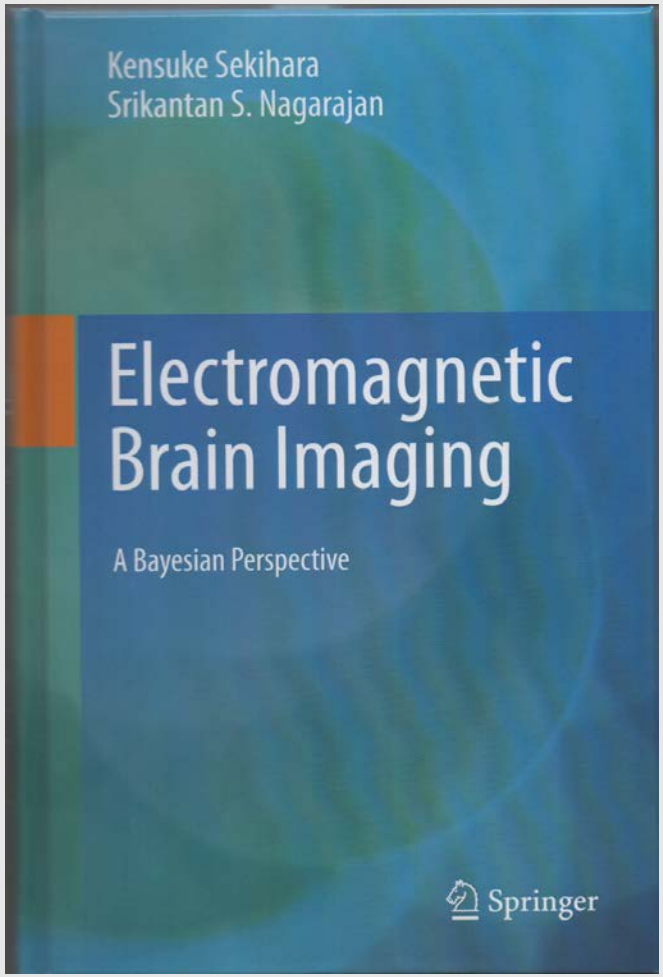
# Source-space coherence analysis

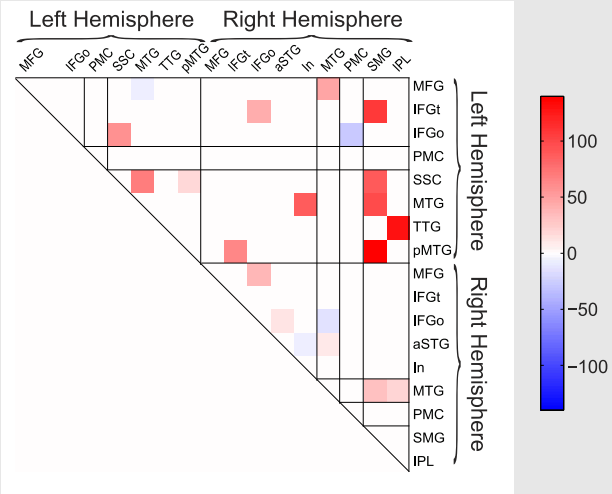
MEGを用いた脳活動の関連
(functional connectivity)の推定と可視化

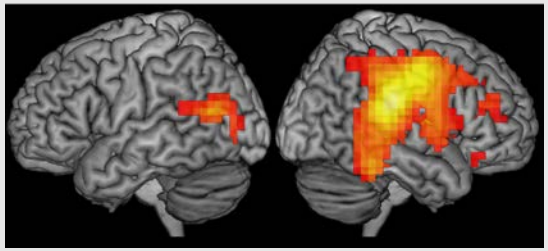
株式会社シグナルアナリシス
関原　謙介

このスライドは以下の本の第7章を解説したものである.



# Brain functional connectivity imaging



- Functional connectivity analysis estimates connections among brain activities. It eventually tries to estimate brain networks, and its dynamics.

- We are particularly interested in "resting-state brain network", which is the brain (network) activity when a subject does nothing, i.e., when a subject is in a resting state.

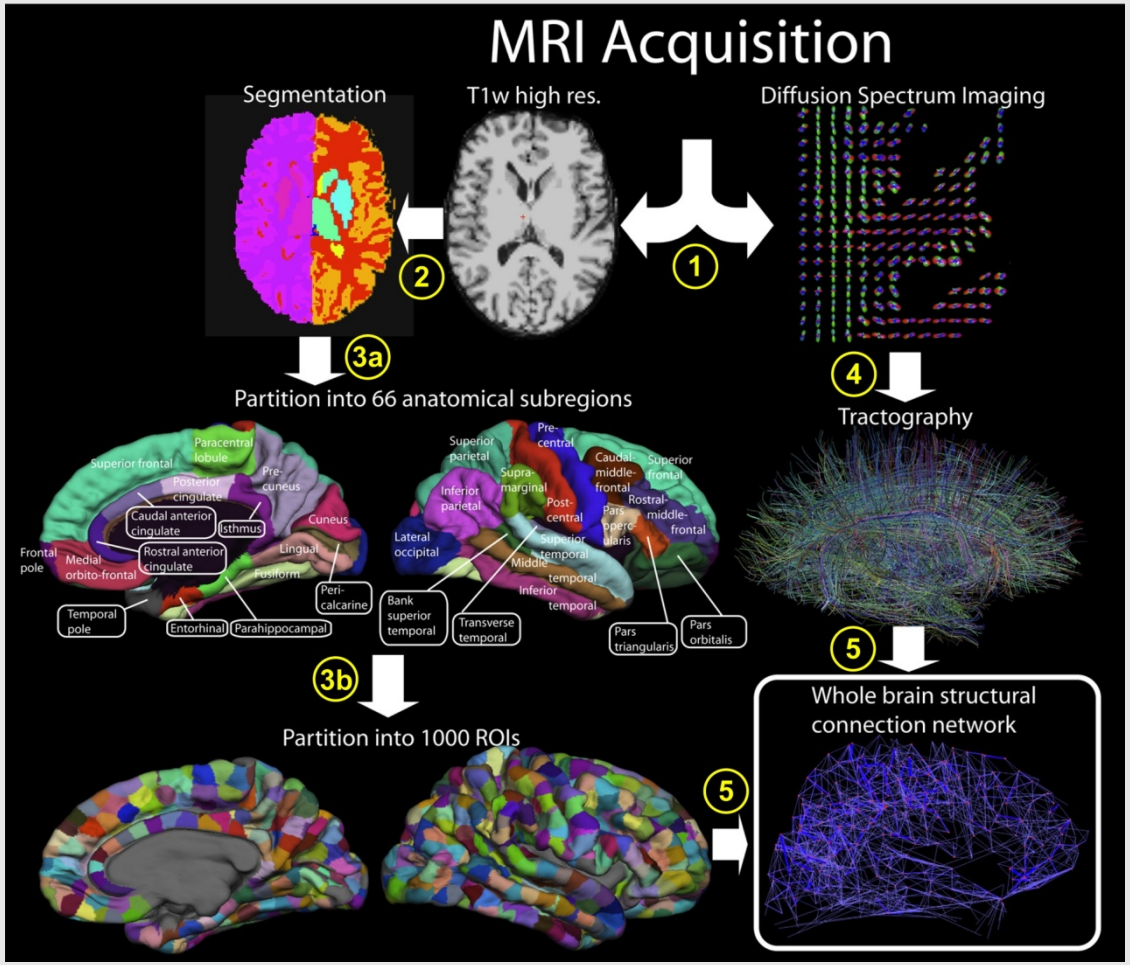
# Resting-state brain network

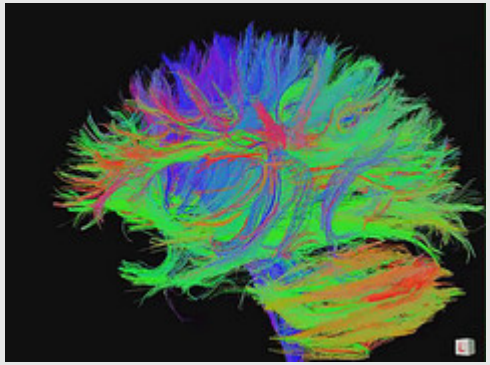
Subject is absent-minded, i.e., she is not concentrated on a particular task.

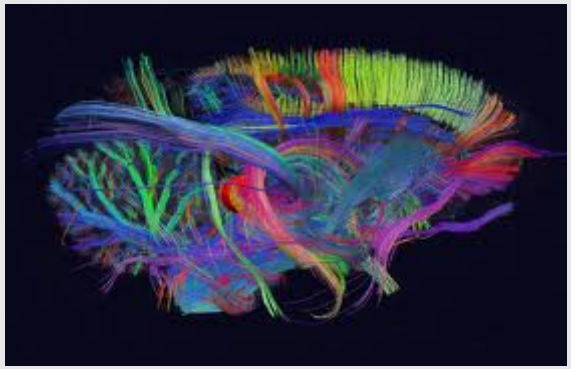
Subject is reading something, i.e., she is concentrated on a particular task.

- Recent investigation is reveling the fact that there are quite strong synchronous brain activities, even when a subject is not engaged in a particular task.
- Such synchronous brain activities are referred to as the resting-state brain network.
- The resting-state brain network is found to be different between a healthy subject and a patient suffering from depression, schizophrenia, or Alzheimer's disease.

# Anatomical connectivity vs. Functional connectivity



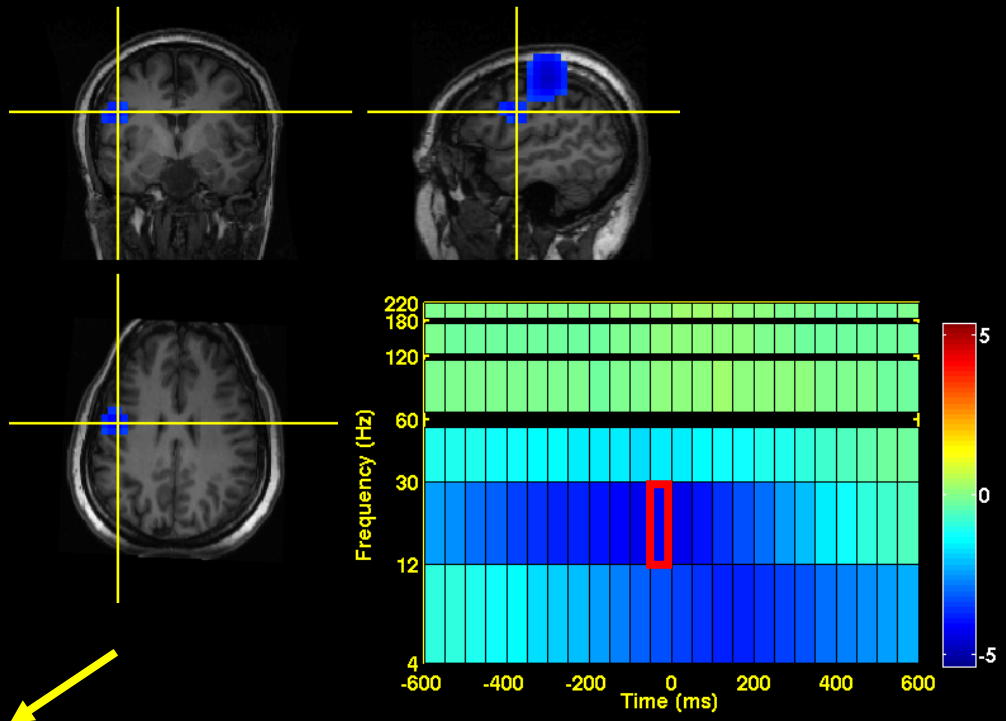





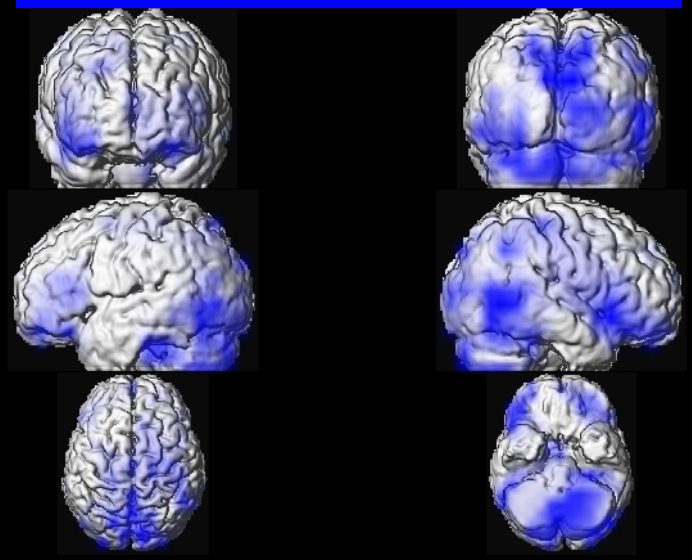
Anatomical (structural) networkは脳の配線の様子を表し，Functional networkは実際に通信の様子を表す.

# MEG Five-dimensional imaging

Time-frequency imaging




Global connectivity mapping



# 脳活動のconnectivity解析

## sensor space vs. source space

### Sensor space analysis:

センサーデータを用いて脳活動のconnectivityを評価する.

EEGを用いたconnectivity解析はこの方法が主流である

### Source space analysis:

センサーデータから信号源空間を再構成し，各ボクセルにおけるタイムコースを用いて脳活動のconnectivityを評価する.
MEGではこちらが主流である.

# Sensor space analysis

センサーデータは信号源活動（脳活動）の線形和である.

$$b_j(t) = l_j(r_1)s_1(t) + \cdots + l_j(r_j)s_j(t) + \cdots + l_j(r_P)s_P(t)$$

$$b_k(t) = l_k(r_1)s_1(t) + \cdots + l_k(r_j)s_j(t) + \cdots + l_k(r_P)s_P(t)$$

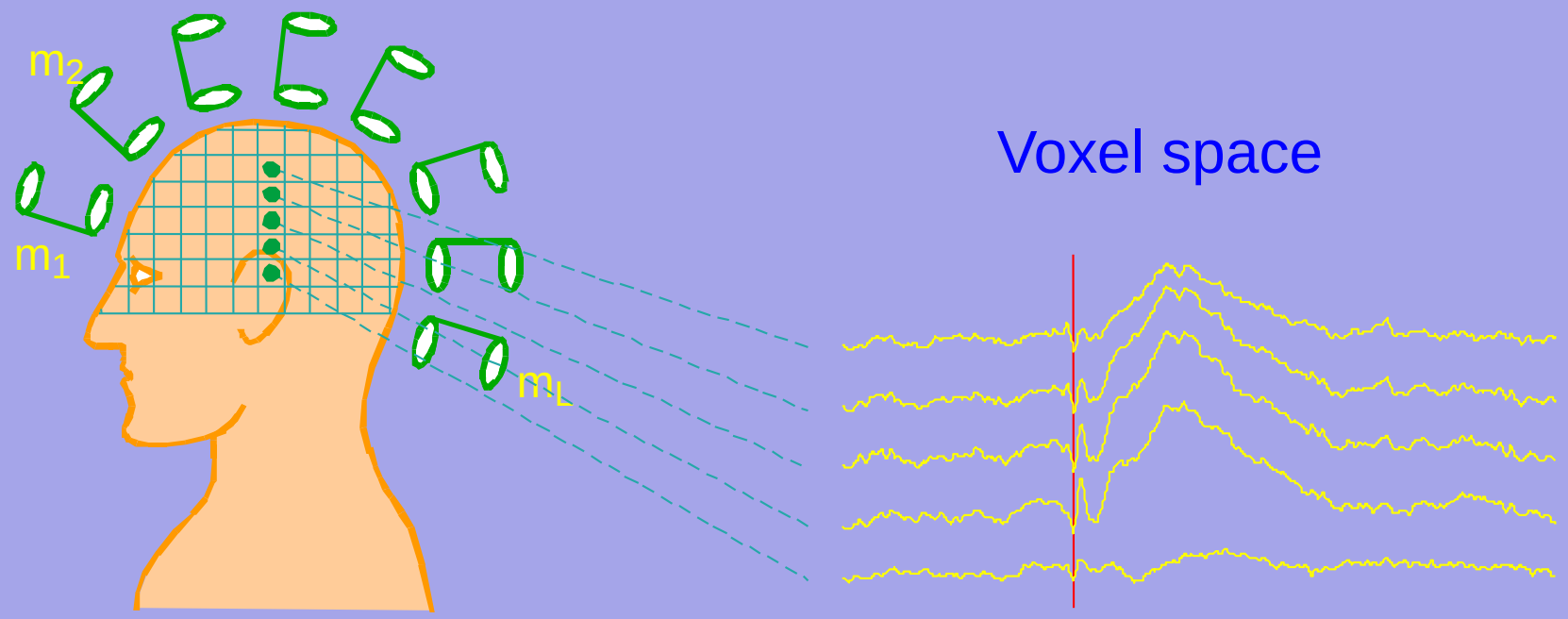
センサーデータ

$j$番目の脳活動

$j$番目の脳活動位置でのセンサー感度

センサーデータから脳活動間の関連（connectivity）を推定することは一般的に困難である.

# Voxel spaceにおけるconnectivity解析




ボクセルタイムコースを用いて，脳活動のconnectivityを評価する.

「脳活動のconnectivityを評価する」とは？－－どうやって？

２つの(異なる）脳の部位が関連して活動しているかどうかを評価できる量を計算し，その値によって関連の度合いを求める.

脳の部位が関連して活動しているかどうかを評価できる量

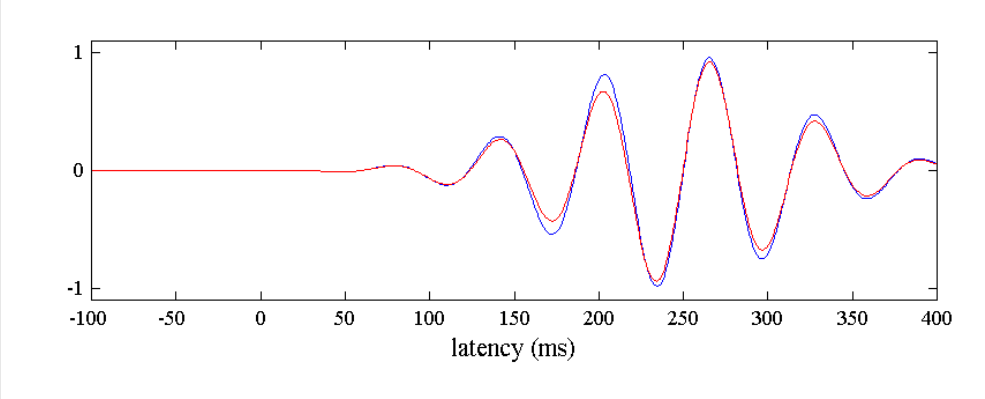
⇧

Connectivity measure

種々のConnectivity measureが提案されている．最もシンプルでわかりやすいのは2つの部位のタイムコースの相関である.

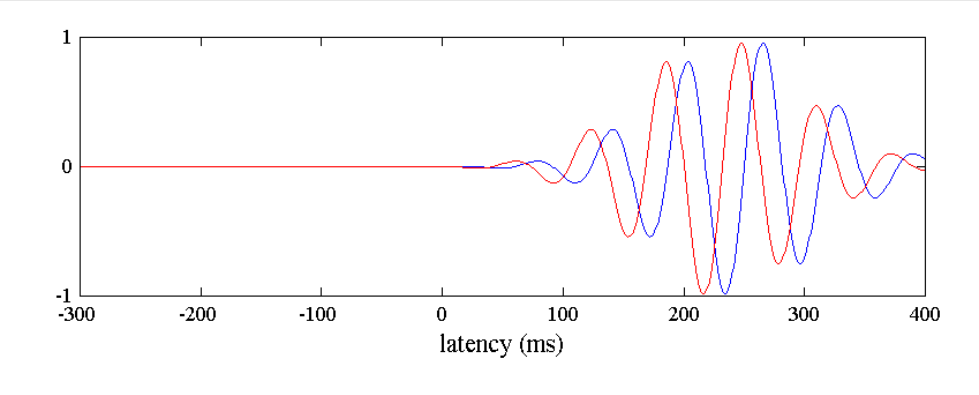
異なる脳部位がそっくりなタイムコースで活動していれば，それらの部位における脳活動は関連があると考えられる．

**correlation coefficient=0.99**



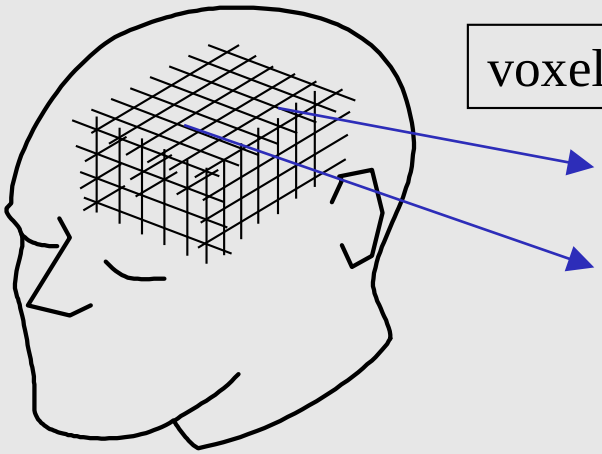

それでは以下のような場合はどうか？そっくりなタイムコースで活動しているが，時間差がある．この場合相関係数は小さくなってしまう．

**correlation coefficient=0.21**




単純な相関係数ではconnectivity measureとして問題がある．

# Coherenceがconnectivity measureとして最もよく用いられる



voxel time courses

voxel spectra

$$s_k(t) \longrightarrow \sigma_k(f) = \int s_k(t) e^{-2\pi i f t} dt$$

$$s_j(t) \longrightarrow \sigma_j(f) = \int s_j(t) e^{-2\pi i f t} dt$$

magnitude coherence

$$\eta_{k,j}(f) = \left| \frac{\left\langle \sigma_k(f) \sigma_j(f)^* \right\rangle}{\sqrt{\left\langle \left| \sigma_k(f) \right|^2 \right\rangle \left\langle \left| \sigma_j(f) \right|^2 \right\rangle}} \right|$$

Coherenceは脳活動のスペクトルにおける相関とみなせる.

