

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2016

Bc. Vladimír Sladký



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

MĚŘENÍ KONEKTIVITY MOZKU

BRAIN CONNECTIVITY ESTIMATION

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Vladimír Sladký

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Mgr. Jan Cimbálník

BRNO 2016



Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Bc. Vladimír Sladký

ID: 147491

Ročník: 2

Akademický rok: 2015/16

NÁZEV TÉMATU:

Měření konektivity mozku

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s metodami používanými pro měření konektivity mozku. 2) Zaměřte se na metody měření konektivity pro lokalizaci patologické epileptogenní tkáně. 3) Z výše uvedené problematiky zpracujte literární rešerši. 4) Na základě teoretických poznatků navrhnete vhodnou metodu měření konektivity pro lokalizaci patologické epileptogenní tkáně a vytvořte její programové řešení. 5) Výsledky porovnejte se stávajícími metodami užívanými na AV ČR. 6) Statisticky zhodnoťte rozdíly v konektivitě epileptogenní tkáně a tkáně zdravé. Výsledky porovnejte s jinými metodami určování patologické tkáně, např. výskyt vysokofrekvenčních oscilací. 7) V přehledné studii diskutujte využitelnost konektivity pro detekci epileptogenní tkáně.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] FRISTON, Karl J. Functional and Effective Connectivity: A Review. Brain Connectivity. 2011, 1(1), 13-36. DOI: 10.1089/brain.2011.0008. ISSN 2158-0014.

[2] SANEI, Saeid a Joonathon A. CHAMBERS. EEG signal processing. Hoboken, NJ: John Wiley, 2007, xxii, 289 p. ISBN 04-700-2581-6.

Termín zadání: 8.2.2016

Termín odevzdání: 20.5.2016

Vedoucí práce: Ing. Mgr. Jan Cimbálník

Konzultant diplomové práce: Ing. Tomáš Potočňák

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D., předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové 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

Epileptické onemocnění mozku je spojeno se změnou aktivity neuronových center. Analýza konektivity mozku se zabývá statistickou závislostí aktivity neuronových center. Předchozí studie ukazují na změnu konektivity mozkové tkáně v okolí epileptického ložiska. Příčiny změn v konektivitě a její charakteristika v interiktálních záznamech však není zcela známa. V této práci jsou analyzována data z intrakraniálních EEG elektrod, umístěných uvnitř a v bezprostředním okolí epileptického ložiska. Změna konektivity v epileptickém ložisku a jeho okolí byla sledována pomocí metody nelineární korelace. Byl detekován pokles konektivity v epileptickém ložisku během delta spánku na frekvencích nad 80 Hz. Dále byl zjištěn pokles konektivity na rozhraní epileptického ložiska a zdravé tkáně. Pozorované jevy byly navíc zvýrazněny během spánku. Zároveň bylo zjištěno, že konektivita na rozhraní epileptického ložiska projevuje nelineární charakter. Z výsledků tedy vyplývá, že fyziologické procesy během spánku ovlivňují konektivitu v blízkosti epileptického ložiska a redukce konektivity v jeho okolí může souviset s nelineární závislostí aktivit neuronů uvnitř a vně něj. Práce potvrzuje hypotézy předchozích studií a odkrývá nové skutečnosti o konektivitě epileptického ložiska z pohledu nelineárních dějů. Navazující studium těchto poznatků může vést k přesnější lokalizaci epileptického ložiska a k lepšímu pochopení procesů, které způsobují epileptické záchvaty.

KLÍČOVÁ SLOVA

intrakraniální EEG, konektivita mozku, epilepsie, lokální epileptické ložisko, nelineární korelace

ABSTRACT

Epileptic disease is connected with change in activity of neuronal clusters. Brain connectivity analysis deals with statistic interdependencies between different neuronal centres. Earlier studies show that changes in connectivity can be seen near primary epileptic site. What is changing connectivity and its characteristic in interictal recordings are yet to be fully known. In this thesis are analyzed data from intracranial EEG electrodes, positioned in and neighboring areas of epileptic site. Changes in connectivity of epileptic site and its surroundings are observed by nonlinear correlation method. Decrease in connectivity of epileptic site during slow wave sleep was detected on frequencies above 80 Hz. Reduced connectivity was measured on the border of epileptic zone and normal tissue. Observed features are accentuated during sleep. It was also found out that connectivity at the border of epileptic zone appears to have nonlinear property. The results show that physiological processes during sleep are influencing connectivity near epileptic site and decrease in connectivity may be related to nonlinear dependence of neuronal activity at the border of epileptic zone. This study confirms hypothesis of the earlier studies and reveals new facts about connectivity of epileptic site from the perspective of nonlinear processes. Consequent study based on this findings might lead to more precise delineation of epileptic site and to better understanding of processes, which are causing epileptic fits.

KEYWORDS

intracranial EEG, brain connectivity, epilepsy, focal epileptic site, nonlinear correlation

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Měření konektivity mozku“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové 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 diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucím diplomové práce panu Ing. Mgr. Janu Cimbálníkovi a panu Ing. Petru Klimeši za odborné vedení, vstřícnost, trpělivost a cenné rady během vypracovávání diplomové práce a panu Ing. Tomáši Potočňákovi za rady a věcné připomínky ohledně teoretické a formální stránky práce.

Brno

.....

(podpis autora)

OBSAH

Úvod	11
1 Elektroencefalografická vyšetření	12
1.1 Vznik EEG signálu	12
1.2 EEG signál	13
1.3 Snímání EEG signálu	13
1.3.1 Snímání EEG povrchovými elektrodami	14
1.3.2 Snímání intrakraniálního EEG	15
2 Konektivita mozku	18
2.1 Funkční konektivita	18
2.2 Efektivní konektivita	19
2.3 Epilepsie	19
2.3.1 Lokalizace ohniska epileptických záchvatů	20
3 Konektivita mozku u epileptických pacientů	23
3.1 Metody k posouzení konektivity mozku	23
3.1.1 Analýza v časové oblasti	24
3.1.2 Analýza ve frekvenční oblasti	26
3.2 Vysokofrekvenční oscilace	27
3.3 Vliv epilepsie na spánek	27
4 Metodika zpracování dat	29
4.1 Měření a předzpracování dat	29
4.2 Programové řešení výpočtů	32
4.2.1 Nelineární korelace	32
4.2.2 Směrový index	34
4.3 Analýza konektivity	36
4.3.1 Nelineární korelace	36
4.3.2 Míra nelinearit v párových měření	37
4.3.3 Statistické vyhodnocení	37
4.3.4 Směrový index	38
5 Hodnocení konektivity	40
5.1 Výsledky naměřené konektivity	40
5.1.1 Nelineární korelace	40
5.1.2 Míra nelinearit v párových měření	40
5.1.3 Směrový index	47

5.2	Srovnání s metodou lineární korelace	49
5.3	Srovnání s metodou vysokofrekvenčních oscilací	49
5.4	Diskuze	50
6	Závěr	52
	Literatura	53
	Seznam symbolů, veličin a zkratk	58

SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Pozice elektrod podle mezinárodního systému měření EEG 10-20, pohled na lebku shora [4]	15
1.2	Měřicí invazivní elektroda vpravo, pohled na implantaci invazivních elektrod vlevo.	16
1.3	Vliv povrchových artefaktů na intrakraniální EEG.	16
2.1	Evoluce spontánního epileptického signálu na různých invazivních elektrodách.	21
4.1	Záznam intrakraniálního EEG a fúzní obraz MRI-CT řezu hlavy se stereotaktickou elektrodou.	31
4.2	(a,c) Signály (modrý, zelený) mezi kterými je počítána nelineární korelace, červeně je znázorněn predikovaný signál dle křivek z korelačních diagramů; (b,d) Korelační diagramy pro signály zobrazené vlevo. Červeně je znázorněna aproximační křivka pro výpočet korelace. . . .	33
4.3	(a) Korelační diagram (modře) úseku dvou signálů zobrazených na obr. (c) spolu s aproximační křivkou (červeně), která je využita pro výpočet nelineární korelace (sestavena ze 40 intervalů);(b) Vykreslení závislosti počtu intervalů v aproximační křivce v korelačním diagramu (a) na výsledku nelineární korelace $h_{y x}^2$. Závislost sestavena pro signály x, y na spodním obrázku; (c) Vykreslení predikovaného signálu (červeně) podle aproximační křivky v korelačním diagramu (a) spolu se dvěma signály (modře signál x , zeleně signál y) na základě kterých byla křivka sestavena.	35
5.1	Výsledky nelineární korelace a hodnocení nelinearit z kompletních spánkových záznamů pacientů pro 3 typy elektrodových párových pozic (SOZ, NSOZ, Bridge) v závislosti na frekvenčním pásmu. Znázorněny jsou mediány pro 3 skupiny: (a), (b) jsou výsledky s posuvy; (c), (d) jsou výsledky bez posuvů; (a), (c) hodnoty nelineární korelace $h_{y x}^2$; (b),(d) míra nelinearit v konektivitě.	41
5.2	Výsledky nelineární korelace $h_{y x}^2$ s posuvy pro 3 skupiny výsledků (SOZ, NSOZ, Bridge) u klidových záznamů pro 8 frekvenčních pásem. Odlehlé hodnoty nejsou zobrazeny. SOZ hodnoty mají nižší rozptyl oproti skupinám NSOZ a Bridge. Je viditelný propad hodnot SOZ počínaje gama pásmem. NSOZ dosahuje velkého rozptylu hodnot v pásmu vlnění a rychlého vlnění (více než 80 Hz).	42
5.3	Míra nelinearity v konektivitě s posuvy pro 3 skupiny výsledků (SOZ, NSOZ, Bridge) u spánkových záznamů pro 8 frekvenčních pásem. Odlehlé hodnoty nejsou zobrazeny.	43

