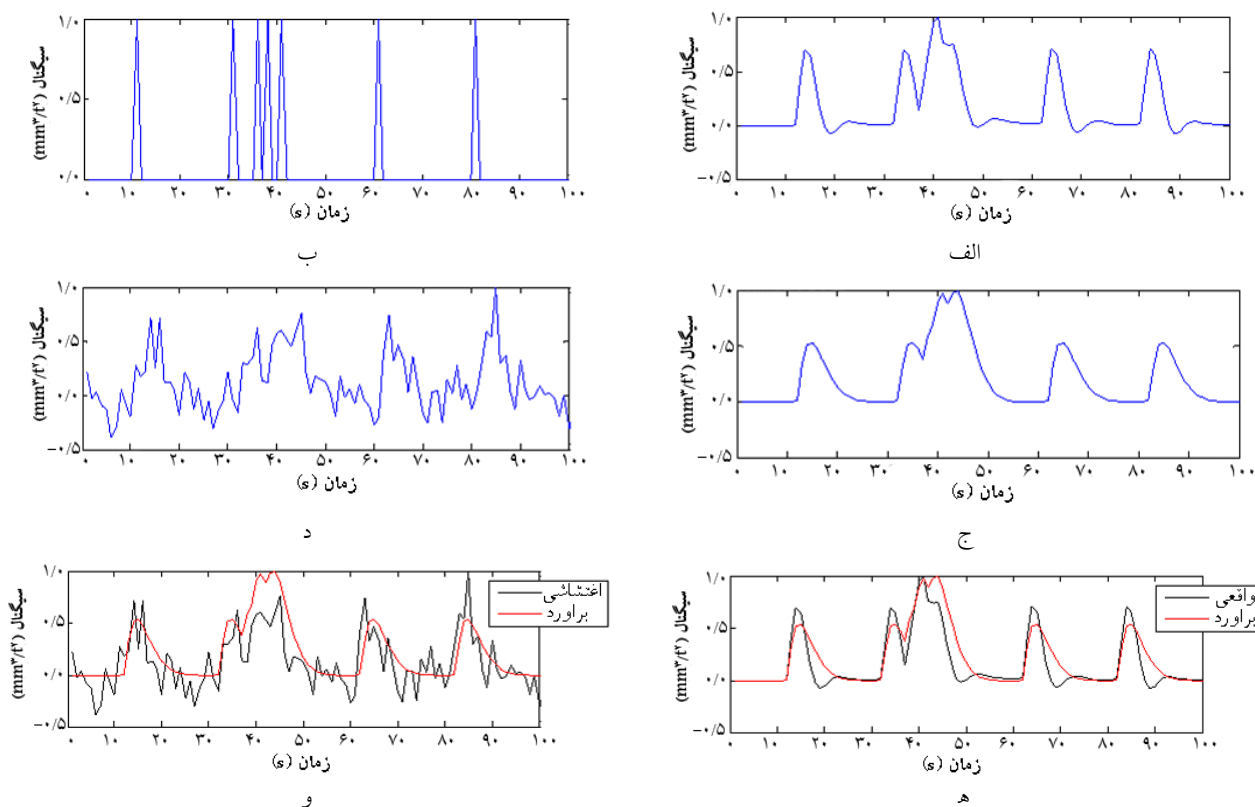
³³ Kalman Filter

³⁴ Particle Filter

آن پارامترها معادلات بالون را حل کرده و سیگنال BOLD تخمین زده می‌شود. چون سیگنال BOLD اصلی را هم داریم، خطا را می‌توان در هر مرحله به دست آورد. در مرحله بعد PSO، مقادیر ثابت را به گونه‌ای فرض می‌کند که خطا کمتر شود. در نهایت به تخمین مناسبی از پارامترهای ثابت برای هر سری زمانی می‌رسیم. در شکل ۶ این مراحل آمده است. همان‌طور که در شکل نیز مشاهده می‌شود، سیگنال تخمین زده شده به خوبی اغتشاش را حذف کرده و شکل سیگنال BOLD را به خوبی دنبال می‌کند. در جدول ۲، پارامترهای صحیح و مقادیر تخمین زده شده توسط الگوریتم بهینه‌سازی PSO برای مقایسه نتایج ارائه شده است. پارامترهای الگوریتم بهینه‌سازی PSO به صورت زیر انتخاب شده‌اند:

تعداد زنبورها=۱۰۰، اینرسی = ۱، فاکتور تصحیح = ۲،

ضریب سرعت = ۱/۳.



شکل ۶- الف) پاسخ BOLD تحریک داده شده؛ ب) تحریک دلخواه؛ ج) پاسخ BOLD تخمین زده شده توسط PSO؛ د) سیگنال حاصل از جمع اغتشاش و BOLD؛ ه) برهم نهی سیگنال BOLD و برآورد آن؛ و) برهم نهی سیگنال BOLD برآورد شده و سیگنال BOLD اغتشاشی.

جدول ۲- مقایسه پارامترهای فیزیولوژیکی مدل بالون و مقادیر تخمینی آن توسط الگوریتم بهینه‌سازی PSO

V_0	E_0	a	t_0	t_f	t_s	e	
۰/۰۲	۰/۸	۰/۲	۱/۰	۰/۴	۰/۸	۰/۵	مقادیر واقعی
۰/۰۱	۰/۹	۰/۲	۰/۸	۰/۴	۱/۰	۰/۷	مقادیر برآورد شده

۱-۳-۲- تحلیل حساسیت مدل

مدل بالون خصوصیات غیرخطی شدیدی دارد. به طوری که پارامترهای این مدل $q = \{e, t_s, t_f, t_0, a, E_0, V_0\}$ تأثیر متقابل زیادی روی هم و در نتیجه روی خروجی دارند. مقادیر مرسوم پارامترهای مدل بالون در مقالات مختلف ذکر شده‌اند که در جدول ۲ به آنها اشاره شده است. هدف در تحلیل حساسیت مدل این است خروجی یک سیستم به چه پارامترهایی و تا چه اندازه حساس است. از سوی دیگر هدف از این تحلیل می‌تواند برآورد درستی تخمین باشد. در صورتی که به هر دلیلی پارامترهایی به اشتباه تعیین شوند، اثر آنها در خروجی مدل زیاد نخواهد بود و یا تأثیر آنها بر خروجی مدل با دیگر پارامترها تداخل می‌کند. از طریق تحلیل به‌کار گرفته شده، می‌توان تأثیر هر پارامتر را بر خروجی مدل اندازه‌گیری کرد [۲۸]. در این تحلیل پارامترها به میزان مشخصی تغییر داده می‌شوند. خروجی مدل محاسبه و با خروجی قبل از تغییرات مقایسه می‌شود.