# なぜ時間波形の相関ではなく，スペクトルの相関を計算したほうがいいのか

タイムラグ $\tau$ での相関：

$$R(\tau) = \left\langle s_k(t+\tau) s_j(t) \right\rangle = \int s_k(t+\tau) s_j(t) dt$$

スペクトル相関との関係：

$$R(\tau) = \int \psi(f) e^{-2\pi i f \tau} df : \qquad \psi(f) = \left\langle \sigma_k(f) \sigma_j^*(f) \right\rangle$$

Parseval's theorem： $\int R(\tau)^2 d\tau = \int |\psi(f)|^2 \, dt$

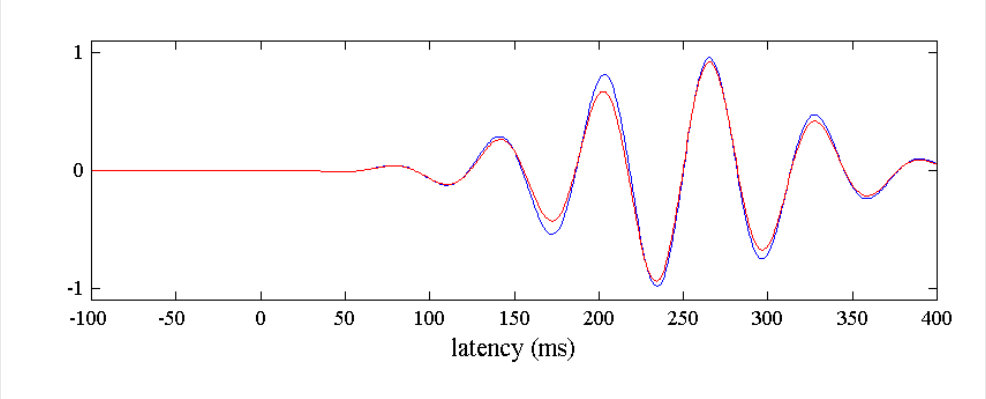
したがって，narrow band signalを仮定すれば

$$\left| \left\langle \sigma_k(f) \sigma_j^*(f) \right\rangle \right|^2 \approx R(0)^2 + R(\tau)^2 + R(2\tau)^2 + \cdots$$

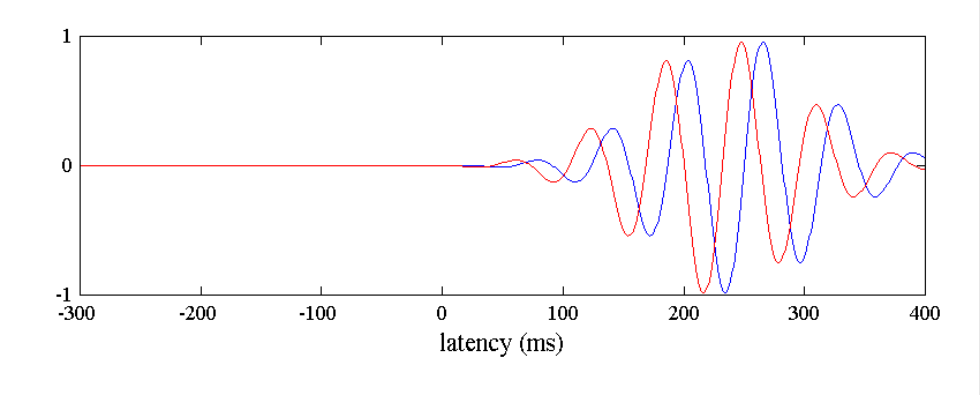
スペクトルの相関は実空間でのラグ付き相関の（タイムラグに関する）和にほぼ等しい.

# したがって，coherenceは以下のどちらの場合でも大きな値になる

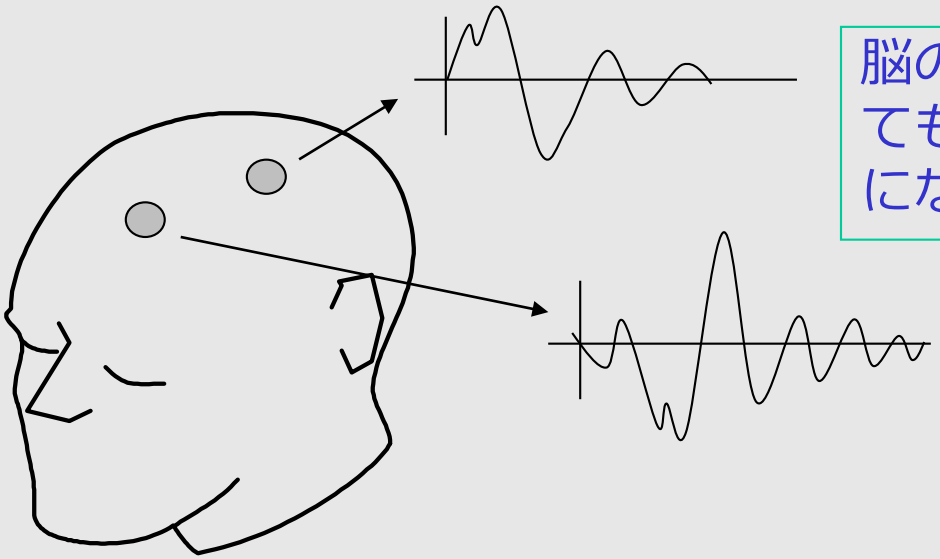
**coherence=0.98**




**coherence=0.98**



実は，活動波形の相関（が似ていること） は
connectivity measureとしては厳しすぎる.

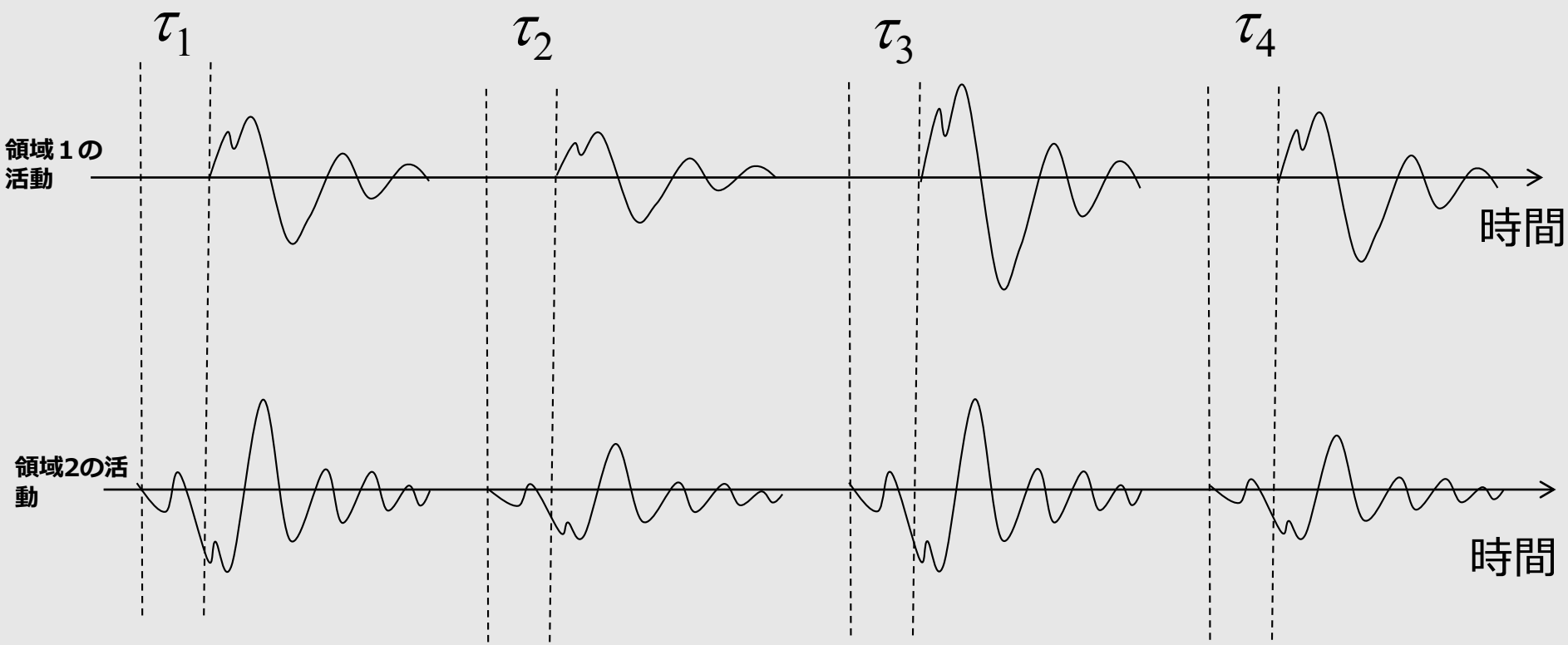


脳の異なる部位が関連して活動していても役割が異なれば活動波形が相似形になることは無いかも知れない.

もう少しゆるい基準は無いか？

⇩

2つの脳活動が同期して行なわれればその2つの活動は関連があると言えるのではないか




$\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_4$なら完全に同期した活動であり，コヒーレンスは1となる.

$\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4$が全くランダムなら同期していない活動であり，コヒーレンスは0となる.

コヒーレンスは２つの活動の同期の程度により0と1の間の値をとる.

（以上の議論では各エポックで波形が同じ（相似形）とした．）

# コヒーレンスに類似のconnectivity measure

$$\sigma_k(f) = A_k e^{i\theta_k}, \quad \sigma_j(f) = A_j e^{i\theta_j}$$ として：

**Phase coherence**

$$\omega_{k,j}(f) = \left| \left\langle \frac{\sigma_k(f)}{\left|\sigma_k(f)\right|} \frac{\sigma_j(f)^*}{\left|\sigma_j(f)\right|} \right\rangle \right| = \left| \left\langle e^{i(\theta_k - \theta_j)} \right\rangle \right|$$

活動波形の情報は捨て去り，同期の情報だけに注目.

**Phase lag index**

$$\vartheta_{k,j} = \left\langle \Delta_{k,j} \right\rangle$$ ただし，$$\Delta_{k,j} = \begin{cases} 1 & \text{if } \theta_k - \theta_j > 0 \\ 0 & \text{if } \theta_k - \theta_j = 0 \\ -1 & \text{if } \theta_k - \theta_j < 0 \end{cases}$$

実際に用いるときには変更が必要

やはり，活動波形の情報は捨て去り，同期の情報をさらに誇張（１かゼロに）して表現.

PLIはマッピング（画像化）に用いると意味の無い結果を生じるが， 画像化が目的でなければ「結構」有効か？

# まとめると

**Coherence**

$$\eta_{k,j}(f) = \frac{\left\langle \sigma_k(f)\sigma_j(f)^* \right\rangle}{\sqrt{\left\langle \left|\sigma_k(f)\right|^2 \right\rangle \left\langle \left|\sigma_j(f)\right|^2 \right\rangle}}$$

エポック間での「波形の類似性」と「同期性」の2つの要素が反映される．
Common interferenceの問題あり．

**Phase coherence**

$$\omega_{k,j}(f) = \left| \left\langle \frac{\sigma_k(f)}{\left|\sigma_k(f)\right|} \frac{\sigma_j(f)^*}{\left|\sigma_j(f)\right|} \right\rangle \right| = \left| \left\langle e^{i(\theta_k - \theta_j)} \right\rangle \right|$$

エポック間での「同期性」のみが反映される． Common interferenceの問題あり．

**Phase lag index**

$$\vartheta_{k,j} = \left\langle \Delta_{k,j} \right\rangle$$ ただし，$$\Delta_{k,j} = \begin{cases} 1 & \text{if } \theta_k - \theta_j > 0 \\ 0 & \text{if } \theta_k - \theta_j = 0 \\ -1 & \text{if } \theta_k - \theta_j < 0 \end{cases}$$

エポック間での「同期性」のみが誇張して反映される． Common interference の問題はない．

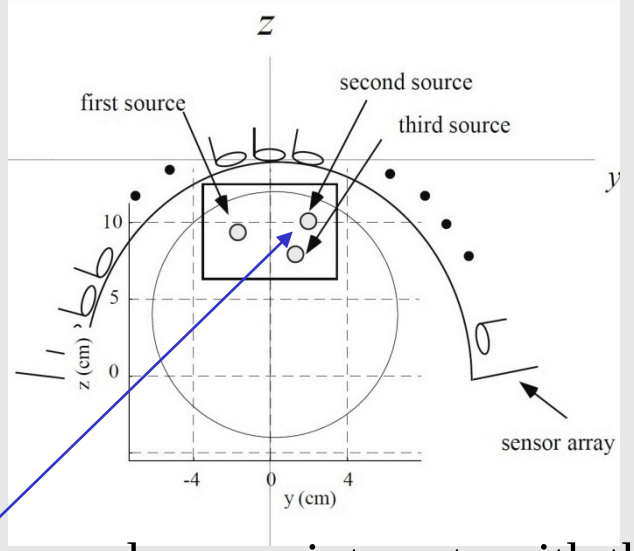
# Voxel coherence解析ー3つのやり方

1. 基準となるボクセルを決めて，そのボクセルに対する他の全ボクセルのコヒーレンスを計算し，画像化する．3次元のコヒーレンスマップ（画像）が得られる．基準となるボクセルはシード（seed）と呼ばれ，この手法はシードコヒーレンスマッピングと呼ばれる．

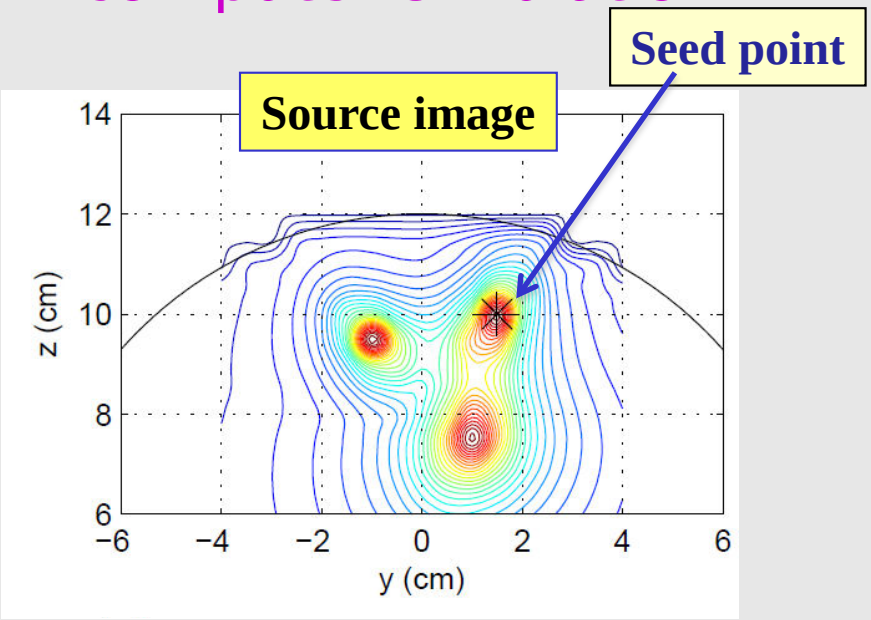
2. シードコヒーレンスマッピングを全てのボクセルをシードとして行なう．(画素数)$^2$のデータが得られ，コヒーレンス行列が求まる．All-to-All-voxelコヒーレンスマッピングなどと呼ばれる．結果の解釈や表示が大変で，工夫が必要．

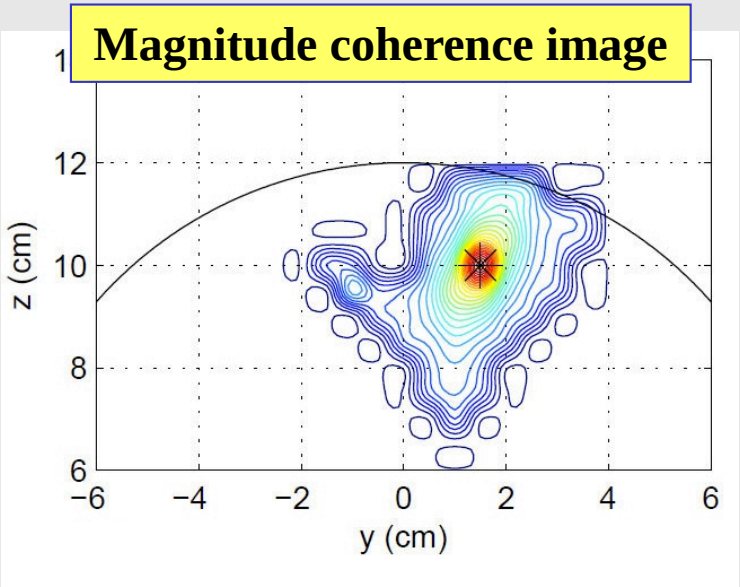
3. ２を求めた後，各ボクセルで，その点をシードとして計算したシードコヒーレンスを平均化する．mean coherence mappingあるいはglobal connectivity mappingとも呼ばれる．global connectivityはボクセル位置の脳活動の活発さ，その位置の脳組織の健全さを表すと考えられる．

# (シード)コヒーレンスマッピング – computer simulation




The second source interacts with the other two sources.




Seedボクセルを中心とした大きなピークを生じていて（Seed blurと呼ばれる），検出したいconnectivityが隠されてしまっている.

Seed周囲のボクセル活動は，再構成アルゴリズムのボケにより，シードボクセルとほとんど同じ活動が含まれる.

# Coherenceの虚部(Imaginary part)を用いるアイデア

Common interferenceの問題（最も単純な場合）

$$s_k(t) \Rightarrow s_k(t) + \chi(t)$$
$$s_j(t) \Rightarrow s_j(t) + \chi(t)$$

両方のタイムコースに共通に重畳する妨害信号（interference)はゼロラグの相関*R*(0)を生じる.

Coherence: $\eta_{j,k}(f) = \Re\left[\eta_{j,k}(f)\right] + i\Im\left[\eta_{j,k}(f)\right]$

実部: $R(0)$ に対応. Common interferenceの影響を受ける.

虚部: $R(\tau)\ (\tau \neq 0)$ に対応. 脳活動の結びつきから生じると考えられる.

いろいろな妨害要因から生じる偽のコヒーレンスを除去するため，実部を捨て去り，虚部のみを用いる.

# 補足説明：

$R(\tau) = \int \psi(f) e^{-2\pi i f \tau} df$ ： $\psi(f) = \left\langle \sigma_k(f) \sigma_j^*(f) \right\rangle$ であるので，以下がなりたつ.

$$R(0) = \int_{-\infty}^{\infty} \left\langle \sigma_k(f) \sigma_j^*(f) \right\rangle df = \int_{-\infty}^{\infty} \Re[\left\langle \sigma_k(f) \sigma_j^*(f) \right\rangle] df \approx \Re[\left\langle \sigma_k(f) \sigma_j^*(f) \right\rangle]$$

実信号のスペクトルの実部は偶関数、虚部は奇関数になる。

narrow-band信号の仮定

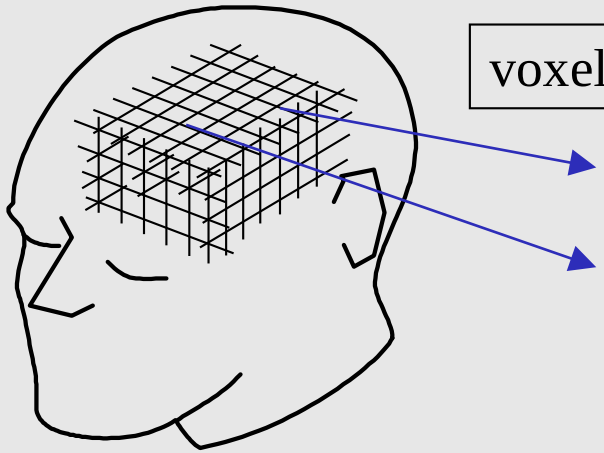
したがって，

$$\Im[\left\langle \sigma_k(f) \sigma_j^*(f) \right\rangle]^2 \approx R(\tau)^2 + R(2\tau)^2 + \cdots$$

もなりたつ.

コヒーレンスの実部は，instantaneous correlationに，
虚部はタイムラグつきcorrelationに対応する.

# Seed blur – ボクセル空間での解析



voxel time courses

voxel spectra

$$u_T(t) \longrightarrow \sigma_T(f) = \int u_T(t) e^{-2\pi i f t} dt$$

$$u_S(t) \longrightarrow \sigma_S(f) = \int u_S(t) e^{-2\pi i f t} dt$$

Leakage(もれこみ)を考慮して：

Estimated seed voxel time course:

$$\hat{u}_S(t) = u_S(t) + d_1 u_T(t) + c_S(t)$$

Estimated target voxel time course:

$$\hat{u}_T(t) = u_T(t) + d_2 u_S(t) + c_T(t)$$

もれこみ項　　ノイズ・妨害信号項

Estimated seed voxel spectrum:

$$\hat{\sigma}_S = \sigma_S + d_1 \sigma_T + C_S$$

Estimated target voxel spectrum:

$$\hat{\sigma}_T = \sigma_T + d_2 \sigma_S + C_T$$

# Seed blur – ボクセル空間での解析

$$\hat{\sigma}_S = \sigma_S + d_1\sigma_T + C_S$$
$$\hat{\sigma}_T = \sigma_T + d_2\sigma_S + C_T$$

を以下に代入して，ノイズ・妨害信号の項を無視すれば，

magnitude coherence :

$$\left|\hat{\eta}\right| = \left|\left\langle \hat{\sigma}_T \hat{\sigma}_S^* \right\rangle\right| \Big/ \sqrt{\left\langle \left|\hat{\sigma}_T\right|^2 \right\rangle \left\langle \left|\hat{\sigma}_S\right|^2 \right\rangle}$$

$$= \frac{\left|\left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle + d_1 \left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle + d_2 \left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle + d_1 d_2 \left\langle \sigma_S \sigma_T^* \right\rangle\right|}{\sqrt{\left[\left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle + d_2 \left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle + 2d_2 \Re\left(\left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle\right)\right]\left[\left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle + d_1 \left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle + 2d_1 \Re\left(\left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle\right)\right]}}$$

と計算できる.

シードとターゲットにinteractionが無い場合，つまり，$\left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle = 0$ でも $\left|\hat{\eta}\right| \neq 0$ である.

false positiveが存在!!

