

# Optimal experimental designs for functional magnetic resonance imaging

## Citation for published version (APA):

Maus, B. (2011). *Optimal experimental designs for functional magnetic resonance imaging*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20110420bm>

## Document status and date:

Published: 01/01/2011

## DOI:

[10.26481/dis.20110420bm](https://doi.org/10.26481/dis.20110420bm)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# CHAPTER 6

---

## Summary and recommendations

---

## 6.1 Summary

In this thesis optimal experimental designs for functional magnetic resonance imaging are presented. A design is called optimal if it is evaluated best by a criterion expressing the requirements which a researcher has on the design, e.g., low variances for stimulus effects estimators or a desired stimulus frequency. Several requirements can be combined in a multi-objective design criterion.

In the introductory **Chapter 1** the underlying models for the main design criteria, i.e., detection of activation and estimation of HRF, and the design criteria themselves are explained. For detection power a single-subject and a multi-subject model are presented while for estimation of HRF a linear and a nonlinear single-subject model are given. It is described how designs can be evaluated by the  $A$ - or  $D$ -optimality criterion on their ability to precisely estimate effects of interest, e.g., stimulus effects or the contrasts of stimulus effects for detection power. Furthermore, Chapter 1 discusses the main types of experimental fMRI designs: blocked and event-related designs.

In **Chapters 2 and 5** the focus is on the optimization of blocked designs for detection power in a single-subject analysis and multi-subject analysis, respectively. In **Chapter 2** blocked designs with fixed total duration are optimized with respect to the SOA, block length and block order. Similar (locally) optimal designs and maximin designs were found for different error structures, i.e., uncorrelated errors (UE), AR1 and AR1+ME. The error structure only had an effect on the maximin block length and optimal block length. All maximin designs (AR1, AR1+ME) or optimal designs (UE) had SOA equal to 1 s and the block order depended on the optimality criterion: ANBN for the  $A$ -optimality criterion, ABN for the  $D$ -,  $D_S$ - and  $A_S$ -optimality criterion and AB for the  $c$ -optimality criterion. The maximin designs for the AR1 error structure all had high maximin values and were thus highly efficient against all locally optimal designs. The maximin block length was 15 s for AR1 and all optimality criteria whereas for uncorrelated errors the optimal block length was 15 s or 20 s and for AR1+ME the maximin block length was 10 s or 15 s.

In **Chapter 5** the optimal number of subjects and the optimal number of cycles (repetitions) of  $A_1 \dots A_Q N$ , consisting of task blocks  $A$  for  $Q$  stimulus types and null blocks  $N$ , in a blocked design with limited study budget are studied. Analytical results are presented based on a linear mixed-effects model with uncorrelated errors and compared to numerical results for a model with correlated errors in an AR1 form. It was seen that the  $A$ -optimal number of cycles increased for correlated errors in comparison to uncorrelated errors whereas the  $A$ -optimal number of subjects decreased for correlated errors. In the analytical formulae and numerical results it was shown that the  $A$ -optimal number of cycles and the  $A$ -optimal number of subjects depended on the within- to between-subject variance ratio.

Maximin designs for detection power, estimation efficiency and multi-objective criteria based on  $A$ - or  $D$ -optimality are discussed in **Chapter 3** for a possible range of autocorrelation in an AR1 error model. The maximin designs were chosen from the locally optimal designs for a given value of autocorrelation. The determined maximin designs were robust against misspecification of the autocorrelation due to a high maximin value, and were obtained as locally optimal designs for a medium value of autocorrelation. Under

the assumption of uncorrelated errors, the  $D$ -optimal stimulus frequency for estimation of stimulus effects (detection power) and estimation of HRF (estimation efficiency) was analytically derived to be equal to  $1/(Q + 1)$ , where  $Q$  was the number of stimulus types. For estimation of contrasts between stimulus effects or HRFs of different stimulus types, the  $D$ -optimal stimulus frequency was analytically shown to be equal to  $1/Q$  for uncorrelated errors. It was reported that the stimulus frequencies of the  $D$ -maximin designs under AR1 were close to the analytical  $D$ -optimal stimulus frequency under the assumption of uncorrelated errors. Maximin block lengths were slightly shorter than in Chapter 2, i.e., 10 s to 14 s ( $A$ -optimality) and 11 s to 12 s ( $D$ -optimality), which is likely due to the bigger design space in Chapter 3.