هر یک از هفت پارامتر $\theta_i = [0.8\theta_i, 1.2\theta_i]$ را یک‌بار ۲۰٪ افزایش و یک‌بار ۲۰٪ کاهش می‌دهیم و در هر حالت خروجی را محاسبه می‌کنیم. برای حد بالا و پائین، مقادیر تابع $(h(q_0^{i+}), h(q_0^{i-}))$ به دست می‌آید. تغییرات متناظر خروجی سیستم به صورت معادله (۲۴) بیان می‌شود:

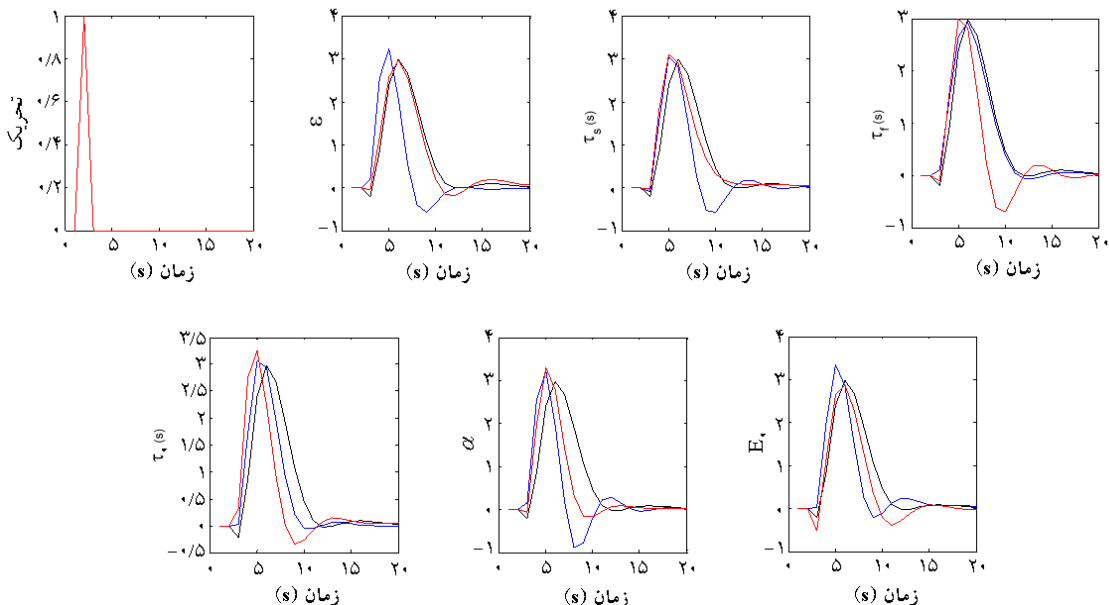
$$Dh^+ = \frac{\|h(q_0^{i+}) - h(q_0^i)\|}{\|h(q_0^{i+})\| + \|h(q_0^i)\|} \quad (24)$$

شکل ۷ بیانگر حساسیت سیستم به هفت پارامتر مدل بالون است و مقادیر تغییرات را بر حسب معادله (۲۴) نشان می‌دهد. با مشاهده شکل ۷، می‌توان دریافت که حساسیت سیستم نسبت به پارامتر e در مقایسه با سایر پارامترها از همه بالاتر و نسبت به پارامتر a از همه کمتر است.

۴-۲- روش پیشنهادی در تشخیص پیکسل فعال با استفاده از پارامترهای مدل بالون

با توجه به این که مدل بالون توصیفگر نحوه فعال شدن نرون با ورودی تحریک و خروجی سیگنال BOLD است، پیش‌بینی می‌شود با استفاده از پارامترهای مدل بالون، بتوان پیکسل فعال را شناسایی کرد. برای این منظور سیگنال تحریک به عنوان ورودی و سری زمانی پیکسل به عنوان خروجی به سیستم معرفی می‌شوند. فرض این است که مقادیر مربوط به پیکسل‌های فعال از بقیه متمایز باشند. الگوریتم بهینه‌سازی PSO وظیفه یافتن بهترین مجموعه از پارامترهایی که بتوانند این سیستم را مدل کنند، بر عهده دارد. این الگوریتم برای سری زمانی هر پیکسل ۵ بار تکرار می‌شود و پارامترهای آن عبارت‌اند از: تعداد زنبورها=۱۰۰، اینرسی = ۱، فاکتور تصحیح = ۲، ضریب سرعت = ۱/۳.

برای این قسمت از مجموعه داده واقعی (مجموعه داده دوم) توصیف شده در قسمت ۱-۳ استفاده شد.



شکل ۷- پاسخ BOLD برای مقادیر واقعی به رنگ سیاه؛ برای q_0^{i-} به رنگ قرمز و برای مقادیر q_0^{i+} به رنگ آبی نمایش داده شده است.