# imaginary part of coherence

$$\Im\left(\hat{\eta}\right) = \frac{\Im\left(\left\langle \hat{\sigma}_T \hat{\sigma}_S^* \right\rangle\right)}{\sqrt{\left\langle \left|\hat{\sigma}_T\right|^2 \right\rangle \left\langle \left|\hat{\sigma}_S\right|^2 \right\rangle}}$$

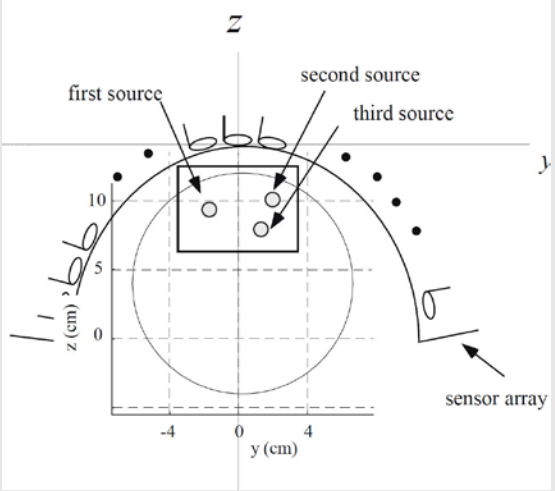
$$= \frac{\left(1 - d_1 d_2\right)}{\sqrt{\left[1 + d_2 \frac{\left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle}{\left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle} + 2d_2 \frac{\Re\left(\left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle\right)}{\left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle}\right]\left[1 + d_1 \frac{\left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle}{\left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle} + 2d_1 \frac{\Re\left(\left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle\right)}{\left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle}\right]}} \Im\left(\eta\right)$$

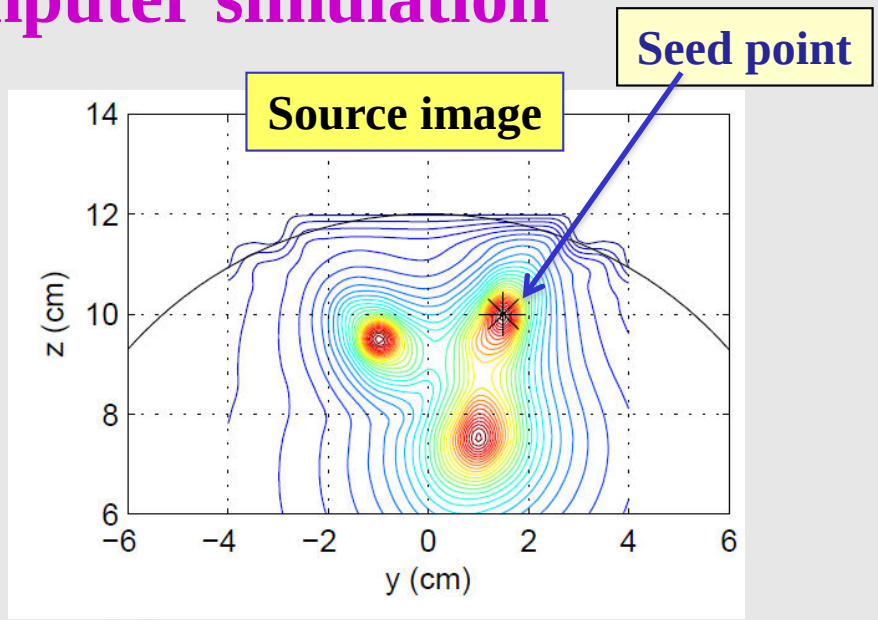
シードとターゲットにinteractionが無い場合，つまり，$\eta = 0$ ならば

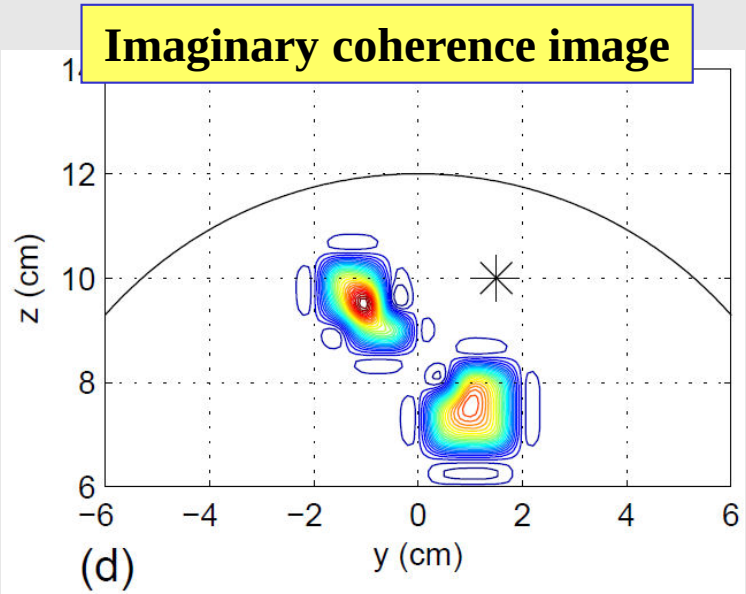
$\Im\left(\hat{\eta}\right) = 0$ である.

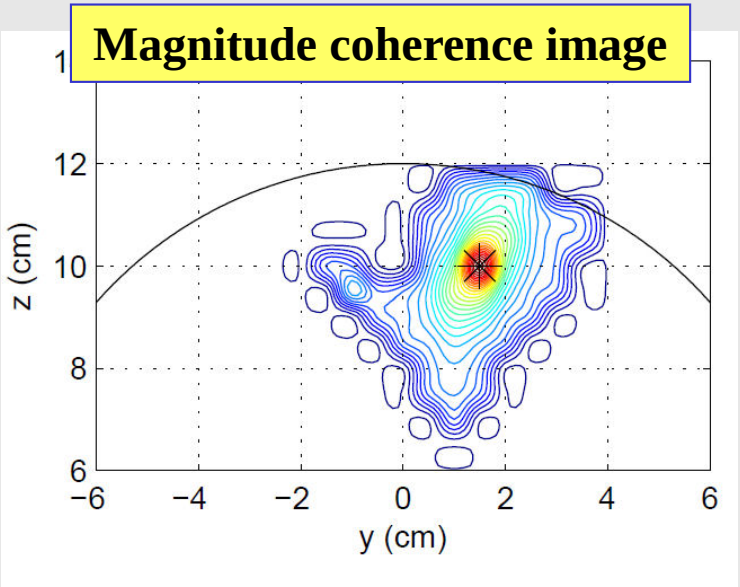
Imaginary coherenceはfalse positiveを生じない!!

# Imaginary coherence– computer simulation



# Experiments with Resting state MEG data

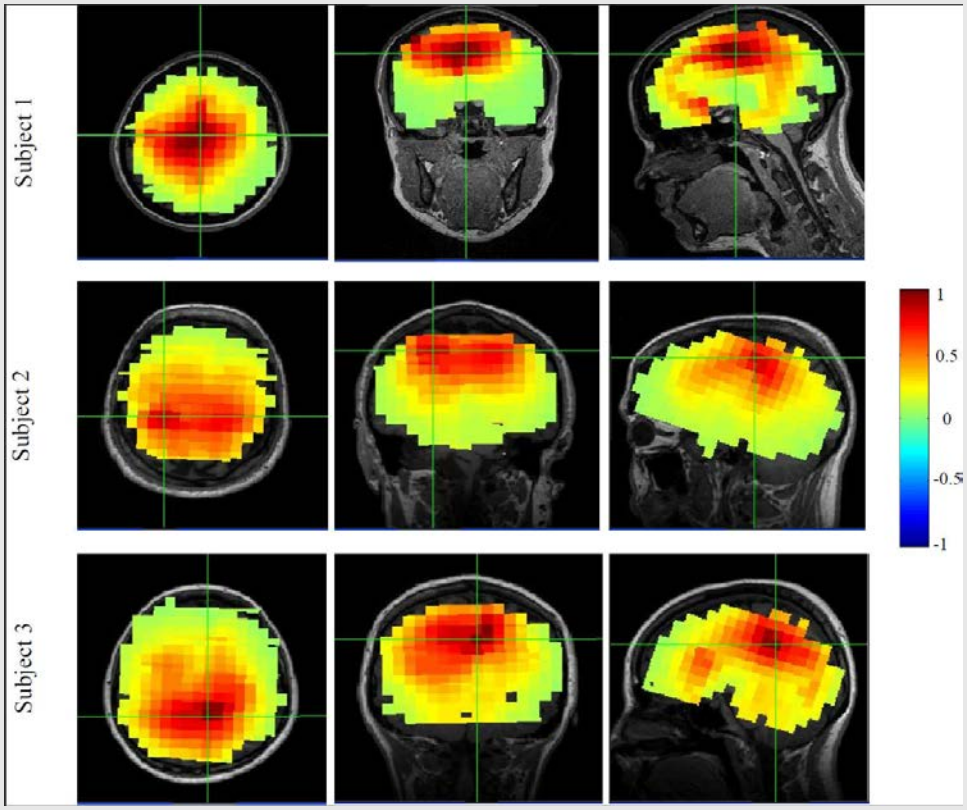
**Resting state MEG was measured from three subjects:**

•275-channel CTF system used.

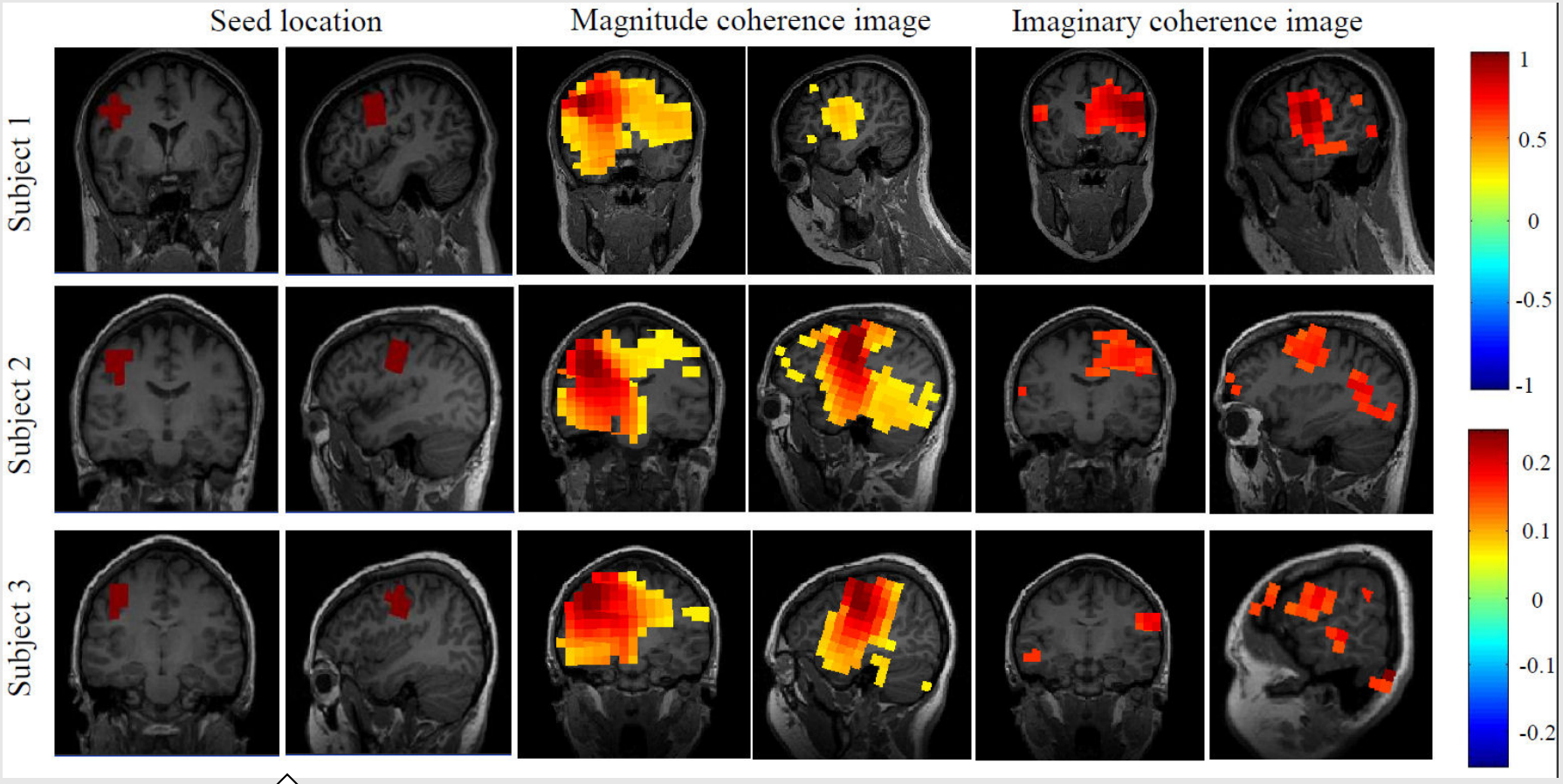
•60-sec-long continuous data with 1200Hz sampling rate.

•Source reconstruction using narrow-band adaptive spatial filter with the beta (14-27 Hz) frequency band

**Source power image**



# Results of Coherence Imaging




Voxels located within the left pre-central gyrus (left primary motor area) were selected as seed voxels.

The surrogate data method was applied to select voxels with statistically significant values of coherence ($\alpha$=0.99).

# Imaginary coherenceの強度値はバイアスを持つ

$$\Im(\hat{\eta}) = \frac{\Im\left(\left\langle \hat{\sigma}_T \hat{\sigma}_S^* \right\rangle\right)}{\sqrt{\left\langle \left|\hat{\sigma}_T\right|^2 \right\rangle \left\langle \left|\hat{\sigma}_S\right|^2 \right\rangle}}$$

$$= \frac{\left(1 - d_1 d_2\right)}{\sqrt{\left[1 + d_2 \frac{\left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle}{\left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle} + 2d_2 \frac{\Re\left(\left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle\right)}{\left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle}\right]\left[1 + d_1 \frac{\left\langle \left|\sigma_T\right|^2 \right\rangle}{\left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle} + 2d_1 \frac{\Re\left(\left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle\right)}{\left\langle \left|\sigma_S\right|^2 \right\rangle}\right]}} \Im(\eta)$$

$$= \Omega\, \Im(\eta)$$

## Intensity bias: $\Omega$

Assuming $d_1 = d_2 = d$, and $\left|\sigma_T\right|^2 \approx \left|\sigma_S\right|^2$, we have $\frac{1+|d|}{1-|d|} \geq \Omega \geq \frac{1-|d|}{1+|d|}$

When $d < 0.1$, $1.2 > \Omega > 0.75$ and the maximum intensity bias is 25%.

# Corrected imaginary coherence

コヒーレンス $\eta$ に対して，$\xi = \dfrac{\Im(\eta)}{\sqrt{[1-\Re(\eta)^2]}}$

をcorrected imaginary coherenceと呼ぶ．Leakageを仮定したデータで計算してみると，

$$\hat{\sigma}_S = \sigma_S + d_1\sigma_T$$
$$\hat{\sigma}_T = \sigma_T + d_2\sigma_S$$

を以下に代入して

$$\hat{\xi} = \frac{\Im(\hat{\eta})}{\sqrt{[1-\Re(\hat{\eta})^2]}} = \frac{\Im(\langle \hat{\sigma}_T \hat{\sigma}_S^* \rangle)}{\sqrt{[\langle |\hat{\sigma}_T|^2 \rangle \langle |\hat{\sigma}_S|^2 \rangle - \Re(\langle \sigma_T \sigma_S^* \rangle)]}} = \frac{\Im(\eta)}{\sqrt{[1-\Re(\eta)^2]}} = \xi$$

を得る．

Corrected imaginary coherenceはLeakageの影響を受けない．

# Imaginary coherenceとCorrected imaginary coherenceのちがい

**Coherence**

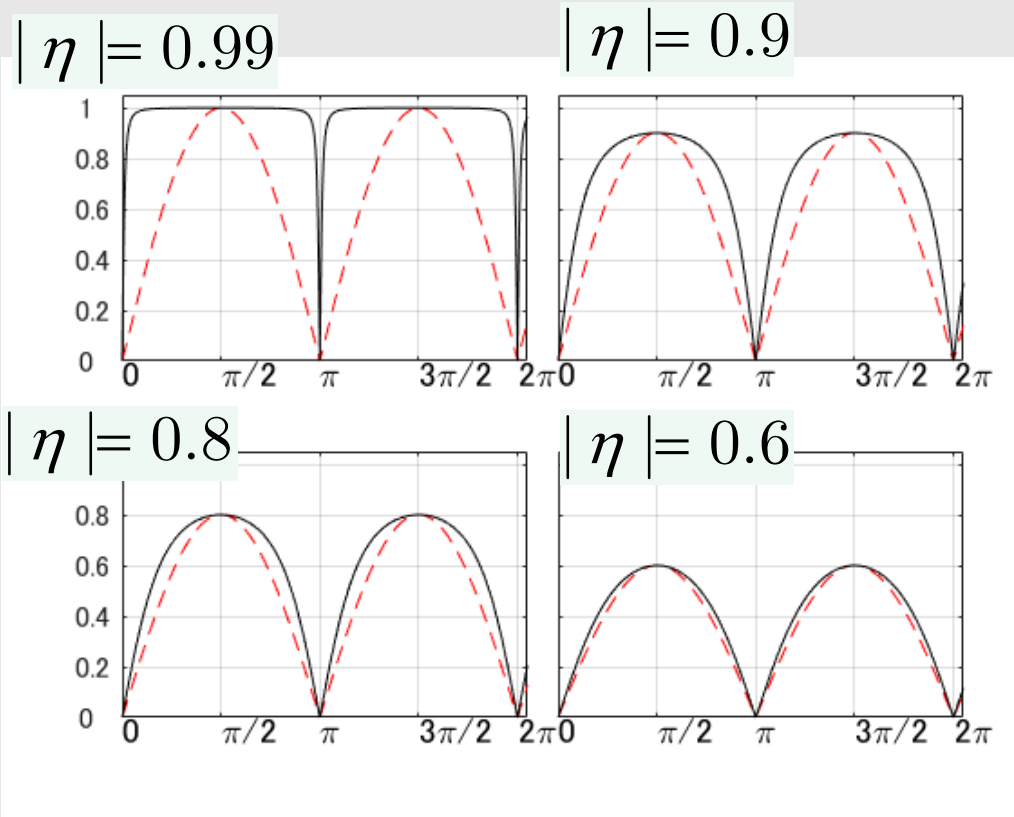
$$\eta = |\eta| e^{i\theta}$$

**Imaginary coherence**

$$\Im(\eta) = |\eta| \sin(\theta)$$

**Corrected imaginary coherence**

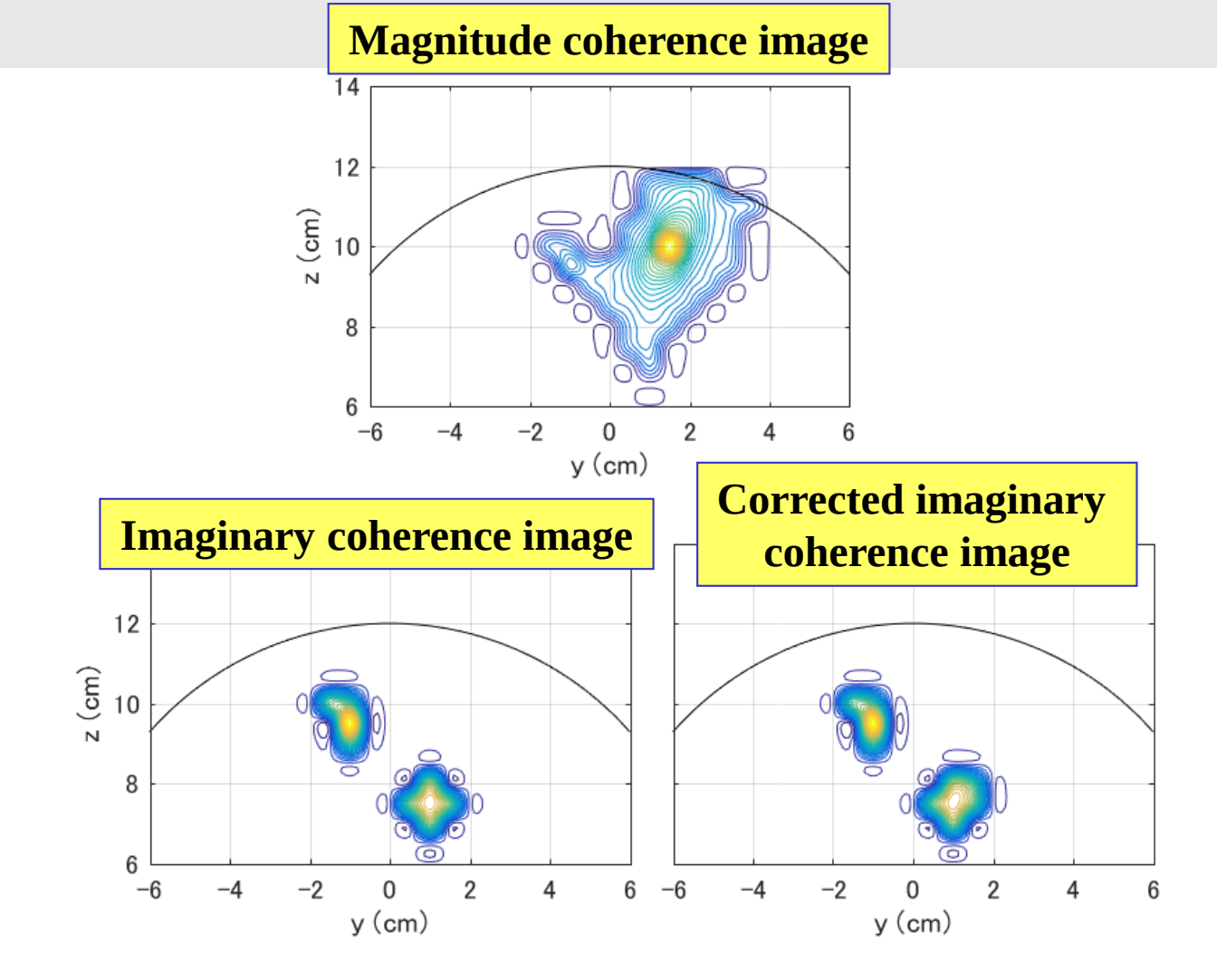
$$\xi = \frac{|\eta| \sin(\theta)}{\sqrt{1 - |\eta|^2 \cos^2(\theta)}}$$




$|\eta|$の非常に大きな場合を除けば，corrected imaginary coherenceとimaginary coherenceの違いはわずかである.

