

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

## ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

## KORTIKO-SUBKORTIKÁLNÍ INTERAKCE V EEG DATECH U PACIENTŮ S FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSIÍ

CORTICAL-SUBCORTICAL INTERACTIONS IN EEG DATA OF PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY

### BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Jan Šíma

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Martin Lamoš, Ph.D.

BRNO 2021

# Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

**Student:** Jan Šíma

**ID:** 211214

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2020/21

## NÁZEV TÉMATU:

### **Kortiko-subkortikální interakce v EEG datech u pacientů s farmakorezistentní epilepsií**

#### **POKyny PRO VYPRACOVÁNÍ:**

1) Proveďte literární rešerši předzpracování a analýzy EEG dat se zaměřením na analýzu oscilací a mozkové konektivity. 2) Seznamte se s problematikou subkortiko-kortikálních interakcí u pacientů s epilepsií. 3) Předzpracujte simultánní EEG data z hlubokých a skalpových elektrod u skupiny pacientů s farmakorezistentní epilepsií. 4) Proveďte analýzu oscilací na předzpracovaných datech z předchozího bodu zadání. 5) Proveďte analýzu konektivity na předzpracovaných datech. 6) Diskutujte dosažené výsledky s ohledem na již publikované práce.

#### **DOPORUČENÁ LITERATURA:**

[1] MICHEL, Christoph M., Thomas KOENIG, Daniel BRANDEIS, Lorena R R GIANOTTI a Jiří WACKERMANN. Electrical Neuroimaging. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. ISBN 9780511596889.

[2] ONSLOW, Angela C.E., Rafal BOGACZ a Matthew W. JONES. Quantifying phase-amplitude coupling in neuronal network oscillations. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2011. ISSN 00796107.

**Termín zadání:** 8.2.2021

**Termín odevzdání:** 28.5.2021

**Vedoucí práce:** Ing. Martin Lamoš, Ph.D.

**doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.**  
předseda rady studijního programu

#### **UPOZORNĚNÍ:**

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## **Abstrakt**

Tato bakalářská práce se zabývá zpracováním literární rešerše o epilepsii a signálech elektroencefalografie se zaměřením na pacienty s farmakorezistentní epilepsií a analýzou kortiko-subkortikálních vztahů. V teoretické části jsou popsány kapitoly epilepsie, elektroencefalografie, možnosti předzpracování EEG dat a dále analytické metody, pomocí kterých se popisují kortiko-subkortikální interakce. Praktická část obsahuje předzpracování EEG dat, rozbor používaných metod, analýza dat, výsledky, diskuse a závěr. Samotná analýza dat je provedena metodou Phase-amplitude coupling. V diskusi jsou rozebrány výsledky, limitace a další možné navázání práce. Závěr práce shrnuje celou bakalářskou práci.

## **Klíčová slova**

elektroencefalografie (EEG), epilepsie, farmakorezistentní epilepsie, filtrace biologických dat, mozková konektivita, vysokofrekvenční oscilace (HFO), phase-amplitude coupling (PAC)

# **Abstract**

This bachelor's thesis deals with the elaboration of a literature search on epilepsy and electroencephalography signals with a focus on patients with drug-resistant epilepsy and the analysis of cortico-subcortical relationships. The theoretical part describes the chapters of epilepsy, electroencephalography, the possibility of pre-processing EEG data and analytical methods, which describe the cortico-subcortical interactions. The practical part contains pre-processing of EEG data, analysis of methods used, data analysis, results, discussion, and conclusion. The data analysis itself is performed by the Phase-amplitude coupling method. The discussion discusses the results, limitations, and other possible connections. The conclusion summarizes the whole bachelor thesis.

# **Keywords**

electroencephalography (EEG), epilepsy, drug-resistant epilepsy, biological data filtering, brain connectivity, high frequency oscillations (HFO), phase-amplitude coupling (PAC)

## **Bibliografická citace**

ŠÍMA, Jan. *Kortiko-subkortikální interakce v EEG datech u pacientů s farmakorezistentní epilepsií* [online]. Brno, 2021 [cit. 2021-05-27]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/134398>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Martin Lamoš.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci na téma „Kortiko-subkortikální interakce v EEG datech u pacientů s farmakorezistentní epilepsií“ vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvářením této bakalářské práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne: 27.05.2021

-----  
podpis autora

## **Poděkování**

Rád bych poděkoval vedoucímu své bakalářské práce panu Ing. Martinu Lamošovi, Ph.D. za vstřícný přístup, cenné rady a poskytnutí materiálu a své rodině za psychickou podporu při psaní i při celém studiu.

V Brně dne: 27.05.2021

-----  
podpis autora

# Obsah

ÚVOD.....	1
1. EPILEPSIE.....	2
1.1 POPIS A ROZDĚLENÍ EPILEPSIE .....	2
1.2 DIAGNÓZA A LÉČBA EPILEPSIE .....	3
1.3 HLUBOKÁ MOZKOVÁ STIMULACE.....	4
2. ELEKTROENCEFALOGRAFIE .....	6
2.1 CHARAKTER SIGNÁLU .....	6
2.1.1 Rozdělení rytmů .....	6
2.2 SNÍMÁNÍ SIGNÁLU .....	8
2.2.1 Rozdělení elektrod dle místa snímání.....	8
2.2.2 Rozdělení zapojení elektrod .....	10
2.3 ARTEFAKTY V SIGNÁLU.....	11
3. PŘEDZPRACOVÁNÍ ELEKTROENCEFALOGRAFICKÉHO SIGNÁLU .....	13
3.1 EXPLORACE A POPIS DAT .....	13
3.2 FILTRACE .....	13
3.3 ANALÝZA NEZÁVISLÝCH KOMPONENT .....	16
3.4 INTERPOLACE.....	17
4. KORTIKO-SUBKORTIKÁLNÍ INTERAKCE.....	18
4.1 VYSOKOFREKVENČNÍ OSCILACE.....	19
4.2 MOZKOVÁ KONEKTIVITA .....	20
4.3 PHASE-AMPLITUDE COUPLING .....	22
4.3.1 Filtrace Morletovou vlnkou .....	22
4.3.2 Korelace signálu s obálkou.....	23
4.3.3 Modulační index.....	23
4.3.4 Koherence mezi frekvenčními pásmy .....	24
4.3.5 Bootstrapping.....	24
5. ZPRACOVÁNÍ ELEKTROENCEFALOGRAFICKÝCH DAT .....	25
5.1 POPIS ZPRACOVÁVANÝCH DAT .....	25
5.2 PŘEDZPRACOVÁNÍ DAT.....	27
6. ANALÝZA PŘEDZPRACOVANÝCH DAT.....	31
7. VÝSLEDKY ANALÝZY .....	35
7.1 ANALÝZA V PŘEDNÍM JÁDRU THALAMU.....	37
7.1.1 PAC v závislosti na umístění elektrody v oblasti zájmu .....	37
7.1.2 PAC v závislosti na odpovídavosti pacientů na DBS.....	38
7.1.3 PAC v závislosti na stavu bdělosti pacienta.....	39
7.1.4 PAC v závislosti na lokalizaci zóny počátku záchvatu .....	40
7.2 PAC MEZI ANT A SKALPOVÝMI KONTAKTY .....	41
8. DISKUSE.....	44

9. ZÁVĚR .....	45
LITERATURA .....	46
SEZNAM SYMBOLŮ A ZKRATEK .....	54

# SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1.1 Zobrazení zavedené elektrody pro stimulaci [12].....	4
Obrázek 2.1 Umístění elektrod v systému „10–20“, a to 10 % či 20 % délky povrchu hlavy mezi elektrodami. A – náhled zepředu, B – náhled z boku. [18] .....	9
Obrázek 2.2 Režim unipolárního zapojení [19] .....	10
Obrázek 2.3 Režim bipolárního zapojení [19] .....	10
Obrázek 2.4 Režim průměrujícího zapojení [19].....	11
Obrázek 2.5 Příklad svalového artefaktu, artefaktu z pocení a artefaktu z nedokonale vodivého kontaktu elektrody s kůží [23].....	12
Obrázek 3.1 Kmitočtové charakteristiky filtrů z leva DP, HP, PP a PZ; .....	14
Obrázek 3.2 Vyznačení strmosti filtru typu DP [26] .....	14
Obrázek 3.3 Příklad analýzy nezávislých komponent [30].....	16
Obrázek 3.4 Zobrazení interpolace pomocí různých druhů splajnů [34] .....	17
Obrázek 4.1 Intrakraniální EEG šesti sousedních kontaktů z jedné hloubkové elektrody s patrným HFO. A – aplikovaný filtr typu HP s mezní frekvencí 5 Hz a PZ s mezní frekvencí 60 Hz, B – aplikovaný filtr typu HP s mezní frekvencí 80 Hz a PZ s mezní frekvencí 60 Hz. [37] .....	19
Obrázek 4.2 Korelační matice mezi kanály EEG.....	21
Obrázek 5.1 Blokové schéma předzpracování dat .....	27
Obrázek 5.2 Grafické znázornění elektrod DBS s kontakty a ukázkou přepočtu monopolárních kontaktů na bipolární kontakty .....	28
Obrázek 5.3 3D vizualizace (LeadDBS software) umístění DBS elektrody v ANT.....	29
Obrázek 5.4 Amplitudová (modrá) a fázová (červená) frekvenční charakteristika Buterworthova IIR filtru 2. řádu v realizaci PP 0,1–200 Hz .....	30
Obrázek 6.1 Schéma principu výpočtu PAC metriky MI [52].....	31
Obrázek 6.2 Závislost proměnlivosti průměrné amplitudy na velikosti MI (částečně převzato z [53]).....	32
Obrázek 7.1 Rozdělení bipolárních kontaktů v závislosti na umístění DBS elektrody v ANT.....	35
Obrázek 7.2 PAC skupin s rozdílným umístěním kontaktů vůči ANT. A – průměrný komodulogram pacientů s kontakty v pozici IN nebo OUT elektrod DBS, B – průměrný komodulogram pacientů s kontakty v pozici BRIDGE elektrod DBS. ....	37
Obrázek 7.3 PAC skupin s rozdílnou odpovědí na terapii DBS. A – průměrný komodulogram nerespondérů, B – průměrný komodulogram respondérů. ....	38
Obrázek 7.4 PAC skupin s rozdílnou odpovědí na terapii DBS a rozdílným stavem bdělosti při měření dat. A – průměrný komodulogram nerespondentních pacientů v bdělosti, B – průměrný komodulogram respondentních pacientů v bdělosti, C – průměrný komodulogram nerespondentních pacientů ve spánku, D – průměrný komodulogram respondentních pacientů ve spánku. ....	39
Obrázek 7.5 PAC bipolárních kontaktů jednoho pacienta. A1 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu BTh01, A2 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu BTh12, A3 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu BTh23, B1 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu JTh89, B2 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu JTh910, B3 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu JTh1011.....	40
Obrázek 7.6 Průměrné komodulogramy kortiko-subkortikálních vazeb mezi frekvencemi fáze a amplitudy .....	42
Obrázek 7.7 PAC pacientů s rozdílnou odpovědí na terapii DBS. A – průměrný komodulogram mezi skalpem a ANT pro nerespondéry, B – průměrný komodulogram mezi skalpem a ANT pro respondéry. ....	43

# ÚVOD

Epilepsie je jedna z nejrozšířenějších neurologických poruch, která postihuje všechny věkové kategorie. Až třetinu nemocných i během léčby nadále doprovází nekontrolované záchvaty. Epilepsie může zhoršit kvalitu života, a to kvůli častým záchvatům, komorbidním náladám, psychickým poruchám a nepříznivým účinkům léků. Epileptické záchvaty mohou mít v důsledku přímých a nepřímých účinků na autonomní funkce i smrtelné účinky. Mezi nepřímé účinky patří např. utonutí. [1]

Léčba epilepsie je založena především na medikaci farmaky nazývanými antiepileptika. Léčba není bohužel vždy úspěšná, a to především z důvodu farmakorezistence na více druhů antiepileptik. Pacienti, kterým nezabírají antiepileptika, jsou odkázáni na invazivní léčbu. Buď jde o resekci, nebo o mozkovou stimulaci (stimulace nervus vagus (VNS) či hlubokou stimulaci anteriorního thalamu (ANT)).

Mechanismus účinku stimulace není příliš zdokumentovaný a známý, proto se tato práce zabývá exploratorní analýzou kortiko-subkortikálních interakcí. Cílem práce je zjistit, zda se mezi subkortikálními a kortikálními strukturami, kde se snímá mozková aktivita, nachází nějaké funkční souvislosti v čase. Přesněji, jak subkortikální struktury moduluji kortikální elektrickou aktivitu a případné nalezení markeru, který by mohl sloužit jako ukazatel míry odpovědi na DBS terapii.

Bakalářská práce se skládá z části, která popisuje teoretický rozbor epilepsie, EEG signálu a jeho snímání, předzpracování dat pro další analýzu, popisem funkčních souvislostí mezi mozkovými strukturami a analýzou vysokofrekvenčních oscilací v EEG datech.

Druhou částí práce je část praktická, která se zabývá konkrétním aplikovaným předzpracováním EEG dat, samotnou analýzou a výsledky práce. Závěrem práce je diskuse a shrnutí výsledků.

# 1. EPILEPSIE

## 1.1 Popis a rozdělení epilepsie

Epilepsie je neurologické onemocnění mozku, pro které jsou typickými projevy epileptické záchvaty. Přestože velké množství epileptiků dostane svůj první záchvat již v dětství, vyskytuje se určitá pravděpodobnost rozvoje onemocnění až v dospělosti. Epileptický záchvat může být buď jednorázový (nastane tedy jednou za život, a to u 5–10 % celkové populace) anebo záchvaty provází nemocného celoživotně (0,5–1 % celkové populace je postiženo na celý život). [2]

Epilepsie je definovaná jako opakované záchvaty mozkové dysfunkce zapříčiněné současnou depolarizací více neuronů zároveň z jedné funkční struktury mozku. Epilepsie může být vyvolána náhodně, maligním nádorem v mozku anebo vyprovokovaná světlem např. stroboskopem. Nejčastějšími příznaky záchvatu jsou ztráta vědomí, křeče, cukání ve tváři a ztráta koordinace a orientace. [3]

Podle druhů záchvatů můžeme epilepsii rozdělit do dvou kategorií, a to na záchvaty parciální (fokální) a záchvaty generalizované. Existuje i třetí skupina neklasifikovatelných záchvatů. Jde o speciální případ záchvatů epilepsie, které se nedají zařadit do předchozích dvou skupin. U parciální epilepsie je zdrojem záchvatu neuronální výboj v konkrétní lokální části mozku, přičemž je toto centrum ohraničené. Poté se depolarizace AP šíří do celého struktury mozku. Parciální záchvaty můžeme ještě rozdělit na simplexní a komplexní. Vědomí u záchvatů simplexních bývá v průběhu neporušené a postižený komunikuje, na rozdíl od záchvatů komplexních, kdy je schopnost reagovat a odpovídat na vnější podněty zcela ochromena a člověk se nachází ve stavu bezvědomí. Generalizované záchvaty se dále dělí na absence, záchvaty myoklonické, tonické, klonické, tonicko-klonické a atonické. Z jedné dostupné metody diagnostiky, např. EEG, nelze jednoznačně určit, zda se jedná o záchvaty parciální či generalizované. [4] [5]

Známé je i dělení, které se vyhýbá termínům parciální a generalizovaný. Toto dělení se provádí na základě iktálních projevů, které mohou postihnout oblast senzorickou, motorickou, vědomí a autonomní.

## 1.2 Diagnóza a léčba epilepsie

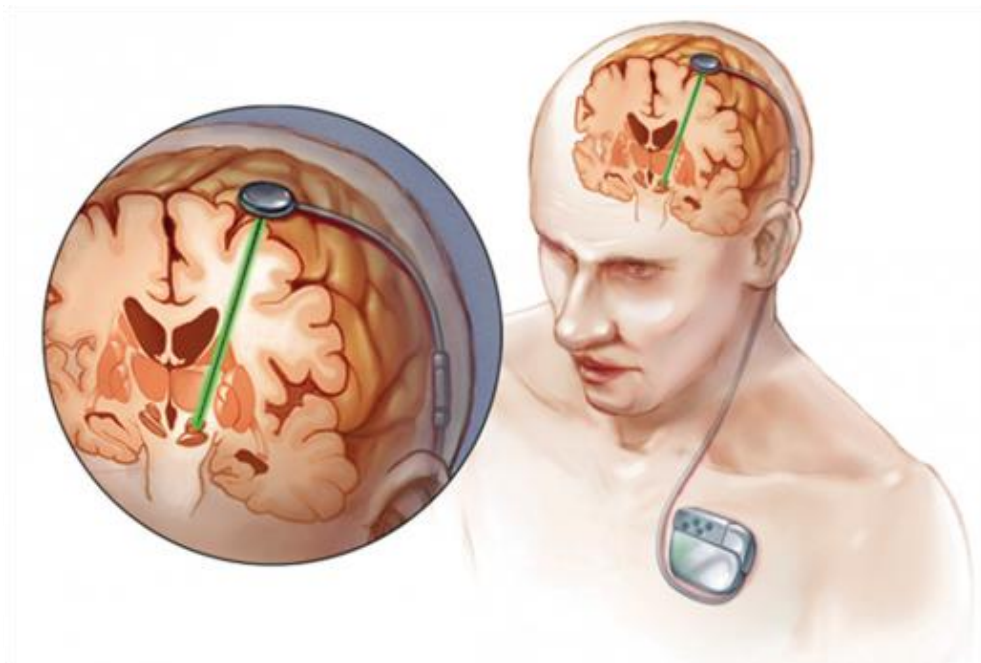
Pro diagnostiku epilepsie má největší význam anamnéza a zhodnocení EEG záznamů nemocného. Lékař se při vyšetření většinou ptá na záchvaty, a to na jejich počet a průběh. EEG pacienta může pomoci např. při hledání rozdílu mezi fokálními a generalizovanými záchvaty a identifikaci epileptogenní oblasti. Diagnóza z elektroencefalografického vyšetření nemusí vždy prokazatelně ukázat epileptické patologie v signálu (více v kapitole 5.1). Větší pravděpodobnost nálezu v EEG záznamu predikující epilepsii je dlouhodobé či stimulační snímání. Jedním z problémů analýzy EEG záznamů je velikost a umístění elektrod na povrchu hlavy, kdy je signál snímán plošně. Mezera mezi elektrodami může být až v jednotkách centimetrů a záleží pouze na dané snímací čepici a technice. z tohoto důvodu dochází mezi elektrodami k sumaci excitačních a inhibičních potenciálů i z docela vzdálených míst od elektrody. Tím pádem mohou být patologické děje v signálu EEG potlačeny a pro lékaře jsou neidentifikovatelné. [6]

Metod a přístupů je v diagnostice epilepsie velké množství a každý z nich hraje nezastupitelnou roli. Jednou částí je neurozobrazování, ať už nukleární pozitronová emisní tomografie (PET), nebo magnetická rezonance (MRI) a funkční magnetická rezonance (fMRI), elektrofyziologie atd.