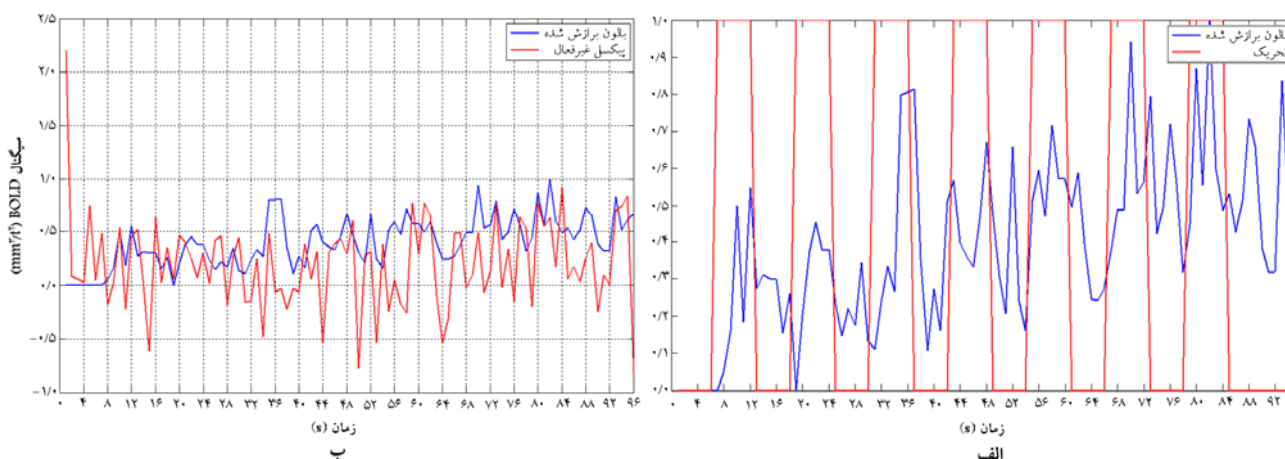
۱. یک مجموعه داده با استفاده از تصویربرداری MRI از بافت موجود زنده که به‌طور مصنوعی نقاط خاصی از آن فعال شده‌اند. به این ترتیب یک سری زمانی از ۱۴۰ تصویر (هر تصویر شامل 64×64 واکسل) تشکیل می‌شود. تصویربرداری از تمام بدن با استفاده از روش گرادیان EPI تک ضرب 3^6 و پارامترهای $TR=1s$ و $TE=35ms$ با دستگاه MRI با قابلیت ۳T انجام شده است. ضخامت هر واکسل ۴mm و میدان دید $23cm \times 23cm$ است. مقطع دارای ۲۵ واکسل فعال به صورت یک مربع 5×5 است. سیگنال تحریک به صورت بلوکی و دارای ۲۰ لحظه فعال و ۲۰ لحظه استراحت طراحی شده است. نسبت سیگنال به اغتشاش $1/33$ است که مقدار اغتشاش از یک منطقه داخل مغز محاسبه شده است.

همان‌طور که از شکل ۸ و شکل ۹ می‌توان دریافت؛ سیگنال بازسازی شده از روی پارامترهای تخمینی مدل بلون که توسط الگوریتم بهینه‌سازی PSO به دست می‌آید، برای واکسل فعال به صورت متناوب و شبیه سیگنال تحریک، و برای واکسل غیرفعال نامتناوب و بدون شباهت با سیگنال تحریک است. از این رو می‌توان از طریق معیاری که بیانگر میزان شباهت سیگنال ثبت شده با سیگنال تحریک است؛ واکسل‌های فعال را تشخیص داد.

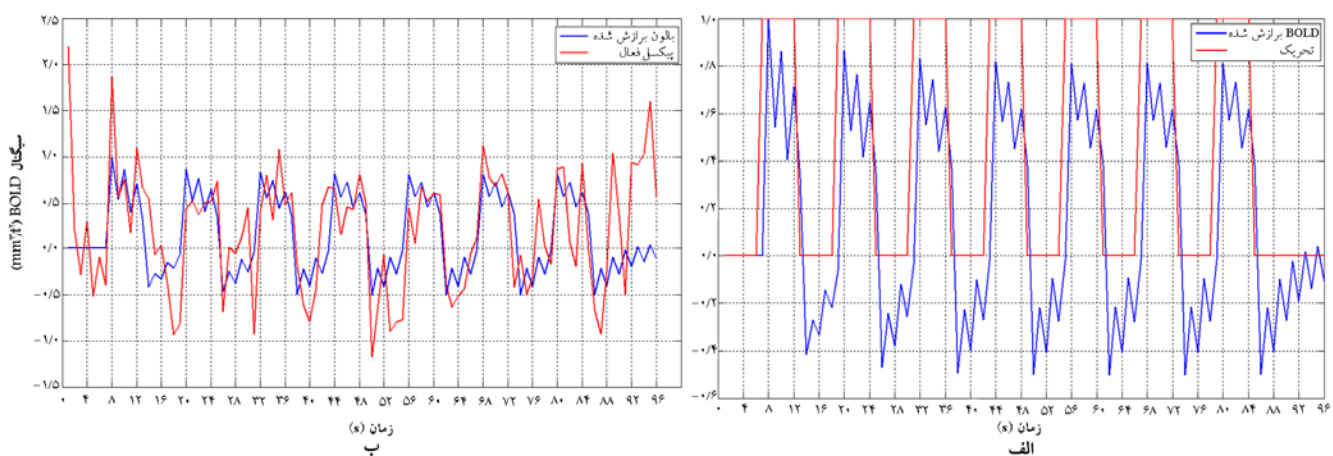
۳- بررسی مدل‌های غیرخطی در آنالیز داده fMRI

۳-۱- شرح مجموعه داده

از دو مجموعه داده fMRI به شرح زیر استفاده شد:



شکل ۸- سیگنال تخمینی روش PSO برای یک واکسل غیرفعال. الف) برهم نهی سیگنال تخمینی بر سیگنال تحریک؛ ب) برهم نهی سیگنال تخمینی بر روی شکل واقعی سیگنال.



شکل ۹- سیگنال تخمینی روش PSO برای یک واکسل فعال. الف) برهم نهی سیگنال تخمینی بر سیگنال تحریک؛ ب) برهم نهی سیگنال تخمینی بر روی شکل واقعی سیگنال.

³⁶ Single Shot

³⁷ Time of Repetition

ویژگی را در تشخیص ناحیه فعال از رابطه (۲۶) (ضریب شباهت جکارد^{۴۰}) به دست می‌آوریم:

$$J = \frac{TP}{TP + FP + FN} \quad (26)$$

که در رابطه فوق TP^{۴۱}، FP^{۴۲}، و FN^{۴۳} به ترتیب مقادیر تشخیص درست مثبت، اشتباه مثبت، و اشتباه منفی هستند.