# Imaginary and corrected imaginary coherences

## 先ほどの computer simulationを行なえば

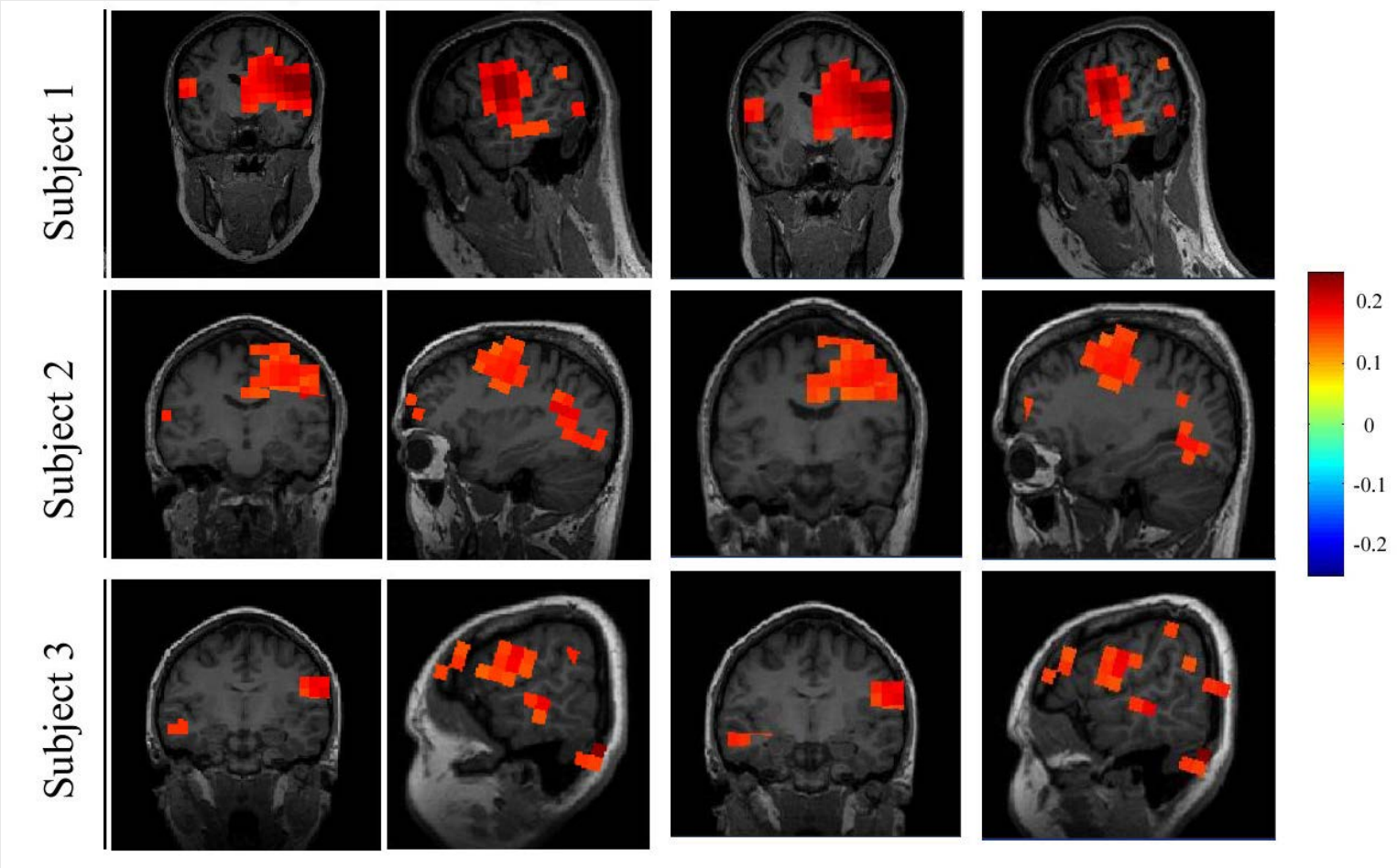


**imaginary coherence:**

$\Im(\hat{\eta})$

**corrected imaginary coherence:**

$\hat{\xi}$



# Corrected imaginary coherenceの導出
# （Residual coherence）

ターゲットスペクトルをシードスペクトルで回帰する.

$$\sigma_T(f)=\alpha\sigma_S(f)+v(f)$$ （ただし，$\alpha$ は実数に限る．）

$$\alpha = \arg\min_{\alpha} < \left|\sigma_T(f) - \alpha\sigma_S(f)\right|^2 >_{\mathrm{trial}}$$

残差スペクトル $v(f)$ を求める．残差スペクトルは，ターゲットスペクトルからシードスペクトルに<u>相関する成分を最大限取り除いた</u>ものである.

(直交化と呼ぶ)

$\sigma_S(f)$と$v(f)$ のコヒーレンスを計算するとcorrected imaginary coherenceが求まる.

$$\frac{\left\langle v\hat{\sigma}_S^* \right\rangle}{\sqrt{\left\langle |v|^2 \right\rangle \left\langle |\hat{\sigma}_S|^2 \right\rangle}} = \frac{\Im(\hat{\eta})}{\sqrt{[1-\Re(\hat{\eta})^2]}} = \hat{\xi}$$

# Corrected imaginary coherence
# (相互情報量(Mutual information)からの導出

## Mutual information

(ウイキペディアから)

情報理論において、2つの確率変数の相互依存の尺度を表す量である。

$$I(X,Y) = H(X) + H(Y) - H(X,Y)$$

相互情報量は *X* と *Y* が共有する情報量の尺度である。一方の変数を知ることでもう一方についてどれだけ知ることができるかを示す.

*X* と *Y* が独立であれば、*X* をいくら知っても *Y* に関する情報は得られない. 従って相互情報量はゼロである。逆に、*X* と *Y* が同じであれば、*X* と *Y* は全情報を共有していると言う事ができ、*X* を知れば *Y* も知ることになり、結果として、相互情報量は *Y*または *X*単独の不確かさと同じとなる。

ターゲットとシードスペクトルの相互情報量のinstantaneous成分とnon-instantaneous成分の分割からcorrected imaginary coherenceを導出できる.

ターゲットとシードスペクトルの相互情報量

$$I(\sigma_T,\sigma_S) = H(\sigma_T) + H(\sigma_S) - H(\sigma_T,\sigma_S)$$ から

$$I(\sigma_T,\sigma_S) = \log \frac{\left\langle |\sigma_T|^2 \right\rangle \left\langle |\sigma_S|^2 \right\rangle}{\left\langle |\sigma_T|^2 \right\rangle \left\langle |\sigma_S|^2 \right\rangle - \left| \left\langle \sigma_T \sigma_S^* \right\rangle \right|^2} = -\log(1-|\eta|^2)$$ を得る.

相互情報量はコヒーレンス $\eta$ と上式に示す関係がある.

$|\eta|^2 = \Re(\eta)^2 + \Im(\eta)^2$ を代入して，以下の分割を得る.

$$I(\sigma_T,\sigma_S) = -\log(1-\Re(\eta)^2 - \Im(\eta)^2) = -\log(1-\Re(\eta)^2) - \log\left(1 - \frac{\Im(\eta)^2}{1-\Re(\eta)^2}\right)$$

タイムラグゼロの相互依存に対応する項
(instantaneous成分)

タイムラグゼロ以外の相互依存に対応する項(non-instantaneous成分)

non-instantaneous成分のコヒーレンスに対応した箇所は，imaginary coherenceではなく，corrected imaginary coherenceが対応している.

# Source space coherence解析：Interferenceの影響

Estimated seed voxel time course:

$$\hat{u}_S(t) = u_S(t) + d_1 u_T(t) + c_S(t)$$

Estimated target voxel time course:

$$\hat{u}_T(t) = u_T(t) + d_2 u_S(t) + c_T(t)$$

ノイズ・妨害信号項

簡単のためleakageの項を省略して

Seed voxel spectrum:

$$\hat{\sigma}_S = \sigma_S + C_S$$

Target voxel spectrum:

$$\hat{\sigma}_T = \sigma_T + C_T$$

$$\Rightarrow \Im(< \hat{\sigma}_T \hat{\sigma}_S^* >) = \Im(< \sigma_T \sigma_S^* >) + \Im(< C_T C_S^* >)$$

この部分が実数なら，虚部を取ることによって取り除けるが，
実数なのか？

# Interference項の影響

$<C_T C_S^*>$ が実数であるための条件

Sensor interference time course: $\boldsymbol{b}_I \xrightarrow[FT]{} $ Sensor interference spectrum: $\boldsymbol{\beta}_I$

$$C_T = \boldsymbol{w}^T(\boldsymbol{r}_T)\boldsymbol{\beta}_I \text{ and } C_S = \boldsymbol{w}^T(\boldsymbol{r}_S)\boldsymbol{\beta}_I$$

$$\Downarrow$$

$$\left\langle C_T C_S^* \right\rangle = \boldsymbol{w}^T(\boldsymbol{r}_T)\left\langle \boldsymbol{\beta}_I \boldsymbol{\beta}_I^H \right\rangle \boldsymbol{w}(\boldsymbol{r}_S)$$

$$\left\langle \boldsymbol{\beta}_I \boldsymbol{\beta}_I^H \right\rangle \xleftrightarrow[FT]{} \boldsymbol{R}_I(\tau), \text{ and } \boldsymbol{R}_I(\tau) = \int \boldsymbol{b}_I(t)\boldsymbol{b}_I^T(t+\tau)dt$$

$\boldsymbol{b}_I(t)$ is stationary $\rightarrow \boldsymbol{R}_I(\tau)$ is even function $\rightarrow \left\langle \boldsymbol{\beta}_I \boldsymbol{\beta}_I^H \right\rangle$ is real-valued

When $\boldsymbol{b}_I(t)$ is non-stationary, $\boldsymbol{R}_I(\tau)$ has an odd-function component, and $\left\langle \boldsymbol{\beta}_I \boldsymbol{\beta}_I^H \right\rangle$ has a non-zero imaginary part.

# コヒーレンスに類似のconnectivity measure

**Phase coherence**

$$\omega_{k,j}(f) = \left| \left\langle \frac{\sigma_k(f)}{\left|\sigma_k(f)\right|} \frac{\sigma_j(f)^*}{\left|\sigma_j(f)\right|} \right\rangle \right|$$

Magnitude coherenceとほとんど同じ結果を与える（と思う．） コヒーレンスとの違いは，normalizationと足し算の順序が異なっているだけ.

**Phase lag index**

$$\sigma_k(f) = A_k e^{i\theta_k}$$
$$\sigma_j(f) = A_j e^{i\theta_j}$$

として $\vartheta_{k,j} = \left\langle \Delta_{k,j} \right\rangle$ ただし， $\Delta_{k,j} = \begin{cases} 1 & \text{if } \theta_k - \theta_j > 0 \\ 0 & \text{if } \theta_k - \theta_j = 0 \\ -1 & \text{if } \theta_k - \theta_j < 0 \end{cases}$

ボクセルスペクトルの位相関係を誇張して表現．あまり意味のある結果にはならない.

# Region-based connectivity analysis

ボクセルベースの解析はボクセル数が多いと結果の表示など大変．特に all-voxel-to-all-voxel connectionの解析の場合には大きな問題となる．

**Voxel-based connectivity analysis** → **Region-based connectivity analysis**

それでは，Region#1が $p$ 個のボクセルを含み，Region#2が $q$ 個のボクセルを含む場合に， Region#1とRegion#2の(imaginary) coherenceをどのように計算したらよいか？

↓

**Canonical coherence (Multi-variate coherence)**

# Canonical Magnitude Coherence

Region AとRegion Bのボクセルスペクトル：

$$\boldsymbol{x}(f)=\begin{bmatrix} x_1(f) \\ \vdots \\ x_p(f) \end{bmatrix} \qquad \boldsymbol{y}(f)=\begin{bmatrix} y_1(f) \\ \vdots \\ y_q(f) \end{bmatrix}$$

$\boldsymbol{x}(f)$ を $\boldsymbol{a}$ 方向へ, $\boldsymbol{y}(f)$ を $\boldsymbol{b}$ 方向へ投影し，スカラーデータ：

$x(f)=\boldsymbol{a}^H\boldsymbol{x}(f)$ と $y(f)=\boldsymbol{b}^H\boldsymbol{y}(f)$ を得る．$x(f)$, $y(f)$ 間のコヒーレンスは

$$|\hat{\eta}|=\frac{\left\langle xy^*\right\rangle}{\sqrt{\left\langle |x|^2\right\rangle}\sqrt{\left\langle |y|^2\right\rangle}}=\frac{\boldsymbol{a}^H\boldsymbol{\Sigma}_{xy}\boldsymbol{b}}{\sqrt{\boldsymbol{a}^H\Sigma_{xx}\boldsymbol{a}}\sqrt{\boldsymbol{b}^H\Sigma_{yy}\boldsymbol{b}}} \qquad \boldsymbol{\Sigma}_{xy}=\left\langle \boldsymbol{x}\boldsymbol{y}^H\right\rangle \quad \boldsymbol{\Sigma}_{xx}=\left\langle \boldsymbol{x}\boldsymbol{x}^H\right\rangle \quad \boldsymbol{\Sigma}_{yy}=\left\langle \boldsymbol{y}\boldsymbol{y}^H\right\rangle$$

**Canonical magnitude coherence** $\Psi$ **:**

$$\Psi=\max_{\boldsymbol{a},\boldsymbol{b}}|\hat{\eta}|=\max_{\boldsymbol{a},\boldsymbol{b}}\frac{\boldsymbol{a}^H\boldsymbol{\Sigma}_{xy}\boldsymbol{b}}{\sqrt{\boldsymbol{a}^H\boldsymbol{\Sigma}_{xx}\boldsymbol{a}}\sqrt{\boldsymbol{b}^H\boldsymbol{\Sigma}_{yy}\boldsymbol{b}}}$$

$\boldsymbol{a}$, $\boldsymbol{b}$ を変化させて求めた最も大きい $|\hat{\eta}|$ が $\Psi$ である.

それでは，　$\Psi = \max_{\boldsymbol{a},\boldsymbol{b}} \dfrac{\boldsymbol{a}^H \boldsymbol{\Sigma}_{xy} \boldsymbol{b}}{\sqrt{\boldsymbol{a}^H \boldsymbol{\Sigma}_{xx} \boldsymbol{a}} \sqrt{\boldsymbol{b}^H \boldsymbol{\Sigma}_{yy} \boldsymbol{b}}}$　はどのように計算するのか？

実は，行列 $\boldsymbol{\Sigma}_{xx}^{-1} \boldsymbol{\Sigma}_{xy} \boldsymbol{\Sigma}_{yy}^{-1} \boldsymbol{\Sigma}_{xy}^H$ の固有値を $\gamma_j \ (j = 1, \ldots, d)$ として，
$\Psi^2 = \gamma_1$　(最大固有値)である．

関連したconnectivity measureとして，

相互情報量（Mutual information）

$$I(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}) = \sum_{j=1}^{d} \log \frac{1}{1-\gamma_j} \approx \sum_{j=1}^{d} \gamma_j$$

Regionのサイズに依存しない相互情報量

$$\tilde{I}(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}) = \frac{1}{d} \sum_{j=1}^{d} \log \frac{1}{1-\gamma_j} \approx \frac{1}{d} \sum_{j=1}^{d} \gamma_j$$

# Canonical Imaginary Coherence

$$\boldsymbol{\Sigma}_{xx} = \Re(\boldsymbol{\Sigma}_{xx}) + i\Im(\boldsymbol{\Sigma}_{xx}) = \boldsymbol{\Gamma}_{xx} + i\boldsymbol{\Upsilon}_{xx}$$
$$\boldsymbol{\Sigma}_{yy} = \Re(\boldsymbol{\Sigma}_{yy}) + i\Im(\boldsymbol{\Sigma}_{yy}) = \boldsymbol{\Gamma}_{yy} + i\boldsymbol{\Upsilon}_{yy}$$
$$\boldsymbol{\Sigma}_{xy} = \Re(\boldsymbol{\Sigma}_{xy}) + i\Im(\boldsymbol{\Sigma}_{xy}) = \boldsymbol{\Gamma}_{xy} + i\boldsymbol{\Upsilon}_{xy}$$

を用いて

**Canonical imaginary coherence**

$$\Psi_I = \max_{\boldsymbol{a},\boldsymbol{b}} \frac{\boldsymbol{a}^H \boldsymbol{\Upsilon}_{xy} \boldsymbol{b}}{\sqrt{\boldsymbol{a}^H \boldsymbol{\Sigma}_{xx} \boldsymbol{a}} \sqrt{\boldsymbol{b}^H \boldsymbol{\Sigma}_{yy} \boldsymbol{b}}}$$

どのように計算するのか？

行列 $\boldsymbol{\Gamma}_{xx}^{-1}\boldsymbol{\Upsilon}_{xy}\boldsymbol{\Gamma}_{yy}^{-1}\boldsymbol{\Upsilon}_{xy}^H$ の固有値を $\zeta_j \ (j = 1, \ldots, d)$ として，

$\Psi_I^2 = \zeta_1$ (最大固有値)である．

# Canonical Imaginary Coherence

行列 $\boldsymbol{\Gamma}_{xx}^{-1}\boldsymbol{\Upsilon}_{xy}\boldsymbol{\Gamma}_{yy}^{-1}\boldsymbol{\Upsilon}_{xy}^{H}$ の固有値を $\zeta_j \ (j=1,\ldots,d)$ として,

Imaginary-coherence-based mutual information

$$I_s(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}) = \sum_{j=1}^{d} \log \frac{1}{1-\zeta_j} \approx \sum_{j=1}^{d} \zeta_j$$

**multivariate interaction measure（MIM）と呼ばれる.**

Regionのサイズに依存しないバージョン

$$\tilde{I}_s(\boldsymbol{x},\boldsymbol{y}) = \frac{1}{d}\sum_{j=1}^{d} \log \frac{1}{1-\zeta_j} \approx \frac{1}{d}\sum_{j=1}^{d} \zeta_j$$

**global interaction measure(GIM)と呼ばれる.**

# Canonical Residual Coherence

$\boldsymbol{y}$ を $\boldsymbol{x}$ で回帰して残差を求める: $\boldsymbol{y}=\boldsymbol{A}\boldsymbol{x}+\boldsymbol{v}$

残差は $\boldsymbol{v}=\boldsymbol{y}-\Re(\boldsymbol{\Sigma}_{yx}\boldsymbol{\Sigma}_{xx}^{-1})\boldsymbol{x}$ と求まる.

**Canonical residual coherence**

$$\Psi_R=\max_{\boldsymbol{a},\boldsymbol{b}}\frac{\boldsymbol{a}^H\boldsymbol{\Sigma}_{vx}\boldsymbol{b}}{\sqrt{\boldsymbol{a}^H\boldsymbol{\Sigma}_{vv}\boldsymbol{a}}\sqrt{\boldsymbol{b}^H\boldsymbol{\Sigma}_{xx}\boldsymbol{b}}} \qquad \boldsymbol{\Sigma}_{vx}=\left\langle \boldsymbol{v}\boldsymbol{x}^H\right\rangle \qquad \boldsymbol{\Sigma}_{vv}=\left\langle \boldsymbol{v}\boldsymbol{v}^H\right\rangle$$

行列 $\boldsymbol{\Sigma}_{vv}^{-1}\boldsymbol{\Sigma}_{vx}\boldsymbol{\Sigma}_{xx}^{-1}\boldsymbol{\Sigma}_{vx}^H$ の固有値を $\varpi_j\ (j=1,\ldots,d)$として,
$\Psi_R{}^2=\varpi_1$ (最大固有値)である.

**Canonical residual coherenceはcorrected imaginary coherenceのmulti-variate versionである.**

# Canonical（imaginary）coherenceについて（追記）

## ボクセルデータに用いる：

ベクトル型ビームフォーマーを用いるなどして，ボクセルが複数のタイムコースを持つ場合のボクセルデータに用いるアイデア(Nolte et al.).

⇩

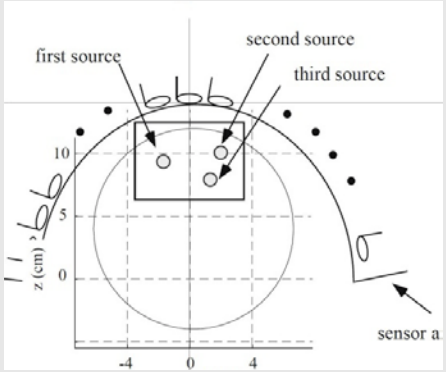
各ボクセルでのソースの向きをパワー最大となる向きではなく，コヒーレンス最大で決めていることになる.

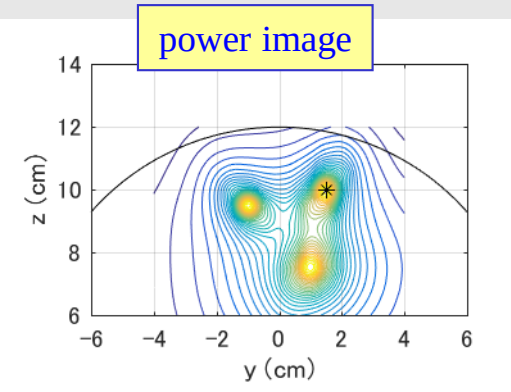
## 2条件計測におけるCanonical coherence：

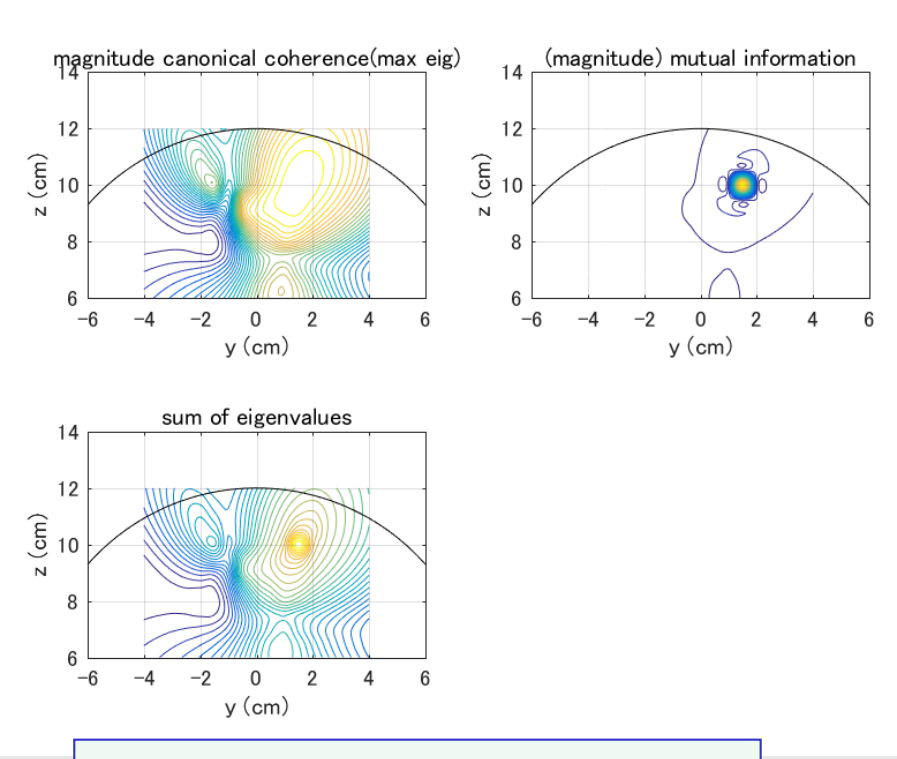
Canonical coherenceは2条件でコントラストを検出しようとする実験には工夫が必要？

おのおのの条件でcanonical coherenceを計算するとcontrastがつかない（低い）可能性あり.