**Chapter 4** is devoted to the optimization of designs for nonlinear estimation of the double gamma function. It was shown that the maximin design, which was chosen from locally optimal designs obtained by a genetic algorithm for different parameter HRF values, performed best in comparison with other design types. The other design types encompassed blocked designs, slow event-related designs,  $m$ -sequences and rapid event-related designs with a geometric or uniform distribution for ISI. An optimal design for nonlinear estimation of the double gamma function seemed to be between an event-related design and a blocked design. The optimal design for linear estimation also performed well for nonlinear estimation efficiency whereas the optimal design for detection power was not very efficient for nonlinear estimation of the HRF.

## 6.2 Guidelines

Which design is optimal, depends heavily on the effects of interest in the analysis model and to a lesser amount on the optimality criterion, i.e.,  $A$ - or  $D$ -optimality criterion. Generally, it is therefore recommended that an fMRI researcher carefully decides on the experimental purpose and how to conduct it before the experiment. While such thoughts before conducting an experiment are of course important for any kind of experiment, they are perhaps even more important for fMRI experiments due to the complexity of decisions and the high costs (Culham, 2006). In the following, we will discuss the recommendations for the different parameters of interest and optimality criteria separately.

For detection of individual stimulus effects, the optimal design is a blocked design. In some situations, e.g., for post-hoc sorting of trials, an event-related design has to be performed but we will focus in the following on the optimal properties of such a blocked design. The optimal block order is ABN, i.e., null blocks (rest or baseline condition) happening equally often as stimulus blocks. The time between trials in one block should be as short as possible and the block length should be chosen between 10 s and 20 s. For the  $A$ -optimality criterion, block lengths for null blocks should be longer than for stimulus blocks whereas for the  $D$ -optimality criterion null blocks should have the same length as stimulus blocks. For detection of contrasts between stimuli types, the block order has to be changed to AB, i.e., no null blocks.

When the interest is in linear estimation of the HRF, a rapid event-related design should be applied. We recommend to apply the genetic algorithm to obtain an optimal design.

As for detection power, the  $D$ - and  $A$ -optimal design differ in the optimal frequencies for stimulus types and null events. For the  $D$ -optimal design, null events should happen equally often as each stimulus type, thus the  $D$ -optimal stimulus frequency  $p_D$  equals  $1/(Q + 1)$ , where  $Q$  is the number of stimulus types. In contrast, the  $A$ -optimal stimulus frequency  $p_A$  equals  $1/(Q + \sqrt{Q})$  which implies that each stimulus type happens less often than null events. For estimation of contrasts between HRFs of different stimulus types, no null events should be applied for the  $A$ -optimality criterion and  $D$ -optimality criterion. If the genetic algorithm is applied, these optimal frequencies will be automatically obtained.

To apply the genetic algorithm for estimation efficiency, detection power, counterbalancing, maintenance of desired stimulus frequency or a multi-objective criterion, a maximin approach can be used considering a range of possible autocorrelation parameters in an AR1 model. It is however also possible to use a medium value of autocorrelation as the maximin designs were obtained for medium values and locally optimal designs for a medium value of autocorrelation were efficient. Only one run of the genetic algorithm is then necessary.

For nonlinear estimation of the HRF, the genetic algorithm adapted for nonlinear HRF estimation is recommendable to determine a maximin design from the locally optimal designs obtained by the GA for different HRF parameter values. If the computational effort of this approach is too high in a certain situation, determination of the maximin  $m$ -sequence is computationally more efficient and statistically almost as efficient as the GA maximin design. Further, if no  $m$ -sequence is available for the given number of stimulus types, efficient alternatives are rapid event-related designs with a geometric distribution for the ISI or an optimal design for linear estimation of the HRF.

Before conducting a multi-subject blocked fMRI experiment with detection of activated areas as the aim, the formulae presented in Chapter 5 or our MATLAB code for correlated errors can be applied to determine the optimal number of subjects and cycles. This demands from the researcher to prespecify the within- to between-subject variance ratio from a pilot study or from previous studies.