۳-۳- بررسی مدل‌ها در شناسایی نواحی فعال

۳-۳-۱- مجموعه داده اول

بهترین جواب مدل هم‌رشتاین- وینر، با ترکیب دو سیستم غیرخطی (به ترتیب سیگموئید^{۴۴} و خطی با بهره واحد^{۴۵}) و یک سیستم خطی مابین آن دو با مشخصه (۲، ۶) ARMA به دست می‌آید. از آن جا که TR = ۲s است و پاسخ همودینامیک بین ۲۵-۲۰ s در نظر گرفته می‌شود؛ مقدار تأخیر ورودی را در مدل NARMA، ۲۰ در نظر می‌گیریم تا مدل بتواند پاسخ همودینامیکی را در بر بگیرد. همچنین تأخیر خروجی را نصف تأخیر ورودی در نظر می‌گیریم. مقدار تأخیر سیگنال خروجی به آن دلیل کمتر در نظر گرفته می‌شود که سیگنال شبیه‌سازی شده، در صورت فعال بودن پیکسل، به تحریک شباهت داشته باشد. همچنین تعداد نرون‌ها را ۲۰ و تعداد تکرار الگوریتم را ۲۰۰ در نظر گرفتیم. در این تحقیق از سری ولتر مرتبه دوم با احتساب ترم‌های خطی بر اساس رابطه (۲۷) استفاده شده است:

$$y(n) = a_0 + \sum_{i=0}^p a_1(i)u(n-i) + \sum_{i=0}^p \sum_{j=0}^p a_2(i, j)u(n-i)u(n-j) \quad (27)$$

تعداد هسته‌های خطی برابر ۱۰ (p=۹) در نظر گرفته شدند. این عدد بر اساس خطای برازش قابل قبول (خطای حداقل مربعات خطای نسبی کمتر از ۱۰٪) در تعداد زیادی تجربیات بر روی داده‌های شبیه‌سازی و واقعی انتخاب شده است. مدل ولتر در این حالت توانسته منطقه فعال را تا حد قابل قبولی به دست آورد. برای تخمین ضرایب کرنل مورد استفاده نیز از روش شبکه‌های عصبی شعاعی [۲۹] استفاده شده است. نتایج ناشی از روش‌های مختلف در شکل ۱۰ نشان داده شده‌اند.

در قسمت بعد از نرم‌افزار SPM^{۴۶} به عنوان استاندارد

چون این مجموعه داده حاصل تصویربرداری از بافت موجود زنده است، ساختار اغتشاش آن با مجموعه داده اول تفاوت دارد. و دارای اجزای اغتشاشی ناهم‌بسته^{۳۸} و غیرسفید است.

۲. در این مجموعه داده، به منظور تشخیص نواحی فعال مغز انسان هنگام تحریک شنوایی، تعداد ۹۶ تصویربرداری از مغز انجام شده است. فاصله تصویربرداری از یک مقطع خاص از یک اسکن تا اسکن بعدی از همان مقطع، ۲s است (TR=۲s). تحریک از اسکن ششم آغاز شده و به اندازه ۶ اسکن ادامه می‌یابد. تعداد اسکن‌های زمان تحریک و زمان استراحت با هم برابرند. برای تحریک شنوایی، کلمات دارای دو آوا به طور مشابه برای هر دو گوش با سرعت ۶۰ کلمه در دقیقه پخش می‌شوند. هر اسکن این مجموعه داده از ۶۴ مقطع که هر کدام ۶۴×۶۴ عدد واکسل دارند؛ تشکیل شده است.

۳-۲- معیار در نظر گرفته شده

در این تحقیق برای تعیین پیکسل فعال ۵ معیار در نظر گرفته شده است: "ضریب همبستگی سیگنال مشاهده شده و سیگنال تحریک"، "ضریب همبستگی سیگنال برآورد شده و سیگنال تحریک"، "ضریب همبستگی سیگنال مشاهده شده و سیگنال برآورد شده"، "میزان RMS^{۳۹} نرمالیزه اختلاف سیگنال مشاهده شده و سیگنال برآورد شده" و "میزان RMS نرمالیزه اختلاف سیگنال مشاهده شده و سیگنال تحریک". بر اساس تجربیات موجود "ضریب همبستگی سیگنال برآورد شده و سیگنال تحریک" طبق معادله (۲۵) از نتایج بهتری برخوردار بوده است:

$$test = \frac{(U)^T \times \hat{Y}}{\left(\|U\| \times \|\hat{Y}\| \right)} \quad (25)$$

که Y بیانگر سری زمانی یک پیکسل و \hat{Y} بیانگر سری زمانی تخمین زده شده برای پیکسل و از U برای بیان تابع تحریک استفاده شده است. برای شناخت واکسل فعال از معیار رابطه (۲۵) استفاده کردیم. در این معیار زاویه بین دو بردار تحریک و سیگنال بازسازی شده را مبنای سنجش میزان شباهت آن دو قرار دادیم. هر چه سیگنال سری زمانی یک پیکسل به سیگنال تحریک شباهت بیشتری داشته باشد؛ میزان معیار در نظر گرفته شده، بالاتر خواهد بود. میزان موفقیت