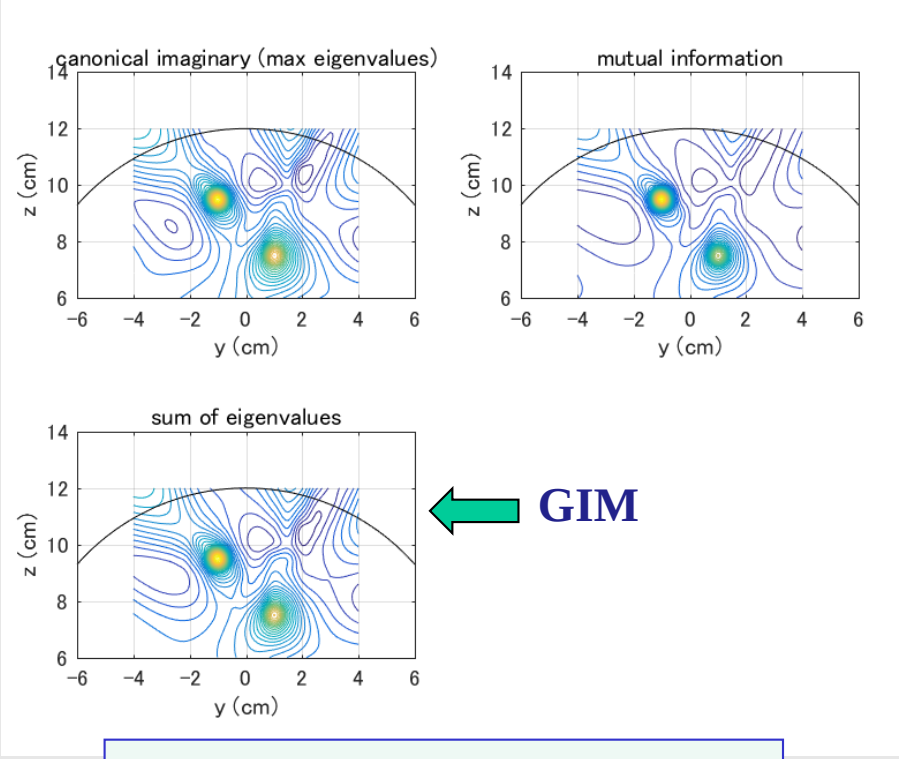
# Canonical coherence
# （ボクセルデータへの適用）



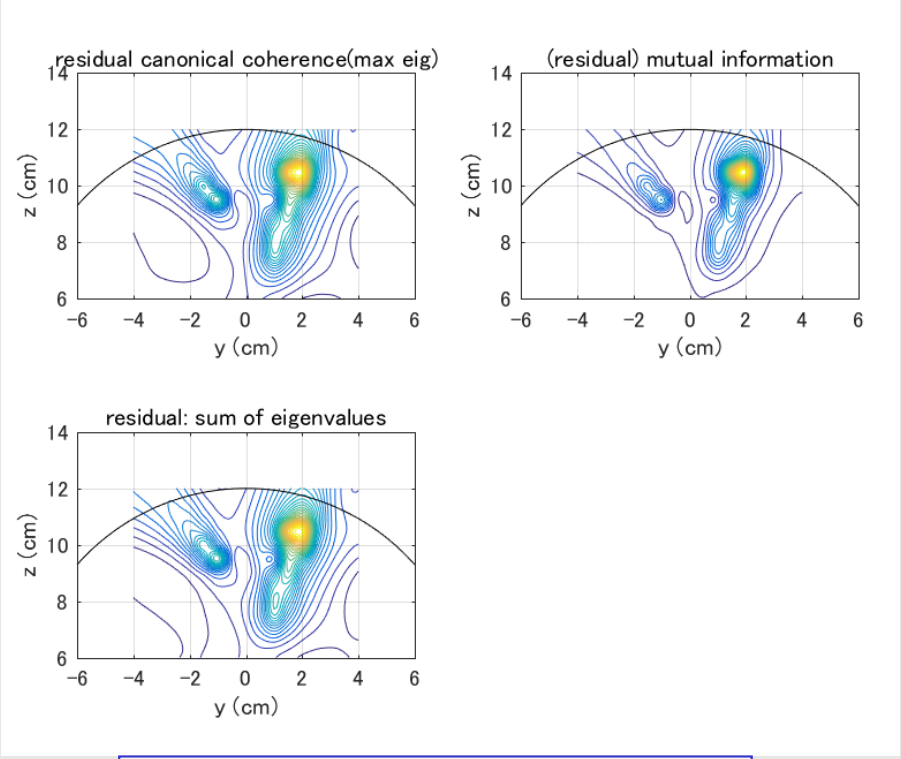




**canonical magnitude coherence**




**canonical imaginary coherence**

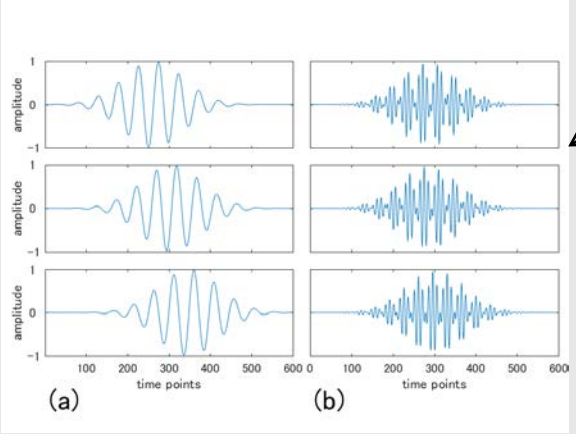



**canonical residual coherence**

あまりうまく行かない

# Envelope Correlation

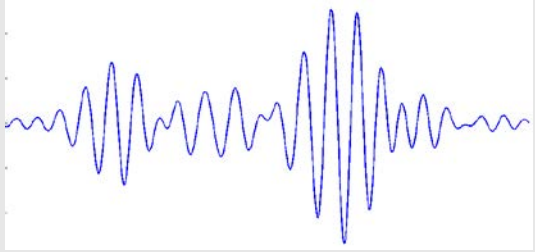
コヒーレンスは（当然ながら）位相のジッターに感度が高い．この性質はより高い周波数領域を解析対象にする場合には問題を生じる可能性がある．gamma帯域を用いた解析などでは**envelope correlation**が用いられる場合も有る．

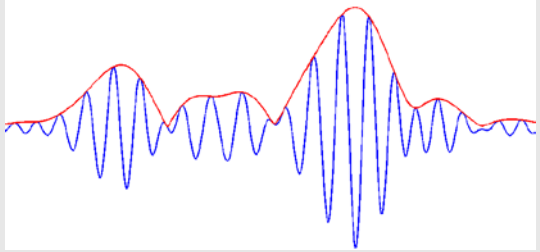



周波数が高いほどジッターのばらつきの影響を受けやすくなる．

対策：信号波形よりもそのenvelope（包絡線）を解析対象とする．

envelope-to-envelope correlation





# Envelope Correlation (実際の計算)

seedとtarget信号波形を解析信号(analytic signal)に変換する.

$$A[u_S(t)] = A_S(t)e^{i\theta_S(t)}$$
$$A[u_T(t)] = A_T(t)e^{i\theta_T(t)}$$

この変換は以下のHilbert変換により行われる.

$$A[u(t)] = u(t) + \frac{i}{\pi}\int \frac{u(t')}{t-t'}dt'$$

解析信号の振幅の相関を計算する.

$$\Theta = \frac{\sum_j A_T(t_j)A_S(t_j)}{\sqrt{\sum_j A_T(t_j)^2}\sqrt{\sum_j A_S(t_j)^2}}$$

Envelope correlationは（当然ながら） Leakageの影響を受けseed blurを生じる

# Residual Envelope Correlation

Residual spectram $v(f)$ を求めるところまではresidual coherenceの計算と同じ． まず，$v(f)$を時間信号にもどす.

$$u_R(t) = \int_{-\infty}^{\infty} v(f) e^{i2\pi ft} df$$

ここで，負の周波数成分については$v(-f)=v(f)^*$とする．こうすることで，得られたタイムコースは必ず実信号となる.

$u_R(t)$の解析信号を計算：

$$A[u_R(t)] = A_R(t) e^{i\theta_R(t)}$$

$A_R(t)$と$A_S(t)$の相関を計算：

$$\Theta_R = \frac{\sum_j A_R(t_j) A_S(t_j)}{\sqrt{\sum_j A_R(t_j)^2}\sqrt{\sum_j A_S(t_j)^2}}$$

# Envelope Coherence

$$A[u_S(t)] = A_S(t)e^{i\theta_S(t)}$$
$$A[u_T(t)] = A_T(t)e^{i\theta_T(t)}$$
$$A[u_R(t)] = A_R(t)e^{i\theta_R(t)}$$

envelope波形が得られれば，これらからcoherenceを計算することも，当然ながら，可能である.

$A_S(t), A_T(t)$ からmagnitude coherenceを計算.

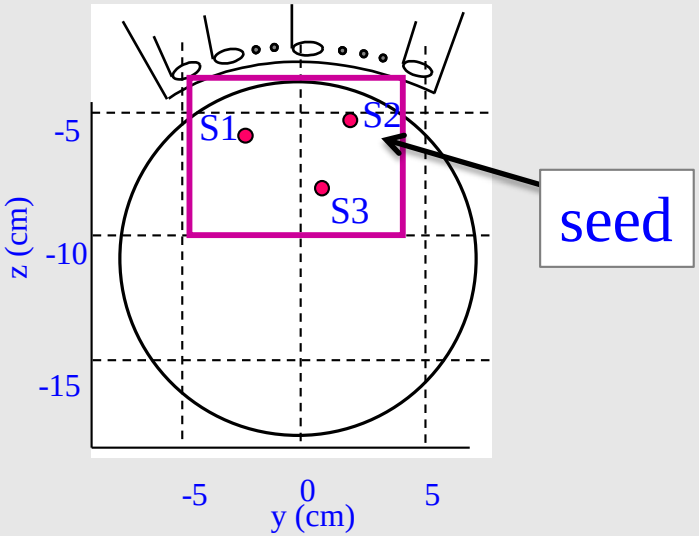
⇒ envelope magnitude coherence

$A_S(t), A_T(t)$ からimaginary coherenceを計算.

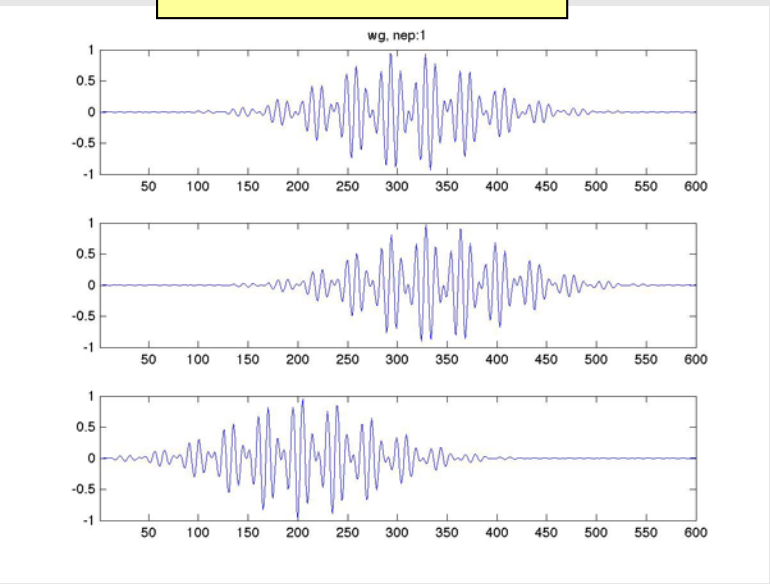
⇒ envelope imaginary coherence

$A_S(t), A_R(t)$ からmagnitude coherenceを計算.

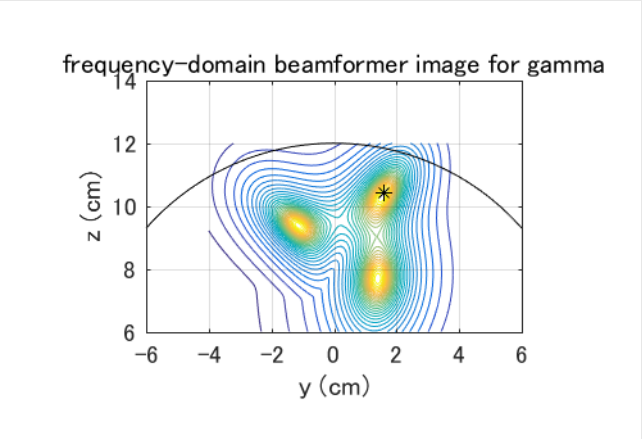
⇒ residual envelope coherence



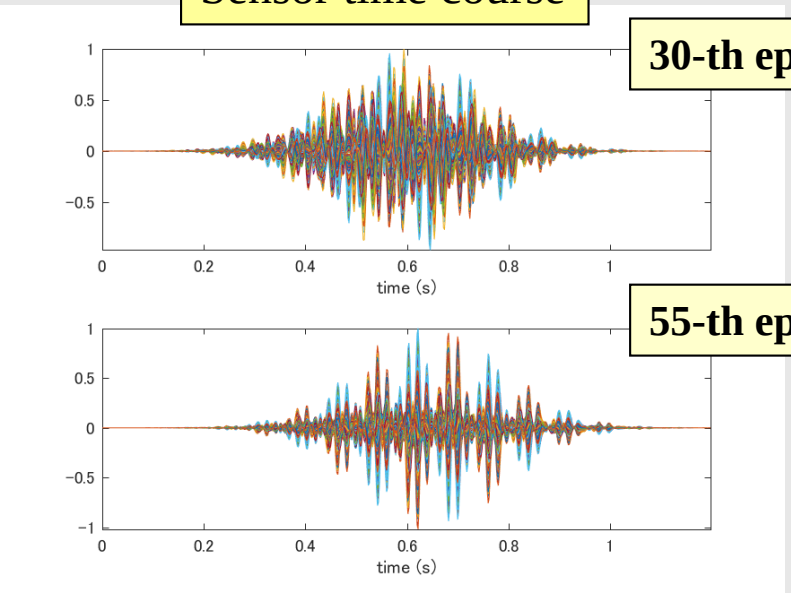

Source time course



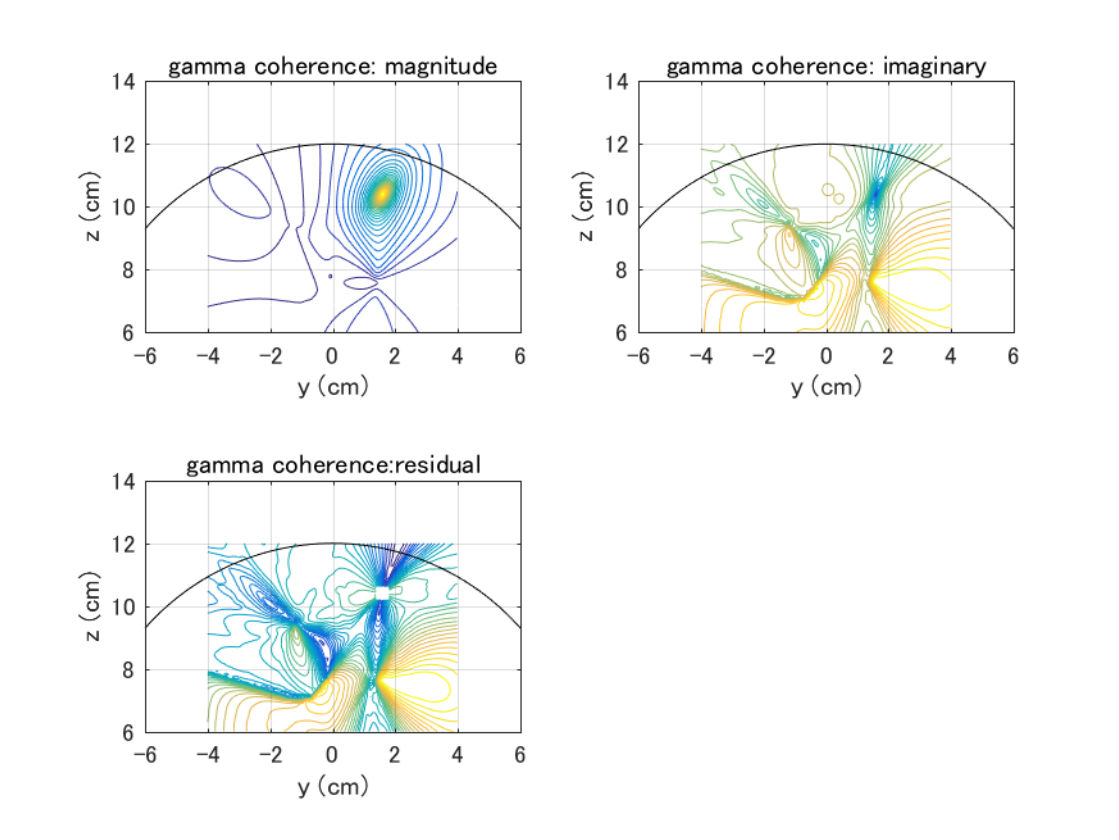

Source image




Sensor time course

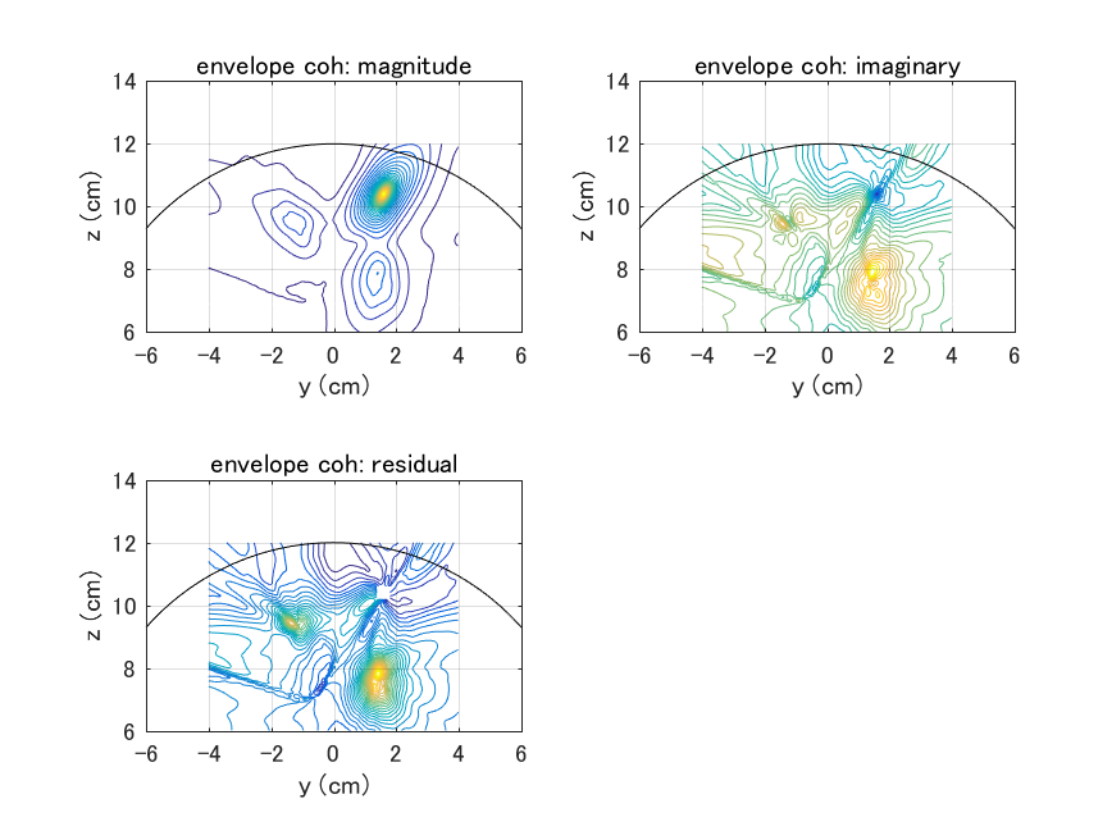


# Gamma-bandの波形からのコヒーレンス画像



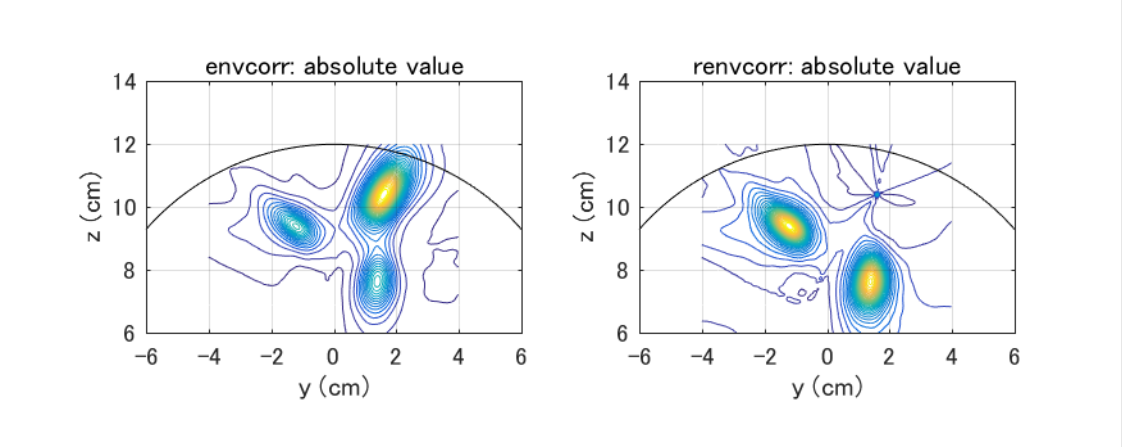

S1-S2間，S2-S3間とも，gamma帯域ではconnectivityを検出できない.