### 6.3 Ideas for future research

In this thesis we extended previous work from other researchers by considering different correlated error structures, i.e., AR1 and AR1+ME, and different values for the error parameters. Furthermore, we considered in Chapters 3, 4 and 5 a nuisance matrix with Legendre polynomials of order 2 or a discrete cosine transform (DCT) set. However, other aspects of noise could further be modeled within the nuisance matrix and their effect on the optimal design could be determined, e.g., physiological noise due heart beat and breathing. Heterogeneity of the error variance seems to have been neglected in the analysis of fMRI data (Huettel et al., 2004, p.342) as well as for the optimization of experimental fMRI design. However, Huettel et al. (2001) showed that variability in the fMRI signal near the peak of the HRF is higher than for prestimulus baseline. This finding indicates that a heterogeneous error variance with higher variance during stimulus conditions than during the rest condition might be justified.

Another aspect which has been neglected for the optimization of fMRI experiments

is the influence of a fixed hemodynamic response function on the results for detection power. A different form of the hemodynamic response function will lead to a different power spectrum of the HRF and as a consequence to different optimal designs for detection power, e.g., different optimal block lengths. A maximin criterion can be used to find designs which are efficient for all possible values of the parameters in the double gamma function. Furthermore, Bayesian modeling of the hemodynamic response function parameters (Gössl et al., 2001) can be applied to obtain Bayesian optimal designs for detection power.

Another idea for possible research considers estimation efficiency. For simplicity, we focused in this thesis mainly on designs where the SOA is a multiple of TR. However, it might also be interesting to study event-related designs where the SOA is no multiple of the TR. Rapid event-related designs can be generated by using a minimum SOA ( $SOA_{\min}$ ) and the probability  $p$  of each stimulus type and null events to occur at time points separated by  $SOA_{\min}$ . An  $SOA_{\min}$  which is not a multiple of TR, results in a higher sampling rate for the HRF. However, an  $SOA_{\min}$  higher than TR also results in fewer trials than a design with  $SOA_{\min}$  equal to TR assuming that the total experimental duration is fixed. As a consequence, the heights of the HRF at the different time points are not estimated as efficiently as in the design with  $SOA_{\min}$  equal to TR. This trade-off in number of time points for HRF estimation and efficiency of HRF estimation corresponds to a trade-off in resolution and precision of HRF estimation and should be investigated.

As an extension of Chapter 5, it would be interesting to study further the effect of autocorrelation in the AR1 structure on the  $A$ -optimal number of cycles and subjects. By numerical calculation of the  $A$ -optimal number of cycles for different autocorrelation values  $\rho$ , it can be studied whether a factor  $f(\rho)$  can be found so that  $f(\rho)$  times the  $A$ -optimal number of cycles for uncorrelated errors equals the  $A$ -optimal number of cycles for correlated errors with autocorrelation  $\rho$ . It is expected that such a factor would also depend on the cycle length as longer cycles would be less correlated with each other so that the  $A$ -optimal number of cycles for correlated errors would be closer to the  $A$ -optimal number of cycles for uncorrelated errors. Similarly, such a factor can be searched for the  $A$ -optimal number of subjects. It might also be possible to obtain analytical results for the  $A$ -optimal number of subjects and cycles under the assumption of correlated errors. Furthermore, application of the  $D$ -optimality criterion and estimation of contrasts between stimulus types can be investigated.

In Chapter 5 the subject level was added to the model and as an aspect of optimization. However, other levels are also commonly employed and need to be studied, i.e., multiple runs and multiple scanning sessions. A first study on optimal design for multiple scanning sessions has been performed by Kao et al. (2009) but more research is needed. On the subject level, it might further be relevant to study the optimal number of subjects for different groups, e.g., healthy subjects or patients with a certain disease.



## CHAPTER 7

---

Samenvatting en richtlijnen (Dutch summary)

---



## 7.1 Samenvatting

In dit proefschrift worden optimale experimentele designs (Nederlands: proefopzetten) voor functionele MRI (fMRI) gepresenteerd. Een design wordt optimaal genoemd als het design het beste presteert op een criterium dat de eisen uitdrukt, die een onderzoeker stelt aan het design. Voorbeelden van eisen zijn een lage variantie voor de schatter van stimuluseffecten en een gewenste stimulusfrequentie. Verschillende eisen kunnen worden gecombineerd in een multi-objectief design criterium.