³⁸ Uncorrelated

⁴² False Positive

⁴⁶ Statistical Parameter Mapping

³⁹ Root Mean Square

⁴³ False Negative

⁴⁰ Jaccard

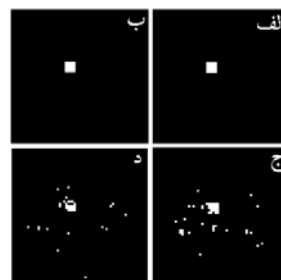
⁴⁴ Sigmoid

⁴¹ True Positive

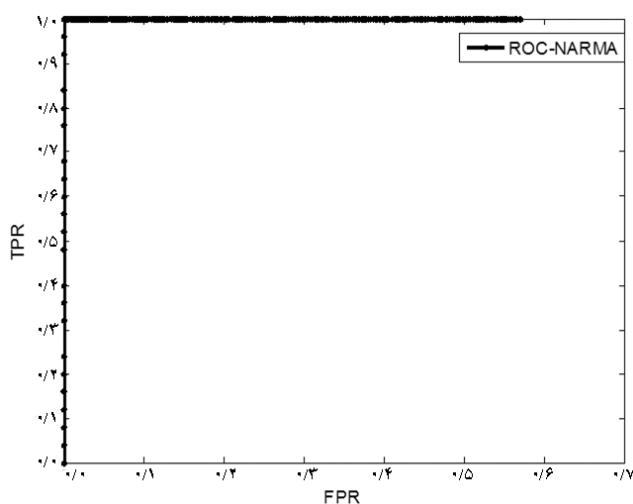
⁴⁵ Unitgain

شکل ۱۱ نشان می‌دهد که جواب مدل NARMA و ولترا از پاسخ نرم افزار SPM به مراتب بهتر عمل کرده است. جدول مقایسه‌ای شماره ۳ (و همچنین جدول شماره ۴ برای مجموعه داده‌های دوم) به این شرح تشکیل شده است که ابتدا با استفاده از یکی از روش‌های به کار رفته، ضریب همبستگی سیگنال تخمین زده شده و سیگنال تحریک محاسبه می‌شود. حاصل این محاسبه یک تصویر از ضرایب همبستگی (هم اندازه با تصویر اولیه) خواهد بود. برای تعیین نواحی فعال از یک آستانه (تجربی) استفاده می‌شود. پیکسل‌هایی که ضریب همبستگی آنها بیش از آستانه باشد به عنوان نقاط فعال شناخته می‌شوند و در غیر این صورت نقاط غیرفعال تلقی می‌شوند. بر اساس مقایسه با مرجع مورد استفاده (نرم‌افزار SPM) نرخ‌های تشخیص ($FPR^{۲۸}$ و $TPR^{۲۹}$) و همچنین اندازه جکاراد محاسبه شده‌اند.

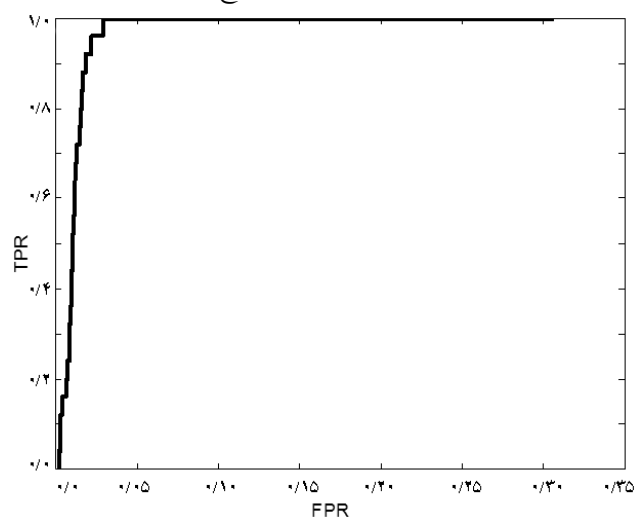
مطلق استفاده خواهد شد و بنابر این دلیل نمی‌توانیم منحنی ROC^{۴۷} پاسخ نرم افزار را رسم کنیم. ولی در این قسمت که از مجموعه داده مصنوعی استفاده می‌کنیم و پاسخ نهایی آن را می‌دانیم؛ می‌توانیم منحنی ROC پاسخ نرم افزار را نیز داشته باشیم و از آن برای مقایسه روش‌های اعمالی با پاسخ نرم افزار استفاده کنیم (شکل ۱۱).



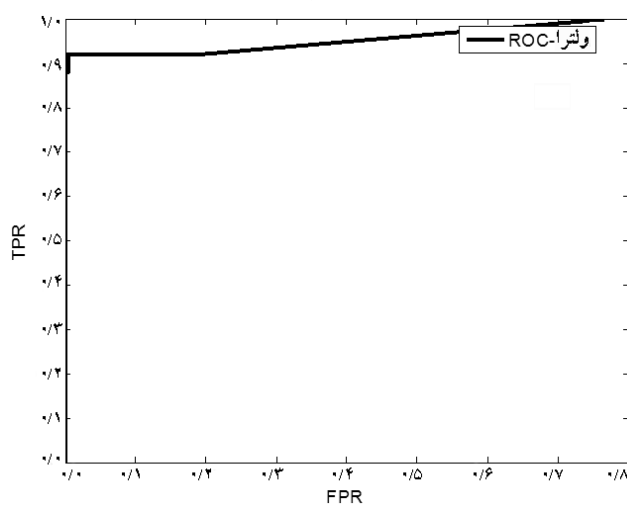
شکل ۱۰- شناخت نواحی فعال مجموعه داده اول توسط مدل‌های مختلف: الف) پاسخ صحیح؛ ب) پاسخ NARMA؛ ج) پاسخ هم‌رشتاین-وینر؛ د) پاسخ ولترا.



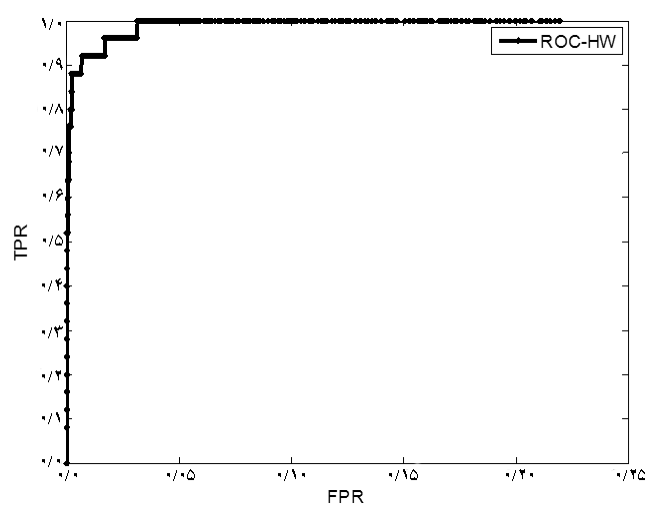
ب



الف



د



ج

شکل ۱۱- منحنی ROC: الف) نرم افزار SPM؛ ب) NARMA؛ ج) هم‌رشتاین-وینر؛ د) ولترا.