Léčebných postupů je celá řada. Vždy se konkretizuje podle typu epilepsie, ale může být specifická i podle věku, pohlaví, zdravotního stavu atd. Léčba spočívá primárně v předepsání specifické medikace tzv. antiepileptik. Pokud však z jakéhokoliv důvodu pacientovi více druhů předepsaných léků nevyhovuje či nemá žádné účinky, jsou nutné další diagnostické procesy. Na základě těchto diagnostik se provádí chirurgické odstranění části mozkové tkáně, která je zodpovědná za záchvaty. Průměrná světová úspěšnost chirurgické metody je udávána kolem 60–68 %, komplikace nastanou u 11 % pacientů a úmrtnost spadá pod 0,5 %. Jedním z nově rozvíjejících se směrů terapie, který se z výzkumné sféry začal přesouvat do klinické praxe, je hluboká mozková stimulace (DBS – deep brain stimulation). [7]

### 1.3 Hluboká mozková stimulace

DBS je stimulační terapeutické metoda, která i přesto, že je invazivní, nevede k chirurgickému odstranění epileptického ložiska, ale pouze k zavedení stimulačních elektrod do subkortikálních struktur a stimulaci mozkové oblasti jako např. vagový nerv nebo ANT. Tato varianta léčby se využívá i pro jiná neurologická onemocnění jako je například Parkinsonova choroba. [8] Dlouhou dobu byla využívána jako terapeutický prostředek ve výzkumné fázi, ale v posledních letech se čím dál víc uplatňuje v praxi medicíny. Jedná se o zavedení stimulačních elektrod do konkrétních částí mozkových struktur. Neurostimulátor se ukládá do podklíčkové jamky a kabely jsou vedeny přes krk až do hlavy pacienta (viz Obrázek 1.1). Pacient s implantovaným DBS dostane k dispozici programovací ovladač, na kterém pacient může počítat záchvaty stisknutím tlačítka, které často spustí i stimulaci. Pro rozhodnutí lékaře o tomto invazivním chirurgickém zákroku je nutné, aby měl pacient diagnostikované parciální záchvaty se sekundární generalizací, která je spojena i s častými pády a zraněními v důsledku epileptických záchvatů. Dalším kritériem pro léčbu epilepsie pomocí DBS je farmakorezistence na antiepileptika. [9] [10] [11]



Obrázek 1.1 Zobrazení zavedené elektrody pro stimulaci [12]

Stimulace mozkových struktur moduluje funkce neurálních sítí. Jednotlivé mozkové oblasti mají mezi sebou funkční spojení. V klinické terapii jsou přesně definované oblasti pro léčbu epilepsie. Anatomickými cíli pro zavádění elektrod jsou především struktury ANT a nervus vagus. ANT je propojen s oblastmi řídicími limbický systém a má intertalamické spoje do cingulárního kortexu, kde ovlivňuje oblasti neokortexu. [10]

Jako nežádoucí účinky se projevují nezvyklé paranoidní myšlenky, deprese, nystagmus a sluchové halucinace. Celkově ale převládají pozitivní výsledky. Po zavedení elektrod a stimulaci dochází až k 50% snížení počtu záchvatů. [13]

Stejně jako u VNS nebyly zatím při DBS zjištěny žádné prediktory úspěšnosti, a z tohoto důvodu nelze přesně definovat pacienta, pro kterého je léčba touto metodou vhodná. Metody stimulace VNS a ANT-DBS se úspěšností stimulačních technik nijak významně neliší. Přínosem ANT-DBS je nepochybně možnost další terapie v případě, že ostatní dostupné metody nebyly u pacienta účinné. [10]

## 2. ELEKTROENCEFALOGRAFIE

### 2.1 Charakter signálu

EEG neboli elektroencefalografie je metoda měření elektrické aktivity mozku, resp. postsynaptických potenciálů. Tyto potenciály se propagují na povrch hlavy, kde je lze měřit. Jde o závislost elektrického napětí na čase, po který se EEG signál snímá. Elektroencefalografie je tedy neinvazivní diagnostickou metodou pro standardní vyšetření mozku. [14]

V mozku můžeme pozorovat elektrický potenciál ve třech stupních. Prvním stupněm jsou jednotkové potenciály, které jsou na axonu či na těle neuronu. Jejich průběh je velmi krátký. Další potenciály jsou synaptické, které trvají zhruba 15–40 ms. Posledním typem potenciálu pozorovaného v šedé kůře mozkové je dendritický potenciál, který trvá až 100 ms a je výrazně amplitudově i frekvenčně složitější. Na vznik EEG signálu mají nejmenší vliv jednotkové potenciály, naopak největší váhu nesou dendritické potenciály. [4]

Normální elektrická aktivita mozku měřená na povrchu hlavy dosahuje amplitudově až 300  $\mu\text{V}$  a ve frekvenční oblasti se standardně prosazuje až do 80 Hz. Za určitých fyziologických podmínek lze na skalpu detekovat neurofyziologickou aktivitu, která má mnohem vyšší frekvenční složku např. vysokofrekvenční oscilace HFO. Obecně platí, že průběh elektrického napětí na mozku v bdělém stavu i spánku je ovlivněn zejména věkem, stavem vědomí a medikací před i v době vyšetření. [4] [15]

#### 2.1.1 Rozdělení rytmů

V EEG záznamech lze pozorovat několik specifických oscilací, které se od sebe liší hlavně frekvenčním pásmem a amplitudou. Jedná se o rytmy alfa, beta, gama, delta, theta, sigma a mí. Charakteristické parametry jednotlivých rytmů se v různých publikacích objevují s různými hodnotami a mohou se lišit. Tyto parametry jsou často odlišné i u jedinců, jeden pacient může mít dominantní vlny beta na 15 Hz a druhý na 21 Hz. [4] [15]

- Alfa

Alfa aktivita odpovídá klidovému stavu se zavřenými očima. Frekvenční pásmo, ve kterém se rytmus projevuje, je mezi 8 až 13 Hz a amplituda signálu dosahuje hodnoty nejvíce 50  $\mu\text{V}$ .

- Beta

Beta rytmus je stav, kdy je člověk v normálním pracovním režimu, přemýšlí a jedná přirozeně. U přemýšlení je pro beta rytmus typická nízká amplituda. Rytmus je dominantní na frekvencích 13 až 30 Hz a maximální amplituda je nižší než u rytmu alfa, a to 30  $\mu\text{V}$ .

- Gama

Gama rytmy jsou vztaženy k nervovému vědomí a je pro ně typická frekvence 30 Hz. Úroveň signálu se pohybuje mezi 3 až 5  $\mu\text{V}$ .

- Delta

Aktivita v delta pásmu je typickým projevem hlavně hlubokého spánku, tzv. REM fáze s vysokou amplitudou oproti ostatním rytmům, která zpravidla dosahuje hodnoty maximálně 200  $\mu\text{V}$ . Frekvenčně jde o pomalé vlny s frekvencí 0,5–4 Hz.

- Theta

Nejčastěji se vlny theta vyskytují ve fázi usínání. Frekvenční oblast je 4–8 Hz a amplituda maximálně 50  $\mu\text{V}$ .

- Sigma

Sigma rytmus je specifickým projevem jedné ze spánkových fází s amplitudou 40  $\mu\text{V}$ . Hodnota frekvence bývá typická 14 Hz.

- Mí

Vlny mí nejsou z EEG záznamu moc patrné, protože jsou často tlumeny při pohybu a leží ve frekvenční oblasti alfa, která je dominantnější. Amplituda je v rozsahu 20–50  $\mu\text{V}$ .

## 2.2 Snímání signálu

Elektroencefalogram nebo také záznam EEG signálu je sumace všech elektrických postsynaptických potenciálů, které dokáže elektroda zachytit. Signál nabývá nejčastěji desítky  $\mu\text{V}$ , tudíž je kladen důraz na velké zesílení bez ztrát užitečné složky. Elektrody se vyrábějí ze vzácných kovů nebo ze stříbra s vrstvou AgCl, která snižuje přechodový odpor. [16]

### 2.2.1 Rozdělení elektrod dle místa snímání

V základu jsou rozděleny elektrody podle umístění na skalpové a hloubkové. Elektrody skalpové měří elektrické napětí na povrchu hlavy. Zpravidla se používá 20 až 256 kontaktů k měření EEG signálu. Jejich průměr je zhruba 4 až 10 mm a jsou nejčastěji stříbrné s povrchem AgCl. Elektrody bývají standartně zafixované v tzv. čepici, ale mohou se i samostatně lepit na povrch hlavy. Před nasazením čepice se musí aplikovat mezi elektrody a pokožku gel či vodivá pasta, abychom docílili lepšího kontaktu mezi elektrodou a kůží. Existuje i varianta, kdy se jako vodivé médium používá solný roztok a elektroda je v kontaktu s malou houbičkou napuštěnou roztokem, která se dotýká povrchu hlavy. Při dlouhodobém monitorování se většinou elektrody lepí koloidem k pokožce, čímž se docílí minimálního rušení signálu během měření. [4]

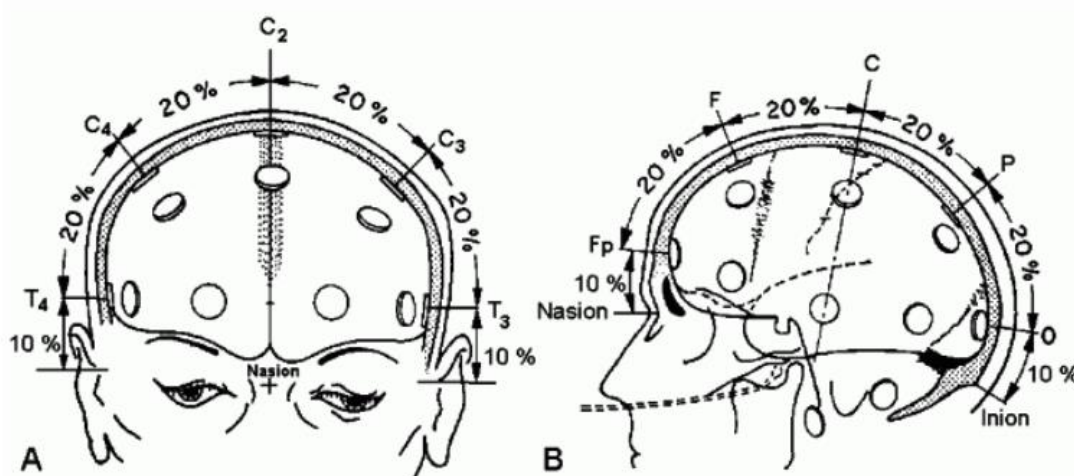
Druhým základním typem elektrod jsou hloubkové elektrody. Tyto elektrody jsou zaváděny hluboko do určitých mozkových struktur. Elektrody snímají signál z mnohem menších oblastí, než snímají skalpové elektrody. Tento signál se nazývá lokální potenciálové pole LFP. Efektivní vzdálenost snímání od elektrody, kdy signál má ještě vysoké prostorové rozlišení je 1 cm. Zavedení intracerebrálních elektrod je invazivní a při operaci je kontrola orientace elektrod a mozku pacienta zajištěna pomocí počítačové tomografie CT. Každá hloubková elektroda má na sobě více menších kontaktů jak ve formě bodů, tak pásků. Typy měřících elektrod se liší zejména podle použití. Z toho důvodu jsou požadavky na klasické intracerebrální elektrody a elektrody používané pro stimulaci DBS jiné, a to jak z konstrukčního, tak z biologického hlediska. Klasické hloubkové elektrody mají na svém povrchu až 10 kontaktů, zatímco stimulační obsahují maximálně 4 kontakty. [4] [17]

Elektrody DBS jsou zaváděny u pacientů s farmakorezistentní epilepsií primárně ke stimulaci ANT. Každý kontakt na elektrodě snímá lokální aktivitu mozkové tkáně vůči referenci (LFP).

U intrakraniálních elektrod není možné snímat vždy na stejném místě mozku, čemuž je nutné přizpůsobit skupinovou analýzu. [13]

Dalšími typy méně používaných elektrod jsou subtemporální elektrody, foramen ovale, kortikografické elektrody atd. [4]

Obrázek 2.1 znázorňuje klasické rozmístění elektrod v tzv. systému „10–20“.



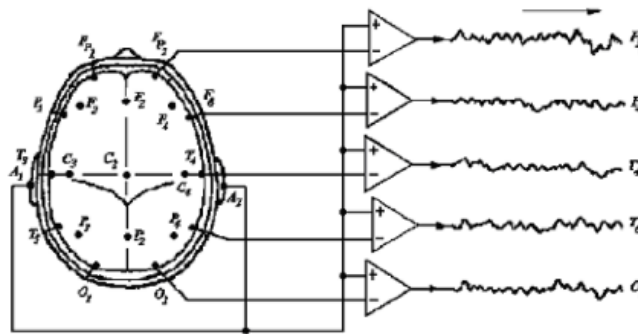
Obrázek 2.1 Umístění elektrod v systému „10–20“, a to 10 % či 20 % délky povrchu hlavy mezi elektrodami. A – náhled zepředu, B – náhled z boku. [18]

### 2.2.2 Rozdělení zapojení elektrod

Z důvodu nutnosti velkého vstupního odporu a velkého zesílení jsou EEG zesilovače stavěny jako rozdílové zesilovače, a proto je nutné uvažovat několik režimů zapojení. Jde o rozdělení na základě vstupních signálů zesilovačů. Záleží tedy na tom, jaký signál přivedeme na invertující a neinvertující vstup rozdílového zesilovače. [19]

#### a) Unipolární zapojení

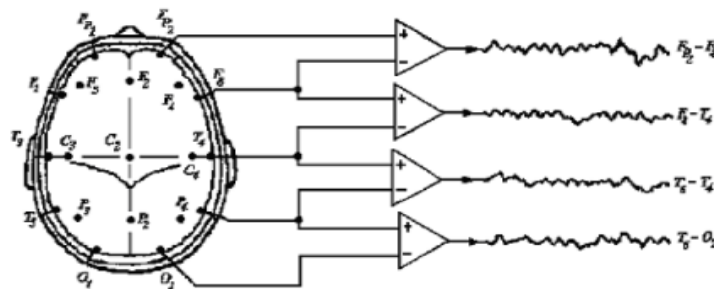
Signál ze všech elektrod je měřen vůči jedné referenční elektrodě. Tou může být např. elektroda centrální Cz nebo frontální Fz. Toto zapojení (viz Obrázek 2.2) bývá nejpoužívanější pro měření EEG signálů. [19]



Obrázek 2.2 Režim unipolárního zapojení [19]

#### b) Bipolární zapojení

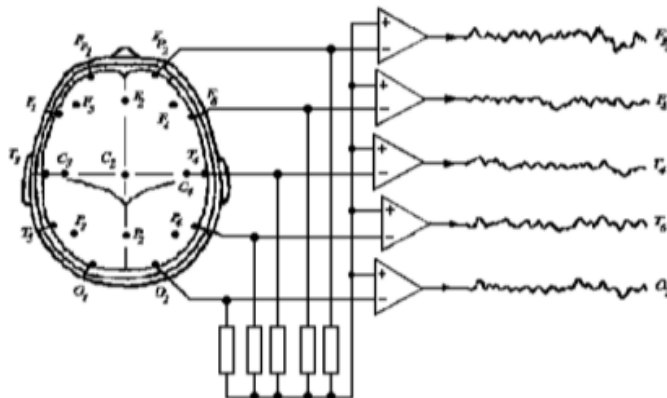
Jde o zapojení, kdy je na neinvertující vstup zesilovače připojen signál ze sousední elektrody. Dochází tak k odečtu nejvýraznějších šumů a zesílení užitečné nízkonapěťové složky. [19]



Obrázek 2.3 Režim bipolárního zapojení [19]

### c) Zprůměrněné zapojení

Zde lze hovořit o podobném zapojení jako u unipolárního režimu. Rozdíl je v tom, že referenční elektroda je vytvořena průměrem ze všech svodů přes stejné rezistory. Tento typ zapojení je zakreslen níže (viz Obrázek 2.4). [19]



Obrázek 2.4 Režim průměrujícího zapojení [19]

## 2.3 Artefakty v signálu

Termínem artefakt je označována nežádoucí šumová složka signálu. Tento šum může být aditivní nebo multiplikativní a je včetně užitečné složky součástí měřeného signálu. Artefakty tedy ovlivňují výsledný signál a je nutné je pro další zpracování potlačit či úplně odstranit.

První skupinou jsou fyziologické artefakty. [20] [21]

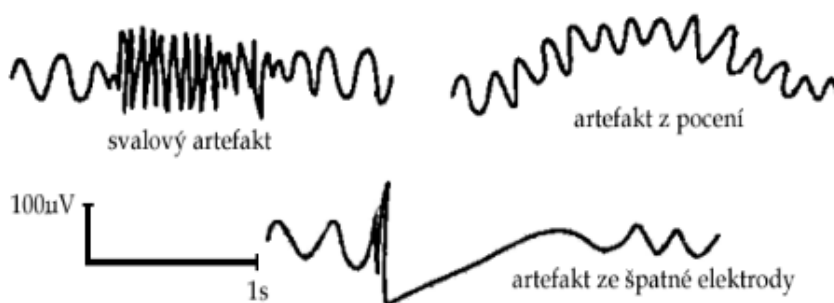
- Artefakty spojené s pohybem očí a mrkáním jsou signálovým rušením, které vzniká rozdílem mezi potenciály rohovky a sítnice. V nemalé míře jde také o myopotenciály z okohybných svalů. Tyto potenciály mohou docela výrazně ovlivnit měřený signál. Nejčastěji se potlačují adaptivními filtry, případně lze použít metodu ICA. [22]
- Špatně potlačitelným artefaktem je EMG stahujících se svalů. Svalová aktivita se na měřeném signálu nejčastěji projevuje jako amplitudové hroty, které jsou časově velmi krátké. Potlačit tyto artefakty je často dost těžké, protože se

myopotenciály frekvenčně překrývají s užitečnou složkou EEG signálu (např. v gama pásmu). Artefakty svalové aktivity ruší skalpové snímání spíše než intrakraniální, protože je signál snímán v unipolárním režimu a referenční elektroda se umisťuje do oblastí ucha nebo brady. [4]

- Svalová aktivita srdce je kvaziperiodická, protože srdeční tep se mění podle zátěže, ale je rozpoznatelná i jako artefakt v EEG záznamech. Většinou se snímá zároveň EKG s EEG a na základě toho se dá rušení potlačit. Tento artefakt znázorňuje Obrázek 2.5.
- Každý člověk se potí, a i malé množství potu dokáže do signálu zavést zkreslení. Díky obsaženým iontům je pot velmi vodivý. Dokáže tak ovlivnit signál z mozku, a to v podobě signálu s nízkou frekvencí. [4]

Druhou skupinu tvoří artefakty, které jsou vyvolány buď přístroji nebo elektrickou sítí. Jsou označeny jako technické artefakty. [4]

- Kolísání izolace vzniká vlivem potu či pohybu, kdy se během měření mohou některé elektrody uvolnit a jejich kontakt s kůží není dostatečný k přenosu užitečného signálu. Příčinou může být také polarizace elektrod.
- Vysokofrekvenční rušení pochází ze zdrojů různých mobilních zařízení jako např. mobilů, notebooků atd.
- Posledním zmíněným rušením je tzv. síťový brum. Jde o rušení elektrickou sítí s kmitočtem 50 Hz (v USA 60 Hz) a jeho harmonické složky. Míra zastoupení tohoto artefaktu je závislá na způsobu měření, místě měření a dalších okolnostech.