In het inleidende **Hoofdstuk 1** worden de belangrijkste designcriteria toegelicht, namelijk detectie van activering (detectievermogen) en de schatting van de hemodynamische responsfunctie (HRF), en worden de onderliggende modellen gepresenteerd. Voor de detectie van activatie worden een single-subject model en een multi-subject model gepresenteerd, terwijl voor de schatting van de HRF een lineair en een niet-lineair single-subject-model worden gegeven. Er wordt beschreven hoe designs middels het  $A$ - of  $D$ -optimaliteitscriterium kunnen worden beoordeeld op hun vermogen om nauwkeurig de effecten te schatten, waarin de onderzoeker geïnteresseerd is, bijvoorbeeld stimuluseffecten of contrasten van stimuluseffecten. Bovendien gaat Hoofdstuk 1 in op de belangrijkste vormen van experimentele fMRI-designs: blocked en event-related designs.

In de **Hoofdstukken 2 en 5** ligt de focus op de optimalisatie van blocked designs voor het detectievermogen in respectievelijk een single-subject analyse en multi-subject analyse. In **Hoofdstuk 2** worden blocked designs met vaste totale duur geoptimaliseerd met betrekking tot de stimulus onset asynchrony (SOA), bloklengte en blokvolgorde. Soortgelijke (lokaal) optimale designs en maximin designs worden gevonden voor verschillende covariantiestructuren van de ruis of toevallige fout in de data, namelijk ongecorrleerde fouten (uncorrelated errors, UE), eerste-orde autoregressieve fout (AR1) en eerste-orde autoregressieve fout plus meetfout (first-order autoregressive error plus measurement error, AR1+ME). De foutstructuur heeft alleen een effect op de maximin bloklengte en de optimale bloklengte. Alle maximin designs (AR1, AR1+ME) of optimale designs (UE) hebben een SOA van 1 sec en een blokvolgorde afhankelijk van het optimaliteitscriterium: ANBN voor het  $A$ -criterium, ABN voor de  $D$ -,  $D_S$ - en  $A_S$ -criteria en AB voor het  $c$ -criterium. De maximin designs voor de AR1-foutstructuur hebben alle hoge maximin waarden en zijn dus zeer efficiënt vergeleken met de lokaal optimale designs. De maximin bloklengte voor AR1 en alle optimalisatiecriteria is 15 sec, terwijl de optimale bloklengte voor ongecorrleerde fouten 15 sec of 20 sec is en de maximin bloklengte voor AR1+ME 10 sec of 15 sec is.

In **Hoofdstuk 5** worden het optimale aantal proefpersonen en het optimale aantal cycli (repetities)  $A_1 \dots A_Q N$  van taakblokken ( $A$ ) voor  $Q$  stimulustypen en een nulblok ( $N$ ) bij een blocked design met een beperkt studiebudget onderzocht. Analyseresultaten worden gepresenteerd op basis van een lineair mixed-effects model met ongecorrleerde fouten, en vergeleken met numerieke resultaten voor een model met gecorrleerde fouten van het AR1-type. Het blijkt dat het  $A$ -optimale aantal cycli voor gecorrleerde fouten hoger is dan voor ongecorrleerde fouten, en het  $A$ -optimale aantal proefpersonen daardoor lager is vanwege de budgetrestrictie. Uit de analytische formules en numerieke resultaten blijkt voorts dat het  $A$ -optimale aantal cycli en het  $A$ -optimale aantal proefpersonen afhangen van de verhouding tussen de binnen-subject en tussen-subject varianties.