⁴⁷ Receiver Operating Characteristic

⁴⁸ False Positive Rate

⁴⁹ True Positive Rate

جدول ۳- مقدار آستانه آزمون برای تشخیص نواحی فعال در

مجموعه داده اول

ولترا	همرشتاین-وینر	NARMA	ولترا
۰/۴۵	۰/۴۵	۰/۴۵	آستانه آزمون
۰/۰۰۴۷	۰/۰۳۷	۰/۰	FPR
۰/۹۲	۰/۹۲	۱/۰	TPR
۰/۹۱	۰/۹	۱/۰	J

جدول ۴- مقدار آستانه آزمون برای تشخیص نواحی فعال در

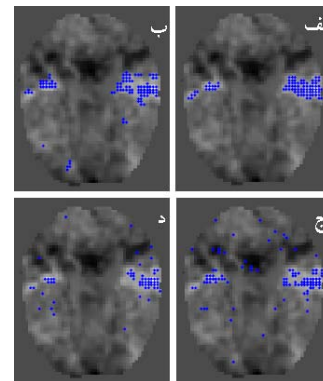
مجموعه داده دوم

ولترا	همرشتاین-وینر	NARMA	ولترا
۰/۴۵	۰/۳۵	۰/۴	آستانه آزمون
۰/۰۷	۰/۰۰۵۸	۰/۰۵	FPR
۰/۸۸	۰/۹	۰/۹۴	TPR
۰/۸۷	۰/۸۵	۰/۹	J

۲-۳-۳- مجموعه داده دوم

تحلیل اولیه شامل برهم نهی، هموارسازی و نرمالیزه کردن تصاویر به کمک نرم افزار SPM انجام شد. هم چنین از آنجا که استاندارد مطلق برای آنالیز تصاویر fMRI وجود ندارد؛ و اغلب تحقیقات و مطالعات نتایج خود را با جواب نرم افزار SPM مقایسه می کنند؛ از پاسخ این نرم افزار برای ارزیابی توانایی الگوریتم های پیشنهادی استفاده شد.

در شکل ۱۲- الف شکل منطقه فعال یافته شده توسط نرم افزار SPM (که از روش خطی GLM^{48} استفاده می کند) آمده است. نتایج روش های غیرخطی اعمالی با جواب حاصل از نرم افزار SPM مقایسه شده اند. در جدول ۴ معیارهای تشخیص روش های مختلف با یکدیگر مقایسه شده اند شایان توجه است در این جدول به ازای هر روش و برای دستیابی به بهترین نتیجه ممکن (بر اساس معیار جکارد مطابق معادله ۲۶) میزان آستانه برای آن روش انتخاب شده است. این نوع مقایسه دارای این برتریست که مقایسه ای بین بهترین نقطه عملکرد روش ها انجام می دهد.



شکل ۱۲- شناخت نواحی فعال مجموعه داده دوم توسط مدل های

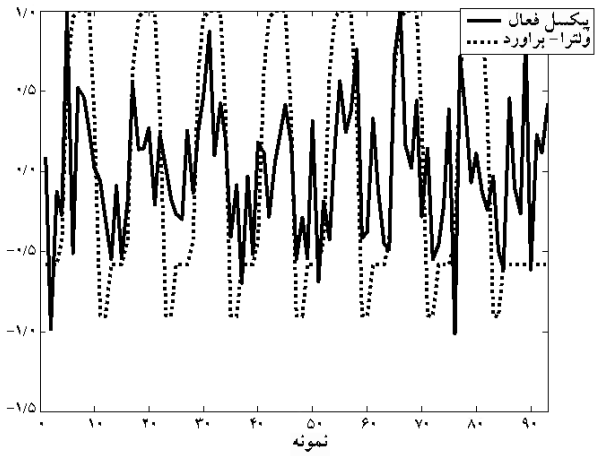
مختلف: الف) پاسخ صحیح؛ ب) پاسخ NARMA؛ ج) پاسخ

همرشتاین-وینر؛ د) پاسخ ولترا.

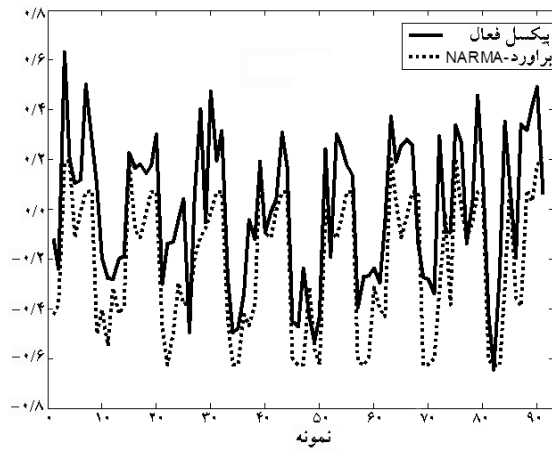
منحنی ROC هر سه مدل غیرخطی در شکل ۱۳ آمده است. نقاط مختلف منحنی ها در ازای مقادیر مختلف آستانه معیار انتخابی به دست آمده اند. بر اساس این منحنی ها روش های ولترا و NARMA قدرت بالایی در تشخیص مناطق فعال دارند. در صورتی که روش همرشتاین-وینر موفقیت زیادی در این امر کسب نکرده است. نمونه سیگنال یک پیکسل فعال به همراه سیگنال بازسازی شده آن به وسیله روش های ولترا، NARMA و همرشتاین-وینر در شکل ۱۴ آمده است. نکته جالب توجه این است که شکل سیگنال بازسازی شده برای واکنش فعال در مورد مدل های ولترا و NARMA، بسیار شبیه سیگنال تحریک است اما سیگنال بازسازی شده مدل همرشتاین-وینر به خوبی از عهده این کار بر نیامده است. این موضوع دلیل دیگری است برای مفید بودن آزمون در نظر گرفته شده، که بیانگر شباهت سیگنال بازسازی شده با سیگنال تحریک است. شکل سیگنال بازسازی شده به وسیله مدل ولترا حالت متناوب بهتری نسبت به بقیه مدل ها دارد. در حالی که در مدل های NARMA و همرشتاین-وینر حالت تناوبی سیگنال بازسازی شده دچار اعوجاج شده است.

در جدول ۵ متوسط زمان اجرای سه روش به کار رفته، آمده است. شایان ذکر است که این زمان های اجرا با شروع همه الگوریتم های بهینه سازی از نقطه شروع متعارف و مناسب (به دست آمده از تجربیات متنوع شبیه سازی) حاصل شده اند. همه الگوریتم های به کار رفته در این تحقیق با استفاده از محیط نرم افزاری MATLAB نسخه ۷/۱ بر روی کامپیوتری با مشخصات Core® 2 Duo ۲/۶۶GHz و حافظه موقت ۲Gbyte پیاده سازی شده اند.