Obrázek 2.5 Příklad svalového artefaktu, artefaktu z pocení a artefaktu z nedokonale vodivého kontaktu elektrody s kůží [23]

## **3. PŘEDZPRACOVÁNÍ**

### **ELEKTROENCEFALOGRAFICKÉHO SIGNÁLU**

V této kapitole je rozebráno téma zpracování surových dat EEG před další analýzou. Řetězec jednotlivých kroků předzpracování dat se může lišit podle následně použité metody analýzy a také zkoumané hypotézy. V případě, že by úpravy nebyly provedeny, nemusí vyjít z použitých analýz smysluplné výstupy. Obecným kritériem je však co největší potlačení šumové složky při současném zachování užitečné složky signálu.

#### **3.1 Explorace a popis dat**

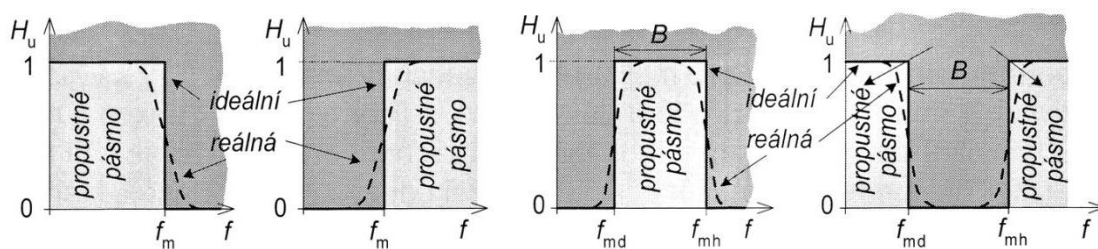
Naměřená data je vždy nutné nejprve prohlédnout. Ideálně by tuto práci měl dělat elektroencefalografista, který označí artefakty v signálu. Existují metody pro klasifikaci artefaktů v signálových záznamech, ale jejich senzitivita a specificita není dostatečná.

Artefakty v intrakraniálním EEG mohou výrazně znehodnotit signál, kvůli nízké úrovni napětí užitečného signálu. Pokud se na naměřených datech nedá potlačit či odstranit nežádoucí rušení, není vhodné na surových datech provádět další analýzy. Většinou se tyto úseky signálu v procesu předzpracování pouze označí jako nepotlačitelný artefakt nebo se tento úsek vůbec nehodnotí.

#### **3.2 Filtrace**

Filtrace obecně slouží k potlačení nežádoucích artefaktů, někdy až k úplnému odstranění rušení v EEG signálech. [21]

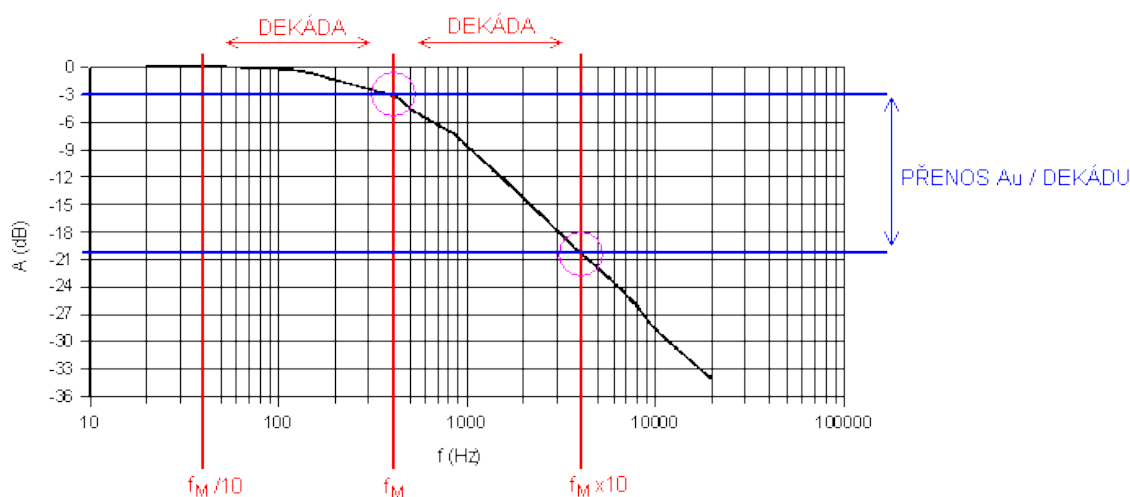
Signál můžeme chápat jako sumu dvou složek, a to užitečného signálu a šumového signálu. Nejčastěji se filtrace provádí ve frekvenční oblasti, kdy jsou na signál aplikovány filtry typu horní propust (HP), dolní propust (DP), pásmová propust (PP) a pásmová zádrž (PZ). Tyto filtry jsou vždy parametrizované mezní frekvencí. [24] Obrázek 3.1 ukazuje přehled uvedených typů filtrů.



Obrázek 3.1 Kmitočtové charakteristiky filtrů z leva DP, HP, PP a PZ;

$H_u$  - přenosová funkce,  $f$  - frekvence,  $f_m$  - mezní frekvence,  $f_{md}$  - dolní mezní frekvence,  $f_{mh}$  - horní mezní frekvence [25]

Dalším základním parametrem filtru je jeho strmost přechodu mezi propustným a nepropustným pásmem (viz Obrázek 3.2). Ta se uvádí v poklesu zesílení a [dB] na dekádu [dB/dekáda]. Ideální filtr má nekonečný pokles zesílení na 1 dekádu. Jako parametr se také uvádí zvlnění v propustném frekvenčním pásmu. [26]



Obrázek 3.2 Vyznačení strmosti filtru typu DP [26]

Lineární filtry lze rozdělit dle délky impulsní charakteristiky na FIR a IIR. [24]

#### a) FIR filtry

Filtry s konečnou impulsní charakteristikou mají obecný zápis pomocí diferenční rovnice 3.1.

$$y_n = \sum_{k=0}^{N-1} x_{n-k} h_k, \quad (3.1)$$

kde  $x$  jsou vstupní vzorky,  $h$  je impulzní charakteristika délky  $N$  a koeficient  $n$  nabývá hodnot od 0 do  $N-1$ . Můžeme ji označit za konečnou diskretní konvoluci. [24]

FIR filtry jsou vždy stabilní a mohou mít lineární fázovou charakteristiku. Návrhy jsou jednoduché a jsou nerekurzivní tzn. nevyžadují zpětnovazební smyčku. Existuje spousta metod návrhu FIR filtrů např. metoda vzorkování frekvenční charakteristiky nebo metoda váhování impulzní charakteristiky. Hlavní nevýhoda filtrů s konečnou impulsní odezvou je, že pro splnění požadavků na daný filtr potřebují daleko vyšší řád filtru než filtry IIR, a proto není snadné dosáhnout vysoké strmosti přechodu mezi propustným a nepropustným pásmem. [24]

#### b) IIR filtry

Jde filtry s nekonečnou impulsní charakteristikou, které jsou méně výpočetně náročné než FIR filtry. K jejich vytvoření je potřeba minimálně jedna zpětná vazba posílaná na vstup systému. Obecně je označujeme za nestabilní, kvůli nelineární fázové charakteristice. Lze je vyjádřit obecnými rekurzivními diferenčními rovnicemi, které jsou zapsány jako rovnice 3.2.

$$y_n = \sum_{i=0}^r L_i x_{n-i} - \sum_{i=0}^m K_i x_{n-i}, \quad (3.2)$$

kde  $r$  a  $m$  jsou počty zpoždění v nerekurzivní a rekurzivní systémové části,  $L_i$  a  $K_i$  značí koeficient systému. [24]

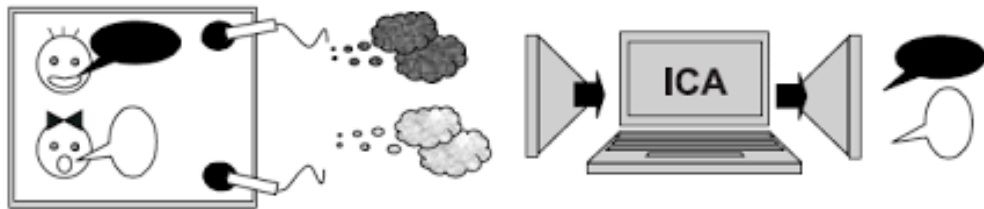
Metodami návrhu jsou nejčastěji optimalizační přístupy a přístupy založené na podobnosti s analogovým systémem. Ve srovnání s návrhy FIR filtrů jsou složitější, zato mají nižší výpočetní složitost v porovnání s filtry s konečnou impulsní charakteristikou. Nevýhodou je, že nemají nikdy lineární fázovou charakteristiku a není u nich nikdy zaručena stabilita. [24]

Existují typy filtrů jako Butterworthův, Chebyshevův, Besselův atd., které se liší především zvlněním v propustném pásmu a strmostí přechodu. [27]

### 3.3 Analýza nezávislých komponent

K dalším metodám předzpracování patří analýza nezávislých komponent ICA. Jde o metodu, která hledá v lineární směsi signálů jednotlivé komponenty. Dochází k separaci jednotlivých nezávislých složek signálu. Statistická nezávislost je vlastnost jednotlivých odhadnutých komponent. [28]

Časté využití analýzy nezávislých komponent je u rozpoznávání hlasů např. v mluvícím davu, kdy se snažíme mix hlasů a zvuků oddělit podle jejich zdroje (viz Obrázek 3.3). Využití má také ve zpracování obrazů a signálů. U EEG jsme pomocí této metody schopni oddělit užitečnou složku signálu od zdrojů artefaktů. [29]



Obrázek 3.3 Příklad analýzy nezávislých komponent [30]

Matematicky se dá ICA vyjádřit vzorcem 3.3.

$$\mathbf{X} = \mathbf{A} \cdot \mathbf{S}, \quad (3.3)$$

kde  $\mathbf{X}$  je lineární směsice signálů od zdrojů  $\mathbf{s}$  a  $\mathbf{A}$  je směšovací matice. Získáním této matice můžeme po transpozici  $\mathbf{A}^{-1}$  dojít k odhadu  $\mathbf{Y}$  původního signálu (viz rovnice 3.4).

$$\mathbf{Y} = \mathbf{W} \cdot \mathbf{X} \cong \mathbf{S}, \quad (3.4)$$

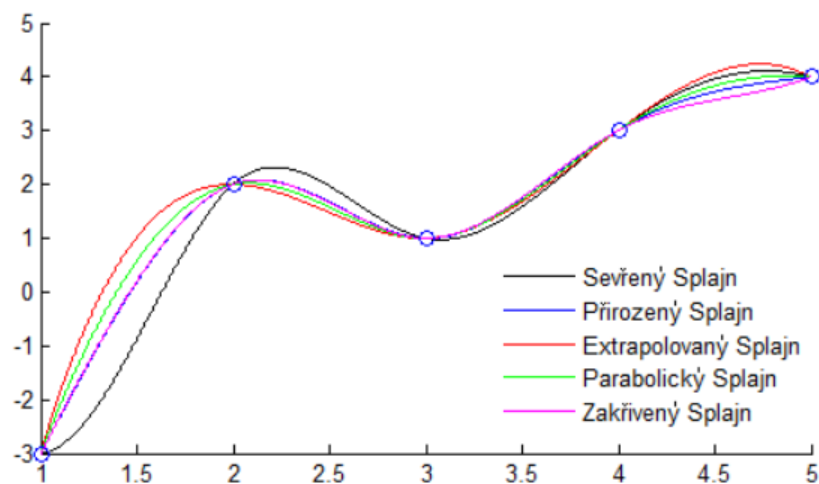
kde  $\mathbf{W}$  je odhad inverzní směšovací matice. [31]

K měření nezávislosti dat se dá dojít pomocí více algoritmů výpočtu ICA. Zde jsou uvedeny dva nejčastěji používané postupy. Metodou, která maximalizuje nenormalitu dat je např. FastICA a druhým typem je metoda, která minimalizuje vzájemnou informaci např. InfoMax. Vzhledem k iterativnímu výpočtu, nemusí být odhad matice  $\mathbf{W}$  při použití různých algoritmů shodný. [31]

### 3.4 Interpolace

Pokud je signál z vybrané elektrody nepoužitelný, je možné použít na data metodu interpolování. Jde v podstatě o určení hodnot artefaktových elektrod s využitím váhovaného průměru ze sousedních elektrod. Takto upravená data neobsahují žádnou novou informaci. Interpolace kanálů je vhodná jen pro HD skalpová data, která obsahují velké množství elektrod. Používanou metodou je metoda splajnu, kde jsou váhy dány polynomy určitého stupně. Principem je vhodné proložení hodnot. Splajnů existuje několik různých druhů, nejčastěji jsou však využívány lineární a kubické. Hlavním rozdílem mezi nimi je, že lineární neprokládá body, ale spojuje je, tudíž jeho maximum a minimum může být jen v konkrétních elektrodách. U kubického splajnu jde o hladkou funkci, která spojuje všechny body postupně a extrémy se mohou nacházet i mimo konkrétní elektrody. [32] [33]

Obrázek 3.4 zobrazuje interpolace pomocí dalších druhů splajnů jako např. přirozeným nebo parabolickým splajnem.



Obrázek 3.4 Zobrazení interpolace pomocí různých druhů splajnů [34]

## 4. KORTIKO-SUBKORTIKÁLNÍ INTERAKCE

Kortikální signály v tomto případě jsou chápány, jako signály měřené skalpovým EEG, kde převládá aktivita z povrchových (kortikálních) struktur mozku. Aktivita ze subkortikálních struktur mozku, jako jsou hipokampus, amygdala, mozeček a striatum, je ve skalpových datech těžko detekovatelná. K záznamu se tak využívají intrakraniální elektrody, kde je aktivita snímána přímo v dané oblasti mozku pomocí speciálních elektrod.

Pomocí různých analyzačních metod je zaměřováno na zjištění závislosti v signálech z kortikálních a subkortikálních struktur. Spletité neuronální obvody lze chápat jako hierarchicky uspořádané moduly se specifickými příspěvky jednotlivých komponent ke zpracování a organizaci výstupu. Může se očekávat, že poruchy na různých úrovních v kortiko-subkortikálních drahách povedou k výrazným neuropsychologickým změnám.

Interakce mezi jednotlivými strukturami lze hodnotit z hlediska frekvenčního obsahu signálu a jeho fluktuací v čase. Nedílnou součástí popisu těchto vztahů je analýza dat. Pro diagnostiku epilepsie je analýza ve frekvenční i časové oblasti jedním z možných způsobů popisu funkce záchvatů. Na mezistrukturální mozkové interakce se dá pohlížet z mnoha různých hledisek.

V poslední době se ukazuje, že zastoupení vysokých frekvencí je velmi dobrým ukazatelem pro diagnostiku epilepsie, proto se práce dále věnuje frekvenční analýze vysokých frekvencí (HFO). Epilepsie je často označována i jako nemoc mozkových sítí. Z toho důvodu je dalším rozebíraným tématem mozková konektivita, kde je cílem analýza funkcí neuronových sítí. Poslední kapitola 4.3 popisuje metodu, která využívá hodnocení vztahů mezi jednotlivými frekvenčními pásmy. Takovou metodou je cross-frequency coupling (CFC) a jeho specifická forma Phase-amplitude coupling (PAC). Analytická metoda PAC je zde použita pro hodnocení kortiko-subkortikálních interakcí a samotných subkortikálních interakcí.

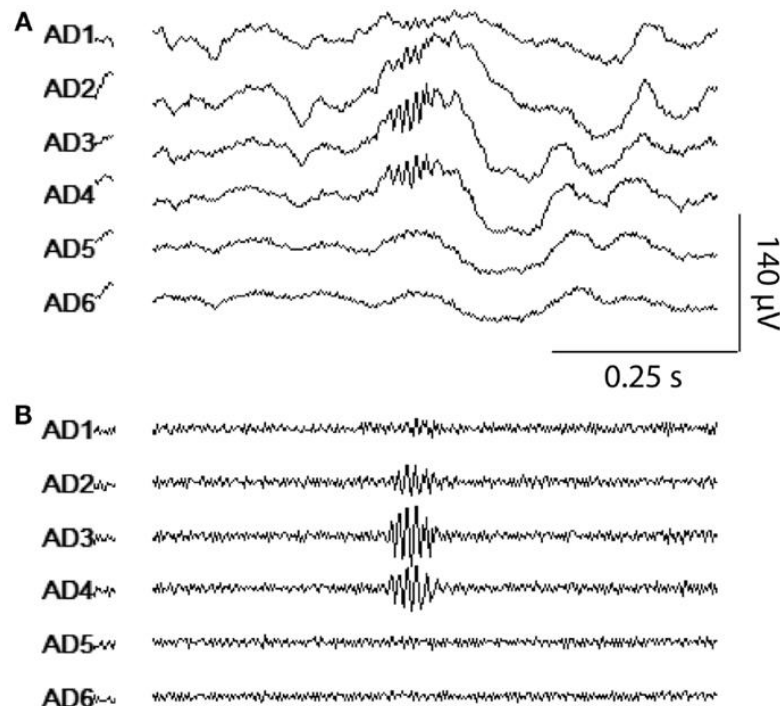
## 4.1 Vysokofrekvenční oscilace

Oscilace v signálu EEG jsou chápány, jako úsek mozkové aktivity, kde převládá jedna frekvenční složka. V intrakraniálních EEG signálech jsou pozorována synchronní krátká oscilační vlnění, které se nazývají HFO, neboli vysokofrekvenční oscilace.

Oscilace na různých frekvencích vyplývá z odlišných buněčných, synaptických a neuromodulačních procesů. HFO jsou děleny podle frekvenčního pásma, a to na vysoké gama pásmo od 65 Hz do 80 Hz, pásmo vlnění od 80 Hz do 250 Hz a rychlé vlnění od 250 Hz až do 600 Hz. [35] [36]

U normálně fungujícího mozku se vyskytují pouze fyziologické vysokofrekvenční oscilace. Ne všechna neurologická onemocnění generují patologické HFO. Při diagnóze epilepsie je ale detekce a analýza patologických HFO důležitým příznakem. Zvýšený výskyt HFO je naměřen v centru epileptických ložisek. Největším problémem při diagnostice je rozpoznání patologických HFO od fyziologických. [35] [36]

V níže uvedeném znázornění jsou viditelné HFO na signálech z kontaktů hluboké elektrody (viz Obrázek 4.1).