# Gamma帯域の信号からenvelope coherence画像を計算




envelope coherenceあるいはenvelope imaginary coherenceはconnectivityを検出できないが，envelope residual coherenceは（ある程度）検出できている．

# Gamma帯域の信号からenvelope correlation画像を計算




- envelope correlationは，S1-S2, S3-S2のコネクションを検出できる．ただし，直交化しない場合seed blurを含む.

- residual envelope coherenceかresidual envelope correlationがgamma帯域のような高い周波数の信号の解析の場合には有効なconnectivity measureであると考えられるが，実際の信号での評価が必要.

# コヒーレンス画像のstatistical thresholding

計測されたボクセルスペクトル $\hat{\sigma}_S, \hat{\sigma}_T$ からから計算したconnectivity measure（例えばimaginary coherence）を$w_{\mathrm{est}}$とする.

計測されたボクセルスペクトル $\hat{\sigma}_S, \hat{\sigma}_T$ から以下のようにして sarrogate（代替）スペクトル $\tilde{\sigma}_S, \tilde{\sigma}_T$ を作り出す.

$$\tilde{\sigma}_S = \hat{\sigma}_S e^{i2\pi\delta_S} \quad \text{and} \quad \tilde{\sigma}_T = \hat{\sigma}_T e^{i2\pi\delta_T}$$

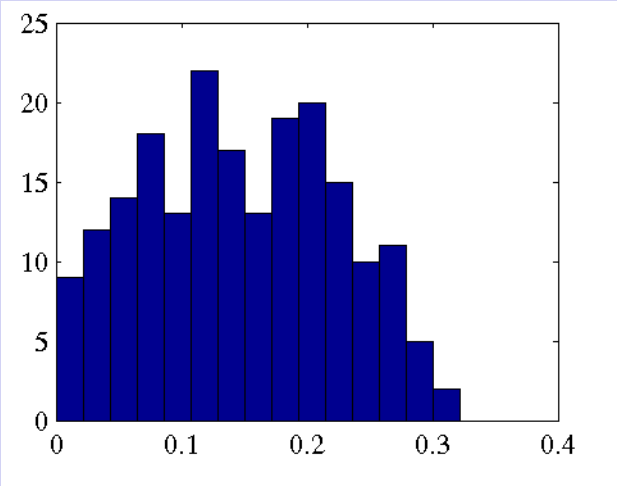
ここで， $\delta_S$ および $\delta_T$ は0と１の間の値を持つ一様乱数である.

これらsarrogateスペクトルから計算したconnectivity measure（例えばimaginary coherence）を $w$ とする.

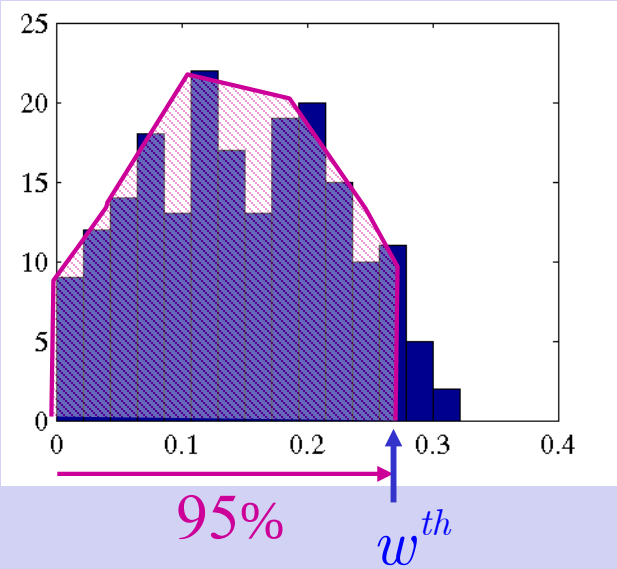
乱数の与え方を変えて，$w$ を$B$ 回発生する．これらを$w_{1,}\ldots,\ w_{\mathrm{B}}$ とする． $w_{1,}\ldots,\ w_{\mathrm{B}}$ の分布に対し，計測されたボクセルスペクトル $\hat{\sigma}_S, \hat{\sigma}_T$ から計算した$w_{\mathrm{est}}$を検定する.

histogram of $w_j : j = 1, \ldots, B$

$\Downarrow$




$\Leftarrow$ コントロールデータの再構成結果から背景活動のヒストグラムを 各ボクセルで求める.




$\Leftarrow$ histogramの95%点を求め，その値を超えるソース強度について統計的に有意であるとする.

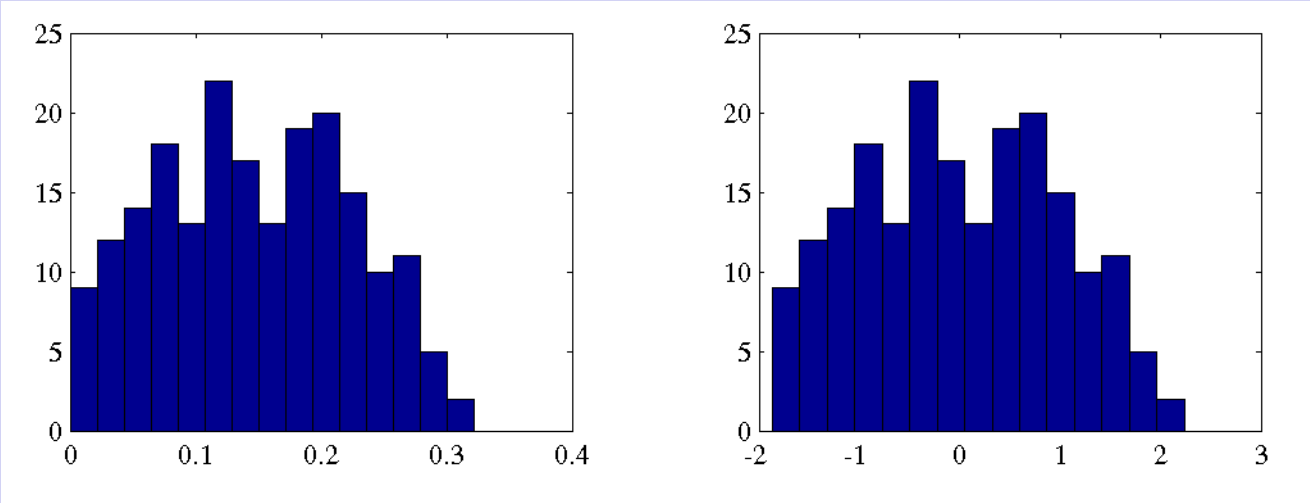
If $w_{\text{est}} > w^{th}, w$ is significant.

各ボクセルで以上の統計検定を行なう.

# Multiple comparison procedure

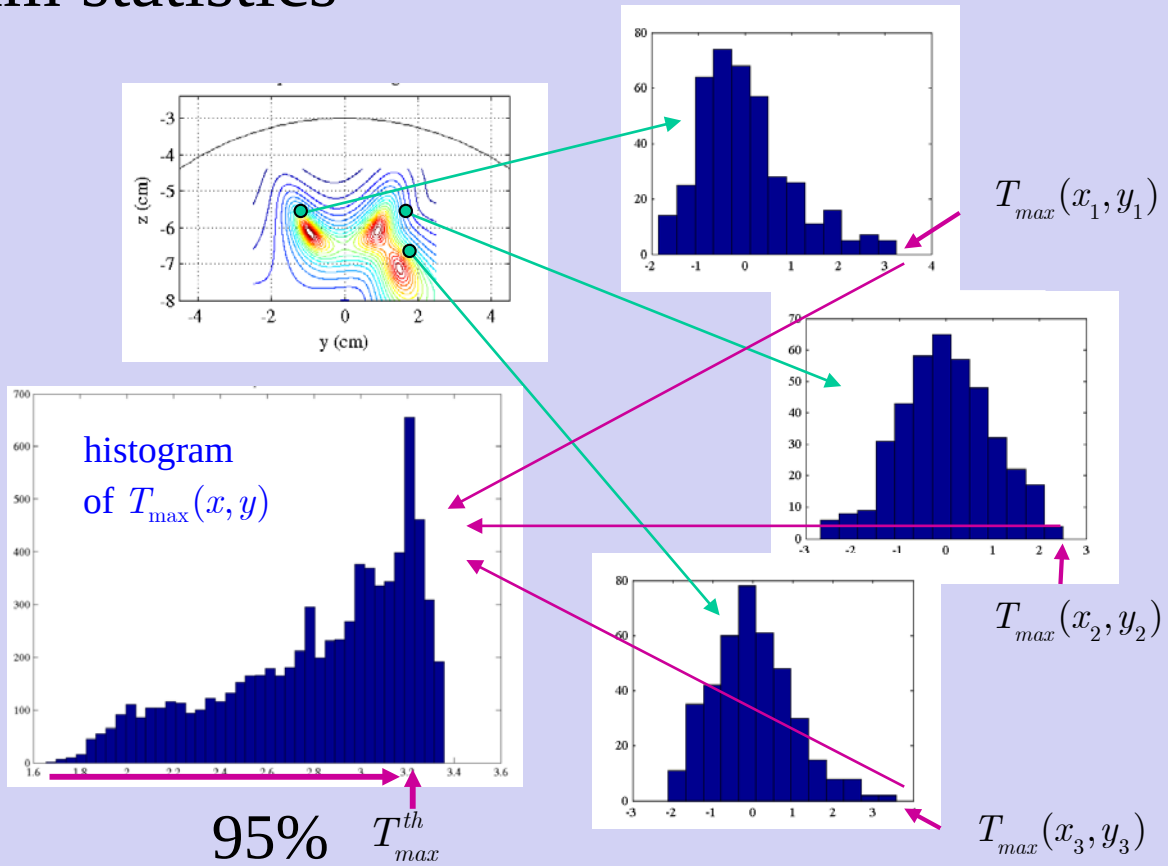
## Standardization of the distribution

histogram of $w$ $\Rightarrow$ histogram of $T(t_j)$




$$T(t_j) = \frac{w_j - \langle w_j \rangle}{\sigma} \quad \text{where} \quad \sigma^2 = \langle w_j^{\,2} \rangle - \langle w_j \rangle^2$$

# Maximum statistics

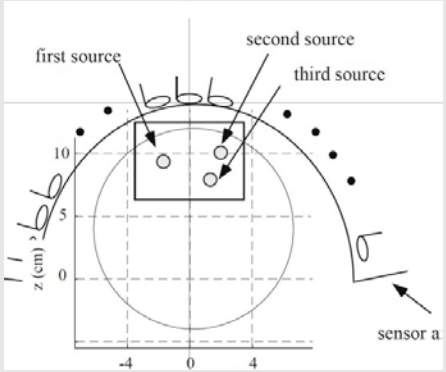


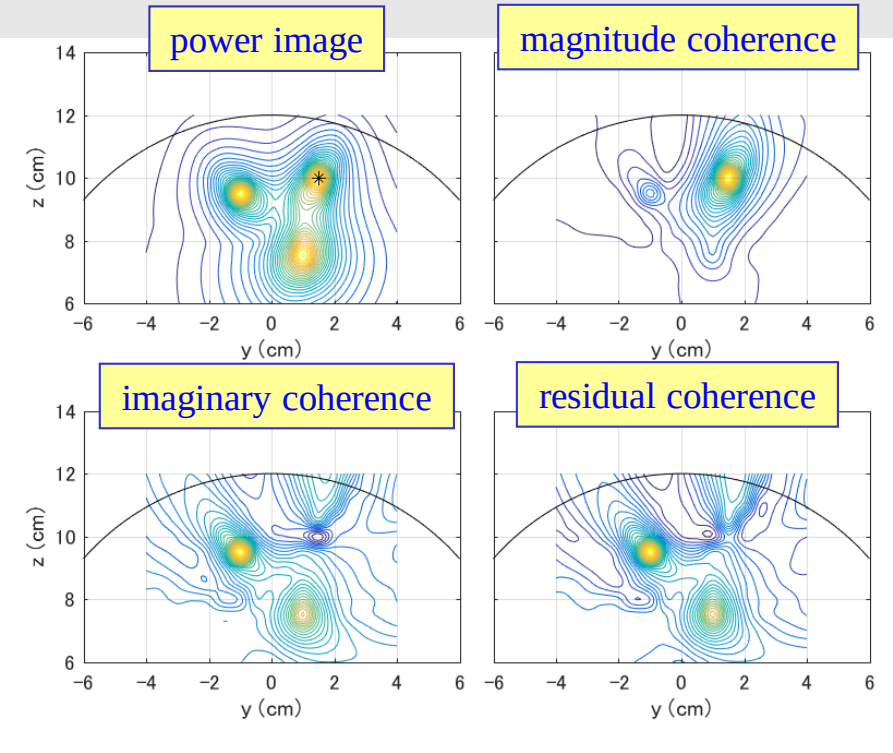

全てのボクセルにおける$T_{\max}$の値でhistogramをつくり，その95%点を統計的に有意であるかどうかのthresholdにする.

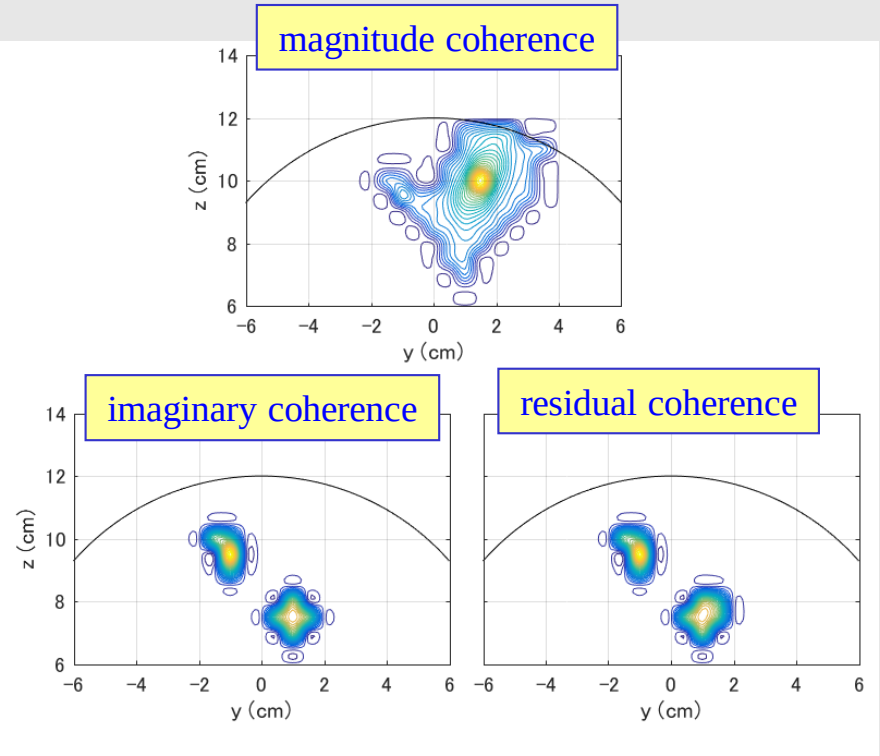
$$w^{th}(x,y) = T_{\max}^{th}\sigma(x,y) + \left\langle w_j(x,y) \right\rangle$$

If $w_{\text{est}}(x,y) > w^{th}(x,y), w_{\text{est}}(x,y)$ is significant.

# Statistical thresholding: computer simulation




**coherence image with no thresholding**

**coherence image with statistical thresholding**

# All-voxel-to-all-voxel connectivity analysis:

## 統合失調症患者データでの解析例

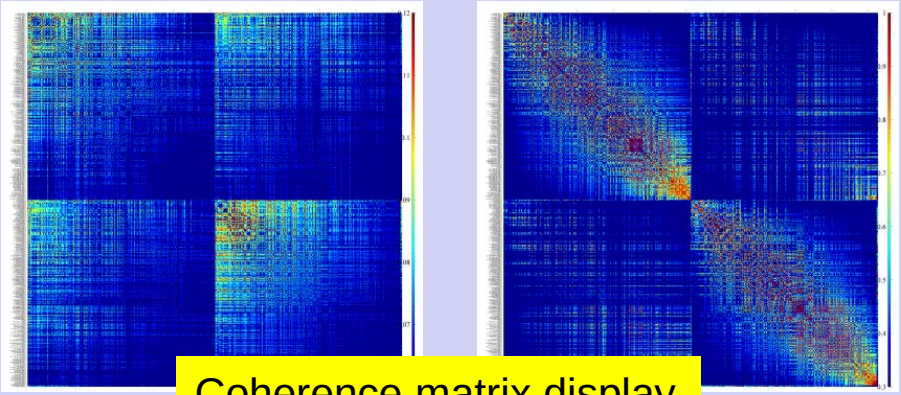
- Resting state data.
- 8-13 Hz (alpha band).
- 12 patients, and 12 healthy controls.

症状スコアーと認知テストデータがそろっているデータ.

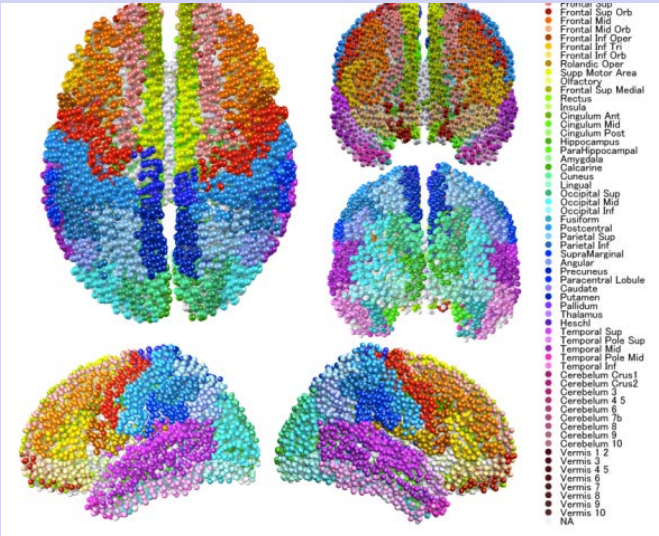
# Magnitude vs. imaginary

Patient (grand average)

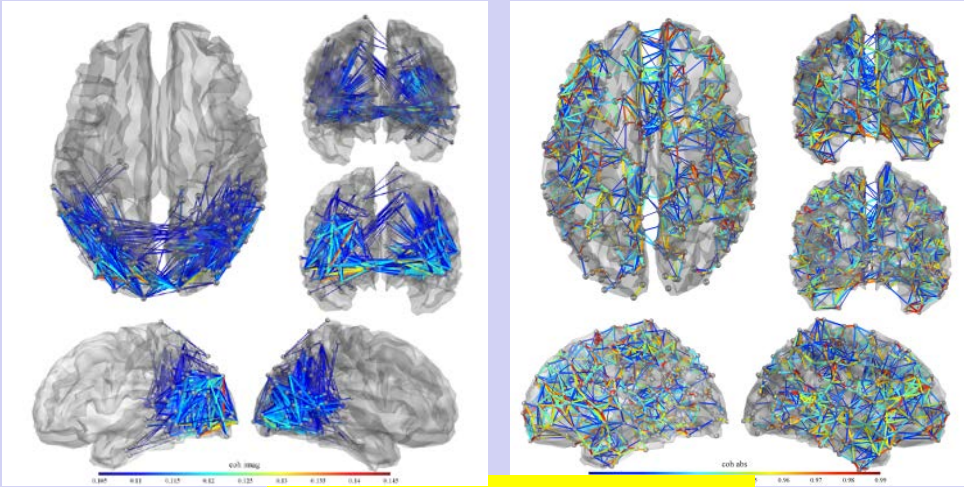
**Imaginary coherence** **Magnitude coherence**



Coherence matrix display




512 voxels assumed
in subject's cortex

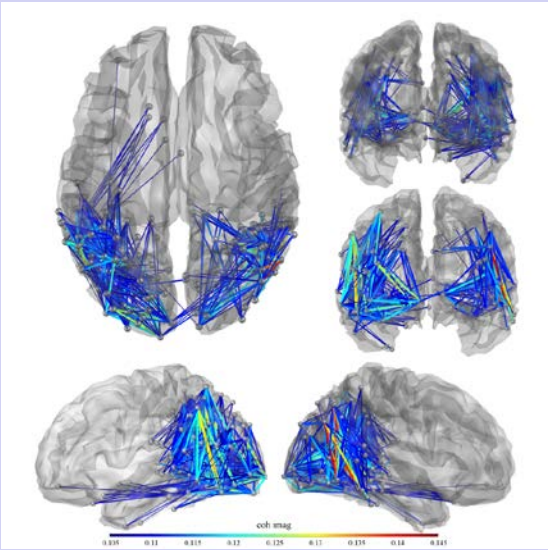


Connection plot display

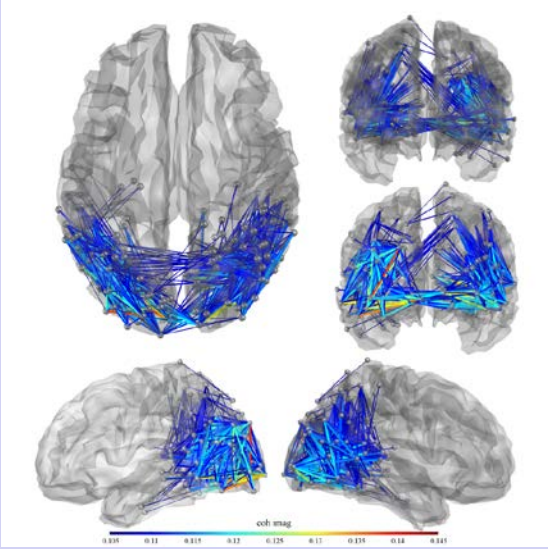
Seed blurは all-voxel-to-all-voxel analysisでも大きく影響する