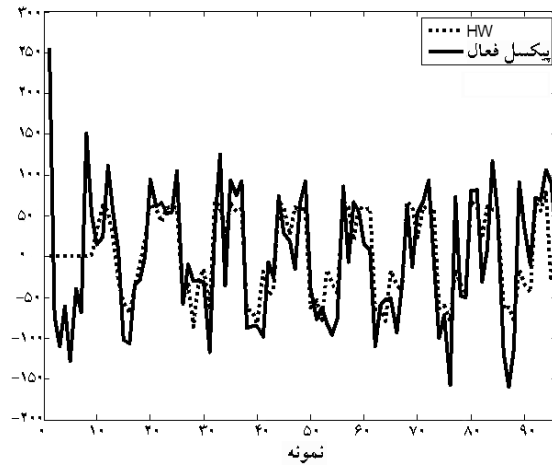
⁴⁸ General Linear Model



الف



ب



ج

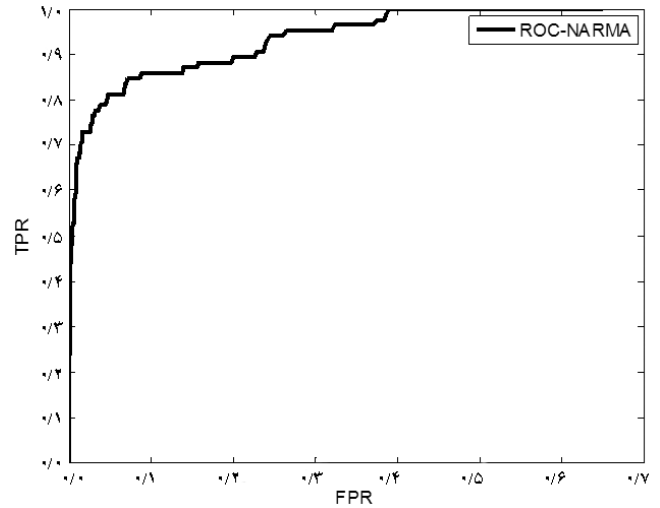
شکل ۱۴- نمونه سیگنال یک پیکسل فعال و سیگنال شبیه‌سازی شده آن: الف) ولترا؛ ب) NARMA؛ ج) هم‌رشتاین-وینر.

جدول ۵- متوسط زمان محاسبات الگوریتم‌های مختلف

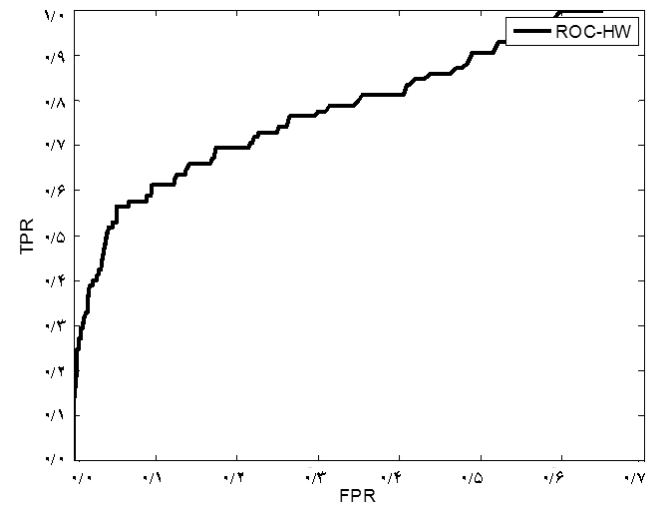
به‌ازای هر واکسل

NARMA هم‌رشتاین-وینر ولترا

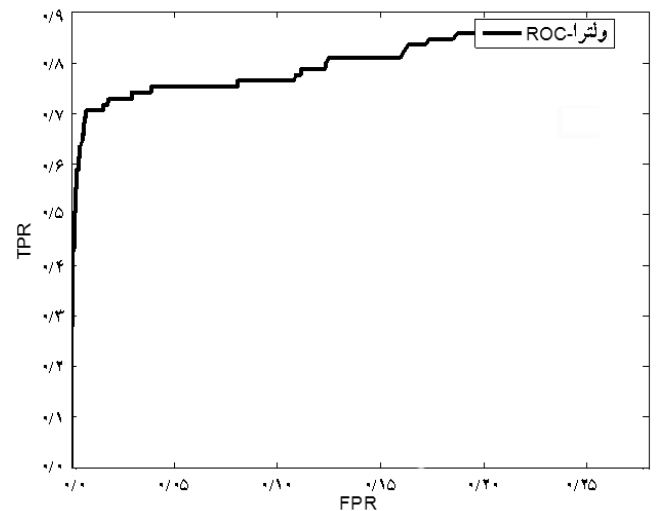
زمان (ms) ۰/۲۵ ۰/۳۴ ۰/۴۱



الف



ب



ج

شکل ۱۳- منحنی ROC: الف) NARMA؛ ب) هم‌رشتاین-وینر؛

ج) ولترا.