Obrázek 4.1 Intrakraniální EEG šesti sousedních kontaktů z jedné hlubkové elektrody s patrným HFO. A – aplikovaný filtr typu HP s mezní frekvencí 5 Hz a PZ s mezní frekvencí 60 Hz, B – aplikovaný filtr typu HP s mezní frekvencí 80 Hz a PZ s mezní frekvencí 60 Hz. [37]

## 4.2 Mozková konektivita

Mozek se skládá z mnoha navzájem propojených funkčních celků, z nichž každý má svoji hlavní funkci a další funkční spolupráci s jinými podstrukturami.

Za mozkovou konektivitu je brán proces popisu samostatně fungujících a spolupracujících anatomických struktur mozku. Pomocí stimulačního měření mozkové aktivity lze prokázat, že skupiny neuronů jsou strukturované do velkých funkčních větví. Propojení mozku je zásadní pro objasnění toho, jak neurony a neuronové sítě zpracovávají informace. [38]

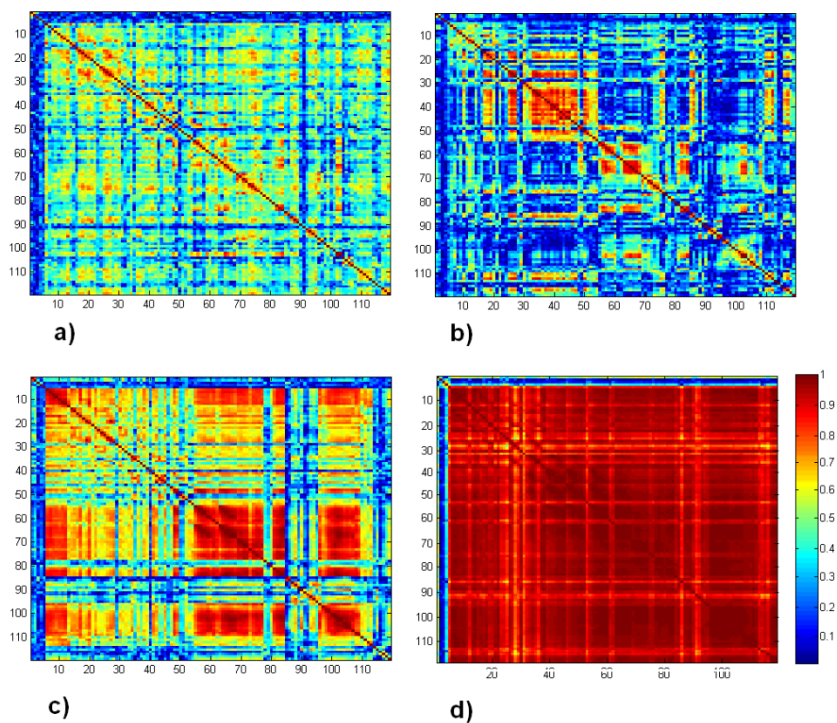
V základu je možné konektivitu rozdělit do tří oblastí, a to do anatomické, funkční a efektivní. Anatomická konektivita vyjadřuje vazbu mezi jednotlivými anatomickými celky lidského mozku. Funkční konektivita je klasifikována pomocí statistických závislostí jako jsou metody korelace, koherence atd. Vede ke srovnávání funkční závislosti dvou měřených signálů. Efektivní konektivita kromě funkční závislosti mezi oblastmi hodnotí i kauzalitu vztahů mezi nimi, jinými slovy hodnotí i směr vazby mezi oblastmi. [39] [40]

Informace o mozkové konektivitě lze získat pomocí různých modalit měření. Konkrétní metody měření se liší podle typu konektivity. Anatomickou konektivitu lze změřit jen pomocí difúzních zobrazovacích metod jako je MRI. Funkční a efektivní konektivitu lze měřit použitím fMRI, EEG a PET. Data z jednotlivých měření se však liší prostorovým i časovým rozlišením. [41] [42]

U elektrofyziologických metod snímání mozkové aktivity záleží na tom, zda jsou snímána z jednotlivých neuronů, populací neuronů nebo z celých funkčních struktur mozku. Vybraná data a zvolené metody zpracování mají vliv na hodnocení mozkové konektivity. Výsledky a hodnocení se rozdělují podle použitých algoritmů pro výpočet funkční konektivity nebo efektivní konektivity, zmíněných na začátku kapitoly 4.2.

Analytických metod mozkové konektivity existuje celá řada a jejich základní rozdělení je na metody bivariantní a multivariantní. U bivariantních metod jsou vstupem dva signály a patří sem např. korelace, bipolární výkon, koherence, entropie atd. Do multivariantních metod vstupuje model zhotovený z více signálů např. reprezentace průměrem. Mezi tyto metody patří například DTF (Directed Transfer Function) a PDC (Partial Directed Coherence). [38]

Jednou z možností, jak zobrazit výsledky konektivity, je matice. Obrázek 4.2 níže uvádí příklady korelačních matic mezi kanály signálu EEG.



Obrázek 4.2 Korelační matice mezi kanály EEG

a) korelační matice EEG záznamu v klidu, b) korelační matice těsně na začátku epileptického záchvatu, c) korelační matice během epileptického záchvatu, d) korelační matice během generalizovaného záchvatu [43]

### 4.3 Phase-amplitude coupling

PAC je metoda hodnotící vazbu mezi fází a amplitudou dvou nebo jednoho signálu. Je to analýza EEG dat, během které fáze nízkofrekvenčního rytmu moduluje amplitudu oscilace o vyšší frekvenci tzn. že vede k synchronizaci amplitudové obálky rychlejších rytmů s fází pomalejších rytmů. Ze studií vyplývá, že PAC převládá u člověka v neokortikální, alokortikální a subkortikální oblasti. Kromě sledování hipokampu byly souvislosti PAC objeveny u senzorkého, frontálního a parietálního lidského neokortexu během řady různých smyslových úkolů např. při sluchové, jazykové a pracovní paměti. Důležité je, že PAC se nevyskytuje pouze uvnitř funkčně specializované oblasti mozku, ale také napříč funkčně souvisejících mozkových oblastí. [44] [45] [46]

Vztah mezi amplitudou a fází signálu se v průběhu času mění s interními událostmi a vnějšími podněty. Vnitřní popis metody je popsán v navazujícím odstavci. [46]

PAC je počítaná v určitém frekvenčním rozsahu pro amplitudu a fázi. Signifikantní jsou jen ty vazby, kdy je frekvence fáze minimálně 2x menší než frekvence amplitudové složky. Dále je vždy frekvenční rozsah hodnocen po určitém frekvenčním kroku. Výsledek je tedy pak diskrétní matice vazeb v jednotlivých frekvenčních krocích (binech). Filtraci do těchto úzkých frekvenčních pásem zajišťuje filtrace komplexní Morletovou vlnkou, která je popsána v kapitole 4.3.1.

Pro stanovení velikosti síly vazby mezi fází a amplitudou existuje spousta různých metrik. V podkapitolách 4.3.2, 4.3.3 a 4.3.4 jsou popsány jednotlivě tři konkrétní metriky PAC. Jsou jimi korelace signálu s obálkou (ESC – The Envelope to Signal), modulační index (MI – The Modulation Index) a koherence mezi frekvenčními pásmy (CFC – Cross-Frequency Coherence).

#### 4.3.1 Filtrace Morletovou vlnkou

Signál na vstupu PAC analýzy je filtrován pomocí vlnkové transformace. Ze signálu je vždy filtrován jen daný frekvenční bin. Tato transformace dokáže získat časově-frekvenční popis signálu. U PAC se vlnková transformace uplatňuje jako filtrace pro získání úzkopásmového signálu. Typickou formou vlnkové transformace pro PAC je komplexní Morletova vlnka. Morletova vlnka se využívá k rozkladu signálu pomocí konvoluce. Výhodou je, že lépe zpracovává nepravidelné signály a signály s prudkými

změnami. Tato vlnka má tvar komplexní sinusovky, která je modulované Gaussovským oknem. Výsledkem filtrace komplexní Morletovou vlnkou je amplitudová a fázová složka pro daný frekvenční bin. [46]

### 4.3.2 Korelace signálu s obálkou

První metodou je ESC, která počítá korelaci mezi amplitudovou obálkou filtrovaného vysokofrekvenčního signálu  $A_{famp}$  a filtrovaným nízkofrekvenčním signálem  $Y_{fph}$ . Vzorec 4.1 definuje funkci korelace signálu s obálkou. [46]

$$ESC_{fph,famp} = r(A_{famp}, Y_{fph}). \quad (4.1)$$

### 4.3.3 Modulační index

Druhou metodou je MI, také známá pod názvem průměrná délka vektoru, kde je výstupem složený signál, který je tvořen amplitudovou obálkou jednoho signálu  $A_{famp}$  a okamžitou fází druhého signálu  $\theta_{fph}(t)$ . Pomocný vzorec 4.2 slouží pro stanovení kompozitního signálu. [46]

$$Z_{fph,famp}(t) = A_{famp} \cdot e^{i\theta_{fph}(t)}, \quad (4.2)$$

kdy se hodnota MI vypočítá jako absolutní hodnota průměru právě tohoto kompozitního signálu podle vzorce 4.3. [46]

$$MI_{fph,famp} = |\text{avarge}(Z_{fph,famp}(t))|. \quad (4.3)$$

Pokud je kompozitní proměnná  $Z_{fph,famp}(t)$  rovnoměrně rozmístěná v čase, tak jakýkoli odklon od symetrie naznačuje závislost amplitudy na fázi. Pokud tedy je hodnota  $MI_{fph,famp}$  větší než hodnota 0, tak se jedná o fázově-amplitudový vztah.

#### 4.3.4 Koherence mezi frekvenčními pásmy

Poslední zde uváděnou metodou je CFC. Vzorec 4.4 vyjadřuje závislost koherenci při frekvenci  $f_{ph}$  mezi dvěma signály, a to mezi časově proměnnou energií vysokofrekvenčního signálu  $A_{famp}$  a surovým signálem  $X_{ph}$ . [46]

$$CFC_{f_{ph},f_{amp}} = coherence_{f_{ph}}(X_{ph},\tilde{A}_{f_{amp}}). \quad (4.4)$$

Časově proměnná energie vysokofrekvenčního signálu  $A_{famp}$  se vypočítá podle rovnice 4.5.

$$\tilde{A}_{f_{amp}} = \left( \frac{A_{f_{amp}}}{\frac{f_s}{2}} \right)^2, \quad (4.5)$$

kde  $f_s$  je vzorkovací frekvence. [46]

#### 4.3.5 Bootstrapping

Amplitudově-fázovou vazbu je žádoucí otestovat v každém frekvenčním binu z toho důvodu, jestli to není pouze výsledek náhody nějakého náhodného procesu. Statistický test, který tuto věrohodnost ověřuje se nazývá bootstrapping. Pomocí něho se obecně odhaduje rozložení výběrové statistiky mnohonásobným opakováním výběru z původních dat. Používá se převážně jako test spolehlivosti a přesnosti. Bootstrapping v tomto konkrétním využití spočívá v tom, že se PAC spočítá mezi danou amplitudovou a fázovou složkou a následně se pak počítá i pro mnoho variant (repetic), kdy je amplitudový signál náhodně upraven. Úprava spočívá v tom, že je tento amplitudový signál rozdělen na kratší segmenty, které jsou náhodně přeházeny. Tento postup se opakuje mnohokrát a záleží na nastavené síle testu. V případě, že je pak původní PAC hodnota signifikantně odlišná od promíchaných variant, lze konstatovat, že není dílem náhodného procesu a je s velkou pravděpodobností fyziologická. [46]

# 5. ZPRACOVÁNÍ ELEKTROENCEFALOGRAFICKÝCH DAT

## 5.1 Popis zpracovávaných dat

Data, která byla pro tuto práci poskytnuta, pochází od 12 pacientů s epilepsií rezistentní na farmakoterapii. Pacientům byla simultánně nahrávána data z ANT a zároveň i data ze skalpu.

Všichni pacienti podstoupili kompletní prechirurgické vyšetření včetně video-EEG monitoringu. Komise pro epilepsii z budapešťského epileptologického centra doporučila jako možnou léčbu ANT-DBS a studie byla schválena etickou komisí. Všichni pacienti dali svůj informovaný souhlas s tím, aby jim byly experimentálně naměřena data v právě zavedených hlubokých elektrodách. Souhlas byl dán konkrétně k tomu, že nejprve budou pacientovi zavedeny hloubkové elektrody a zůstanou vyvedené ven z hlavy několik dní. Během této doby se naměří data tak, že se tyto elektrody připojí k EEG společně s několika kontakty ze skalpu. Následná operace poslouží k tomu, aby byl implantován neurostimulátor a internalizovány elektrody. Pomocí podkožně vedených kabelů se stimulátor a elektrody propojí.

Chirurgický zákrok spočívá ve vyhledání vhodné trajektorie pro elektrody, která je získávána pomocí vyšetření MRI. Poloha elektrod se ověřuje pomocí intraoperační fluoroskopie a impedanční kontrolou. Na konci operace se provádí další snímek, aby se zkontrolovala poloha intrakraniálních elektrod, kvůli jejich možnému náhodnému posunutí. Pooperační potvrzení polohování elektrody se určuje pomocí pooperačního CT a předoperační MRI. Intrakraniální elektrody 3389 mají na svém konci 4 kontakty o délce 1,5 mm s mezerami 0,5 mm. Data byla snímána 3. den od zavedení elektrod pomocí extralizovaných kabelů. Za sekundu bylo naměřeno 2000 hodnot, což odpovídá vzorkovací frekvenci 2 kHz. Nahrávání u všech 15 pacientů proběhlo jako 30minutový záznam EEG v klidovém stavu vzhůru a v době spánku. Celkem záznamy obsahují 38 kanálů, kde 8 je intrakraniálních a 30 dalších, které obsahují i skalpové kontakty. Kromě skalpových svodů jsou zde obsaženy také svody např. EKG.

Při druhé operaci byly u pacientů nastaveny parametry bilaterální stimulace na 2–5 V, 130–140 Hz, 1 min ON, 5 min OFF.

V klinické praxi se jedná o stimulaci předního jádra thalamu pomocí hluboké mozkové stimulace. Pacienti byli současně s se stimulací DBS léčeni antiepileptiky podle standardní klinické praxe.

Jako nejčastější vedlejší účinky ANT-DBS byly pozorovány úzkost, lokální bolest hlavy, přechodné závratě a nevolnost.

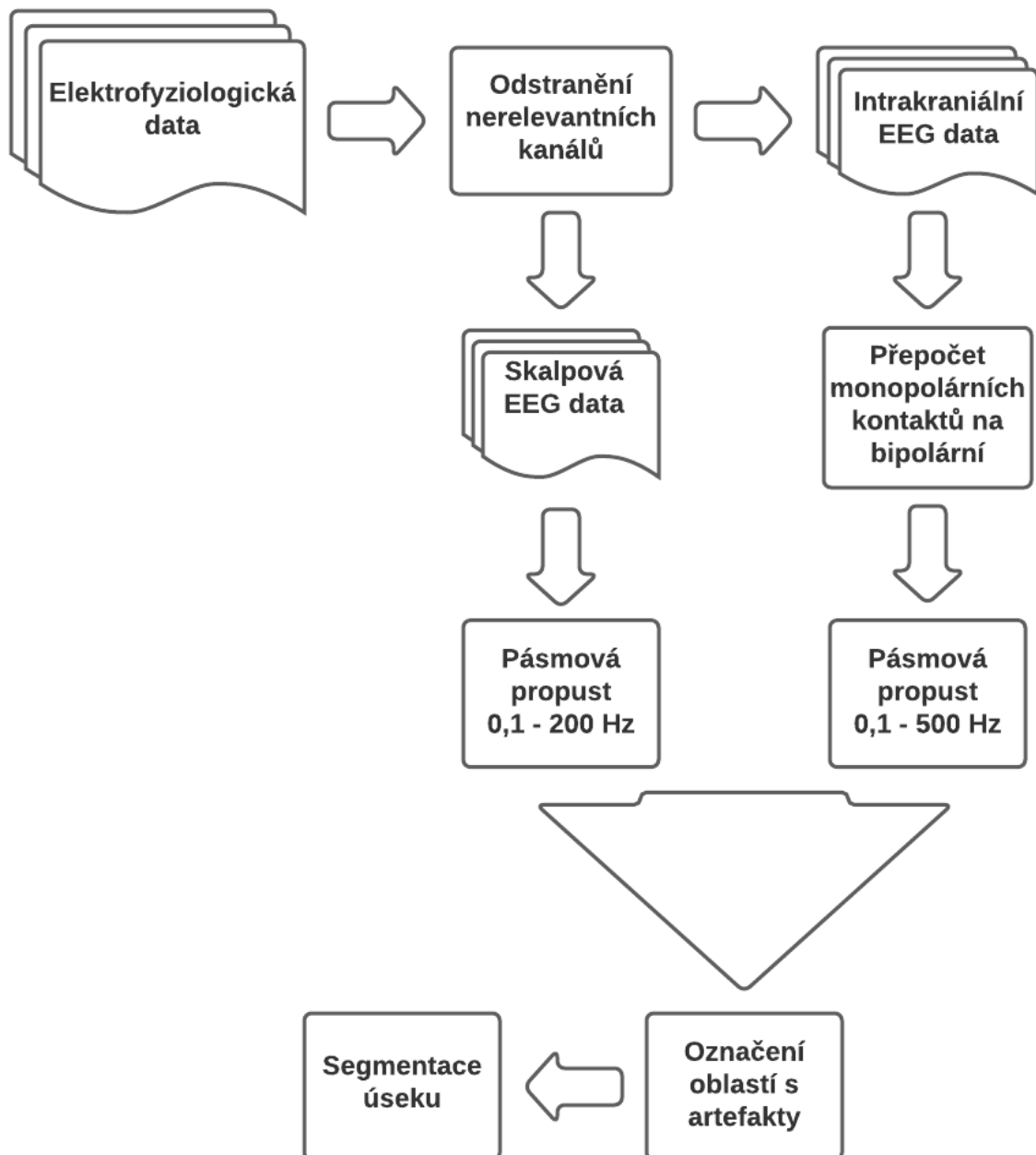
Data, která na kterých byla prováděna analýza zahrnovala 12 30minutových záznamů naměřené v bdělosti, 12 30minutových záznamů naměřených ve spánku a 22 záchvatových záznamů od 3 pacientů. Záchvatová data byla různě dlouhá a obsahovala značky počátku záchvatů. Záznamy skalpových i intrakraniálních elektrod byly zaznamenávány jedním přístrojem ve stejném časovém okamžiku, a to zaručuje, že jsou fázově slícovaná. Toto je podstatné pro spoustu analýz jako např. PAC. Jde tedy o velmi unikátní data. Klinické informace o pacientech jsou uvedeny v tabulce A.1 v příloze. Nejdůležitější informací je to, zda se pacienti po roční terapii DBS snížil počet záchvatů alespoň na polovinu. Skupina pacientů obsahuje 6 subjektů, u kterých došlo ke snížení počtu záchvatů po roční terapii DBS a 6 subjektů beze známek účinku DBS terapie.