5.4	Výsledky nelineární korelace a hodnocení nelinearit z kompletních klidových záznamů pacientů pro 3 typy elektrodových párových pozic (SOZ, NSOZ, Bridge) v závislosti na frekvenčním pásmu. Znázorněny jsou mediány pro 3 skupiny: (a), (b) jsou výsledky s posuvy; (c), (d) jsou výsledky bez posuvů; (a), (c) hodnoty nelineární korelace $h_{y x}^2$; (b),(d) míra nelinearit v konektivitě.	44
5.5	Výsledky nelineární korelace $h_{y x}^2$ s posuvy pro 3 skupiny výsledků (SOZ, NSOZ, Bridge) u klidových záznamů pro 8 frekvenčních pásem. Odlehlé hodnoty nejsou zobrazeny.	45
5.6	Míra nelinearity v konektivitě s posuvy pro 3 skupiny výsledků (SOZ, NSOZ, Bridge) u klidových záznamů pro 8 frekvenčních pásem. Odlehlé hodnoty nejsou zobrazeny.	46
5.7	Směrový index (skupina Bridge červeně, NSOZ modře) v klidu (a,b) a během spánku (c,d); Vliv nelineárních výsledků na směrový index (b,d)	48

ÚVOD

Elektroencefalografie zaujímá ve výzkumu mozku významnou roli. Její použití odkrylo vazby mezi jednotlivými funkčními centry a zároveň bylo umožněno jednotlivá funkční centra anatomicky lokalizovat. Klinické využití elektroencefalografie umožňuje lokalizaci a detekci patologických procesů v mozku a je využívána u všech typů neurologických poruch jako jsou např. epilepsie, psychiatrické poruchy, poruchy spánku, mozkové nádory, vývojové vady mozku a další. Elektroencefalografické vyšetření epilepsie patří mezi základní diagnostiku tohoto onemocnění. Vyšetřením lze zjistit rozsah patologických oblastí, a tím lépe cílit terapii.

Konektivita mozku studuje funkční závislosti a vzájemnou aktivitu neuronových center. Její snaha je popsat a vysvětlit vazby, které existují mezi aktivovanými nervovými centry. Určením konektivity lze zjistit vliv jednoho nervového centra na jiné v případě jeho silné aktivace. Dále napomáhá definovat směry šíření signálních drah v komplexní struktuře mozku.

Tato diplomová práce se věnuje principům konektivity mozku u pacientů s lokální epileptickou poruchou. Problematika klinických postupů při lokalizaci epileptického ložiska a její omezení jsou diskutovány. Analýza konektivity v primárním epileptickém ložisku může poodhalit změny v přenosu a šíření informace na rozhraní nebo uvnitř patologické tkáně. Nalezení těchto změn může být využito k lokalizaci epileptického ložiska a lepšímu pochopení jeho vlastností.

Konektivita je vyšetřena ověřenou metodou nelineární korelace. Předmětem analýzy jsou intrakraniální elektroencefalografické záznamy pacientů s lokální epilepsií spánkového laloku. Výsledky naměřené konektivity a její možné příčiny jsou diskutovány a porovnány se stávajícími výsledky z AV ČR.

1 ELEKTROENCEFALOGRAFICKÁ VYŠETŘENÍ

Elektroencefalogram (EEG) je záznam elektrické aktivity mozku, kterou se zabývá diagnostická metoda elektroencefalografie (EEG). Klasické provedení metody je neinvazivní měření klidové (spontánní) elektrické aktivity mozku z povrchových měřících elektrod. Měření elektrické aktivity na povrchu mozkové kůry se nazývá elektrokortikografie (ECoG) a společně s invazivními elektrodami, které měří elektrický záznam aktivity uvnitř kortikálních struktur mozku, tvoří záznamy intrakraniálního EEG (iEEG). Při měření elektrické mozkové aktivity v reakci na specifický vnější smyslový podnět jsou měřeny evokované potenciály (EP) a jedná se již o jiný druh vyšetření. EEG záznam se používá k vyšetření a výzkumu všech neurologických poruch mozku např. epilepsie, mozkové nádory, psychiatrické poruchy, poruchy spánku, vývojové vady centrálního nervového systému a další. [21], [4]

1.1 Vznik EEG signálu

V lidském mozku se nachází okolo 11 miliard nervových buněk. Každá buňka je synapticky spojená až s 10 tisíci dalších neuronů. Navíc mozkové buňky komunikují pomocí elektrických synapsí, které přenášejí elektrický signál přímo bez nutnosti přenosu signálu chemickou vazbou v synaptickém spojení. Elektrické projevy aktivity mají zdroje ve mnoha závislých i nezávislých fyziologických jevech, které souvisí s ději probíhajícími v organismu a s podněty na ně působící. Sumární aktivita velkého počtu neuronů je naměřena jako EEG. [4],[21]

Na buněčné úrovni jednotlivých neuronů je elektrická aktivita spjata s polarizací buněčné membrány a šířením akčního potenciálu při membránové depolarizaci. Membránové napětí souvisí s nerovnoměrným rozložením nabitých iontů v intra a extracelulárním roztoku, zejména draslíku, sodíku a vápníku. Spojením v elektrických synapsích se depolarizační vlna šíří přímo z jednoho neuronu na ostatní propojené neurony. V synaptickém spojení je depolarizace membrány spojena s vypuštěním neurotransmiterů, které excitují postsynaptickou membránu. To může vést k depolarizaci membrány dalšího neuronu. Šířením depolarizační vlny podél membrány vzniká lokální elektrické a magnetické pole, které se má přibližně charakter dipólu. Pro pozorování těchto dipólů na povrchu hlavy by bylo potřeba velké množství synchronní dipólových momentů paralelně orientovaných. Rychle časové průběhy během šíření depolarizace to neumožňují. EEG vzniká jako sumační signál generovaný synchronní aktivitou postsynaptických potenciálů, které mají relativně delší dobu trvání než průběh depolarizační vlny po membráně. Příspěvek měřené elektrické aktivity synchronně jednajících neuronů je přibližně proporcionální jejich počtu. Např. 1%

neuronů vykazuje synchronní chování a celkem elektroda zaznamenává aktivity z 10^8 neuronů, je příspěvek synchronních neuronů 100 krát větší ($\frac{10^6}{\sqrt{10^8}}$). [4],[21]

1.2 EEG signál

Signál EEG je v základu tvořen vlnami tvaru sinusoid. Amplituda signálu EEG v bdělém stavu je $10 - 100\mu V$. Grafoelement je základní rozlišitelná jednotka v EEG. Tvoří jej sled vln a hrotů. Přirozené nepatologické EEG má spíše vlnový charakter bez hrotů. Artefakty při měření jsou často spojeny s myopotenciály lebečních nebo obličejových svalů, z vnějšího prostředí nebo z elektrod a dalších technických prvků. Fyziologické projevy činnosti mozku mohou také nabývat vertexových ostrých vln nebo „K“ vlny při spánku. Komplexy hrot-vlna, multi-hroty a změny dominantního nestandardního rytmu jsou projevy patofyziologie. Rozpoznávání patologických grafoelementů a normálního záznamu patří mezi základní diagnostiku EEG. Celkový frekvenční rozsah EEG je 0,5 až 70 Hz. V závislosti na stavu aktivity, soustředění a bdělosti mozku se mění převládající výkonové frekvenční pásmo. Jsou rozděleny podle řeckých písmen na alfa, beta, gama, theta a delta pásmo. [23],[4],[21]

Delta rytmus (0,1 – 4 Hz) je dominantní během hlubokého spánku v rozsahu celého mozku, v jiných případech přítomnost ukazuje na patologii. Amplituda je $75 - 100\mu V$. Theta rytmus (4 – 8 Hz) je přítomen u letargie a některých emočních stavů, souvisí i s kognitivní pamětí. Zvýšená amplituda oproti alfa rytmu stejně jako lokalizované píky svědčí o patologii. Alfa rytmus (8 – 13 Hz) lze pozorovat při bdělém stavu a nejvíce je měřen na týlní oblasti. Nejlépe ho lze pozorovat při relaxovaném stavu se zavřenými očima. Mentální aktivita a pozornost, otevřené oči přebíjejí pozorování alfa rytmu. Amplituda je v rozmezí $30 - 100\mu V$. Beta rytmus (13 – 30 Hz) je charakteristický pro zvýšenou pozornost. Otevřené oči netlumí jeho projev. Amplituda je nižší než u alfa rytmu okolo $20\mu V$. Gama aktivita (nad 30 Hz) je spojena se zpracováním informací např. rozpoznání podnětů, volnými pohyby. Na povrchových elektrodách většinou nepřesahuje 40 – 60 Hz vlivem zeslabením vyšších frekvencí na tkáňových strukturách hlavy. Také je často filtrován vzhledem k blízkosti myopotenciálového pásma, které představuje šumové artefakty. Vysokofrekvenční gama pásmo 60 – 250 Hz je pozorováno u ECoG a je spojeno s funkční aktivitou mozku a kortikálními výpočty. [4],[21]