# Imaginary Coherenceグループ比較

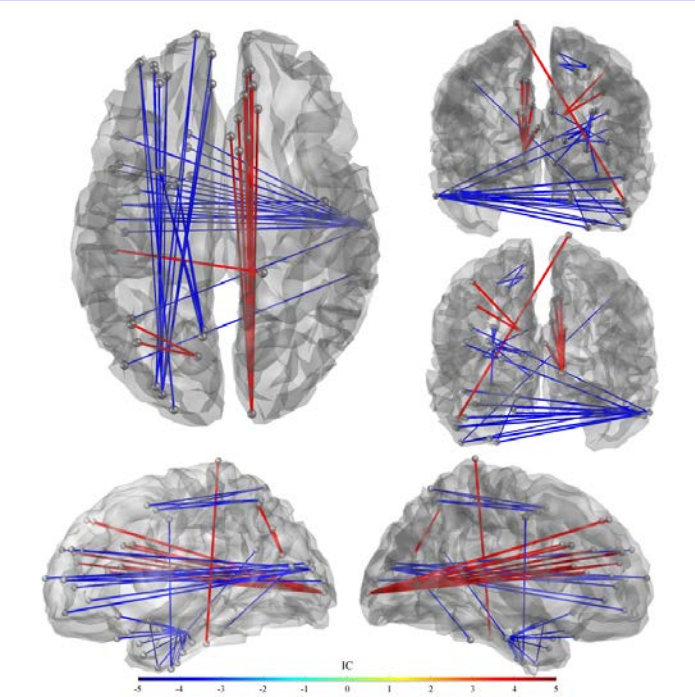
健常者平均

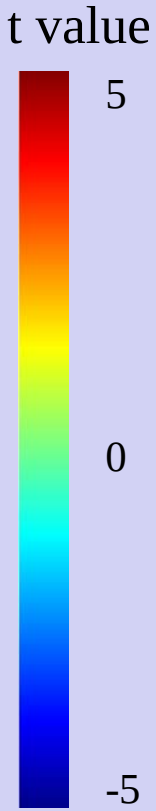



患者平均

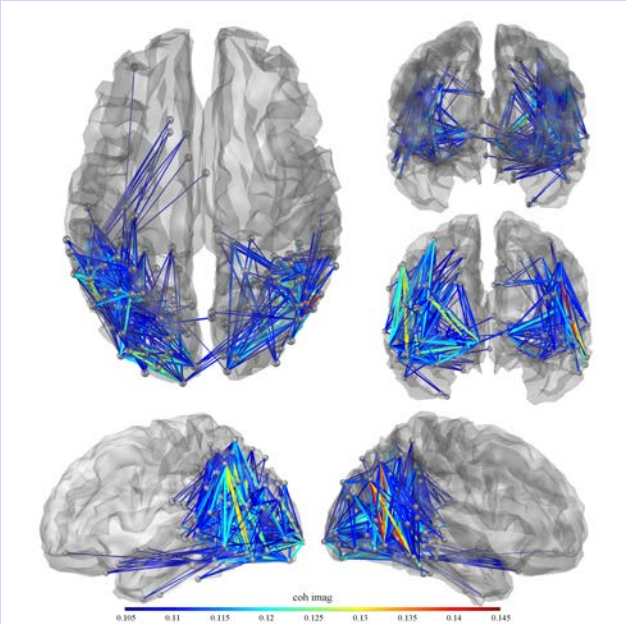



2 sample t test $p<10^{-3}$

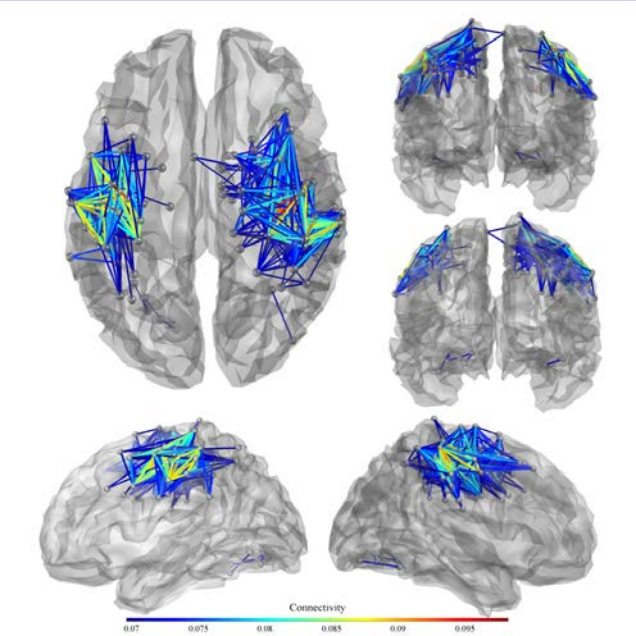


# connectivity mapの周波数依存性
# 正常コントロール群のアベレージ




アルファ帯域

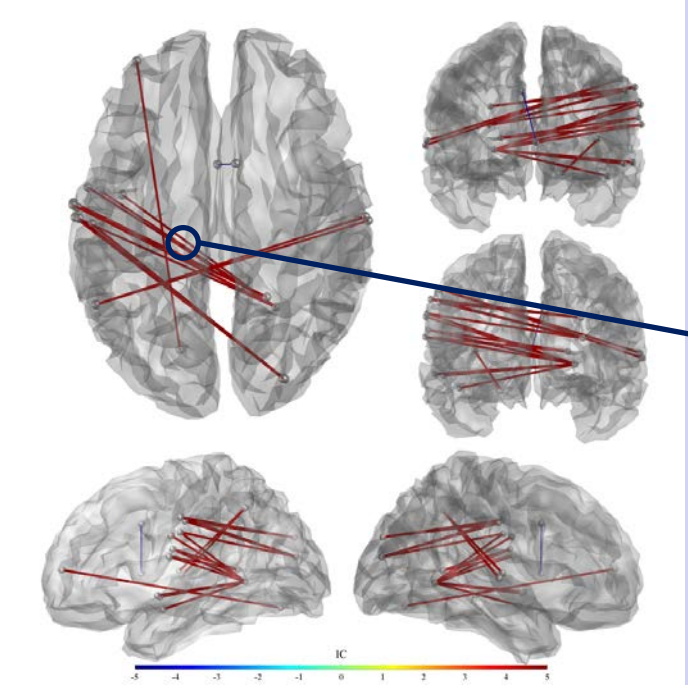



ベータ帯域

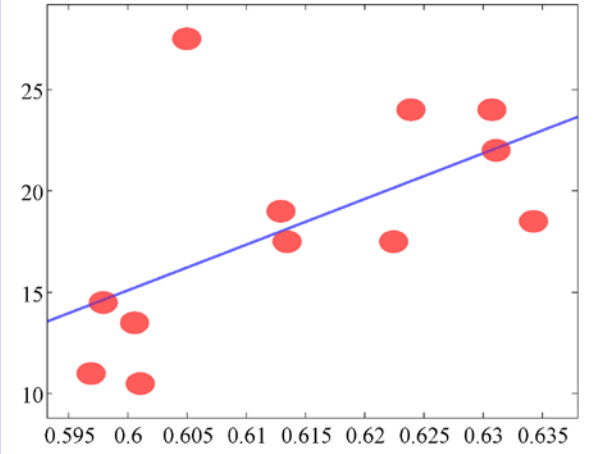
# PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale)

問診による症状の定量的な評価

有意差がみられた機能的結合の中で症状スコアーとの相関性が高い例



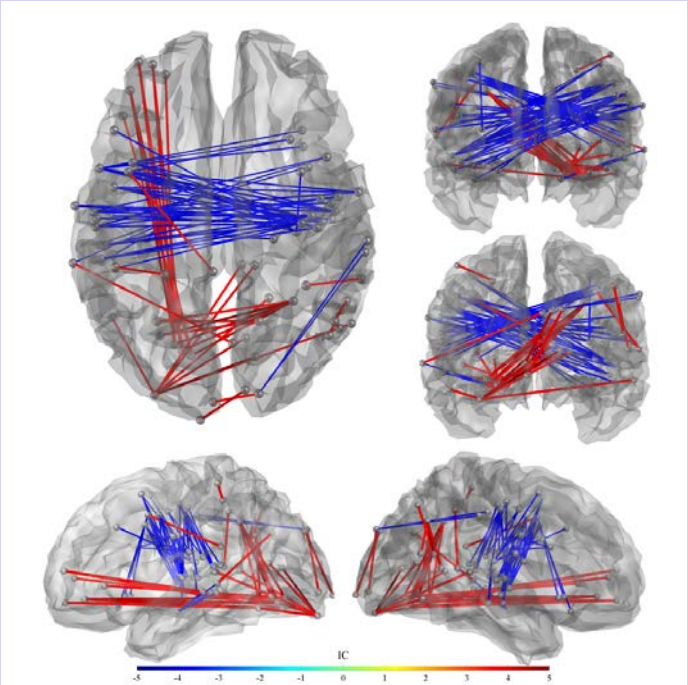

相関係数 0.6



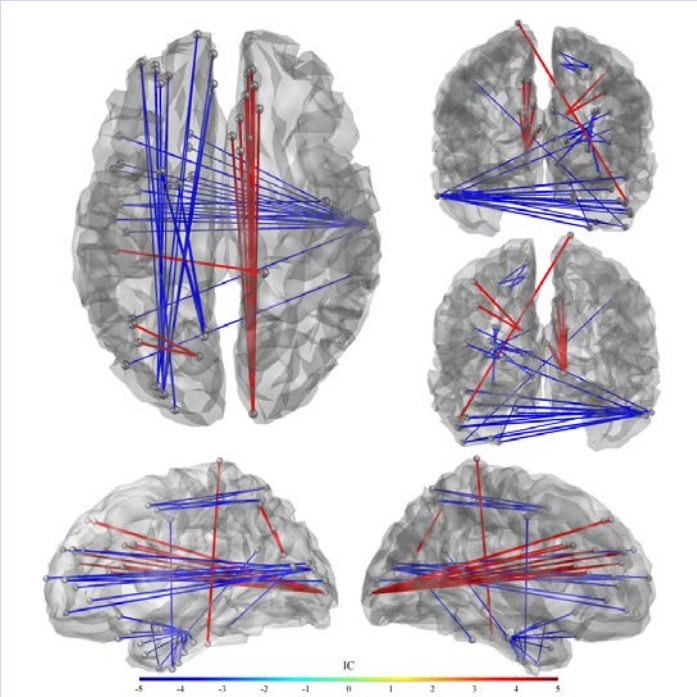

陰性症状との相関性

# Connection plot: Patient – Control: Two sample t test

**Imaginary coherence**




**magnitude coherence**




P > C

C > P

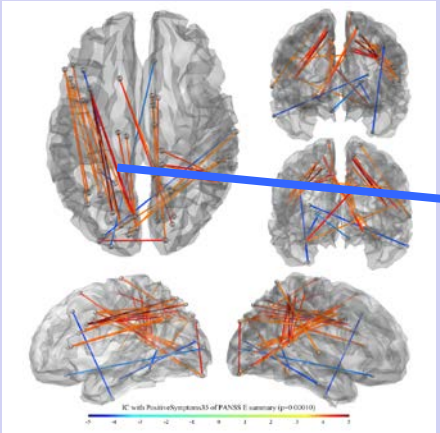
$p < 0.001$

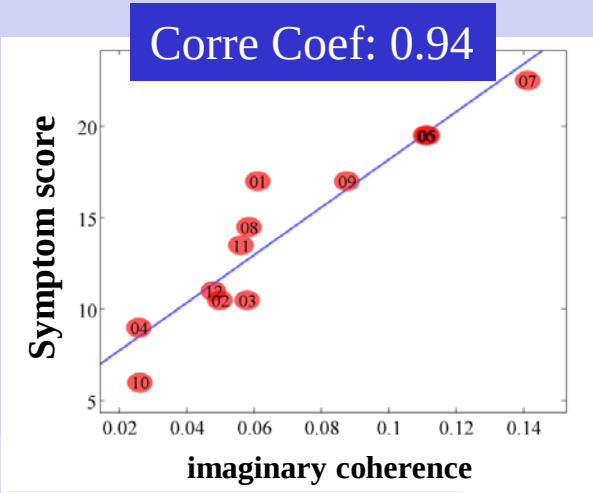
t: 3.7921

- Computing the difference between patient and control can remove the seed blur (spurious coherence) in the magnitude coherence image.
- Magnitude coherence image shows a cortical network different from the one shown in the imaginary coherence image.

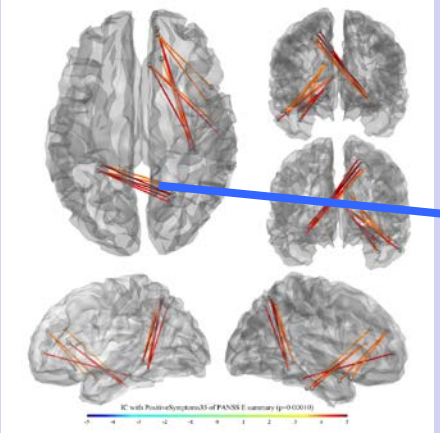
# Correlation with symptom scale: positive symptom

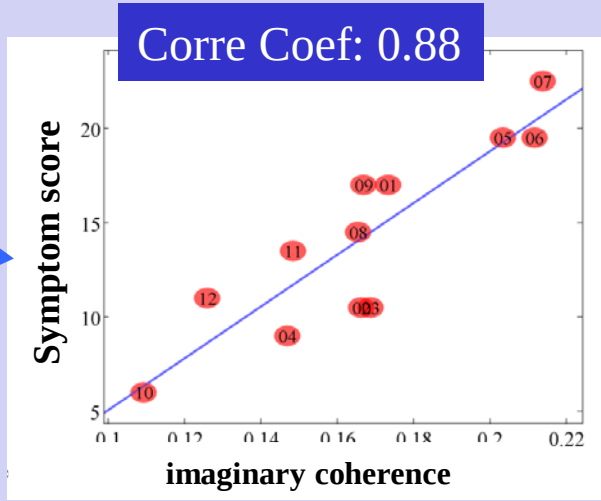
Imaginary coherence





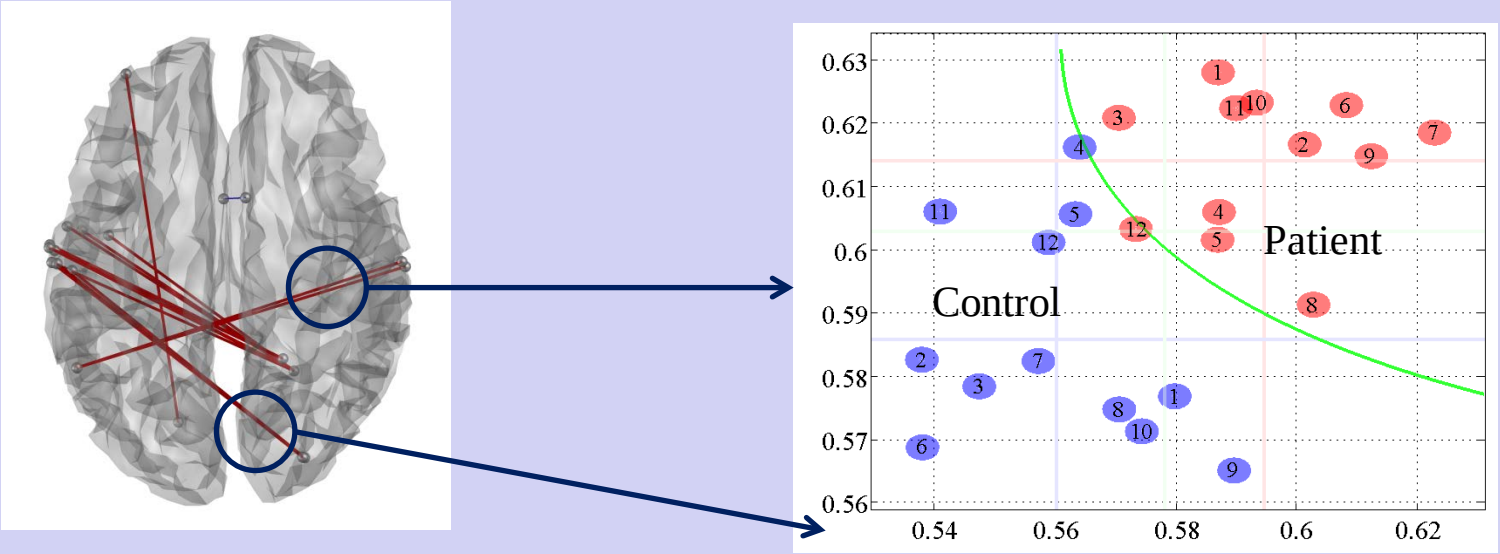

Magnitude coherence






Imaginary(IC) and magnitude coherences(MC) may represent different cortical networks: IC represents connections with some delay, and MC represents instantaneous connections (connections with a small delay).

# Resting state MEGデータからの統合失調症患者の識別

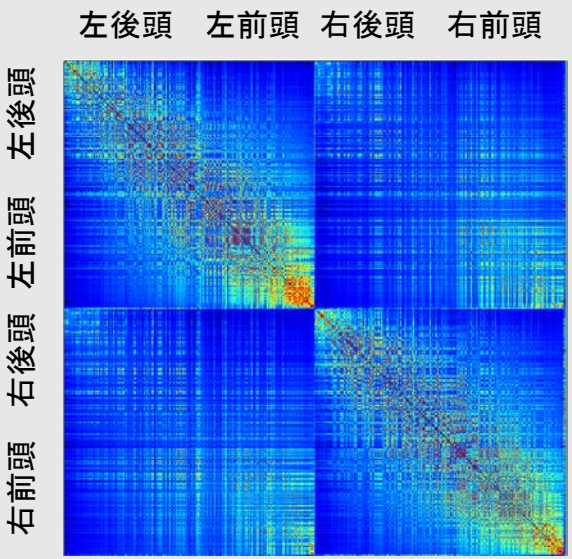


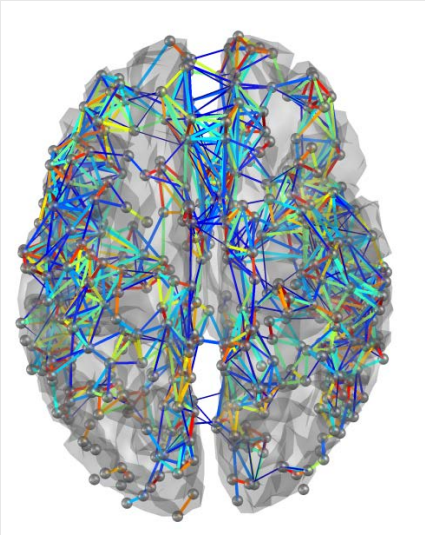

正解率:0.96

MEGによる機能的結合の計測値は統合失調症のバイオマーカーとなりうる.