Pro hodnocení analýzy byly stanoveny 4 hypotézy. První hypotézou bylo prokázat rozdíl ve výsledcích v rámci odpovědivosti na terapii DBS po 1 roce terapie, druhou hypotézou bylo prokázat rozdíl v rámci závislosti na umístění elektrod vůči ANT, třetí hypotézou bylo prokázat rozdíl ve srovnání výsledků PAC v závislosti na bdělosti pacienta a čtvrtá hypotéza předpokládala rozdíl na základě odhadované polohy zóny počátku záchvatu v mozku pacienta.

## 5.2 Předzpracování dat

Předzpracování dat EEG bylo provedeno v programu MATLAB R2019b [47]. Načtení signálů ve formátu Brain Vision bylo zprostředkováno pomocí funkcí toolboxu EEGLAB [48] a další úpravy signálu spočívaly ve vlastních naprogramovaných kódech. Vizualizace dat byla simulována za pomoci programů Cartool [49] a SignalPlant [50].

Celý proces předzpracování je znázorněn v blokovém schématu (viz Obrázek 5.1).

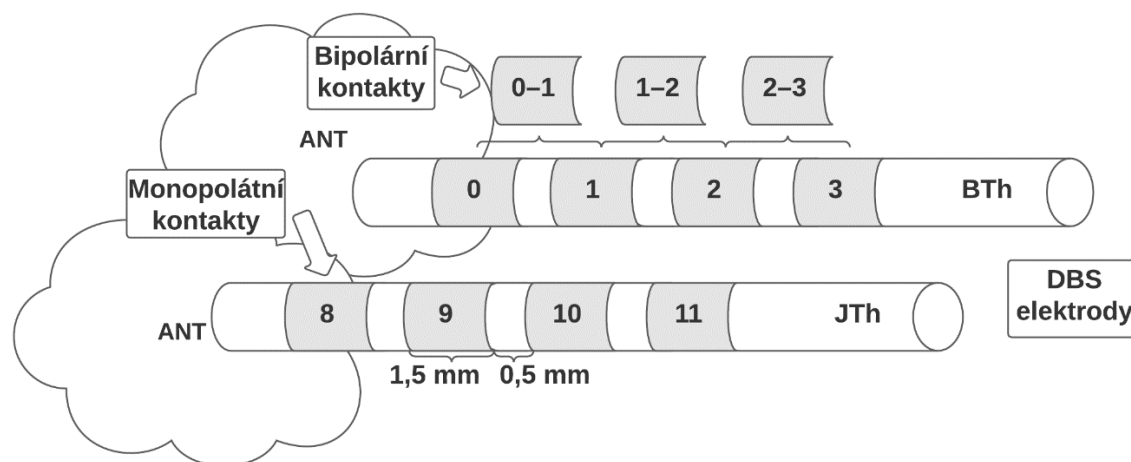


Obrázek 5.1 Blokové schéma předzpracování dat

Naměřená surová elektrofyziologická data byla tvořena 8 intrakraniálními kontakty, skupinou skalpových kontaktů, EKG kontaktem (záznam elektrické aktivity srdce), 2 EMG kontakty (záznam elektrické aktivity svalů z brady) a 2 ZYG kontakty (záznam elektrické aktivity svalu zygomaticus major). Pro každý subjekt byly vybrány pouze skalpové a intrakraniální EEG signály, které byly dále rozděleny na signály snímané z hloubky a na signály měřené na skalpu. Typy 1D signálů snímaných na jiných částech hlavy se liší zpracováním, a proto každá část byla zpracovávána zvlášť.

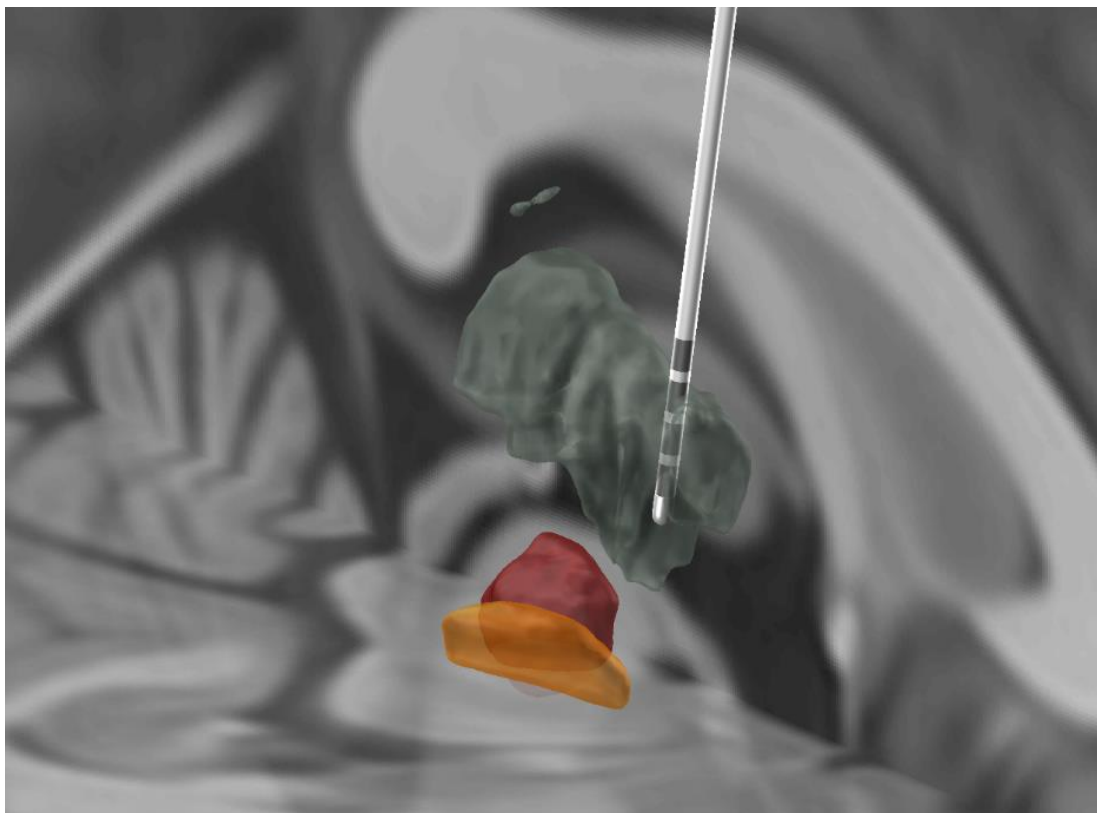
Před filtrací intrakraniálních kanálů je zapotřebí jejich úprava, která spočívala ve výpočtu bipolárních svodů jako rozdílu dvou sousedních kontaktů na intrakraniální elektrodě. Důvodem je snímání intrakraniálních elektrod v unipolárním režimu, tedy oproti referenční elektrodě, která je umístěna na skalpu. To způsobuje, že amplituda signálu z referenční elektrody (řádově až desítky  $\mu\text{V}$ ) překryje signál z intrakraniálních elektrod (řádově jednotky  $\mu\text{V}$ ). Požadovaným je tedy signál pouze ze subkortikálních struktur. Z každé intrakraniální elektrody byly k dispozici 4 naměřené signály a po výpočtu bipolárních signálů došlo ke snížení počtu kanálů na 3.

Obrázek 5.2 ilustruje elektrody DBS umístěné v ANT. Jsou zde uvedeny popisky jednotlivých elektrod JTh (pravá) a BTh (levá), jednotlivých monopolárních kontaktů (0, 1, 2, 3, 8, 9, 10, 11), bipolárních kontaktů (0–1, 1–2, 2–3) a rozměry kontaktu a mezery mezi nimi.



Obrázek 5.2 Grafické znázornění elektrod DBS s kontakty a ukázkou přepočtu monopolárních kontaktů na bipolární kontakty

Obrázek 5.3 s 3D vizualizací představuje umístění elektrody DBS v rámci mozku a konkrétně v ANT (zelenomodrá struktura). Pro orientaci je vidět i subthalamické jádro (STN, oranžová struktura) a červené jádro (red nucleus, červená struktura).



Obrázek 5.3 3D vizualizace (LeadDBS software) umístění DBS elektrody v ANT

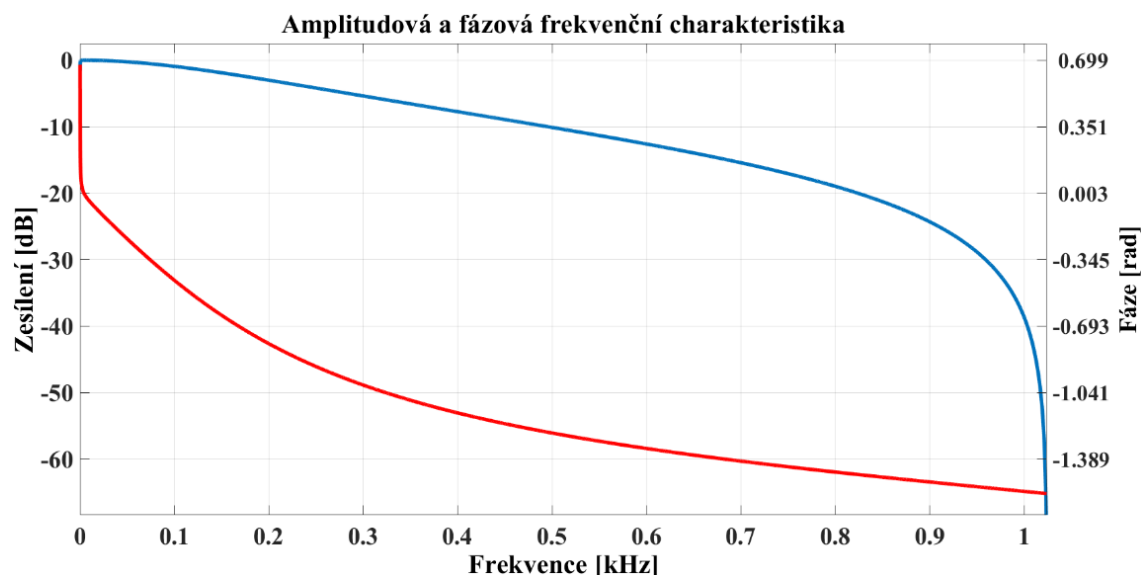
Jak již bylo zmíněno v předchozí části, dalším krokem je filtrace dat. Pro oba typy snímaných signálů se užitečné frekvenční pásmo filtrace liší. Proto byly použity 2 varianty filtrace:

- 1) filtrace pásmovou propustí s mezní frekvencí 0,1–200 Hz typu Butterworthův IIR filtr 2. řádu,
- 2) filtrace pásmovou propustí s mezní frekvencí 0,1–500 Hz typu Butterworthův IIR filtr 2. řádu.

Pro odůvodnění použité filtrace je třeba zmínit, že výkon ve spektru je dán vztahem  $1/f$ , kde  $f$  je frekvence. Vysoké frekvence mají malý výkon i z důvodu útlumu

a na skalp se téměř nepropagují. V kontinuálních datech se tak často nachází pod hranicí SNR (poměr signál šum). Proto byla pro signály ze skalpu zvolena filtrace pásmovou propustí 0,1–200 Hz. Naopak signály z intrakraniálních elektrod byly filtrovány pásmovou propustí 0,1–500 Hz, a to z důvodu, že ve spektru hrají roli i vyšší frekvenční složky než u signálů ze skalpových elektrod. Příkladem aktivity v datech ze subkortikálních oblastí jsou HFO.

Pro filtraci signálu je použit Butterworthův IIR filtr 2. řádu. Tento typ filtru má hladkou monotónní frekvenční odezvu, která je maximálně plochá v propustném pásmu. Nedokonalá strmota na přechodu mezi propustným a nepropustným pásmem je kompenzována linearitou fáze v propustném pásmu viz Obrázek 5.4. Filtr byl aplikován na data v dopředném a poté v opačném směru.



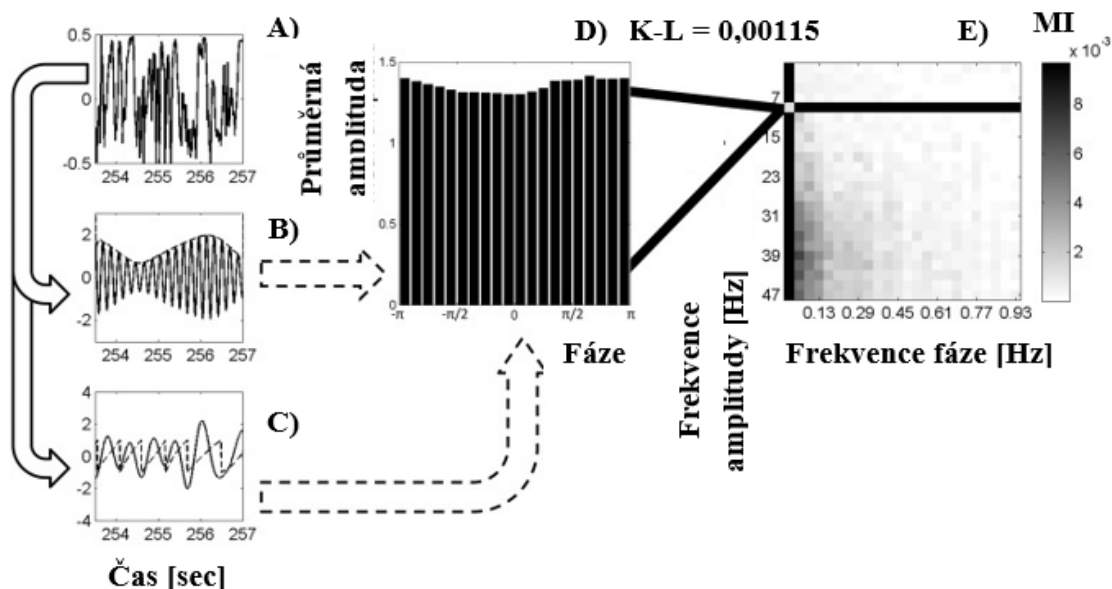
Obrázek 5.4 Amplitudová (modrá) a fázová (červená) frekvenční charakteristika Butterworthova IIR filtru 2. řádu v realizaci PP 0,1–200 Hz

Protože byly k práci dostupné relativně dlouhé záznamy (30 minut) a k analýze PAC postačily cca 2,5 minuty signálu, byl pro každý subjekt vybrán úsek dat, který dle vizuální kontroly skalpových svodů neobsahoval artefakty. Za zarušené oblasti se považují artefakty způsobené pohybem, vysokofrekvenčním zdrojem a nevhodné je také přítomnost epileptických hrotů. Výsledný segment bude sloužit k analýze kortiko-subkortikálních interakcí.

## 6. ANALÝZA PŘEDZPRACOVANÝCH DAT

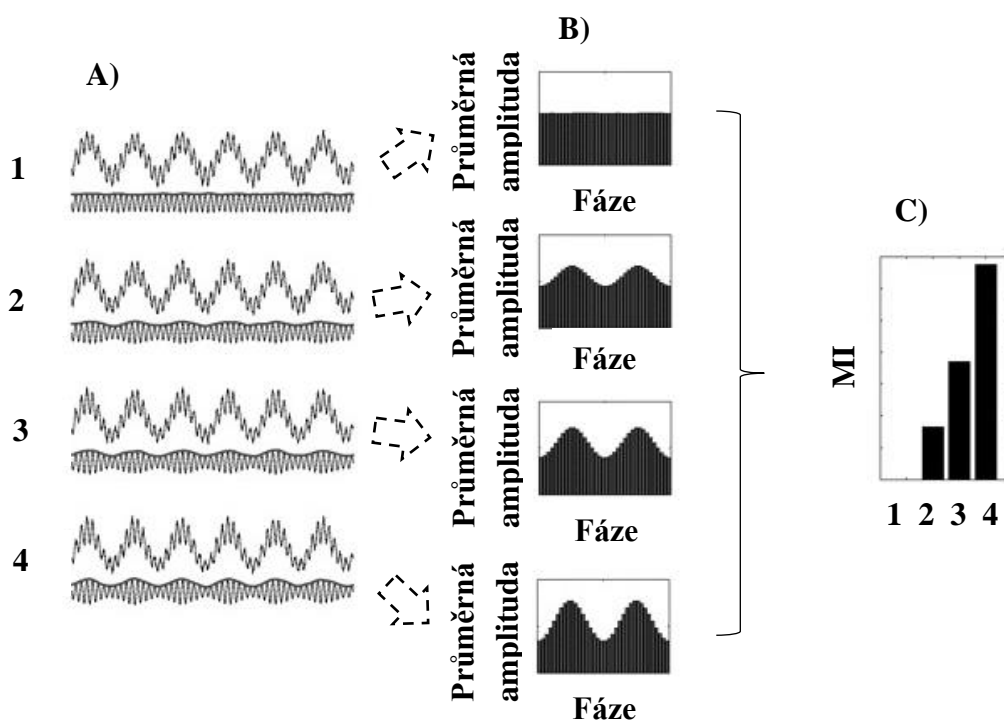
V kapitole 4 jsou rozebrány možnosti a metody, jak nahlížet na kortiko–subkortikální propojení z pohledu elektrofyziologie. Pro hodnocení těchto funkčních vztahů byla zvolena analytická metoda PAC, která je teoreticky popsána v kapitole 4.3. PAC dokáže zhodnotit nejen interakci mezi kortikálními a subkortikálními strukturami mozku, ale i funkční mozkovou konektivitu a vysokofrekvenční oscilace. Vztah funkčních propojení neuronů lze hodnotit v nejjednodušším případě jako korelaci, a ta je jedním z hodnotících metrik funkční mozkové konektivita. Pokud se bude provádět alespoň z části analýza intrakraniálních svodů, které mají vysokou energii spektra až do 500 Hz, lze PAC hodnotit i v rámci HFO.