1.3 Snímání EEG signálu

Nízká amplituda EEG signálu a množství jiných zdrojů biosignálů (myopotenciály, elektrická aktivita srdečního svalu) a vnějších signálů (síťový brum, kapacitní a in-

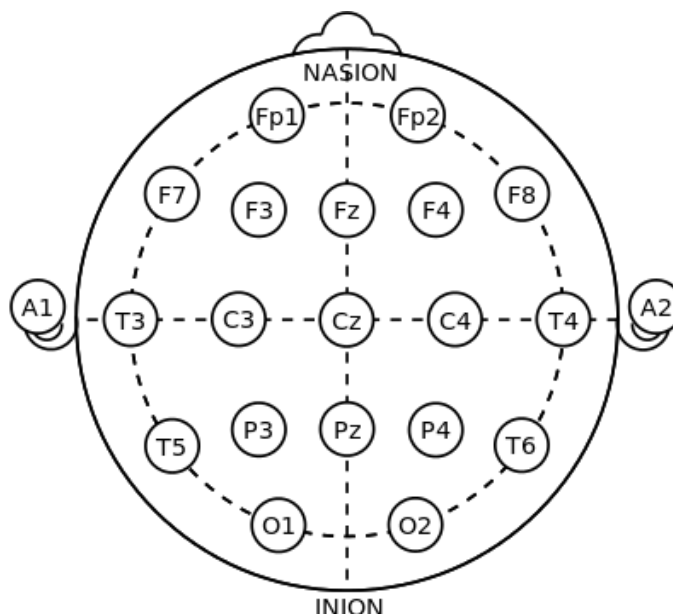
dukční vazby na izolačních materiálech, půlčlánekové napětí na elektrodách) klade velké nároky na snímací techniku. Hlavním článkem pro snímání signálu je diferenční zesilovač, ten potlačuje souhlasné rušivé napětí. Poměr zesílení diferenčního a soufázového napětí je alespoň 80 dB (dnes více než 100 dB). Pro pozorování nízké dynamiky EEG signálu je třeba minimální vlastní šum zesilovače (do $2 \mu V$). Zesílení je několika stupňové a dosahuje se zesílení až v řádech 10^6 , po předzesílení dochází k filtraci nízkofrekvenční a stejnosměrné složky (do 0,1 Hz). Toto napětí vzniká na elektrodách jako půlčlánekové napětí nebo jako další parazitní napětí na vstupních kontaktech a svou velikostí by saturovalo zesilovaný signál. Další filtr odstraňuje síťové rušení (50 Hz). Antialiasingový filtr před analogovým-digitálním převodníkem zabraňuje vzniku aliasingu při vzorkování signálu. Digitalizace signálu zavádí kvantizační chybu, která závisí na rozsahu snímaného napětí a počtu bitů, které mohou rozsah číselně zapsat. Moderní převodníky zapisují ve 24 bitech. V závislosti na použití a délce nahraného signálu se používají různé vzorkovací frekvence od 100 Hz pro běžné spontánní EEG až několik kHz pro výzkumné účely. Zapojení elektrod u EEG je vždy unipolární, ostatní typy zapojení se přepočítávají digitálně a uložený záznam je také vždy unipolární.[23],[4],[21]

Kvalita snímání závisí z velké části na poměru impedance elektrod a vstupní impedance zesilovače. Velká vstupní impedance moderních zesilovačů (více než $10^{12} \Omega$) umožňuje snížit nároky na odpor měřících elektrod. Pro kontrolu kvality impedance elektrod se používá měření střídavým napětím, které je dodáváno přímo některou z elektrod. Kalibrace umožňuje korektní zaznamenání změn na úrovni mikrovoltů. Parametry snímání a rozdílné elektrody jsou používány při měření povrchového nebo intrakraniálního EEG. [23],[4],[21]

1.3.1 Snímání EEG povrchovými elektrodami

Elektrody na snímání povrchového EEG jsou diskové (průmět asi 8 mm) nepolarizovatelné elektrody vzácných kovů (pozlacené) nebo stříbrné elektrody s vrstvou Ag-Cl v kombinaci s roztoky, které snižují přechodový odpor (elektrodové gely a pasty s volnými ionty Cl^-). Povrchové potenciály jsou většinou nezávislé na velikosti elektrod z důvodu velkého prostorového průměrování vlivem vodivostního objemu mezi mozkem a povrchem hlavy. Standardní snímání EEG se provádí na přesně lokalizovaných anatomických místech a je označován 10-20 (znázorněno na obr. 1.1). Systém se skládá z 19 elektrod na povrchu hlavy a 2 elektrod na ušních lalůčkách. Mezery mezi elektrodami jsou 10 nebo 20 % celkového pokrytého prostoru. Měření potenciálů je diferenční, a protože je vždy měřeno v unipolárním režimu proti společné referenci, používá se spojení svorek na ušních lalůčkách jako referenční. Při přepočítání nahraných signálů lze získat další používané zapojení. Bipolární snímání

vznikne odečtením rozdílu mezi sousedními svody. Tímto zapojením lze odečíst společnou složku původních samostatných signálů. Snímání proti referenční svorce AVR (z angl. averaged reference) je získáno z unipolárních svodů odečtením od každého svodu zprůměrovaný signál ze všech ostatních svodů. [23],[4],[21]

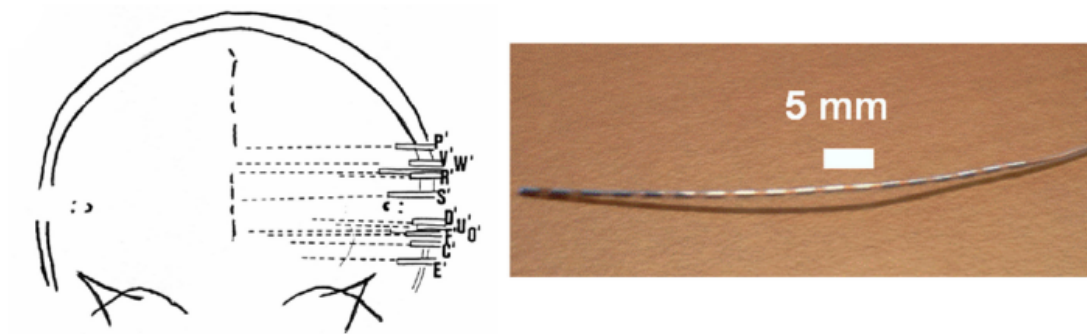


Obr. 1.1: Pozice elektrod podle mezinárodního systému měření EEG 10-20, pohled na lebku shora [4]

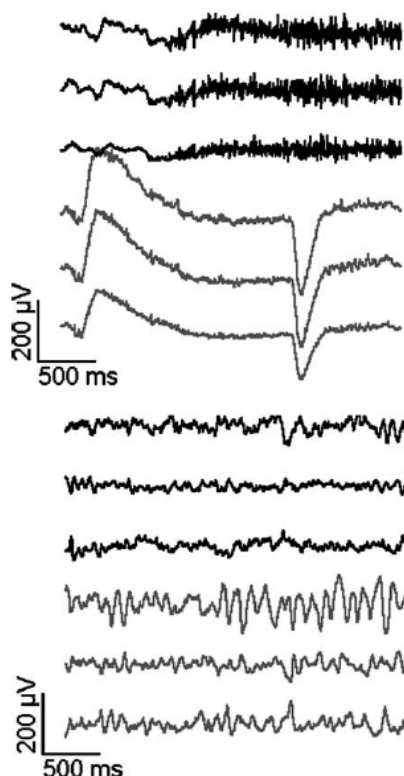
1.3.2 Snímání intrakraniálního EEG

Na rozdíl od povrchového EEG intrakraniální EEG snímá signál z mnohem menších oblastí (stále však jde o sumační signál z velkého počtu neuronů), který je nazývaný lokální potenciálové pole (z angl. local field potencial, zkr. LFP). Prostorové rozlišení je mnohem vyšší než u klasického, ale jeho přesnou hodnotu lze těžko vyhodnotit, protože závisí na velikosti a impedanci použitých elektrod a vodivosti mozkové tkáně v okolí elektrod. V [17] je zmíněna hodnota 1 cm jako vzdálenost tkáně od elektrody, kdy signál z větší vzdálenosti už má zanedbatelný efekt.

Invazivní měření iEEG probíhá na povrchu kortikálních struktur nebo přímo uvnitř mozku. Proužky nebo matice elektrod (průměr 2-4 mm) umístěné v ohebné silikonové podložce se přikládají na vyšetřovanou oblast mozku. Matice obsahují různý počet elektrod podle potřeby vyšetření. Elektrody jsou vyrobeny nejčastěji z chirurgické oceli nebo platiny. Stereotaktické elektrody (zobrazeny na obr. 1.2) se implantují přímo do vnitřních kortikálních struktur. Na povrchu se střídají izolované části s elektrodovými kontakty v řádech mm. Malé rozměry elektrod kladou vyšší nároky na vstupní impedanci zesilovače. [17],[4],[21]



Obr. 1.2: Měřicí invazivní elektroda vpravo, pohled na implantaci invazivních elektrod vlevo.



Obr. 1.3: Vliv povrchových artefaktů na intrakraniální EEG.