In **Hoofdstuk 3** worden maximin designs voor het detectievermogen, schattingsefficiëntie voor de HRF en multi-objectief criteria gebaseerd op  $A$ - of  $D$ -optimaliteit voor diverse mogelijke waarden van autocorrelatie in een single-subject model met AR1-fout besproken. De maximin designs zijn uit de lokaal optimale designs voor een gegeven waarde van autocorrelatie gekozen. De vastgestelde maximin designs zijn op grond van een hoge maximin waarde robuust tegen misspecificatie van de autocorrelatie, en komen overeen met lokaal optimale designs voor een gemiddelde waarde van autocorrelatie. Onder de aanname van ongecorreleerde fouten is de  $D$ -optimale stimulusfrequentie voor de schatting van de stimuluseffecten (detectievermogen) en de schatting van de HRF (schattingsefficiëntie) analytisch afgeleid en gelijk aan  $1/(Q+1)$ , waarbij  $Q$  het aantal van de stimulustypen is. Voor de schatting van de contrasten tussen stimuluseffecten of HRFs van verschillende stimulustypen, is de  $D$ -optimale stimulusfrequentie analytisch gelijk aan  $1/Q$  voor ongecorreleerde fouten. Het wordt voorts getoond dat de stimulusfrequenties van de  $D$ -maximin designs onder AR1 dichtbij de analytische  $D$ -optimale stimulusfrequentie voor ongecorreleerde fouten liggen. Maximin bloklengthen zijn iets korter dan in Hoofdstuk 2, dat wil zeggen, 10 sec tot 14 sec ( $A$ -optimaliteit) en 11 sec tot 12 sec ( $D$ -optimaliteit), wat waarschijnlijk te wijten is aan de grotere designruimte in Hoofdstuk 3.

**Hoofdstuk 4** is gewijd aan de optimalisering van designs voor niet-lineaire schatting van de dubbele gamma-functie, een bekend model voor de HRF. Met een genetisch algoritme (GA) worden lokaal optimale designs voor verschillende waarden van de parameters in de dubbele gamma-functie gevonden. Vervolgens wordt het maximin design  $MMD_{GA}$  uit deze lokaal optimale designs gekozen. Het is aangetoond dat dit maximin design  $MMD_{GA}$  beter presteert dan de maximin designs van andere designsoorten. Deze andere designsoorten omvatten blocked designs, slow event-related designs,  $m$ -sequenties en rapid event-related designs met een geometrische of uniform verdeling voor het interstimulus interval (ISI). Een optimaal design voor niet-lineaire schatting van de dubbele gamma-functie lijkt tussen een event-related design en een blocked design te liggen. Het optimale design voor lineaire schatting van de HRF presteert ook goed voor niet-lineaire schatting, terwijl het optimale design voor detectievermogen niet erg efficiënt is voor niet-lineaire schatting.

## 7.2 Richtlijnen

Welk design optimaal is, hangt sterk af van de effecten die van belang zijn in het analysemodel, en in mindere mate van het optimaliteitscriterium, dat wil zeggen,  $A$ - of  $D$ -optimaliteitscriteria. In het algemeen is het daarom aanbevolen dat een fMRI-onderzoeker vooraf zorgvuldig besluit over het experimentele doel en de uitvoering van het experiment. Hoewel dergelijke zaken natuurlijk van belang zijn voor elke vorm van experiment, zijn ze wellicht nog belangrijker voor de fMRI-experimenten. Dit hangt samen met de complexiteit van de beslissingen en de hoge kosten (Culham, 2006). Hieronder worden de aanbevelingen voor de verschillende parameters van belang en optimaliteitscriteria afzonderlijk besproken.

Voor de detectie van individuele stimuluseffecten is het optimale design een blocked design. In sommige situaties, bijvoorbeeld bij het post-hoc sorteren van de evenementen, is een event-related design nodig, maar we zullen ons hierna richten op de optimale eigen-

schappen van een blocked design. De optimale blokvolgorde is ABN, dat wil zeggen dat nulblokken (rust of referentietoestand) even vaak voorkomen als stimulusblokken (taakblokken). De tijd tussen de evenementen in een blok moet zo kort mogelijk zijn. De blok lengte moet tussen 10 en 20 seconden zijn. Voor het  $A$ -optimaliteitscriterium mogen blok lengten voor nulblokken langer dan stimulusblokken zijn, terwijl voor het  $D$ -optimaliteitscriterium nulblokken dezelfde lengte als stimulusblokken moeten hebben. Voor de detectie van contrasten tussen stimulustypen moet de blokvolgorde worden veranderd in AB, dat wil zeggen geen nulblokken.