Jako metrika pro hodnocení fázově amplitudového vztahu byl zvolen modulační index (MI). Metoda je založena na pásmovém filtrování a Hilbertově transformaci. Důvodem výběru této metriky je, že modulační index nejlépe funguje v širokém rozsahu úrovní šumu, délek segmentů a vzorkovacích frekvencí. Navíc je nejlepším měřítkem pro detekci dvoufázové vazby. Biologický význam těchto vazeb však není ještě zcela prokázán. Na rozdíl od metriky ESC, která se zjednodušeně týká součinu dvou reálných čísel, se MI zabývá i komplexní složkou. [51]



Obrázek 6.1 Schéma principu výpočtu PAC metriky MI [52]

Obrázek 6.1 zobrazuje schéma principu výpočtu MI metody analýzy PAC. Část A zobrazuje původní surový signál EEG, část B zobrazuje signál, který byl filtrován na 5–6 Hz (plná čára) a amplitudu z Hilbertovy transformace (přerušovaná čára). Část C znázorňuje signál, který byl filtrován na 1–2 Hz (plná čára) a fázi Hilbertovy transformace (přerušovaná čára). Histogram D zobrazuje průměrnou amplitudu odpovídající každé fázové hodnotě. Každý bod přerušované čáry z části B se vloží do políčka v komodulogramu E na základě ekvivalentní fáze na řádku z části C a zprůměruje se s dalšími body v tomto poli. Komodulogram E ukazuje MI v každém rozsahu fázových frekvencí a amplitudových frekvencí, tmavší barvy naznačují větší vazbu fázové amplitudy. Každý bod v komodulogramu je ve stupních šedi odlišen, to znázorňuje MI, který byl vypočítán ze vzdálenosti Kullback-Leibler (K-L) z histogramu D.



Obrázek 6.2 Závislost proměnlivosti průměrné amplitudy na velikosti MI (částečně převzato z [53])

K-L je metrika, která je často používána ve statistice a v teorii informací lze pomocí ní odvodit množství rozdílu mezi dvěma distribucemi. Existence vazby mezi fází a amplitudou se vyznačuje odchylkou distribuce amplitudy z rovnoměrného rozložení

ve fázově-amplitudovém zobrazení. Na základě této informace je zavedeno opatření, které kvantifikuje odchylku z jedné distribuce, a to adaptací vzdálenosti K-L. Hodnota MI je tedy konstantními časy vzdálenosti K-L odchylek z jednotné distribuce.

Obrázek 6.2 znázorňuje výkon modulace při posuzování vazby mezi fází a amplitudou. V části A jsou uvedeny 4 případy fázově-amplitudových vazeb, které se liší v pevnosti vazby (horní křivka). Filtrovaný signál a jeho amplitudovou obálka se nachází v dolní části. V části B jsou jejich průměrné amplitudy odpovídající každé fázové hodnotě. Část C je znázorněna velikost MI pro 4 příklady uvedené v A. Z obrázku vyplývá, že čím bude větší proměnlivost průměrné amplitudy z části B, tím bude hodnota MI větší a bude značit vyšší souvislost mezi fází a amplitudou.

Všechny komodulogramy tvořené MI hodnotami pro daný stav jsou kombinovány a testovány v každém bodě proti podobnému rozložení zamíchaných dat, aby se zjistila statistická významnost. K tomuto statistickému testování se používá Bonferroniho korekce. [53]

Analýza byla provedena za pomoci prostředí programu MATLAB R2019b [47]. Pro výpočty vztahů mezi amplitudou a fází u PAC analýzy byly převzaty funkce z toolboxu [54], které byly doplněny o proceduru, která zajišťuje optimální odhad okamžité fáze, jak popisuje práce [55].

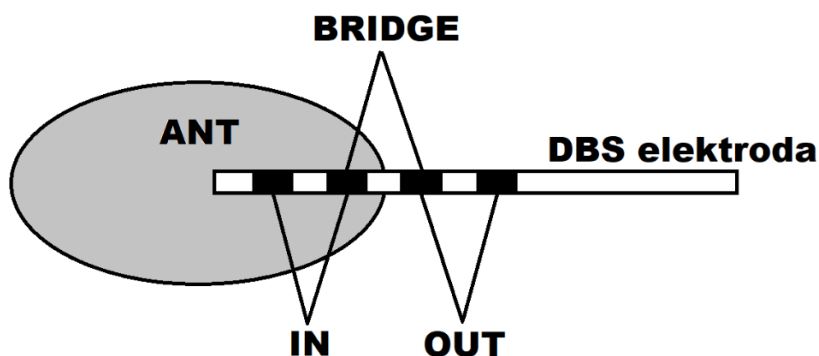
Hlavní problémem u analýzy PAC je to, že u úzkopásmových signálů lze amplitudu a fází pokládat za samostatné a nezávislé veličiny, zatímco u širokopásmových signálů tomu tak není. Signál se rozdělí na určité segmenty a v průběhu analýzy se vždy posuzují určité oblasti spektra, konkrétně energetický výkon. Pouze přirozené rozprostření energie kolem určité střední frekvence v časově-frekvenčním rozkladu umožňuje smysluplnou interpretaci fáze, a tím i PAC analýzu. Pro smysluplný odhad okamžité fáze je tedy nutné, aby data nebyla příliš širokopásmová a zároveň byl v tomto pásmu nějaký výkonový vrchol. Jinak by měl být výkon v tomto pásmu hladký. Pokud se tohoto dosáhne jen za pomoci filtrace, tak tento odhad nemusí být vždy fyziologický, protože je ovlivněn danou metodikou. Z tohoto důvodu je vhodné posuzovat, který segment je užitečný a který nikoli. Pro určitý frekvenční bin je vygenerováno velké množství realizací růžového šumu, který má charakter definovaný jako  $1/f$ . Práh, podle kterého se definuje správný odhad okamžité fáze, je nastavený na medián z realizací růžového šumu. Pokud je daný segment dat ve frekvenčním binu výkonově větší než zmíněný práh, pak je okamžitá fáze

správně odhadnuta. Pokud je daný segment dat ve frekvenčním binu výkonově podprahový, pak se okamžitá fáze nedá správně odhadnout a je lepší s tímto segmentem dat nepočítat.

## 7. VÝSLEDKY ANALÝZY

Analýza PAC byla zpočátku rozdělena na 2 části. První část se zabývá pouze předním jádrem thalamu (kapitola 7.1) a druhá část zkoumá interakce mezi předním jádrem thalamu a skalpovými kontakty na povrchu hlavy (kapitola 7.2).

Na základě klinického hodnocení pacientů (tabulka A.1 v příloze), kde se nachází informace o pacientech, byly pacienti kategorizováni podle účinku DBS stimulace na respondéry/nerespondéry a podle předpokládané polohy zóny počátku záchvatu na levostranné/pravostranné. Dále byly u některých pacientů poskytnuty informace o poloze DBS elektrod v oblastech ANT (viz Tabulka 1). Jak již bylo zmíněno, DBS elektroda obsahuje na svém konci 4 monopólní kontakty. Ne vždy se však povede všechny 4 monopólní kontakty umístit přímo do struktury ANT, a to z důvodů malých rozměrů elektrod. Samotná struktura ANT je mnohdy menší než rozměr elektrody od distálního kontaktu po čtvrtý kontakt. Stane se tedy, že při přepočtu monopólních kontaktů na bipolární kontakty nastane situace, kdy daný bipolární kontakt vzniká rozdílem signálu z monopólního kontaktu umístěného v ANT a signálu z monopólního kontaktu umístěného mimo strukturu ANT. Tento druh bipolárního kontaktu nazýváme BRIDGE. Standardní situací je, že bipolární kontakt vznikne rozdílem monopólních kontaktů obou umístěných v ANT. Takový signál nese název IN. Poslední situací je, že ani jeden z monopólních kontaktů neleží ve struktuře ANT. Tyto bipolární kontakty se nazývají OUT. Názorná ukázka závislosti polohy elektrody oproti struktuře ANT je uvedena níže (viz Obrázek 7.1).



Obrázek 7.1 Rozdělení bipolárních kontaktů v závislosti na umístění DBS elektrody v ANT

Výstupem analytické metody PAC je matice hodnot, která určuje závislost frekvence amplitudové složky na fázové složce. Zobrazení této závislosti se nazývá komodulogram.

Elektrody DBS se označují jako R (pravá) a L (levá) (v maďarských datech JTh – pravá a BTh – levá). Jednotlivé monopolární kontakty jsou označeny čísly, a to typicky pro levé od 0 do 3 a pro pravé od 9 do 11. Bipolární kontakty jsou potom zapsány, jako název elektrody a spojení 2 čísel monopolárních kontaktů, ze kterých je bipolární kontakt vypočítán viz. Tabulka 1.

Tabulka 1. Informace o lokalizaci kontaktů DBS elektrod

ID pacienta	Název bipolárního kontaktu						Odpovídavost na terapii DBS po 1 roce terapie
	BTh01	BTh12	BTh23	JTh89	JTh910	JTh1011	
1	OUT	OUT	OUT	BRIDGE	IN	BRIDGE	0
2	OUT	-	BRIDGE	OUT	OUT	OUT	1
3	OUT	OUT	OUT	OUT	OUT	OUT	1
4	IN	IN	IN	IN	IN	IN	0
5	BRIDGE	OUT	OUT	OUT	BRIDGE	IN	0
6	OUT	BRIDGE	BRIDGE	OUT	BRIDGE	BRIDGE	1
7	OUT	OUT	OUT	OUT	OUT	OUT	0
8	OUT	OUT	BRIDGE	OUT	OUT	BRIDGE	1
9	OUT	OUT	OUT	OUT	OUT	OUT	1
10	OUT	OUT	OUT	BRIDGE	OUT	OUT	0
11	OUT	BRIDGE	BRIDGE	OUT	OUT	OUT	0
12	OUT	BRIDGE	IN	BRIDGE	IN	BRIDGE	1

Tabulka 1 uvádí informace o odpovídavosti pacienta na terapii DBS po 1 roce léčby. Respondéři jsou pacienti, kterým terapie alespoň z části zabrala a jejich počet záchvatů se snížil v průběhu roku. V tabulce jsou v posledním sloupci označeni hodnotou 1. Nerespondéři jsou naopak pacienti, u kterých terapie po 1 roce neměla žádné účinky redukující záchvaty. Ti jsou označeni v tomto sloupci hodnotou 0.

## 7.1 Analýza v předním jádru thalamu

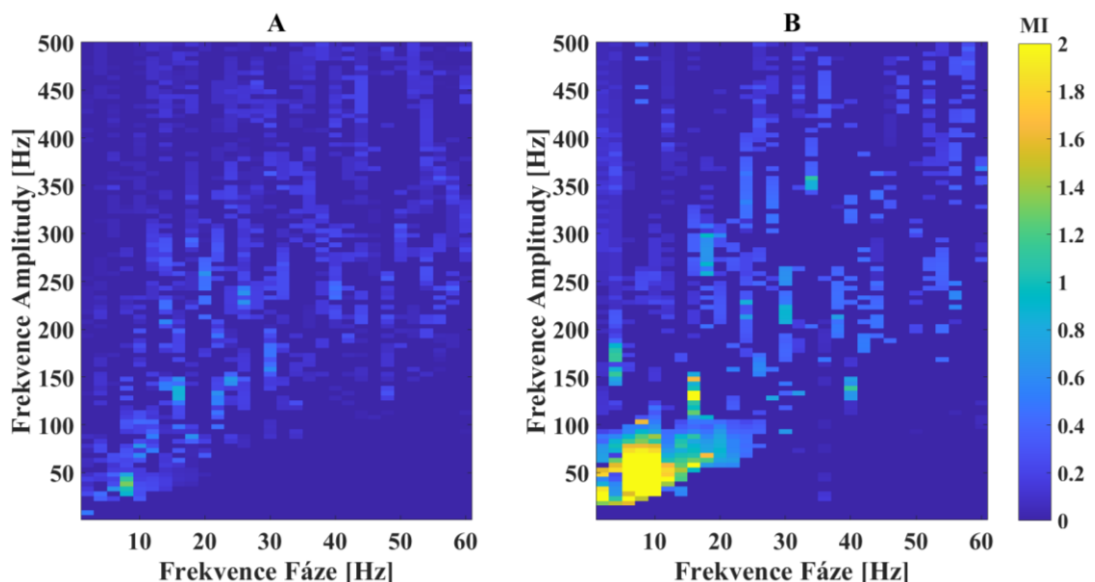
Byla provedena analýza intrakraniálních dat z ANT. Vstupem do PAC byl bipolární signál o délce 150 sekund, který se filtruje během výpočtu pro daný frekvenční bin.

Samotná analýza byla provedena a hodnocena na základě hypotéz zmíněných v kapitole 5.1.

### 7.1.1 PAC v závislosti na umístění elektrody v oblasti zájmu

V této kapitole je popsána analýza na základě umístění kontaktů DBS elektrody oproti subkortikální struktuře ANT. Rozdělení kontaktů je popsáno již v kapitole 7.

Tabulka 1 dokazuje, že ne každý pacient má všechny typy umístění kontaktů. Vzhledem k tomuto faktu byly k hodnocení hypotézy použity pouze komodulogramy od pacientů, kteří tyto kontakty měli. Zastupující skupinou pro BRIDGE kontakty bylo 8 pacientů se 17 kontakty tohoto typu. Druhou pozorovanou skupinou byly pacienti s kontakty lokalizovanými jako IN a OUT. Do této skupiny spadalo všech 12 pacientů s 54 kontakty v poloze IN nebo OUT.



Obrázek 7.2 PAC skupin s rozdílným umístěním kontaktů vůči ANT. A – průměrný komodulogram pacientů s kontakty v pozici IN nebo OUT elektrod DBS, B – průměrný komodulogram pacientů s kontakty v pozici BRIDGE elektrod DBS.

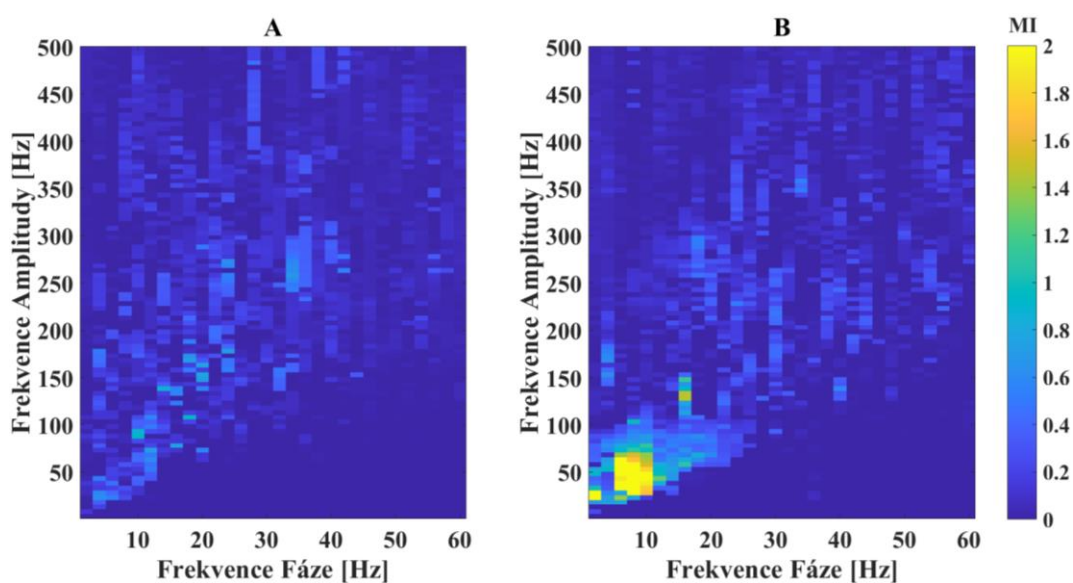
Obrázek 7.2 znázorňuje výsledné komodulogramy, které byly vypočítány jako průměr v dané skupině. Obě skupiny byly měřeny za stejných podmínek, a to v bdělosti. Komodulogramy, tvořené daty měřenými ve spánku, mají stejné rozložení velikosti hodnot MI.

Cílem hypotézy bylo potvrdit, zda je zásadní pro správnou stimulaci ANT určité umístění DBS elektrod. Z obrázku zobrazujícího komodulogramy skupin s rozdílným umístěním kontaktů vůči ANT je patrné, že se mezi průměrem kontaktu IN nebo OUT (A) a průměrem kontaktů BRIDGE (B) nachází podstatný rozdíl. U kontaktů BRIDGE je výrazný vztah mezi frekvenčním pásmem fáze 6–10 Hz (théta) a frekvenčním pásmem amplitudy 25–60 Hz (beta případně dolní gamma). Zatímco u skupiny IN a OUT se žádný výrazný vztah mezi frekvencemi fáze a amplitudy nevyskytuje.

### 7.1.2 PAC v závislosti na odpovědovosti pacientů na DBS

Další stanovenou hypotézou z kapitoly 5.1 bylo zhodnocení, zda je rozdíl mezi pacienty, kterým po roce terapie DBS léčba snížila počet záchvatů a pacienty, u nichž terapie DBS neměla po roce léčby žádné nebo minimální účinky.

Z klinických informací (viz Tabulka 1) zahrnují obě porovnávané skupiny 6 pacientů. Výsledky, které byly vypočítány pomocí analýzy PAC jsou shrnuty na komodulogramech níže (viz Obrázek 7.3).



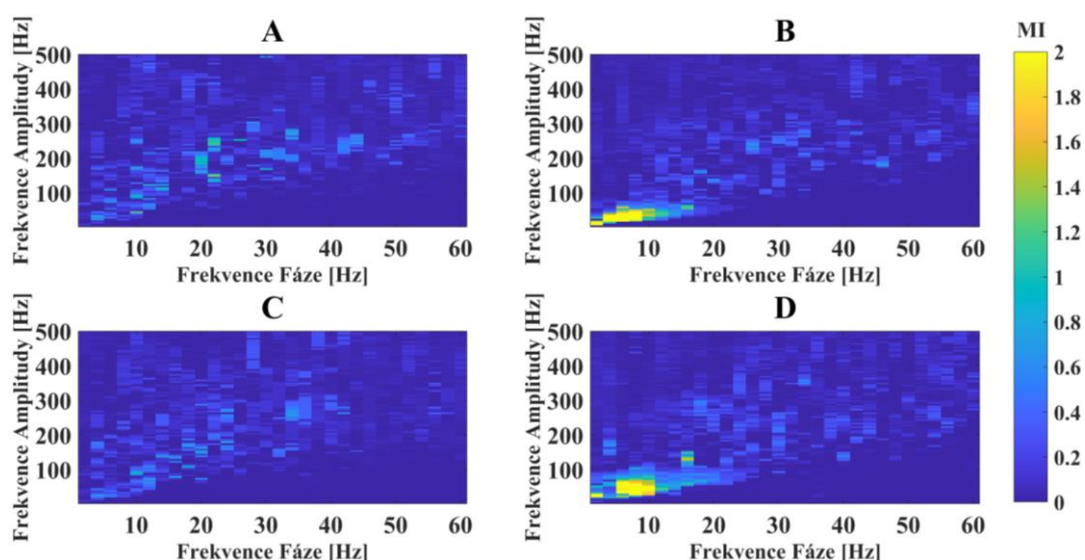
Obrázek 7.3 PAC skupin s rozdílnou odpovědovostí na terapii DBS. A – průměrný komodulogram nerespondérů, B – průměrný komodulogram respondérů.