Horní graf ukazuje signály ze třech povrchových elektrod (F_z , C_z , P_z) s artefaktem ze žvýkacích svalů (tři horní černé linky) a spojený s pohybem očí (tři spodní šedé linky). Dolní graf zobrazuje bipólové signály získané hluboko v temporálním laloku získané během žvýkání (tři horní černé linky) nebo s pohybem očí (tři spodní šedé linky) [17].

Výhoda při měření přímo v blízkosti vzniku biosignálu je ve vzdálenosti od rušivých biosignálů, které jsou zároveň tlumeny ostatními částmi hlavy (lebka, mozkové pleny). Na obr. 1.3 lze pozorovat artefakty spojené s pohybem očí a myopotenciály patrné v záznamu EEG, ale v iEEG nejsou tyto artefakty na první pohled viditelné. Při hodnocení signálu v iEEG je důležitá referenční elektroda. Pokud je referenční elektroda mimo intrakraniální oblasti, je náchylná pro zachycení parazitních artefaktů z vnějších zdrojů napětí, ale zase nemá společné složky signálu s blízkými elektrodami uvnitř mozku. Referenční elektrody uvnitř mozku je naproti tomu náchylná k silným zdrojům elektrického pole, které by do měření ve všech elektrodách zavádělo korelovanou složku. Limitace měření invazivního EEG spočívá v malém vzorkovaném objemu, kde jsou usazeny měřicí elektrody. O aktivitě z ostatních částí mozku a celkový obraz aktivity podává lepší výsledek povrchové EEG. [17], [4]

2 KONEKTIVITA MOZKU

Mozek je složitý funkční celek, který je rozdělen na mnoho podsložek, z nichž každá nese svou hlavní specifickou funkci a zároveň kooperuje s ostatními částmi. Lokalizace mozkových částí, které vykonávají specifické úkony, je historicky základním výzkumem mozku. Konektivitu mozku lze vysvětlit jako posuzování komunikace jednotlivých center a jejich vzájemné ovlivňování. Výměna informací v mozku probíhá na několika různých bázích od interakce protein-protein až po komunikaci několika kortikálních regionů. Na konektivitu je nahlíženo z různých úhlů. V anatomii neurologických populací se hledají spojení, díky nimž jednotlivé populace vytvářejí složitější sítě - zde je konektivita brána jako fyzické propojení neuronů do sítí. Jinak je nahlíženo na samostatné neurony nebo skupiny neuronů, kde se hledá jejich funkční specializace. Takto lze vysvětlit konektivitu jako skupinu neuronů, které vzájemnou interakcí vytváří funkční celek. Funkčně interagující neurony se mohou nacházet v odlišných anatomických strukturách mozku.[9] [12]

Konektivita je měřena různými zobrazovacími modalitami. Základními měřícími přístroji jsou EEG (iEEG), MEG, PET a fMRI. Je třeba si uvědomit, že získávaná data jsou rozdílná dosažitelným prostorovým a časovým rozlišením. Měřená veličina také vypovídá o rozdílné informaci - MRI a PET získává hemodynamické nebo metabolické změny naproti tomu EEG zachycuje aktivitu elektrických potenciálů. Dále je rozlišováno, zdali jsou data získána z jednotlivých neuronů, skupiny neuronů nebo makroskopických částí mozku. Hodnocení konektivity a srovnávání výsledků je závislé na vybraných datech a algoritmech zpracování. Hodnocení konektivity a dosažené výsledky se dělí dle aplikovaných modelů pro posouzení funkční konektivity nebo efektivní konektivity. [9] [12]

Funkční konektivita byla definována jako dočasná koherence mezi aktivitou různorodých neuronů a efektivní konektivita jako dynamická závislost mezi populacemi neuronů za účasti přímého kauzálního vlivu aktivity jedné populace na aktivitu druhé populace. Obě konektivity mohou být znázorněny pomocí grafů, kde uzly reprezentují oblasti ze kterých jsou získány jednotlivé signály a hrany korespondují se směrovými nebo neurčenými spojeními mezi uzly. [28] [20]

2.1 Funkční konektivita

Funkční konektivita je pozorovatelný jev, který lze kvantifikovat pomocí měření statistických závislostí jako je např. korelace, koherence (použito např. v [1],[8],[29]) a další bivarientní a multivarietní metody zaměřené na srovnávání měřených signálů a vyhodnocení funkční závislosti mezi nimi. Funkční konektivita je pozorována mezi oddělenými neurofyzilogickými procesy. Při popisování funkční konektivity je

podstatné najít oblasti, které vykazují statistickou závislost. Směrovost a kauzalita měřených signálů je předmětem efektivní konektivity. Přehled využívaných metod je popsán v kapitole 3.1, [28] [9], [20].

Hlavní role funkční konektivity spočívá v hledání závislosti mezi měřenými strukturami. Výsledkem jsou pak nalezená spojení nebo závislost nebyla nalezena. U nalezených spojovacích hran mezi uzly lze určit významnost a míru interakce spojení z výsledných koeficientů, které jsou spočteny při výpočtu dle aplikované metody. Naměřené korelace (ve vztahu funkční závislosti, nemusí se jednat o metodu, kterou bylo spojení nalezeno) se mohou v čase měnit a jsou závislé na měřících podmínkách (bdělost, spánek). Konektivita je navíc interferována ostatními funkčními oblastmi. Při šíření EEG signálů v mozkových strukturách také dochází k fázovému posunu, který může negativně ovlivňovat dosažené korelace. [28], [18]

Funkční konektivita je využívána pro klasifikaci subjektu nebo k předpovědi experimentálního faktoru. Naměřená data mozkové aktivity z různých struktur pro jedince z učební skupiny, u kterých je známa výsledná klasifikace, jsou použita pro deskriptivní rozřazení do předem známých kategorií. Klasifikátory jsou nastaveny podle učebních skupin a použitých klasifikačních metodách. Příklad aplikace funkční konektivity pro predikci výsledků chirurgické operace mozku u temporální epilepsie lze nalézt v [1]. [9]

2.2 Efektivní konektivita

Efektivní konektivita je popisována jako závislé chování jedné měřené oblasti pod přímým ovlivňováním aktivity druhé. Efektivní konektivita je posuzována jako parametr modelu, jehož cílem je popsat a vysvětlit pozorované statistické závislosti (funkční konektivitu). Hledají se tedy odpovídající směrové spojení mezi pozorovanými interakcemi. Porovnáním modelů se započítaným nebo vynechaným spojením lze určit, zda je nalezené spojení správné nebo nikoliv. Snaha těchto modelů je co nejvěrněji popsat nalezená spojení a kauzální vliv. Efektivní konektivita testuje hypotézy o funkčním propojení zkoumaných neuronových struktur. Nalezení příčin vzájemných propojení vede ke objasnění podstaty interakce mezi skupinou neuronů, na rozdíl od popisné funkční konektivity, která klasifikuje subjekty do různých skupin, ale samotná podstata je skrytá. [9], [12], [20], [28].

2.3 Epilepsie

Epilepsie je jedna z neurologických poruch a postihuje méně než 1% světové populace. Nemoc se projevuje záchvaty, které nabývají mnoha podob. Nejčastější způsob

léčby je farmakologický, nicméně 20 – 30% pacientů zůstává farmakorezistentní a nadále trpí záchvaty. Epilepsie se projevuje náhlým selháním mozkové funkce, který má počátek v nadměrné a hypersynchronní aktivitě neuronů. Záchvat vzniká náhodně a narušuje normální funkci mozku. Během záchvatu se EEG záznam dramaticky mění. Amplituda signálu je zvětšena i o řád a objevují se charakteristické grafoelementy. Mechanismus vzniku záchvatu je neznámý. Je předpokládáno, že výskyt záchvatu souvisí s potlačením inhibičních procesů v mozku.[4], [19], [14]

Charakter epileptického záchvatu je určen zapojenými mozkovými regiony a celkovým stavem epilepsie. Jsou rozlišeny dvě hlavní třídy záchvatů:

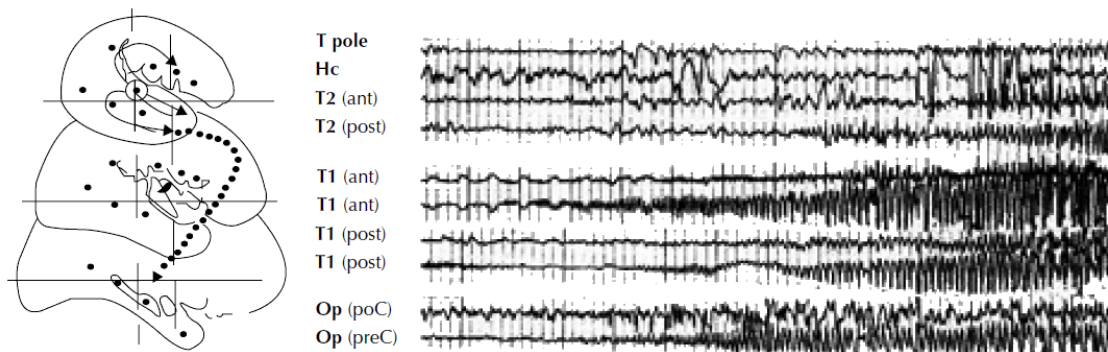
1. Parciální fokusovaný záchvat. Elektrický přepětí v jedné nebo více lokálních částech mozku a následné přenesení na další části. Při záchvatu může, ale nemusí, nastat ztráta vědomí.
2. Generalizovaný záchvat. Elektrické přepětí zahrnuje celý mozek. Příznaky zahrnují ztrátu vědomí (petit mal) nebo ztrátu vědomí, která je doprovázena svalovými kontrakcemi a křečemi (grand mal).