- characteristics with a biophysical model, *Biophys*, 1993; 64(3): 803-812.
- [2] Friston K. J., Jezzard P., Turner R., Analysis of functional MRI time series, *Human Brain Mapping*, 1994; 1(2):153-171.
- [3] Vazquez A. L., Noll D. C., Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI, *NeuroImage*, 1998; 7(2): 108-118.
- [4] Logothetis N. K., The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal, *NeuroScience* 2003; 23(10):3963-3971.
- [5] Buxton R. B., Wong E. C., Frank L. R., Dynamic of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The Balloon Model, *Magnetic Resonance in Medicine*, 1998; 39(6): 855-864.
- [6] Harrison L., Penny W. D., Friston K. J., Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series, *NeuroImage*, 2003; 19(4):1477-1491.
- [7] Kamba M., Sung Y., Ogawa S., A dynamic system model-based technique for functional MRI data analysis, *NeuroImage*, 2004; 22(1): 179-187.
- [8] Tong H., *Non-Linear Time Series: A Dynamical System Approach*, Oxford University Press, 1990.
- [9] Schetzen M., *The Volterra and Wiener Theories of Nonlinear Systems*, John Wiley & Sons, 1980.
- [10] [10] Chance J. E., Worden K., Tomlinson G. R., Frequency domain analysis of NARX neural networks, *Journal of Sound and Vibration*, 1998; 213(5):915-941.
- [11] Yokoyama M., Watanabe A., Estimation errors of volterra kernels measured by use of nonwhite input, *Electronics and Communications in Japan*, 1992; 75(1):53-63.
- [12] Friston K. J., Mechelli A., Turner R., Price C. J., Nonlinear Response in fMRI: The Balloon Model, Volterra Kernels, and Other Hemodynamics, *Neuroimage*, 2000; 12(4): 466-477.
- [13] Mercer K. J., Identification of Distortion Models, Ph.D. Dissertation, 1993.
- [14] Billings S. A., An overview of nonlinear systems identification, *Proc. IFAC Symp Ident System Param Est*, 1985: 725-729.
- [15] Segal B. N., Outerbridge J. N., Vestibular (semicircular canal) primary neurons in bullfrog: nonlinearity of individual and population response to rotation, *Neurophys*, 1982; 47(4): 545-562.
- [16] Hunter I. W., Frog muscle fiber dynamic stiffness determined using nonlinear system identification techniques, *Biophys*, 1985; 47(7): 247-287.
- [17] Riera J., Bosch J., Yamashita O., Kawashima R., Sadato N., Okada T., Ozaki T., fMRI activation maps based on the NN-ARx model, *NeuroImage*; 2000; 23(2): 680-697.
- [18] Levin A. U., Narendra, K. S., Control of nonlinear dynamical systems using neural networks: controllability and stabilization, *IEEE Trans. Neural Networks*, 1993; 4(2): 192-206.
- [19] Haykin S., *Neural Networks: A comprehensive foundation*, 2nd ed. Prentice Hall, 1999.
- [20] Scales L. E., *Introduction to Non-Linear Optimization*, New York, Springer-Verlag, 1985.
- [21] Jacobsen D. J., Hemodynamic modelling of BOLD fMRI - A machine learning approach. PhD Dissertation, Technical University of Denmark, Denmark, 2006.
- [22] Boxerman J.L., Bandettini P.A., Kwong K.K., Baker J.R., Davis T.L., Rosen B.R., Weisskoff R.M., The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte Carlo modelling and diffusion-weighted studies in vivo, *Magnetic Resonance in Medicine*, 1995; 34 (1): 4-10.

۴- نتیجه گیری

در این مقاله به بیان کاربرد مدل‌های غیرخطی در تحلیل سری زمانی واکسل‌ها در تصاویر fMRI پرداخته شد. از بین گزینه‌های متعدد که در آنالیز غیرخطی سری زمانی مطرح می‌شوند؛ سیستم‌های ولترا، هم‌رشتاین-وینر و NARMA برای پردازش سیگنال سری زمانی واکسل‌های مغز به کار رفتند. مدل ولترا به دلیل توانایی خاص آن در تشخیص و نمایاندن اثر غیرخطی حافظه، پیش از این نیز به وسیله پروفیسور فریستون معرفی شده بود. مدل هم‌رشتاین-وینر از آن جهت مدنظر قرار گرفت که دارای دو بلوک غیرخطی و یک بلوک خطی است و گمان آن می‌رفت که این مدل توانایی مدل کردن آثار غیرخطی ناشی از رگ‌های خونی و تطابق نرون‌ها را داشته باشد. مدل NARMA به دلیل آن که برای آموزش شبکه عصبی خود از مقادیر گذشته سیگنال سری زمانی به همراه سیگنال تحریک استفاده می‌کند؛ مدل مناسبی برای تحلیل fMRI و تشخیص واکسل فعال به نظر آمد.

در شبیه‌سازی‌های انجام شده نشان دادیم که مدل ولترا برای آنالیز غیرخطی سیگنال fMRI بسیار مناسب است. این مدل توانایی تحلیل سری زمانی واکسل‌ها را در حضور اثر غیرخطی ناشی از نزدیک بودن تحریک‌ها دارد. مدل هم‌رشتاین-وینر که یک مدل بدون حافظه است؛ در بررسی و آنالیز سیگنال fMRI در حضور آثار غیرخطی ضعیف است. این مطلب بیانگر آن است که اثر غیرخطی نتیجه شده از نرون‌ها و خاصیت ارتجاعی دیواره رگ‌ها، در آنالیز fMRI نقش بزرگی ایفا نمی‌کند در غیر این صورت؛ این مدل با توجه به پیچیدگی بالایی که دارد می‌توانست در تشخیص واکسل‌های فعال بهتر عمل کند. مدل NARMA روش بسیار مناسب دیگری است که می‌توان از آن در تحلیل سری زمانی واکسل‌ها سود جست. این مدل با قابلیت دریافت تحریک و سیگنال سری زمانی در ورودی خود، می‌تواند در حذف اغتشاش سیگنال واکسل‌ها بسیار موفق عمل کند.

مراجع

- [1] Ogawa S., Menon R.S., Tank D.W., Kim S.G., Merkle H., Ellermann J.M., Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging- A comparison of signal

- [26] Friston K. J., Bayesian Estimation of Dynamical Systems: An Application to fMRI, *NeuroImage*, 2002; 16(2): 513-530.
- [27] Chamber M. C., Full Brain Blood – Oxygen – Level – Dependent Signal Parameter Estimation Using Particle Filters, Master of Thesis, Virginia, 2010.
- [28] Deneux T., Faugeras O., Using nonlinear models in fMRI data analysis: model selection and activation detection, *NeuroImage*, 2006; 32(4): 1669–1689.
- [29] Luo H., Puthusserypady S., Estimation of the Hemodynamic Response of fMRI Data Using RBF Neural Network, *IEEE Trans. Bio. Med. Eng.*, 2007; 54(8): 1371-1381.
- [23] Riera J., Watanabe J., Kazuki I., Naoki M., Aubert E., Ozaki T., Kawashima R., A state-space model of the hemodynamic approach: nonlinear filtering of bold signals, *Neuroimage*, 2004; 21(2): 547-567.
- [24] Buxton R. B., Frank L. R., A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation, *Cereb. Blood Flow Metab.*, 1997; 17(1):64-72.
- [25] Miller K.L., Luh W.M., Liu T.T., Martinez A., Obata T., Wong E.C., Frank L.R., Buxton R.B., Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response, *Human Brain Mapping*, 2001; 13(1): 1-12.