Mezi komodulogramy (viz Obrázek 7.3) jsou významné rozdíly, a to hlavně u respondérů (B), kteří vykazují vztah mezi frekvencemi fáze a amplitudy. Jedná se o podobné frekvenční pásma jako u kapitoly 7.1.1, a to vztah mezi frekvenčním pásmem fáze 5–12 Hz (théta) a frekvenčním pásmem amplitudy 25–60 Hz (beta případně dolní gamma).

### 7.1.3 PAC v závislosti na stavu bdělosti pacienta

Cílem této kapitoly bylo najít rozdílnost v PAC komodulogramech z naměřených dat v bdělosti a ve spánku. K analýze byla použita data od všech 12 pacientů.

Obrázek 7.4 graficky znázorňuje průměrné komodulogramy, které ukazují rozdílnost jak v závislosti na bdělosti pacienta při měření, tak v závislosti na tom, zda je pacient respondér či nikoli.



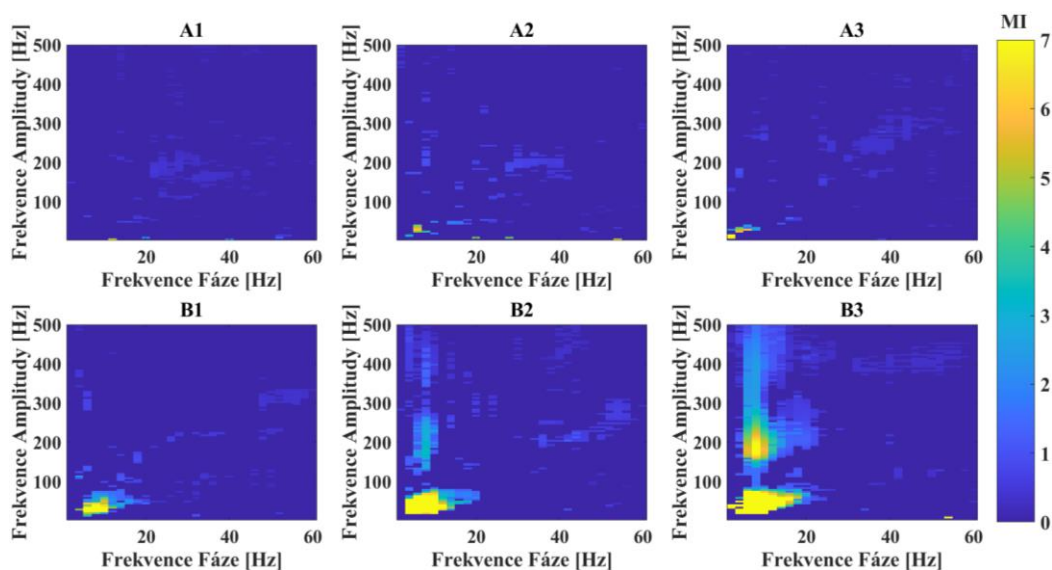
Obrázek 7.4 PAC skupin s rozdílnou odpovídavostí na terapii DBS a rozdílným stavem bdělosti při měření dat. A – průměrný komodulogram nerespondentních pacientů v bdělosti, B – průměrný komodulogram respondentních pacientů v bdělosti, C – průměrný komodulogram nerespondentních pacientů ve spánku, D – průměrný komodulogram respondentních pacientů ve spánku.

Mezi bdělostí (A a B) a spánkem (C a D) pacienta při měření dat není patrný téměř žádný rozdíl (viz Obrázek 7.4). Zato je velmi objektivně zachycený rozdíl u respondérů

a nerespondérů, a to bez ohledu na stav bdělosti pacienta při měření dat. U respondérů a nerespondérů je vztah mezi amplitudou a fází popsán již v kapitole 7.1.2.

#### 7.1.4 PAC v závislosti na lokalizaci zóny počátku záchvatu

K prokázání poslední hypotézy z kapitoly 5.1 byla použita záchvatová data od 3 pacientů. Stanovenou hypotézou bylo najít rozdílnost v komodulogramech na základě odhadované polohy zóny počátku záchvatu v mozku pacienta. Komodulogramy byly vypočítány z dat o délce 25 sekund po začátku záchvatu. Ten byl v datech uveden značkou. Hodnocení probíhalo jako srovnávání komodulogramů bipolárních kontaktů z levé a pravé elektrody a poté ještě zvlášť mezi jednotlivými kontakty. Ze tří pacientů byla prokázána zóna počátku záchvatů jen u jednoho pacienta, a to u pacienta s ID 8. Ten má podle klinických informací z tabulky A.1 v příloze lokalizovanou zónu počátku záchvatů na pravé straně mozku.



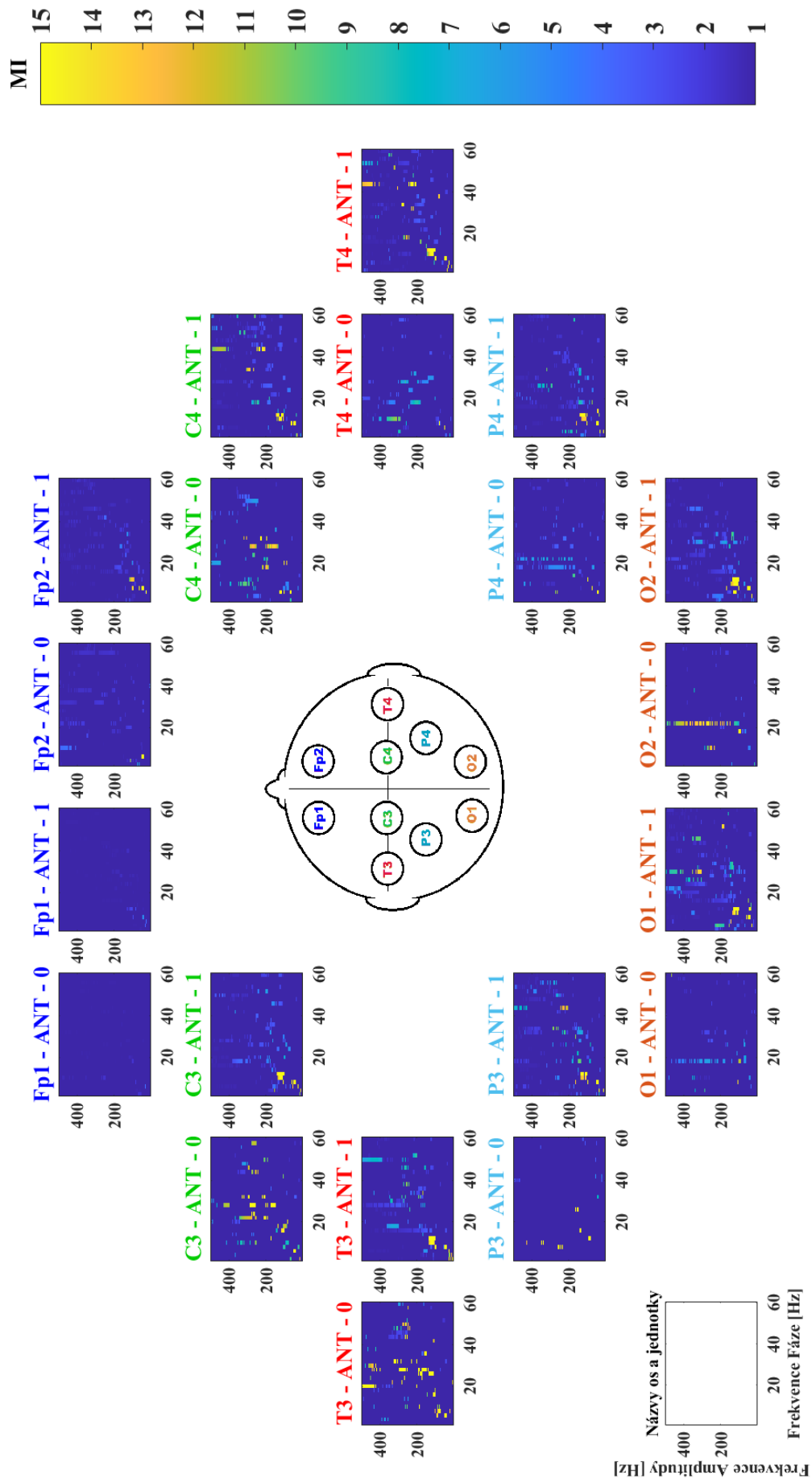
Obrázek 7.5 PAC bipolárních kontaktů jednoho pacienta. A1 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu BTh01, A2 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu BTh12, A3 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu BTh23, B1 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu JTh89, B2 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu JTh910, B3 – průměrný komodulogram bipolárního kontaktu JTh1011.

Obrázek 7.5 zobrazuje 6 komodulogramů vypočítaných z průměru PAC matic pro bipolární kontakty pacienta s ID 8. Průměr byl vypočítán ze tří záchvatových dat. V komodulogramech z bipolárních kontaktů pravé elektrody JTh je patrná vazba mezi frekvenčním pásmem fáze 5–10 Hz (théta) a frekvenčním pásmem amplitudy 12–55 Hz (beta). Dále je patrný další vztah mezi frekvencemi amplitudy a fáze na kontaktu s označením JTh1011. Tento kontakt (viz Tabulka 1) je od ostatních odlišný společně s kontaktem BTh23, a to v lokalizaci umístění kontaktů v ANT. Tyto dva kontakty jsou označeny typem BRIDGE. A právě na kontaktu JTh1011, který je umístěn na pravé elektrodě, je patrná vazba mezi frekvenčním pásmem fáze 5–10 Hz (théta) a frekvenčním pásmem amplitudy 150–220 Hz (HFO, pásmo vlnění). V těchto výrazných oblastech komodulogramů jsou hodnoty MI o něco vyšší než u komodulogramů, které byly počítány z klidových dat.

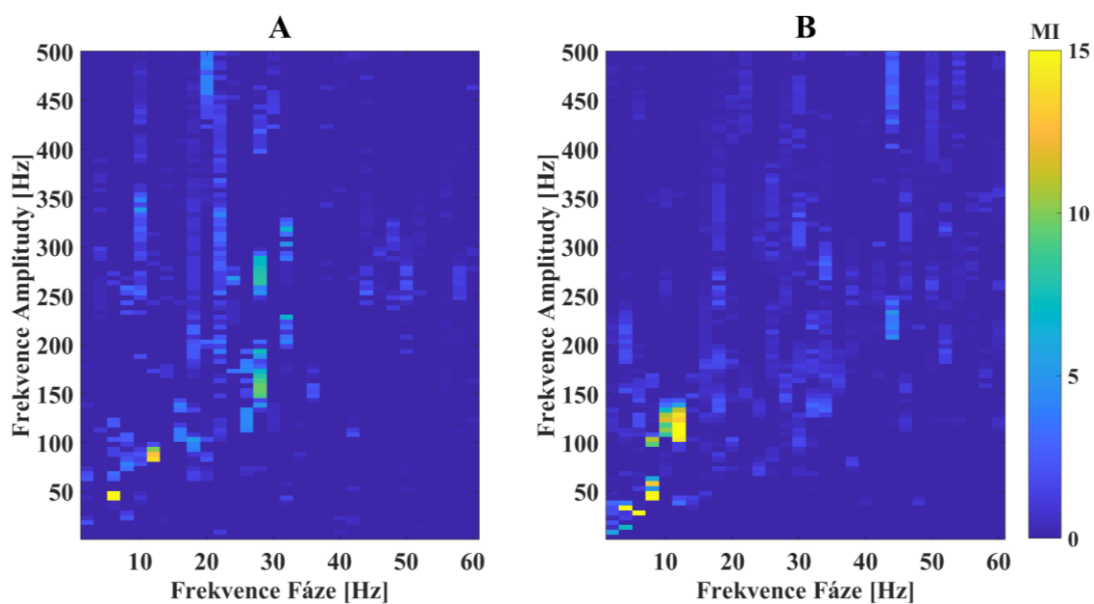
## 7.2 PAC mezi ANT a skalpovými kontakty

Tématem této kapitoly je představit výsledky analýzy vztahů mezi kortiko-subkortikálními vztahy. K výpočtu byly použity intrakraniální data z ANT a skalpová data z povrchu hlavy. Vstupem do PAC byly dva signály o délce 150 sekund, kdy amplitudovou vysokofrekvenční složkou byla data z intrakraniální elektrody a fázovou nízkofrekvenční složkou data z kontaktu na skalpu.

Z předchozích kapitol je patrné, že vhodný popis odpovědnosti na terapii DBS vykazují pouze kontakty označené BRIDGE. Proto pro analýzu kortiko-subkortikálních vazeb byla použita z intrakraniálních kontaktů pouze tyto kontakty. Zastoupení skalpových kontaktů bylo vybráno na základě polohy umístění na hlavě pacienta. Pro orientační mapování kortiko-subkortikálních byly zvoleny kontakty vždy na každé straně jedna z frontální části mozku (Fp1 a Fp2), jedna z centrální části mozku (C3 a C4), jedna z temporální části mozku (T7 a T8), jedna z parietální části mozku (P3 a P4) a jedna z okcipitální části mozku (O1 a O2). Všechny tyto kontakty a jejich umístění jsou graficky znázorněno uprostřed na modelu hlavy (viz Obrázek 7.6).



Obrázek 7.6 Průměrné komodulogramy kortiko-subkortikálních vazeb mezi frekvencemi fáze a amplitudy



Obrázek 7.7 PAC pacientů s rozdílnou odpovědí na terapii DBS. A – průměrný komodulogram mezi skalpem a ANT pro nerespondéry, B – průměrný komodulogram mezi skalpem a ANT pro respondéry.

Obrázek 7.7, který zobrazuje průměr přes všechny skalpové elektrody pro respondéry (B) a nerespondéry (A), ukazuje rozdíl mezi frekvencemi amplitudy a fáze v určité oblasti. Vazba mezi frekvencemi amplitudy a fáze je výrazná ve frekvenčním pásmu fáze 10–13 Hz (alfa) a ve frekvenčním pásmu amplitudy 100–150 Hz (HFO, pásmo vlnění).

## 8. DISKUSE

První oblastí hodnocení výsledků je posuzování fázově-amplitudových vztahů v ANT. Pro stanovení hypotéz z kapitoly 5.1 je nutné výsledky shrnout. První hypotéza, která měla prokázat rozdílnost výsledků v závislosti na umístění DBS elektrod, byla přijata s tím, že hodnocení pozic kontaktů je důležitou součástí hluboké mozkové stimulace a může napomáhat optimálnímu nastavení stimulace tak, aby byl terapeutický efekt co nejlepší. Výsledky jsou uvedené v kapitole 7.1.1.

Na základě výsledků z kapitoly 7.1.2, kde byla prokázána rozdílnost ve výsledcích mezi respondéry a nerespondéry, je přijatelná i druhá hypotéza. V rámci této analýzy je také závěrem to, že pokud má pacient zavedenou elektrodu s lokalizací kontaktů BRIDGE, tak se u něj po roce stimulace DBS sníží počet záchvatů alespoň na polovinu. Tento fakt již zmiňuje odborný článek [56], který hodnotí umístění kontaktu v závislosti na odpovídatosti pacienta pomocí výpočtů spektrální síly a výkonové spektrální entropie.

Třetí hypotéza, která měla prokázat rozdílnost ve výsledcích v rámci stavu bdělosti pacienta, byla zamítnuta. Důvodem bylo, že analýza PAC neprokázala výrazný rozdíl mezi signály z bdělosti a ze spánku pacienta při měření dat.

Rozdíl na základě odhadované polohy zóny počátku záchvatu epilepsie, měla prokázat poslední stanovená hypotéza. Z kapitoly 7.1.4 je patrné, že výsledky analýzy PAC prokazují shodu mezi lateralitou stanovenou na klinice (viz tabulka A.1) a lateralitou stanovenou pomocí výsledků PAC komodulogramů. Hypotéza tedy může být přijata. Z výsledků již zmiňované kapitoly je dobré poukázat na rozdíl mezi BRIDGE kontakty a ostatními kontakty v rámci chování signálu při záchvatu.

Druhou oblastí hodnocení je porovnání respondérů a nerespondérů v rámci kortiko-subkortikálních vazeb. Zde je až na komodulogramy frontální části mozku s ANT vidět vazba u pacientů, kteří na léčbu DBS po 1 roce odpovídají. Tohle fázově-amplitudové propojení naznačuje funkční souvislost mezi neurony subkortikálních struktur a kortexem.

Velkou limitací celé analýzy je velmi malý počet zkoumaných subjektů a s tím spojené statistické hodnocení. Celá tato problematika má řešení v dalším experimentálním měření a získání unikátních dat. Bohužel je metoda invazivní, a ne každý pacient s farmakorezistencí na antiepileptika, je vhodný pro DBS terapii.

## 9. ZÁVĚR

Na začátku této bakalářské práce je teoreticky představena problematika epilepsie jako neurologického onemocnění a dále možnosti diagnostiky a léčby se zaměřením na DBS u farmakorezistentních epileptiků. Práce se výhradně věnuje zpracování a analýze EEG signálu, proto je v teoretické rešerši zdůrazněn hlavně charakter signálu mozkové aktivity, metody snímání elektroencefalografie a zpracování EEG dat před analýzou. Dále jsou představeny základní principy analýzy PAC, mozkové konektivity a vysokofrekvenční oscilace.

V praktické části je uveden popis zpracovávaných dat. Předzpracování je v kapitole 5.2 popsáno graficky blokovým schématem viz Obrázek 5.1. Dále je zde rozebrána používaná metrika k hodnocení PAC analýzy a s tím spojená problematika. V úvodu kapitoly 7 jsou uvedeny poznámky k hodnocení výsledků v následných podkapitolách. Diskuse shrnuje výsledky analýzy v rámci stanovených hypotéz z kapitoly 5.1 a důležité limitace měření dat.

Cílem práce bylo ukázat mechanismus vztahů mezi subkortikálními a kortikálními oblastmi. Určité vztahy, jak v rámci samotného ANT, tak mezi subkortikálními a kortikálními strukturami, byly pomocí analytické metody PAC nalezeny a popsány. Patrně byl také nalezen diagnostický ukazatel, který by mohl s jistotou prokázat to, zda pacientovi po roční terapii DBS tato léčba sníží počet záchvatů. Tímto markerem je specifické umístění kontaktů elektrody DBS, a to tzv. BRIDGE. V budoucnu by tedy tohle umístění elektrody mohlo zaručit účinnost DBS terapie.