Digitální zpracování epileptické aktivity slouží k několika odlišným účelům. První je kvantifikace záchvatů. Dynamika, přenos, evoluce epileptického signálu v mozku je předmětem stálého výzkumu ([24]). Je vyhodnocováno měnící se zastoupení hlavních frekvenčních složek v signálu a jeho vývoj v čase před, během a po epileptickém záchvatu, tak jako linearita nebo nelinearita signálů. Další skupinou výzkumu je detekce záchvatů a jejich předpovídání ([1]). Varování před příchozím záchvatem by umožnilo dodání léků a omezení rizik pacienta. Poslední skupinou výzkumu epilepsie je lokalizace místa vzniku epileptického záchvatu. Přesná lokalizace místa vzniku je nezbytná u farmakorezistentních pacientů s přetrvávajícími záchvaty. Chirurgické resekce ([19]) poškozené mozkové tkáně je jediná dostupná léčba pro tyto pacienty. Přesnost lokalizace epileptogenní tkáně je nezbytná pro úspěšnost operace (po operaci došlo k úplnému vymizení nebo snížení počtu záchvatů). [4]

2.3.1 Lokalizace ohniska epileptických záchvatů

Nalezení přesné pozice je nezbytné pro chirurgickou léčbu u farmakorezistentních pacientů. Cílem je chirurgicky odstranit právě tolik mozkové tkáně, aby nedošlo k poškození funkce mozku a zároveň byl pacient plně zbaven epileptických záchvatů. Povrchové měření EEG postrádá informaci o hloubce a časovém počátku epileptického signálu, přestože jsou využívány jako přehled o celkové propagaci patologického signálu. Talarach a Bancaud ([26]) zavedli metodu stereotaktické měření nitrolebečního EEG vpichovými elektrodami. Těmito elektrodami je nahrán a následně vyhodnocen signál získaný během záchvatu. Šíření epileptického signálu v mozku skrze měřicí elektrody umožnilo časově-prostorové hodnocení místa a evoluce signálu. S

využitím anatomické a funkční znalosti kortikálních struktur navrhli postupy chování a procedury umožňující předpokládat pozici fokálního epileptogenní ložiska [19] [14].



Obr. 2.1: Evoluce spontánního epileptického signálu na různých invazivních elektrodách.

Ze signálů lze pozorovat nástup záchvatu na elektrodě ze zadní části temporálního gyru (T1) a téměř okamžitý přechod na přední část T1 a dále elektrody v operculu (Op), následně je epileptický signál rozšířen do druhého temporálního gyru (T2).

Elektrody (T pole) a hipokampus (Hc) byly zasaženy lehce a se spožděním. Z evoluce epileptického signálu je určen směr a šíření záchvatu (ilustrováno vlevo)

[14] .

Před samotnou aplikací vpichových elektrod jsou provedena neinvazivní vyšetření, které mají nalézt kortikální struktury mozku, které mohou způsobovat dané projevy epilepsie. Tyto potenciální kandidáti na zdroje epilepsie jsou získány na základě měření a analýzy klinických dat neurologem. Dále jsou měřeny povrchové EEG a MEG signály. Výhoda při použití MEG je nižší zeslabení magnetického pole oproti elektrickému. Vyšetření MRI a SPECT umožňuje další zpřesnění potencionálních ložisek a určit místa, kam se implantují elektrody. Samotné elektrody snímají malý objem mozku ve formě lokálních potenciálů, a proto je nutno elektrody implantovat do předem předpokládaných epileptogenních ložisek. Na každé elektrodě je 10 až 15 kontaktů, v průměru se do mozku implantuje 10 elektrod, takže celkem je získáváno 100 až 150 signálů. V klinické praxi je pro lokalizaci ložiska a provedení resekce nutné vyhodnotit epileptický signál. Visuální kontrolou a analýzou epileptického signálu se určí místo vzniku a rozsah šíření (zobrazeno na 2.1). Místo prvotní propagace epileptického signálů je následně odstraněno. Pokud se během doby, kdy má pacient implantovány elektrody, nepodaří najít ložisko, je pacient propuštěn bez léčby. Všechny tyto operace jsou nákladné, rizikové a stresující, a proto je důležité nalézt spolehlivou metodu, která definuje oblast přesně. V některých případech se

záchvaty nepodaří zcela potlačit. Oblasti, které následně figurují jako epileptogenní jsou přilehlé na resektovanou oblast, ale před resekci se zde signál pouze šířil a nebyl jeho původcem. Tyto části jsou považovány za potenciální ložiska záchvatu. Epileptogenní ložisko tedy není takové jak ho původně definoval Talaraich s Bancaudem. Problematika lokalizace je rozšířena na případy, kdy se pozice může měnit i v čase. [19] [14]

Pro zvýšení úspěšnosti lokalizace epileptogenní tkáně jsou zkoumány interiktální signály. Zde jsou hledány rozdíly mezi potencionální epileptogenní tkání a zdravou tkání. Lze použít unipolární záznamy a z nich analýzu univariетní nebo bivariетní metody, které mohou porovnávat 2 signály získané z předpokládaného ložiska, signály z elektrod na rozhraní zdravé a patologické tkáně nebo signály pouze ze zdravé tkáně. Např v [8] bylo na analýze interiktálních dat dokázáno zvýšení hypersynchronní aktivity v epileptogenním ložisku. V [29] bylo zjištěno funkční odpojení epileptogenního ložiska od okolní tkáně. Je zde vyslovena spekulace, že tento rozdíl ve funkční konektivitě hraje roli při spontánní generaci epileptického záchvatu a analýza funkční konektivity interiktálních intrakraniálních dat může být z jednou z možností, jak lokalizovat epileptogenní ložisko.

3 KONEKTIVITA MOZKU U EPILEPTICKÝCH PACIENTŮ

Pro lokalizaci fokální epilepsie se v dnešní klinické praxi visuální analýza EEG (případně iEEG) neurologem jak bylo zmíněno v kap. 2.3.1. Studie využívají funkční konektivitu (nebo není vyhodnocena přímo, ale určitá korelace je počítána) pro hodnocení např. predikce úspěšnosti operace epilepsie ([1]), hodnocení dynamiky záchvatu ([24]), ale nemnoho se týká přímé lokalizace pouze z klidového záznamu iEEG ([29],[8],[17]).

Předchozí výzkum poukazuje na funkční odpojení ložiska fokální epilepsie ([29]). V jiné práci ([8]) byla změřením lokálně zvýšené synchronní aktivity neuronů (ne-záchvatové iEEG) určena pozice ložiska fokální epilepsie. Z těchto prací vyplývá, že by analýzou interiktálního iEEG, bylo možno lokalizovat zdroj fokální epilepsie jako ohraničené snížení funkční konektivity na přechodu zdravé tkáně a fokálního ložiska. To by umožnilo klinicky určit místo fokálního ložiska bez nutnosti nahrávat několikadenní záznamy s výskytem záchvatu. Dále by se jednalo o objektivní metodu, na rozdíl od dnes subjektivního visuálního posouzení záchvatovitého záznamu.

3.1 Metody k posouzení konektivity mozku

Analýza EEG pro posouzení konektivity hledá statistické závislosti mezi měřenými signály. Základními metodami pro zpracování závislosti signálů jsou vzájemná korelace v časové oblasti a koherence ve frekvenční doméně. Tyto metody jsou lineární, ale princip vzniku EEG signálu na buněčné úrovni je nelineární (generace akčního potenciálu). Z tohoto důvodu se používají nelineární metody, které mohou nalézt vazby, které lineárním metodám zůstávají skryté. Nelineární metody jsou citlivé na přítomnost šumu, ale v případě intrakraniálních signálů je z principu úroveň šumu nižší než u povrchových měření 1.3.2. Různé metody analýzy funkční konektivity mohou dávat jiné výsledky v závislosti na matematických předpokladech daných signálu. Současné zpracování pomocí nelineárních a lineárních metod je doporučováno za účelem robustnosti a uvěřitelnosti výsledků. Tímto zpracováním jde určit i povaha závislosti. Když bude lineární metoda vykazovat slabou závislost a naopak nelineární metoda vykazovat silnou závislost, vztah obou signálů bude silně nelineární. [28], [4], [8]

Při hledání vzájemných závislostí je využíváno posunutí v čase jednoho signálu oproti druhému. Posun u maximální hodnoty výsledku je vyhodnocen jako časové zpoždění statisticky závislých signálů. Toto zpoždění může být způsobeno i změnou fáze při propagaci signálu v mozkové tkáni, a tedy mylně hodnoceno jako kauzální

vliv jedné struktury na druhou. Vliv fázového posunu lze eliminovat korekcí fázového spektra a následnou analýzou. [18]

Níže popsané metody jsou bivarietní a zpracování dat lze rozšířit o jejich částečné verze, které při vyhodnocování potlačují společný zdroj nebo vliv dalšího zdroje signálu. Také lze vyhodnotit časový posun propagace a z toho určit časovou kauzalitu, nicméně pro hodnocení funkční konektivity určení směru šíření není nezbytné. [28]

Multivarietní metody umožňují analyzovat vliv několika signálů zároveň. Jsou založeny na autoregresivních modelech, které jsou rozšířeny na libovolný počet kanálů. Jejich hlavní výhodou je přesnější identifikace společného zdroje a určování směru a síly vztahů mezi jednotlivými signály, proto jsou lépe využity při hodnocení efektivní konektivity. Jejich popis je nad rámec tohoto textu a nejsou zde popsány. Jsou definovány v časové i frekvenční oblasti. [4]

Jedna z možných metod pro analýzu epileptického ložiska je unipolární metoda vysokofrekvenčních oscilací (zkr. HFO). Lze ji použít pro studium epilepsie, nicméně přesně nezapadá do pojetí konektivity. Použití metody je široké ([7], [16]) a umožňuje srovnání s konektivitou dle bivarietních metod, a proto je v krátkosti popsána v 3.2.