# エンベロープを用いたconnectivity解析
# （アルファ帯域データを用いた試し実験）

Envelope correlation解析による健常者グループ機能的結合平均



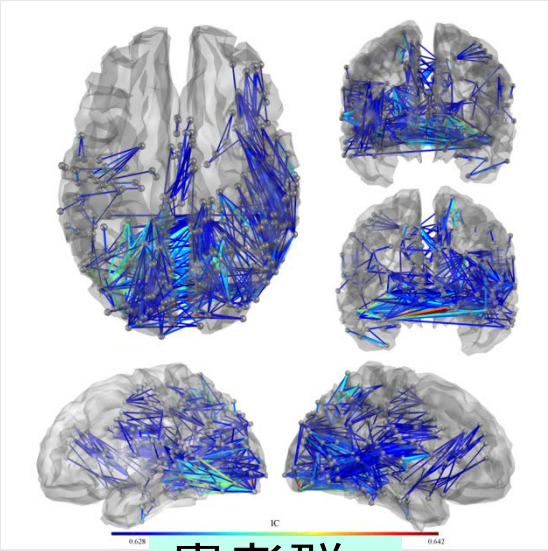



近隣同士のボクセルに強い機能的結合が検出されている

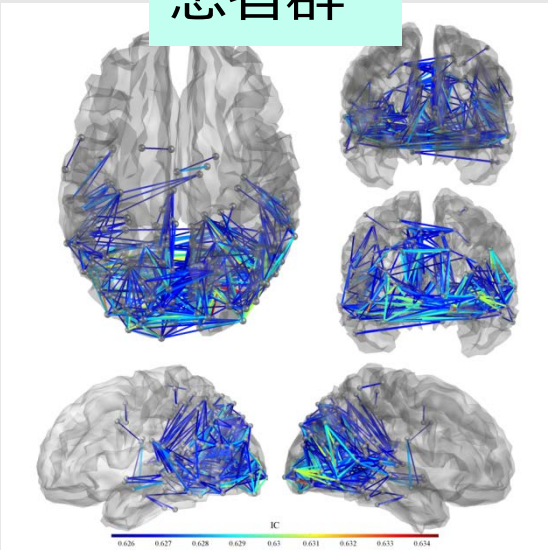
Seed blurの影響によりほとんど意味のない結果となっている

# Residual envelope correlation解析　グループ比較

健常者群

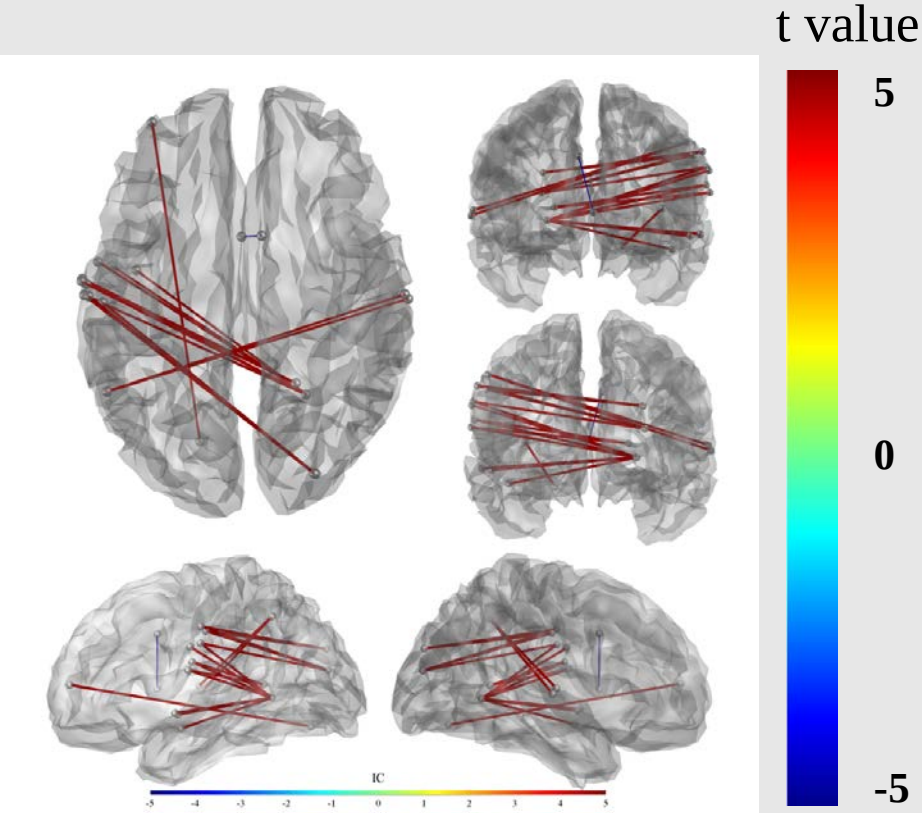



患者群



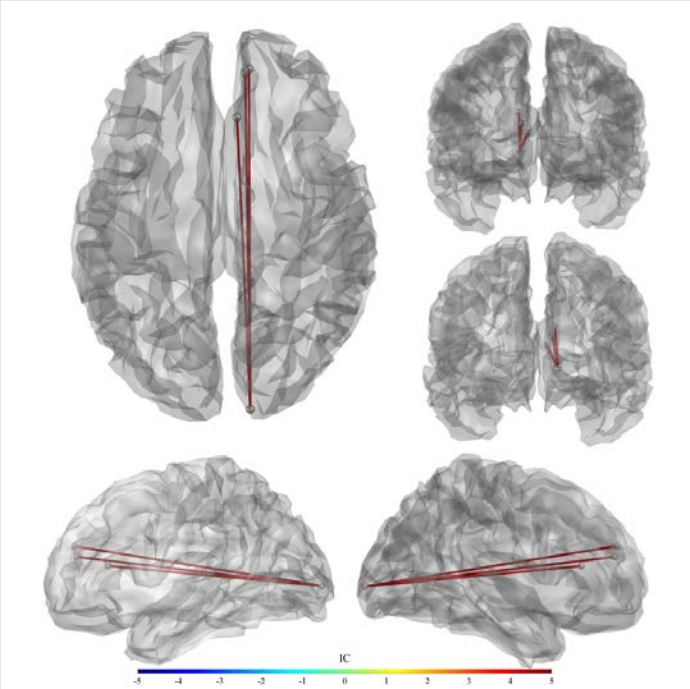

患者群と健常者群の差分

2サンプル*t*テスト: p<1e-4

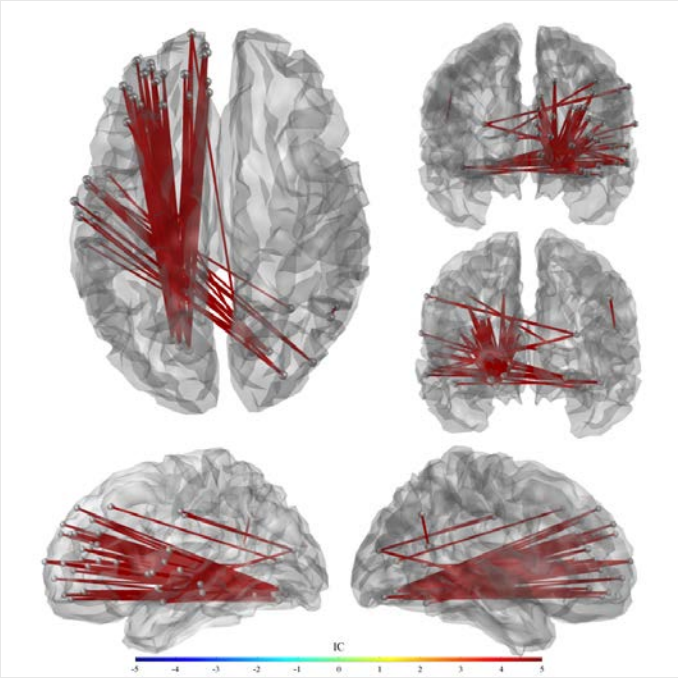


# Imaginary coherenceとResidual envelope correlation比較

**Imaginary coherence**




**Residual envelope correlation**




2 sample t test (uncorrected p<1e-4)

患者と健常者間の機能的結合の差をより検出できるようになったか？

# Mapping of mean imaginary coherence (MIC)

# Mapping of mean imaginary coherence (MIC)

Coherence between the $j$th and $k$th voxels:

$$\eta(f, \boldsymbol{r}_j, \boldsymbol{r}_k) = \alpha(f, \boldsymbol{r}_j, \boldsymbol{r}_k) + i\beta(f, \boldsymbol{r}_j, \boldsymbol{r}_k)$$

Mean imaginary coherence for the $j$th voxel:

$$\overline{\beta}(f, \boldsymbol{r}_j) = \tanh\left[\frac{1}{K}\sum_{k=1}^{K} \tanh^{-1} |\, \beta(f, \boldsymbol{r}_j, \boldsymbol{r}_k) \,|\right]$$

imaginary coherenceをすべてのボクセルとのペアーで計算し，その強度の平均を計算.

この $\overline{\beta}(f, \boldsymbol{r}_j)$ は何を意味するのか？

A. G. Guggisberg *et al*., Annals of Neurology, Sep 25, 2007

# Mapping of mean imaginary coherence (MIC)

Coherence between the $j$th and $k$th voxels:

$$\eta(f, \boldsymbol{r}_j, \boldsymbol{r}_k) = \alpha(f, \boldsymbol{r}_j, \boldsymbol{r}_k) + i\beta(f, \boldsymbol{r}_j, \boldsymbol{r}_k)$$

Mean imaginary coherence for the $j$th voxel:

$$\overline{\beta}(f, \boldsymbol{r}_j) = \tanh\left[\frac{1}{K}\sum_{k=1}^{K} \tanh^{-1} |\, \beta(f, \boldsymbol{r}_j, \boldsymbol{r}_k) \,|\right]$$

Working hypothesis

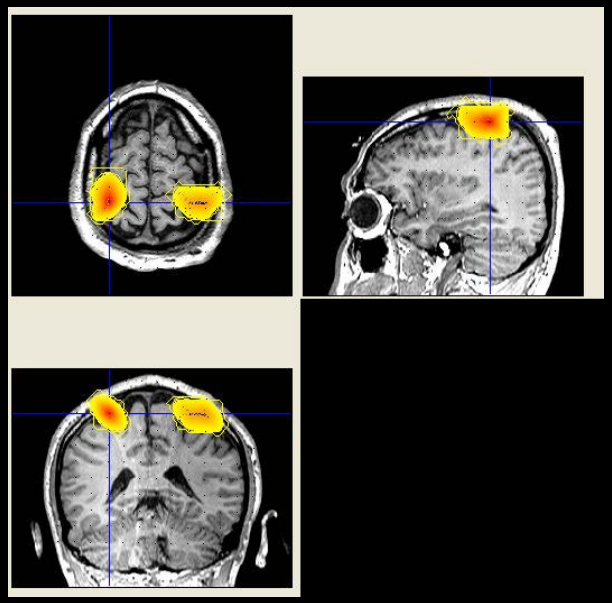
$\overline{\beta}(f, \boldsymbol{r}_j)$ は位置 $\boldsymbol{r}_j$ における脳組織の活発さ（健全さ）を表す.

A. G. Guggisberg *et al*., Annals of Neurology, Sep 25, 2007

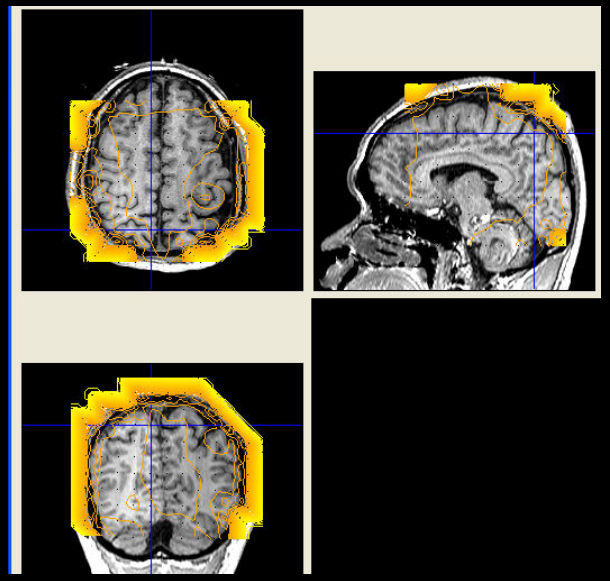
# Question: “Does mean magnitude coherence also work?”

Some audiences might want to ask a question that mean of magnitude coherence also works.

## Mean coherence images from hand-grasping (beta-band) MEG data



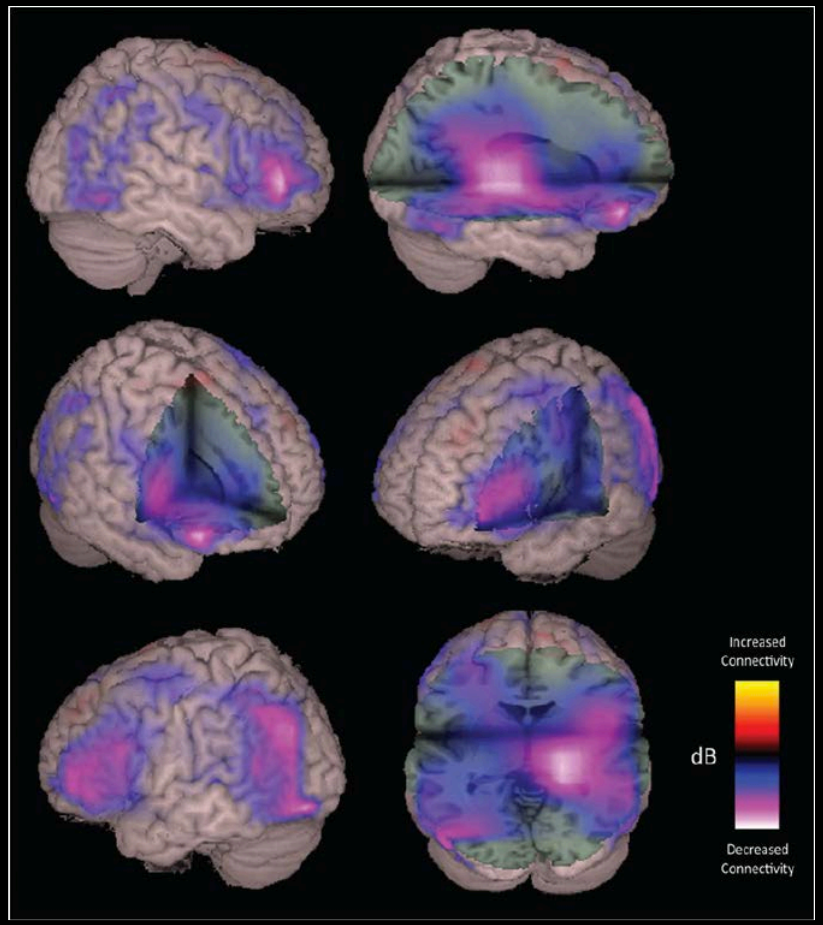
**Mean imaginary coherence image**



**Mean magnitude coherence image**

- In the mean imaginary coherence image, we can detect the left and the right primary motor areas, as regions that actively communicate with other brain regions.
- Mean magnitude coherence image does not detect these brain regions, and does not provide interpretable results.

# Resting state alpha-band functional connectivity in traumatic brain injury (TBI) patients




Mean imaginary coherence image from the initial MEG scan

- 21 TBI patients and 18 normal controls.
- Location of the brain damage varies across patients.
- MIC image is computed from resting-state alpha-band MEG.

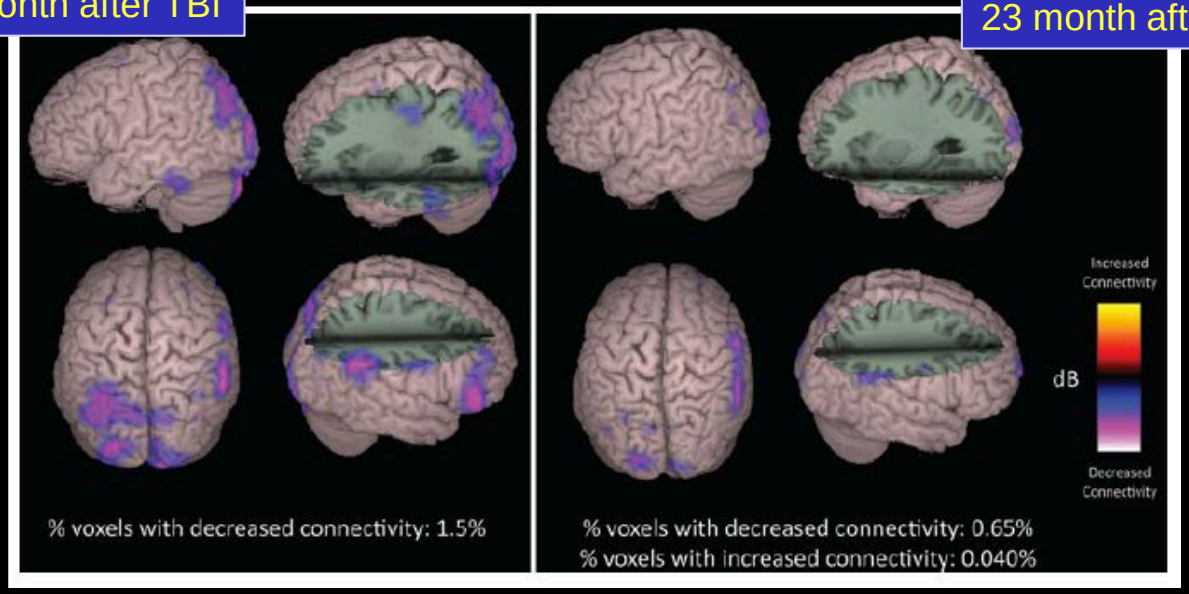
Group comparison between TBI patients and normal controls shows abnormally decreased functional connectivity (regions of under-connected voxels).

P. E. Tarapore, et al. ,J. Neurosurg 118:1306-1316, 2013.

# Individual patient cases

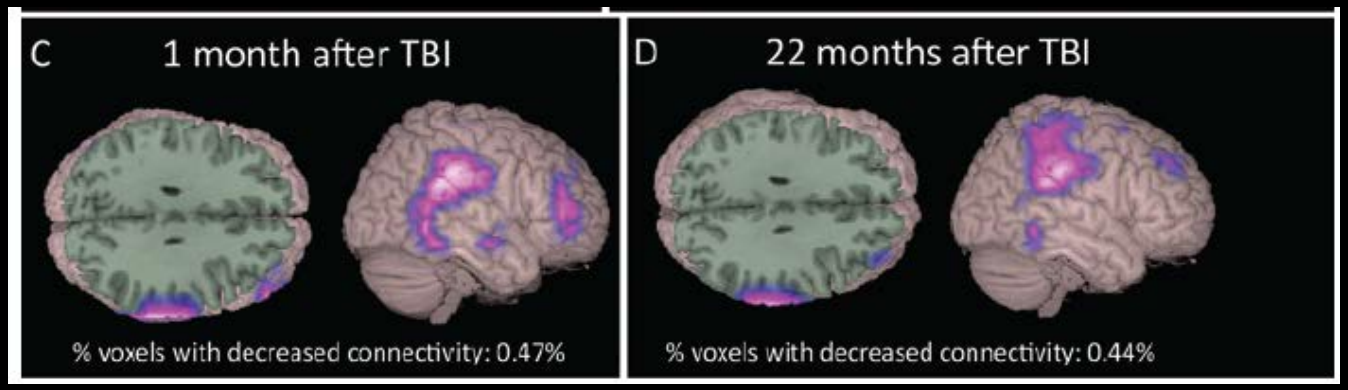
9 month after TBI

23 month after TBI




Significant decrease of under-connected voxels

Results from a patient with a significant recovery




Slight decrease of under-connected voxels

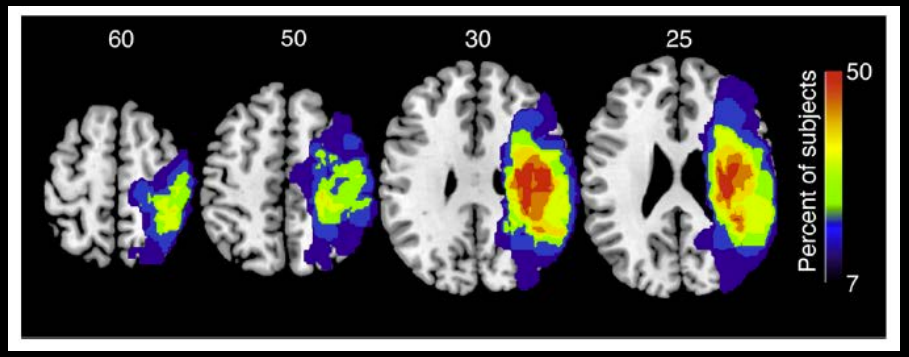
Results from a patient with a slow recovery

Decrease of under-connected (decreased MIC) voxels is in accordance with the patient's recovery

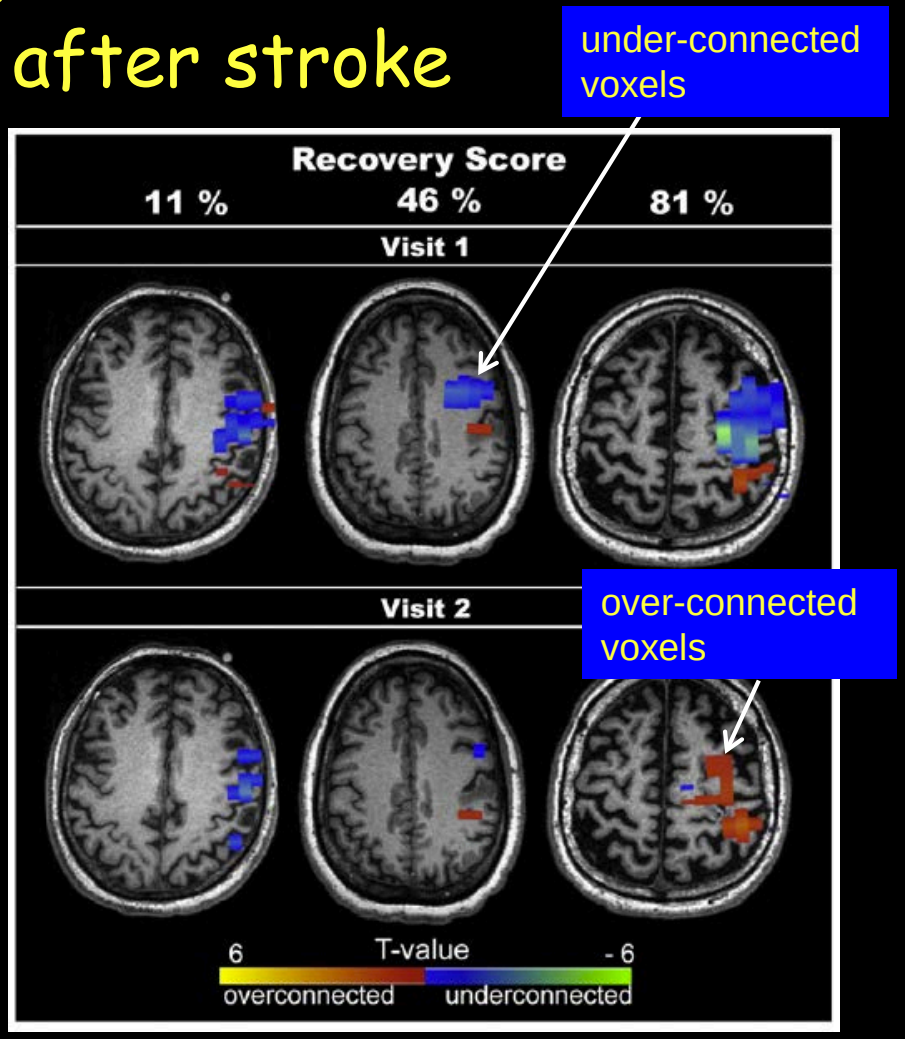
# Resting state alpha-band functional connectivity and recovery after stroke

- 14 patients with a mono-hemispheric ischemic stroke in the middle cerebral artery affecting the motor output of the hand were selected.

- Mean imaginary coherence map was computed from resting state alpha band MEG.



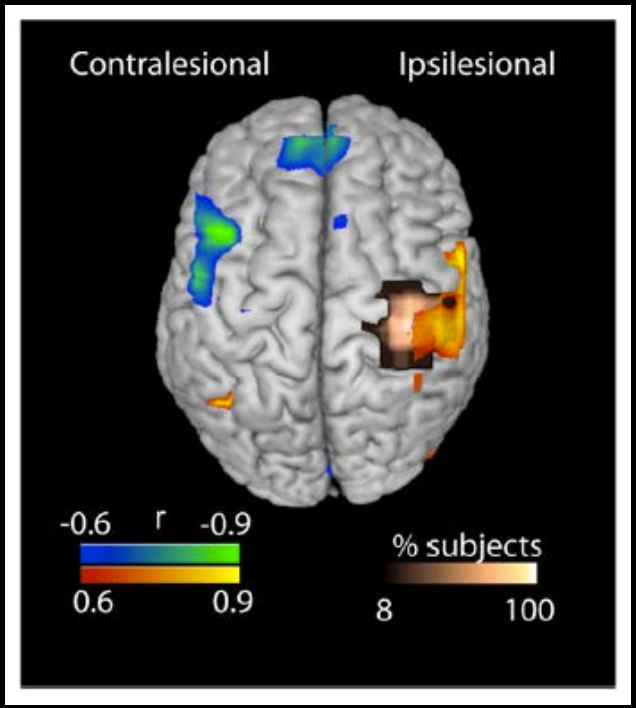

Group lesion overlap map of 14 subjects




Change of mean imaginary coherence image of representative subjects between visits separated by 8-12 weeks.

K. P. Westlake at al. Experimental Neurology 237 160-169, 2012

# Summary: Correlation between mean imaginary coherence and recovery score:




A positive correlation is found near the ipsi-lesional sensorimotor cortex, and significant negative correlation with the contra-lesional sensorimotor cortex.

最初のMEGセッションMIC画像がこの患者の回復の程度を予言できる可能性がある.

もし，同側の1次運動野で非常に高いMICの値が，対側の運動野で非常に低いMICの値が得られれば，この患者はリハビリで良好に回復することが予測できる.