## LITERATURA

- [1] DEVINSKY, Orrin, Annamaria VEZZANI, Terence O'BRIEN, Nathalie JETTE, Ingrid SCHEFFER, Marco DE CURTIS a Piero PERUCCA. Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2018, **4**(1) [cit. 2020-12-28]. ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/nrdp.2018.24
- [2] KRŠEK, Pavel a Zuzana DOBIÁŠOVÁ. *Operace mozku u dětí s nevladatelnou epilepsií: Proč, kdy a jak?* [online]. In: . s. 105 [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: <http://www.skola-spc.cz/wp-content/uploads/2016/10/Epilepsie-a-%C5%A1kola-pro-u%C4%8Ditele.pdf>
- [3] *Atlas: epilepsy care in the world 2005*. Geneva: WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, 2005. ISBN 92-4-156303-6.
- [4] VOJTĚCH, Zdeněk. *EEG v epileptologii dospělých*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0690-3.
- [5] PROCHÁZKA, Tomáš. Epilepsie u dospělých: klasifikace a léčba: Epilepsy in adults: classification and treatment. *Psychiatria pre prax*. Bratislava: SOLEN, 2011, **12**(3), 108-110. ISSN 1335-9584.
- [6] SMITH, S J M. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. 2005, **76**(2), 2-7 [cit. 2020-12-27]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2005.069245
- [7] *Centrum pro epilepsii* [online]. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://www.homolka.cz/nase-oddeleni/11635-specializovana-centra/11635-centrum-pro-epilepsii/>
- [8] CAMPBELL, M.C., M. KARIMI, P.M. WEAVER et al. Neural correlates of STN DBS-induced cognitive variability in Parkinson disease. *Neuropsychologia* [online]. 2008, **46**(13), 3162-3169 [cit. 2021-05-26]. ISSN 00283932. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.012
- [9] FISHER, Robert, Vicenta SALANOVA, Thomas WITT et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* [online]. 2010, **51**(5), 899-908 [cit. 2020-12-28]. ISSN 00139580. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x
- [10] REKTOR, Ivan. Hluboká mozková stimulace v kontextu neurostimulační léčby epilepsie. *Neurologie pro praxi* [online]. Solen, **2013**, 237–239 [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2013/05/05.pdf>

- [11] SALANOVA, Vicenta. Deep brain stimulation for epilepsy. *Epilepsy & Behavior* [online]. 2018, **88**, 21-24 [cit. 2020-12-30]. ISSN 15255050. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.041
- [12] What is deep brain stimulation (DBS)? [online]. [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: <https://deepbrainstimulation.mumc.nl/wat-deep-brain-stimulation-dbs>
- [13] HALPERN, Casey, Uzma SAMADANI, Brian LITT, Jurg JAGGI a Gordon BALTUCH. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neurotherapeutics* [online]. 2008, **5**(1), 59-67 [cit. 2020-12-27]. ISSN 1933-7213. Dostupné z: doi:10.1016/j.nurt.2007.10.065
- [14] SANEI, Saeid a Jonathon CHAMBERS. *EEG Signal Processing*. John Wiley & Sons, 2007, 312 s. ISBN 978-0-470-02581-9.
- [15] MITRA, Partha a Hemant BOKIL. *Observed Brain Dynamics*. Oxford university press, 2007, 408 s. ISBN 0195178084.
- [16] ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*. Vyd. 1. Praha: Academia, 2006. Česká matice technická (Academia). ISBN 80-200-1308-3.
- [17] LACHAUX, J.Ph, D RUDRAUF a P KAHANE. Intracranial EEG and human brain mapping. *Journal of Physiology-Paris* [online]. 2003, **97**(4-6), 613-628 [cit. 2020-12-28]. ISSN 09284257. Dostupné z: doi:10.1016/j.jphysparis.2004.01.018
- [18] Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* [online]. 1958, **10**(2), 370-375 [cit. 2020-12-28]. ISSN 00134694. Dostupné z: doi:10.1016/0013-4694(58)90053-1
- [19] KRAJČA, Vladimír a Jitka MOHYLOVÁ. *Číslíkové zpracování neurofyziologických signálů*. 1. vyd. V Praze: České vysoké učení technické, 2011. ISBN 978-80-01-04721-7.
- [20] BENBADIS, S. a D. RIELO. *EEG Artifacts* [online]. [cit. 2020-12-27]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1140247-overview>
- [21] SÖRNMO, Leif a Pablo LAGUNA. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. 1. Boston: Elsevier Academic Press, 2005, 688 s. ISBN 01-243-7552-9.
- [22] QINGLIN ZHAO, , BIN HU, YUJUN SHI, YANG LI, Philip MOORE, MINGHOU SUN a HONG PENG. Automatic Identification and Removal of Ocular Artifacts in EEG—Improved Adaptive Predictor Filtering for Portable Applications. *IEEE Transactions on NanoBioscience* [online]. 2014, **13**(2), 109-117 [cit. 2020-12-27]. ISSN 1536-1241. Dostupné z: doi:10.1109/TNB.2014.2316811

- [23] RIEGER, J., L. LHOTSKÁ a V. KRAJČA. *Zpracování dlouhodobých záznamů* [online]. , 151-156 [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: <https://core.ac.uk/download/pdf/8986398.pdf>
- [24] JAN, Jiří. *Číslicová filtrace, analýza a restaurace signálů*. 2. upr. a rozš. vyd. Brno: VUTIUM, 2002. ISBN 8021415584.
- [25] DOLEČEK, Jaroslav. *Moderní učebnice elektroniky*. 1. vyd. Praha: BEN - technická literatura, 2009. ISBN 978-80-7300-240-4.
- [26] *RC členy - propusti, filtry* [online]. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://www.souepl.cz/wp-content/ucitele/kulhanek/OPVK%202009/RC/RC%20cleny.htm>
- [27] *Aktivní filtry* [online]. [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: <http://www.samoweb.wz.cz/elektronika/opzes5/opzes5.htm>
- [28] LISHA SUN, , YING LIU a P.J. BEADLE. Independent component analysis of EEG signals. In: *Proceedings of 2005 IEEE International Workshop on VLSI Design and Video Technology, 2005* [online]. IEEE, 2005, s. 219-222 [cit. 2020-12-27]. ISBN 0-7803-9005-9. Dostupné z: doi:10.1109/IWVDVT.2005.1504590
- [29] KONOPKA, O. *Analýza nezávislých komponent* [online]. In: . Praha: Katedra teorie obvodů fakulty elektrotechnické ČVUT [cit. 2020-12-27]. Dostupné z: [amber.feld.cvut.cz/bio/konopka/file/LBR-semestralka.pdf](http://amber.feld.cvut.cz/bio/konopka/file/LBR-semestralka.pdf)
- [30] *ICA* [online]. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://www.iba.muni.cz/esf/res/file/bimat-prednasky/analyza-a-klasifikace-dat/AKD-10.pdf>
- [31] LANGLOIS, Dominic, Sylvain CHARTIER a Dominique GOSELIN. An Introduction to Independent Component Analysis: InfoMax and FastICA algorithms. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* [online]. 2010, **6**(1), 31-38 [cit. 2020-12-28]. ISSN 1913-4126. Dostupné z: doi:10.20982/tqmp.06.1.p031
- [32] MICHEL, Christoph, Daniel, KOENIG, Daniel BRANDEIS a Lorena WACKERMANN. *Electrical neuroimaging*. Cambridge: CambridgeUniversity Press, 2009, 250 s. ISBN 9780511596889.
- [33] PERRIN, F., J. PERNIER, O. BERTRAND a J.F. ECHALLIER. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* [online]. 1989, **72**(2), 184-187 [cit. 2020-12-30]. ISSN 00134694. Dostupné z: doi:10.1016/0013-4694(89)90180-6
- [34] KULIČKA, Jiří. *Výuka základních numerických algoritmů v matlabu - aproximace kubickými splajny* [online]. University of Pardubice [cit. 2020-

- 12-30]. Dostupné z: [http://dsp.vscht.cz/konference\\_matlab/MATLAB10/full\\_text/063\\_Kulicka.pdf](http://dsp.vscht.cz/konference_matlab/MATLAB10/full_text/063_Kulicka.pdf)
- [35] CIMBALNIK, Jan, Michal KUCEWICZ a Greg WORRELL. Interictal high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *Current Opinion in Neurology* [online]. 2016, **29**(2), 175-181 [cit. 2020-12-28]. ISSN 1350-7540. Dostupné z: doi:10.1097/WCO.0000000000000302
- [36] KUCEWICZ, Michal, Jan CIMBALNIK, Joseph MATSUMOTO et al. High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory. *Brain* [online]. 2014, **137**(8), 2231-2244 [cit. 2020-12-28]. ISSN 1460-2156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awu149
- [37] KONDYLLIS, Efstathios, Thomas WOZNY, Witold LIPSKI et al. Detection of High-Frequency Oscillations by Hybrid Depth Electrodes in Standard Clinical Intracranial EEG Recordings. *Frontiers in Neurology* [online]. 2014, **5** [cit. 2020-12-28]. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2014.00149
- [38] VAN MIERLO, Pieter, Margarita PAPADOPOULOU, Evelien CARRETTE, Paul BOON, Stefaan VANDENBERGHE, Kristl VONCK a Daniele MARINAZZO. Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization. *Progress in Neurobiology* [online]. 2014, 121, 19-35 [cit. 2020-12-30]. ISSN 03010082. Dostupné z: doi:10.1016/j.pneurobio.2014.06.004
- [39] SPORNS, Olaf. Brain connectivity. *Scholarpedia* [online]. 2007, **2**(10) [cit. 2020-12-28]. ISSN 1941-6016. Dostupné z: doi:10.4249/scholarpedia.4695
- [40] FRISTON, Karl J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* [online]. 1994, **2**(1-2), 56-78 [cit. 2020-12-30]. ISSN 10659471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.460020107
- [41] FRISTON, Karl J. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity* [online]. 2011, **1**(1), 13-36 [cit. 2020-12-28]. ISSN 2158-0014. Dostupné z: doi:10.1089/brain.2011.0008
- [42] HORWITZ, Barry. The elusive concept of brain connectivity. *NeuroImage* [online]. 2003, **19**(2), 466-470 [cit. 2020-12-28]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/S1053-8119(03)00112-5
- [43] SOVA, Jan. Detekce náhlých změn v intrakraniálním EEG pomocí vlastních čísel korelační matice. In: SOVA, Jan. *Detekce náhlých změn v intrakraniálním EEG pomocí vlastních čísel korelační matice* [online]. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta elektrotechnická, 7 s. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: [http://noel.feld.cvut.cz/sbornik10/data/012\\_slajdy.pdf](http://noel.feld.cvut.cz/sbornik10/data/012_slajdy.pdf)

- [44] SAMIEE, Soheila, Thomas DONOGHUE, Francois TADEL a Sylvian BAILLET. *Phase-amplitude coupling* [online]. [cit. 2020-12-28]. Dostupné z: <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/TutPac>
- [45] MUNIA, Tamanna a Selin AVIYENTE. Time-Frequency Based Phase-Amplitude Coupling Measure For Neuronal Oscillations. *Scientific Reports* [online]. 2019, **9**(1) [cit. 2020-12-30]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-48870-2
- [46] ONSLOW, Angela, Rafal BOGACZ a Matthew JONES. Quantifying phase–amplitude coupling in neuronal network oscillations. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* [online]. 2011, **105**(1-2), 49-57 [cit. 2020-12-30]. ISSN 00796107. Dostupné z: doi:10.1016/j.pbiomolbio.2010.09.007
- [47] *MathWorks Announces Release 2019b of MATLAB and Simulink* [online]. Natick, Massachusetts [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/company/newsroom/mathworks-announces-release-r2019b-of-matlab-and-simulink.html>
- [48] DELORME, Arnaud a Scott MAKEIG. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods* [online]. 2004, **134**(1), 9-21 [cit. 2021-01-04]. ISSN 01650270. Dostupné z: doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
- [49] BRUNET, Denis. *Cartool Community* [online]. University of Geneva [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://sites.google.com/site/cartoolcommunity/home/copyrights>
- [50] PLEŠINGER, F, J JURČO, J HALÁMEK a P JURÁK. SignalPlant: an open signal processing software platform. *Physiological Measurement* [online]. 2016, **37**(7), 38-48 [cit. 2021-01-04]. ISSN 0967-3334. Dostupné z: doi:10.1088/0967-3334/37/7/N38
- [51] PENNY, W.D., E. DUZEL, K.J. MILLER a J.G. OJEMANN. Testing for nested oscillation. *Elsevier: Journal of Neuroscience Methods* [online]. ScienceDirect, 2008, **2008**(174), 50-61 [cit. 2021-05-05]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.06.035>
- [52] KEILHOLZ, Shella D. Example of calculation of phase-amplitude coupling. *ResearGate* [online]. [cit. 2021-05-15]. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/figure/Example-of-calculation-of-phase-amplitude-coupling-A-Original-full-band\\_fig1\\_26293019](https://www.researchgate.net/figure/Example-of-calculation-of-phase-amplitude-coupling-A-Original-full-band_fig1_26293019)
- [53] TORT, Adriano, Robert KOMOROWSKI, Howard EICHENBAUM a Nancy KOPELL. Measuring Phase-Amplitude Coupling Between Neuronal Oscillations of Different Frequencies. *Journal of Neurophysiology* [online].

- 2010, **104**(2), 1195-1210 [cit. 2021-05-25]. ISSN 0022-3077. Dostupné z: doi:10.1152/jn.00106.2010
- [54] *Matlab toolbox for estimating Phase Amplitude Coupling* [online]. [cit. 2021-05-04]. Dostupné z: <https://data.mrc.ox.ac.uk/data-set/matlab-toolbox-estimating-phase-amplitude-coupling>
- [55] ARU, Juhan, Jaan ARU, Viola PRIESEMANN, Michael WIBRAL, Luiz LANA, Gordon PIPA, Wolf SINGER a Raul VICENTE. Untangling cross-frequency coupling in neuroscience. *Elsevier: Current Opinion in Neurobiology* [online]. ScienceDirect, 2015, (31), 51-61 [cit. 2021-05-05]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.002>
- [56] DEUTSCHOVÁ, Barbora, Petr KLIMEŠ, Zsófia JORDAN et al. Thalamic oscillatory activity may predict response to deep brain stimulation of the anterior nuclei of the thalamus. *Epilepsia* [online]. [cit. 2021-05-13]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1111/epi.16883>

## Příloha A - Tabulky

### A.1 Tabulka klinických informací o pacientech

ID	Pohlaví	Projev	Léčby	Příčina	S	Typ	MRI diagnostika	EEG diagnostika	R	Pooperační komplikace	Komplikace při DBS
1	žena	15	23	HS	L	Bi-T	Levostranná HS	Bitemporální IID (L> R)	0	-	úzkost
2	žena	2	38	U	R	FT-multi	-	Pravostranná temporální IID	1	-	porucha spánku
3	žena	18	18	CCM	R	Bi-T	Bi-parietální PMG	Bitemporální IID (R> L)	1	-	tachykardie
4	žena	12	13	HS	-	Bi-T	Bilaterální HS (pouze podezření)	Bitemporální IID	0	zvýšená teplota	deprese
5	žena	23	18	HS	L	Bi-T	Levostranná HS (pouze podezření)	Bitemporální IID (L> R)	0	zvýšená teplota	lokální bolest hlavy, deprese
6	žena	12	34	HS	L	Bi-T	Pravostranná temporální lobektomie	Bitemporální IID (L> R)	1	-	-
7	muž	27	13	PostE	L	FT-multi	Pravostranná HS (pouze podezření)	Bitemporální IID (L> R), frontomediální IID	0	-	úzkost, tachykardie
8	žena	20	19	CCM	R	Bi-T	Bilaterální subependymální heterotopie	Bitemporální IID (R> L)	1	horečka, úzkost	úzkost
9	muž	12	23	CCM	R	CP	Rozšířená kortikální a subkortikální dysplázie	Bitemporální IID (R> L)	1	horečka, prav. hemiparéza	bolest hlavy
10	muž	17	25	CCM	L	FT	Levostranná temporální lobektomie, bilaterální PVNH	Bitemporální IID (L> R)	0	-	úzkost
11	muž	19	16	PostE	L	FT	Levostranná tempoparietální lobektomie	Bitemporální IID (L> R), levostranné frontální IID	0	-	-
12	muž	19	7	CCM	R	Bi-T	Bilaterální PVNH	Bitemporální IID (R> L)	1	-	úzkost

## A.2 Tabulka vysvětlení zkratk v tabulce A.1

<b>Projevy</b>	Věk, kdy se u pacienta poprvé objevila epilepsie
<b>Léčba</b>	Doba v letech, po kterou se pacient léčí antiepileptiky a dalšími metodami
<b>Příčina</b>	Příčina epilepsie: CCM - komplexní kortikální malformace FCD - fokální kortikální dysplazie HS - hipokampální skleróza PostE - postencefalická PVNH - periventrikulární nodulární heterotopie U - neznámá příčina
<b>S</b>	Předpokládaná poloha zóny počátku záchvatu R - pravá strana mozku L - levá strana mozku
<b>Typ</b>	Typ epilepsie: Bi-T - bitemporální Bi-F - bifrontální CP - centroparietální FT-multifokální - fronto-temporální multifokální
<b>MRI diagnostika</b>	HS - hipokampální skleróza PMG (perimyelografie) - Vyšetření spočívá v aplikaci kontrastní látky do páteřního kanálu a následném RTG a CT vyšetření Subkortikální laminární heterotopie mozkové kůry - je poměrně vzácná vývojová vada mozkové kůry spočívající v přítomnosti rozsáhlých úseků šedé hmoty mozkové pod povrchem kortexu lobektomie - chirurgické odstranění části mozku PVNH - periventrikulární nodulární heterotopie
<b>EEG diagnostika</b>	IID - interiktální výboje (pravá - R, levá - L)
<b>R</b>	Zlepšení po roční terapii DBS 0 - nerespondér (terapie nezabírá) 1 - respondér (terapie zabírá)

## SEZNAM SYMBOLŮ A ZKRATEK

EEG	Elektroencefalografie
EMG	Elektromyografie
EKG	Elektrokardiografie
DBS	Deep brain stimulation
ANT	Anteriorní jádro thalamu
VNS	Stimulace nervus vagus
AP	Akční potenciál
fMRI	funkční magnetická rezonance
MRI	Magnetická rezonance
CT	Počítačová tomografie
PET	Pozitronová emisní tomografie
HFO	High frequency oscillations
PAC	Phase-amplitude coupling
LFP	Local field potencial
Cz	Elektroda centrální nepárová
Fz	Elektroda frontální nepárová
HP	Horní propust
DP	Dolní propust
PP	Pásmová propust
PZ	Pásmová zadrž
ICA	Analýza nezávislých komponent
CFC	Cross-frequency coherence
ESC	Envelope-to-signal correlation
MI	Modulation index
DTF	Directed Transfer Function
PDC	Partial Directed Coherence
<i>avarge</i>	průměr
<i>coherence</i>	koherence
<i>r</i>	korelace