3.1.1 Analýza v časové oblasti

Pro zpracování konektivity v časové oblasti je možno použít následující metody vzájemná korelace a Grangerova kauzalita, které patří mezi lineární metody, a nelineární korelace, přenos entropie a vzájemná informace jsou nelineární metody. [28]

Korelace

Korelace se vypočte pro dva časové diskrétní signály (x, y) o délce N s korelačním koeficientem c jako:

$$c = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(x_i - \mu_x)(y_i - \mu_y)}{\sigma_x \sigma_y} \quad (3.1)$$

kde μ je průměrná hodnota a σ je směrodatná odchylka. Takto se vypočítá koeficient pro nulový posun. Korelační koeficient nabývá hodnot od -1 do 1. Při blízké hodnotě jedna jsou signály korelované a statisticky závislé, to znamená, že pokud roste hodnota jednoho signálu i hodnota druhého signálu je rostoucí. Při antikorelovaných signálech (hodnota je blízká -1) je při rostoucí hodnotě jednoho signálu hodnota druhého signálu klesající. Koeficient v okolí nuly značí lineární nezávislost obou signálů (signály mohou být nelineárně závislé). Protože výpočet korelačního koeficientu je založen na pravděpodobnostním rozložení hodnot v signálech, měl by

být signál stacionární (pravděpodobnosti hodnot signálu se nemění v čase). U EEG signálu se předpokládá stacionarita na krátkých úsecích signálu (2s). [29]

Nelineární korelace

Nelineární korelace pro studium EEG signálu byla odvozena Lopesem da Silvou ([18]). Jsou-li hodnoty signálu y považovány za funkci proměnné x , hodnota y může být predikována podle nelineární regresní křivky. Nelineární korelační koeficient $h_{y|x}^2$ je dán rovnicí:

$$h_{y|x}^2 = \frac{\sum_{k=1}^N y(k)^2 - \sum_{k=1}^N (y(k) - f(x_i))^2}{\sum_{k=1}^N y(k)^2} \quad (3.2)$$

kde $y(k)$ jsou vzorky signálu y o N vzorcích, $f(x_i)$ je po částech lineární aproximace nelineární regresní křivky. Pro určení funkčního předpisu $f(x_i)$ se analyzuje korelační diagram proměnné y oproti proměnné x . Hodnoty signálu x jsou rozděleny na intervaly. Hodnota x středového bodu intervalu (r_i) a průměrná hodnota y (q_i) na intervalu jsou vypočteny. Regresní křivka je aproximována jako spojení výsledných bodů (r_i, q_i) úsečkami. Parametr i udává počet funkčních předpisů pro jednotlivé úsečky. Výsledný koeficient nabývá hodnot mezi nulou a jedničkou. Nula vypovídá o nezávislosti signálů a jednička značí silnou závislost. [4] [30]

Korelační koeficient je asymetrické povahy. Estimace závislosti signálů (x, y) koeficientem $h_{y|x}^2$ definuje závislost signálu y na x . Je-li spočten koeficient $h_{x|y}^2$, který ukazuje na závislost v opačném směru (x závisí na y), z porovnání hodnot lze určit linearitu závislosti. Pokud je závislost lineární aproximační křivky jsou podobné regresní lineární křivce a oba koeficienty jsou přibližně stejné hodnoty, při nelineární závislosti jsou aproximační křivky rozdílné stejně jako oba koeficienty. Této asymetrie a vypočtením časového zpoždění maximální korelace lze využít pro určení kauzality a směru vlivu jednoho signálu na druhý signál. Nazývá se směrový index a je popsán v [3]. [30], [18]

Přenos entropie a vzájemná informace

Vzájemná informace a přenos entropie jsou založeny na konceptu vlastní informace signálu. Objem sdílených informací mezi dvěma signály je založen na Shannově entropii ([28], [4]). Obě tyto metody kvantifikují statistické závislosti mezi dvěma signály nezávisle na principu jejich generování, proto odhalí lineární i nelineární závislosti.

Vzájemná informace je počítána porovnáváním histogramů obou signálů se společným histogramem a započtením časového zpoždění. Pro dvě náhodné proměnné x a y je vzájemná informace (MI) definována jako:

$$MI_{xy} = \sum p_{ij} \log \frac{p_{ij}}{p_i p_j} \quad (3.3)$$

kde p_{ij} je pravděpodobnost, že $x = x_i$ a $y = y_i$. Tímto výpočtem se dostane informace o signálu ze znalosti výstupů druhého signálu. Pokud neexistuje vztah mezi signály bude výsledek MI_{xy} roven 0. Pro závislost signálu MI_{xy} nabývá kladných hodnot. Maximální hodnota se rovná hodnotě vlastní informace jednoho signálu (signály jsou identické). [4].

Metoda přenosu entropie je založena na konečných Markovových procesech pro určení informační přenos mezi systémy I a J v čase. Za předpokladu, že studovaný systém lze aproximovat stacionárními Markovými procesy řádu k , přechodové pravděpodobnosti systému jsou: $p(i_{n+1}|i_n, \dots, i_{n-k+1})$. Pokud jsou procesy I a J nezávislé, platí obecné Markovské vlastnosti $p(i_{n+1}|i_n^k) = p(i_{n+1}|i_n^k, j_n^l)$, kde $i_n^k = i_n, \dots, i_{n-k+1}$, $j_n^l = j_n, \dots, j_{n-l+1}$ jsou počty podmíněné stavy procesů I a J . Pro kvantifikaci odchylek u přechodových pravděpodobností zobecněné Markovské vlastnosti je použita Kullback-Leiblerova entropie. Výsledný přenos entropie (TE) je definován jako:

$$TE_{J \rightarrow I} = \sum (p(i_{n+1}|i_n^k, j_n^l)) \log \frac{p(i_{n+1}|i_n^k, j_n^l)}{p(i_{n+1}|i_n^k)} \quad (3.4)$$

3.1.2 Analýza ve frekvenční oblasti

Zpracování signálů ve frekvenční oblasti umožňuje kromě nalezení závislostí zároveň určit společné prvky vlastnosti (frekvenční složky) obou signálů. Při transformaci signálů do frekvenční oblasti je třeba dbát na šumové složky vzniklé konečnou délkou signálu. Pro zmenšení tohoto vlivu jsou signály vyhlazovány funkcí s nepravoúhlým průběhem. Metody lze použít pro různé typy transformace (vlnková nebo Fourierova) a další definované pro multivarietní metody. Zpracováním ve frekvenční oblasti jsou nalezeny lineární závislosti. Základní metodou je koherence. Multivarietní modely definují celou řadu metod mezi používané patří např. přímá přenosová funkce (z angl. Directed transfer function) nebo částečná směrová koherence (z angl. partial directed coherence).

Koherence

Koherence je počítána pro signály x a y jako:

$$\gamma_{xy}(f) = \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_x(f)S_y(f)}} \quad (3.5)$$

kde S_x a S_y jsou vlastní výkonová spektra signálů x a y . S_{xy} je vzájemné spektrum. Funkce $\gamma_{xy}(f)$ poukazuje na společný vztah signálů ve fázích i frekvencích. Koherence

nabývá hodnot z intervalu $< 0; 1 >$. Pro hodnoty blízké jedné existuje závislost mezi signály na dané frekvenci. Koherence je protějšek korelace ve frekvenční oblasti a zachycuje lineární vazby. Oproti korelaci nepřináší zásadní výhody. Ve srovnání s korelací nedetekuje koherence orientace vazeb a časové zpoždění signálů, které je nutné dopočítat z fázového spektra. Často se koherenční funkce umocňuje a používá se výkonové spektrum na frekvencích, které jsou společné pro oba signály. [4]

3.2 Vysokofrekvenční oscilace

Lidský mozek generuje široký dynamický rozsah lokálního potenciálového pole. Na frekvencích v rozsahu 65 - 600 Hz v iEEG lze pozorovat synchronizované krátké oscilační vlnění, které se souhrnně označují vysokofrekvenční oscilace (zkr. HFO z anglického High frequency oscillations). Jejich zdrojem jsou různorodé fyziologické procesy v mozku, jež všechny nejsou zcela známy. Vyjma fyziologických HFO se vyskytují i patologické HFO, které souvisí s onemocněním mozku. Epilepsie je jedním z onemocnění, které generuje patologické HFO. HFO jsou u epilepsie pozorována v interiktálních, preiktálních i iktálních záznamech [16], [7], [2].

Vysokofrekvenční oscilace se dělí do několika pásem dle frekvence. Nejnižší je vysoké gama pásmo (65 - 80, někdy až 100 Hz), dále je pásmo vlnění z angl. "ripples" (80-250 Hz) a rychlého vlnění z angl. "fast ripples" (250 - 600 Hz). HFO jsou používána pro lokalizaci primárního epileptického ložiska, protože se ukazuje zvýšený výskyt HFO na signálech měřených uvnitř epileptických ložisek. Rozlišitelnost patologických a fyziologických HFO hraje klíčovou roli při aplikaci tohoto přístupu [16], [7].