Wanneer men geïnteresseerd is in lineaire schatting van de HRF, moet een rapid event-related design worden toegepast. Wij raden aan om het genetische algoritme toe te passen om een optimaal design te verkrijgen. Zoals voor het detectievermogen verschillen de  $D$ - en  $A$ -optimale designs in optimale frequenties voor stimulustypen en nulevenementen. Voor het  $D$ -optimale design, moeten nulevenementen even vaak gebeuren als voor elk stimulustype, waardoor de  $D$ -optimale stimulusfrequentie  $p_D$  gelijk is aan  $1/(Q + 1)$ , waarbij  $Q$  het aantal stimulustypen is. De  $A$ -optimale stimulusfrequentie  $p_A$  daarentegen is gelijk aan  $1/(Q + \sqrt{Q})$ , wat betekent dat elk stimulustype minder vaak voorkomt dan nulevenementen. Bij de schatting van de contrasten tussen HRFs van verschillende stimulustypen mogen geen nulevenementen worden toegepast voor het  $A$ - en  $D$ -optimaliteitscriterium. Als het genetische algoritme wordt toegepast, worden deze optimale frequenties automatisch verkregen.

Voor de toepassing van het genetische algoritme voor de schattingsefficiëntie, het detectievermogen, counterbalancing, het onderhoud van de gewenste stimulusfrequentie of een multi-objectief criterium kan een maximin methode voor een interval van mogelijke autocorrelatieparameters in een AR1-model worden gebruikt. Ook is het mogelijk om een gemiddelde waarde van de autocorrelatie te gebruiken, omdat de maximin designs als lokaal optimale designs voor middelgrote waarden werden verkregen en de lokaal optimale designs voor een gemiddelde waarde van de autocorrelatie efficiënt waren. Slechts één run van het genetisch algoritme is dan noodzakelijk.

Voor niet-lineaire schatting van de HRF is het genetisch algoritme aangepast voor niet-lineaire HRF-schatting aan te bevelen. In dat geval kan een maximin design worden bepaald uit de lokaal optimale designs die verkregen zijn door het GA voor verschillende HRF-parameterwaarden. Als de rekentijd van deze aanpak in een bepaalde situatie te hoog is, is de bepaling van de maximin  $m$ -sequentie computationeel efficiënter en statistisch bijna net zo efficiënt als het GA maximin design. Bovendien geldt dat als geen  $m$ -sequentie voor het gegeven aantal stimulustypen beschikbaar is, rapid event-related designs met een geometrische verdeling voor het ISI en een optimaal design voor lineaire schatting van de HRF efficiënte alternatieven zijn.

Om een multi-subject blocked fMRI-experiment met detectie van actieve gebieden als doel uit te voeren, kunnen de formules in Hoofdstuk 5 voor ongecorrleerde fouten of onze MATLAB code voor gecorrleerde fouten worden toegepast om het optimale aantal proefpersonen en cycli te bepalen. Dit vraagt van de onderzoeker een specificatie van de verhouding binnen- en tussen-subject variantie, welke kan worden bepaald aan de hand van een pilot-studie of eerdere studies.

### 7.3 Ideeën voor toekomstig onderzoek

Het in dit proefschrift gepresenteerde onderzoek is in minstens twee opzichten een uitbreiding van eerder onderzoek: in het hier gepresenteerde onderzoek zijn gecorreleerde foutstructuren gebruikt (AR1 en AR1+ME) en voor de foutstructuur zijn verschillende waarden gebruikt. Verder is in Hoofdstukken 3, 4 en 5 rekening gehouden met ruis, namelijk door toepassing van een nuisance matrix met Legendre-polynomen van orde 2 of een discrete cosine transform set. Binnen de nuisance matrix kunnen ook andere aspecten van ruis (bijvoorbeeld fysiologische ruis veroorzaakt door hartslag en ademhaling) worden gemodelleerd en kan hun effect op het optimale design worden bepaald. Heterogeniteit van de foutvariantie lijkt te zijn geïgnoreerd in de analyse van de fMRI-data (Huettel et al., 2004, p.342) evenals voor de optimalisatie van het experimentele fMRI-design. Huettel et al. (2001) hebben laten zien dat de variabiliteit in de fMRI-sigitaal in de buurt van de HRF-piek hoger is dan voor prestimulus baseline. Deze bevinding geeft aan dat een heterogene fout met een hogere variantie tijdens stimulus condities dan in de rest condities kan worden gerechtvaardigd.