3.3 Vliv epilepsie na spánek

Spánek u člověka probíhá v několika rytmech. Rozlišuje se spánek REM (z angl. Rapid eye movement) a non-REM (z angl. Non-rapid eye movement sleep). REM fáze se projevuje snížením svalového tonu a náhodným pohybem okohybných svalů. EEG aktivita v REM se podobá klidovému režimu s vyššími frekvencemi a nižší amplitudou než je tomu u NREM fáze. NREM spánek se dále dělí na 3 skupiny, které se liší v aktivitě dominantního frekvenčního pásma EEG. Během NREM 1 dochází k přechodu z alfa pásma (8-12 Hz) do pásma theta vln. Objevuje se při usínání, mezi cykly REM a ostatními NREM skupinami. NREM 2 je nejčastější fáze spánku u dospělých. V této spánkové fázi se objevují v EEG spánková vřeténka (krátké oscilační komplexy se frekvencí 12-14 Hz) a K-komplexy. Fáze nejhlubšího spánku (NREM 3) se projevuje převládající aktivitou v delta pásmu ([11],[10]).

Epilepsie se v interiktálních záznamech mimo jiné projevuje epileptiformními elementy, jako jsou komplexy hrot-vlna a vysokofrekvenční oscilace. Výskyt těchto elementů souvisí s přítomností primárního epileptického ložiska, ale lze je detekovat i ve zdravé tkáni. Předchozí studie ([2],[25]) ukazují vliv spánkových rytmů na výskyt těchto elementů. Frekvence výskytu hrotů a HFO během všech fází (1,2 a 3) NREM spánku byl vyšší oproti klidovému stavu a REM fázi. Z daných studií také plyne, že poměr HFO, které se nacházejí v epileptickém ložisku a mimo něj, souvisí s frekvenčním pásmem HFO. Změny probíhající v mozku během spánku u epileptických pacientů ovlivňují neurologické vazby stojící za generováním HFO a tím i frekvence jejich výskytu.

4 METODIKA ZPRACOVÁNÍ DAT

Analyzovaná data jsou od pacientů, kteří poskytli informovaný souhlas a prodělali implantaci intrakraniálních elektrod, z důvodu identifikace epileptického ložiska, které nebylo odhaleno neinvazivními metodami. Sedm pacientů s fokální epilepsií středového spánkového laloku bylo vyšetřeno. U všech pacientů byly implantovány elektrody se 4 nebo 8 kontakty. Celkem bylo zpracováno 96 kanálů. U všech pacientů bylo také nahráváno povrchové EEG pro hodnocení spánkových rytmtů. Přehled pacientů je v tab 4.1.

4.1 Měření a předzpracování dat

Implantované elektrody (AD-Tech Medical Inc, Racine, WI) měly 4 nebo 8 klinických hloubkových kontaktů zapouzdřených na polyuretanovém tyčince o průměru 1,3 mm. Kontakty jsou z platiny a iridia o délce 2, 3 mm a se vzájemnou středovou vzdáleností 1 cm. Povrch elektrod je $9,4\text{mm}^2$ s impedancí 200 – 500 Ohmů. Anatomická pozice elektrod byla určena počítačovou tomografií zahrnutá do souřadnicového systému pacientova MRI pomocí normalizované společné informace (obr. 4.1). Pozice elektrod byly automaticky označeny pomocí SPM Anatomy toolbox s přesností 5 mm. ([27]).

Intrakraniální EEG byla měřena proti společné referenční elektrodě, kterým byla povrchová elektroda umístěna na střední linii temene dle mezinárodního systému 10 – 20 (na obr. 1.1) mezi elektrody Cz a Fz. Mozkomíšní mok, mozková kost, svaly a kůže fungují jako elektricky izolují referenční elektrodu od intrakraniálních elektrod. Data byla nahrána systémem Neuralynx se vzorkovací frekvencí 32 kHz. Pro analýzu byla data filtrována propustným FIR filtrem s Bartlett-Hanningovým oknem do pásma 0,5 až 1000 Hz a decimována na vzorkovací frekvenci 5 kHz.

Lokalizace primární epileptogenní zóny (SOZ) byla determinována a nezávisle ověřena z klinických záznamů na základě rozlišení lokalizace elektrod, na kterých lze pozorovat prvotní iktální signál v záznamu iEEG. Pozice a počátek záchvatu je určen vizuální kontrolou s jasně rozlišitelným iktálním záznamem s následnou zpětnou kontrolou dat, při které jsou odhaleny v iEEG záznamech nejranější změny v elektroencefalogramu související s daným záchvatem. V jiné studii byl podobný přístup použit pro nález neokortikálního epileptického ložiska ([32]).

Pro analýzu spánkové konektivity je třeba určit spánkové rytmy v záznamech iEEG. Určování spánkových rytmtů bylo provedeno pomocí standardních metod (dle [13]). V rámci analýzy byl Elektrookulogram (EOG) nahrazen záznamy z FP1, FP2, FPZ povrchových elektrod. Mrkání očí v záznamech FP1 a FP2 bylo určeno jako bdělí stav pacientů zároveň s kontrolou rytmtů v postranních elektrodách, kde do-

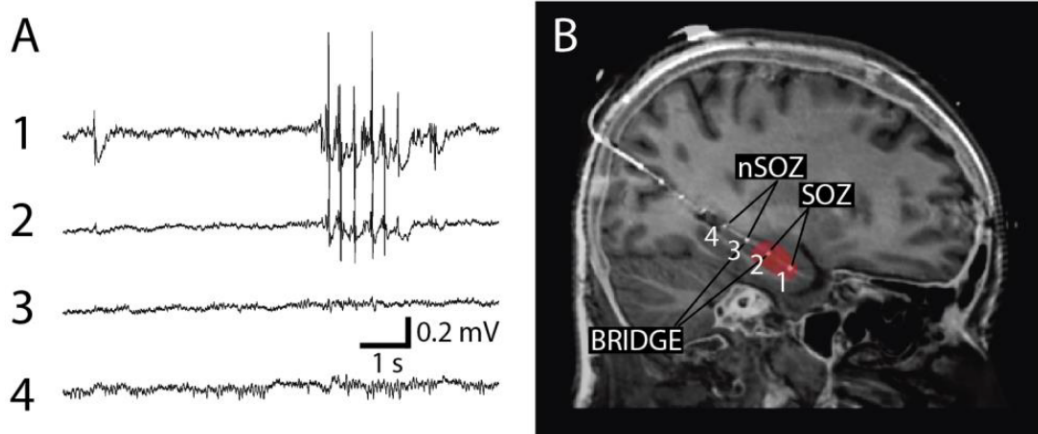
minantní alfa rytmus zastával více než 50% analyzovaných částí. Fáze hlubokého spánku (NREM) byla determinována vysokou amplitudou (více než $75\mu V$) ve frekvenčním pásmu delta ($0,5 - 2$ Hz) povrchového EEG. Když v rámci jedné epochy (30 s) alespoň 20% záznamů splňovalo podmínku amplitudy, epocha byla označena za NREM spánek. Frontální, centrální, okcipitální elektrody (FP1, FP2, FZ, F3, F4, CZ, C3, C4, O1, O2 a Oz) systému 10-20 byly použity na analýzu spánkových epoch. V jiné studii ([5]) byl aplikován podobný přístup pro určování spánkových rytmů.

Před samotnou analýzou byly povrchové a intrakraniální EEG z každého pacienta vyhodnoceny pomocí zobrazovacího programu v programovém prostředí MATLAB® ([6]). Záznamy z kanálů a časové úseky obsahující významné artefakty nebo iktální úseky byly odstraněny z následné analýzy. Identifikace interiktálních epileptiformních hrotů byla provedena pomocí specializovaného prohlížečského programu Signal-Plant ([22]). Programem označené detekce byly vizuálně zkontrolovány. V případě pozitivní detekce epileptiformního hrotu byly data ze všech kanálů vyjmuty z analýzy. Celkem bylo odstraněno přibližně 1,3% celkové délky signálů. U každého pacienta byly do analýzy zahrnuty alespoň 1 až 3 spánkové a 1 až 3 klidové interiktální desetiminutové záznamy. Celkem bylo v analýze 160 minut klidových záznamů a 170 minut spánkových (NREM 2-3 fáze dle 3.3) záznamů (rozpis úseků pro jednotlivé pacienty na obr. 4.1).

Montáž pro analýzu byla ponechána v nativním stavu nahrávání, která může vést k problému společné reference. Při hodnocení konektivity jsou podstatné rozdíly mezi měřenými skupinami a ne její absolutní hodnota. Společná reference v unipolárních signálech může být důvodem změny absolutní hodnoty v měřených závislostech, ale rozdíly v konektivitě mezi jednotlivými skupinami zůstanou zachovány. Řešením problému společné reference by mohlo být přepočítání montáže na unipolární signály tak, že se jako referenční elektroda označí kanál uložený v bílé hmotě mozkové, který má nejnižší aktivitu (nízká neměnná amplituda signálu). Nicméně i zde je opět společná reference, která je teď v blízkosti ostatních kontaktů a zároveň uvnitř mozkových struktur na rozdíl od povrchové referenční elektrody. Další varianta změny montáže je přepočet na bipolární signály, které však nemohlo být aplikováno z důvodu omezeného množství kontaktů v SOZ a Bridge skupinách.