Een ander aspect dat niet uitgebreid onderzocht is voor de optimalisatie van fMRI-experimenten is de invloed van een vaste hemodynamische responsfunctie op de resultaten voor het detectievermogen. Veranderingen in vorm van de hemodynamische responsfunctie leiden tot veranderingen in het powerspectrum van de HRF. Gevolg daarvan kan een ander optimaal design voor het detectievermogen zijn, bijvoorbeeld andere optimale blok lengten. Een maximin criterium kan worden gebruikt om designs te vinden die efficiënt zijn voor alle mogelijke waarden van de parameters in de dubbele gamma-functie. Bovendien kan Bayesiaanse modellering van de hemodynamische responsfunctieparameters (Gössl et al., 2001) worden toegepast voor het verkrijgen van Bayesiaanse optimale designs voor het detectievermogen.

Een ander idee voor een mogelijk onderzoek gaat over schattingsefficiëntie. Omwille van de eenvoud heeft het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift zich met name gericht op modellen waarin de SOA een veelvoud van TR is. Het bestuderen van event-related designs waarin de SOA géén veelvoud van de TR is, is mogelijk ook interessant. Rapid event-related designs kunnen met behulp van een minimum SOA ( $SOA_{\min}$ ) en de kans  $p$  worden gegenereerd. De kans  $p$  geeft de kans aan van elk stimulistype en nulevenement op de tijdstippen die van elkaar gescheiden zijn door de  $SOA_{\min}$ . Een  $SOA_{\min}$ , die niet een veelvoud is van TR, resulteert in een hogere sampling rate voor de HRF. Echter, een  $SOA_{\min}$  hoger dan TR resulteert ook in minder evenementen dan een design met  $SOA_{\min}$  gelijk aan TR in de veronderstelling dat de totale experimentele duur vastgesteld is. Als gevolg hiervan zijn de hoogtes van de HRF op de verschillende tijdstippen niet zo efficiënt geschat als in het design met  $SOA_{\min}$  gelijk aan TR. Deze trade-off in het aantal tijdstippen voor HRF-schatting en de efficiëntie van HRF-schatting komt overeen met een trade-off in de resolutie en nauwkeurigheid van de HRF-schatting en dient te worden onderzocht.

Als een uitbreiding van Hoofdstuk 5 zou het interessant zijn om het effect van autocorrelatie in de AR1-structuur op het  $A$ -optimale aantal cycli en het  $A$ -optimale aantal proefpersonen verder te bestuderen. Door numerieke berekening van het  $A$ -optimale aantal cycli voor verschillende autocorrelatiewaarden  $\rho$  kan worden onderzocht of een factor  $f(\rho)$

kan worden vastgesteld zo dat  $f(\rho)$  maal het  $A$ -optimale aantal cycli voor ongecorrleerde fouten gelijk is aan het  $A$ -optimale aantal cycli voor gecorrleerde fouten met autocorrelatie  $\rho$ . De verwachting is dat een dergelijke factor mede afhankelijk is van de cycluslengte, aangezien langere cycli minder sterk met elkaar gecorrleerd zijn dan kortere cycli, zodat het  $A$ -optimale aantal cycli voor gecorrleerde fouten dichterbij het  $A$ -optimale aantal cycli voor ongecorrleerde fouten ligt. Evenzo kan een dergelijke factor worden gezocht voor het  $A$ -optimale aantal proefpersonen. Het zou ook mogelijk zijn om analytische resultaten te verkrijgen voor het  $A$ -optimale aantal proefpersonen en cycli in de veronderstelling van gecorrleerde fouten. Tot slot zouden ook toepassing van het  $D$ -optimaliteitscriterium en de schatting van contrasten tussen stimulustypen kunnen worden onderzocht.

In Hoofdstuk 5 is het proefpersoonniveau als een optimalisatieaspect aan het model toegevoegd. Ook andere veelvuldig gebruikte niveaus verdienen nader onderzoek. Te denken valt hierbij aan meerdere runs en meerdere scannersessies. Een eerste studie naar het optimale design voor meerdere scannersessies is uitgevoerd door Kao et al. (2009) maar verder onderzoek is nodig. Voor het proefpersoonniveau kan het verder relevant zijn om het optimale aantal proefpersonen voor verschillende groepen te bestuderen, bijvoorbeeld, gezonde proefpersonen of patiënten met een bepaalde ziekte.