Pacient	Pohlaví	Věk	Počet implantovaných (použitých) elektrod	Délka spánkových záznamů [min]	Délka klidových záznamů [min]
1	Ž	34	16	30	10
2	Ž	28	16	20	20
3	Ž	21	12 (11)	30	30
4	M	39	8	30	30
5	Ž	33	16 (14)	10	20
6	M	47	16	20	20
7	Ž	22	16 (15)	30	30

Tab. 4.1: Pacientská data, která byla předmětem analýzy



Obr. 4.1: Záznam intrakraniálního EEG a fúzní obraz MRI-CT řezu hlavy se stereotaktickou elektrodou.

(a) Záznam ze 4 elektrodových kontaktů z invazivní elektrody implantované do hipokampu. První a druhý kontakt je situován do přední části hipokampu. Záznam ukazuje interiktální epileptiformní hroty. (b) Primární epileptogenní zóna (SOZ) byla určena pomocí záznamů spontánních záchvatů. Dále je vidět pár elektrod označených NSOZ, které jsou mimo ložisko, a pár elektrod Bridge (2. a 3. kontakt), které je na rozhraní SOZ (převzato z [15]).

4.2 Programové řešení výpočtů

4.2.1 Nelineární korelace

Pro analýzu konektivity u intrakraniálních interiktálních EEG měření byla realizována metoda nelineární korelace. Metoda nelineární korelace je popsána v 3.1.1. Tato metoda umožňuje nalézt nelineární závislosti v párových signálech a zároveň pracuje v časové oblasti. Výpočet nelineární korelace a zpracování signálů bylo provedeno v programovém prostředí MATLAB®.

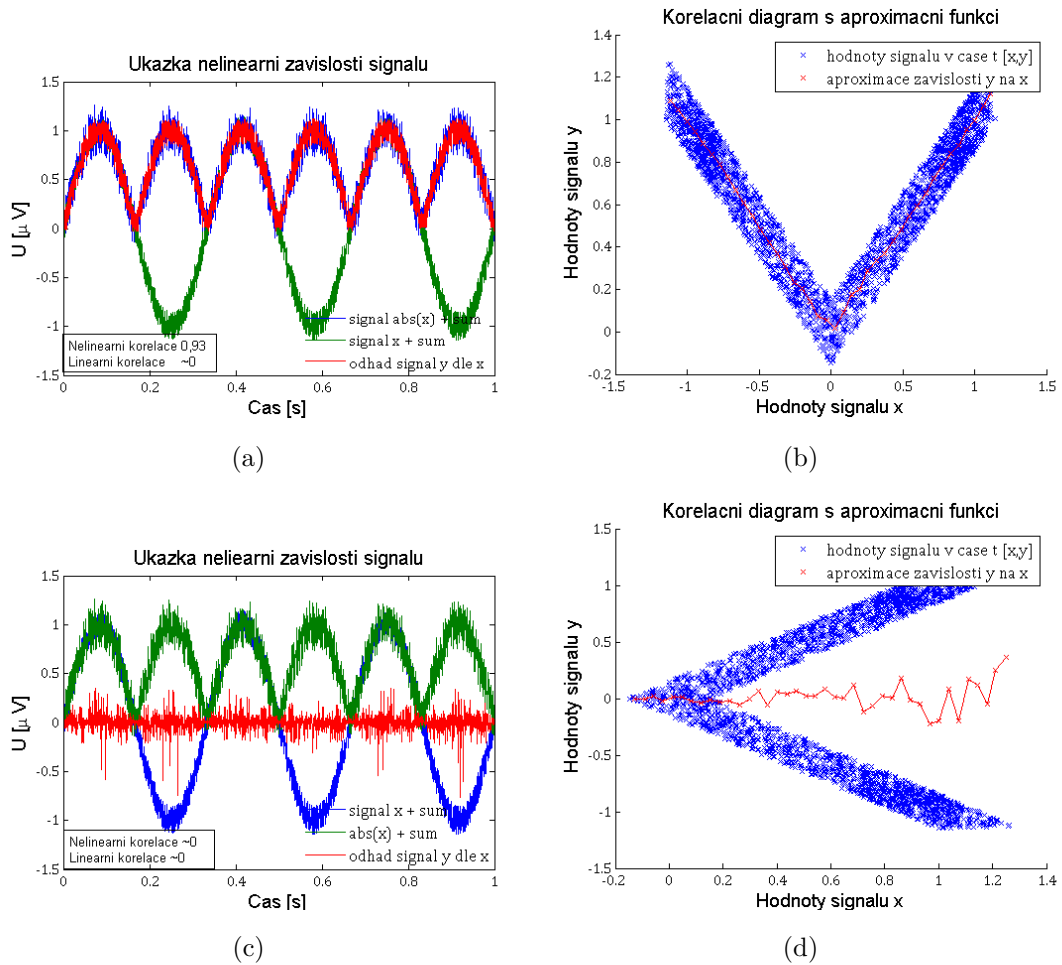
Výpočet postupuje dle návrhu v kapitole 3.1.1. Nejdříve je určen korelační diagram (na obr. 4.3(a)) dvou signálů párových elektrod (na obr. 4.3(c)). Body v korelačním diagramu jsou hodnoty daných signálů ve stejném časovém okamžiku. Souřadnice každého bodu $[x, y]$ odpovídá amplitudě signálů v čase t tedy $x(t), y(t)$. Na základě korelačního diagramu lze nelineární korelaci počítat v závislosti na signálu x nebo y (znázorněno na obr. 4.2, závislý signál je na ose y). Z korelačního diagramu se aproximuje křivka, která v určených intervalech vyjadřuje statistické závislosti obou signálů. Osa x je rozdělena na do i počtu intervalů. V každém intervalu je vypočítána průměrná hodnota bodů spadajících do intervalu. Body v sousedních intervalech se spojí úsečkou. Všechny úsečky dohromady tvoří křivku funkční závislosti $f_i(x)$, kde každý interval může mít jinou lineární funkci.

Na základě aproximační křivky z korelačního diagramu se přepočítají hodnoty signálu y . Vypočte se odhad signálu y (na obr. 4.3(c) znázorněn červeně). Vstupem ve výpočtu jsou hodnoty x a zvolená lineární funkce $f_i(x)$ podle toho, ve kterém intervalu se hodnota nachází. Výpočet nelineární korelace vychází z aproximace statistické závislosti [30],[31]:

$$h_{y|x}^2 = 1 - \frac{\text{var}(y(t) - f_i(x(t)))}{\text{var}(y(t))} \quad (4.1)$$

kde v čitateli je počítána variance rozdílu původního signálu a jeho odhadu dle x a ve jmenovateli jen variance signálu y . Poměr variancí definuje vypočtenou závislost. V případě nízké variance v čitateli a vysoké hodnoty variance ve jmenovateli vyjde v poměru malé číslo. Odečtením od jedničky vyjde vysoká hodnota nelineární korelace a signály jsou závislé, v opačném případě se hodnota bude blížit jedničce a výsledek korelace bude nulový.

Výsledek závisí na aproximaci statistické závislosti, která je určena pomocí korelačního diagramu a výpočtu funkční závislosti. Ta se může odvíjet od počtu vzorků v korelačním diagramu, dynamice signálu a zejména počtu intervalů rozdělujících osu x . Závislost vypočtené korelace na počtu intervalů v aproximační funkci lze vidět na obr. 4.3(a). Závislost byla počítána pro 5000 vzorků pro signály na spodním grafu. Lze vidět, že výsledek nelineární korelace ne vždy roste se zvyšujícím se počtem



Obr. 4.2: (a,c) Signály (modrý, zelený) mezi kterými je počítána nelineární korelace, červeně je znázorněn predikovaný signál dle křivek z korelačních diagramů; (b,d) Korelační diagramy pro signály zobrazené vlevo. Červeně je znázorněna aproximační křivka pro výpočet korelace.

(a) Sinusový signál x s bílým šumem (zeleně), absolutní hodnota x s bílým šumem je y (modře). Korelační diagram tuto závislost znázorňuje. Přidaný šum způsobuje roztažení polopřímek. Aproximační křivka věrně reprezentuje absolutní hodnotu, zde lze pozorovat odolnost proti statisticky nezávislému rušení. Signál vypočtený dle této křivky věrně aproximuje původní signál (y) a výsledná nelineární korelace se blíží 1. Lineární korelace tuto nelineární závislost nezachycuje. Na obr. (c) jsou oba signály prohozeny (závislý signál je původní sinusový signál). Korelační diagram má teď na ose x vyneseny hodnoty absolutní hodnoty pro dvě hodnoty z y . Z toho nelze aproximovat závislost dvou signálů (snaha predikovat chování sinusového signálu pouze z kladných hodnot) a nelineární korelace je nulová.

intervalů. V analýze konektivity dle kapitoly 4.3 jsou podstatné rozdíly mezi skupinou dat, proto absolutní hodnota nelineární korelace nehraje roli. Důležité je použít stejný počet intervalů pro všechny výpočty s dostatečnou aproximací. Ve výpočtech bylo použito pro aproximaci 40 intervalů, protože se výsledek nelineární korelace s rostoucím počtem intervalů příliš neměnil a zároveň nezvyšuje výpočetní náročnost nad neúnosnou mez.

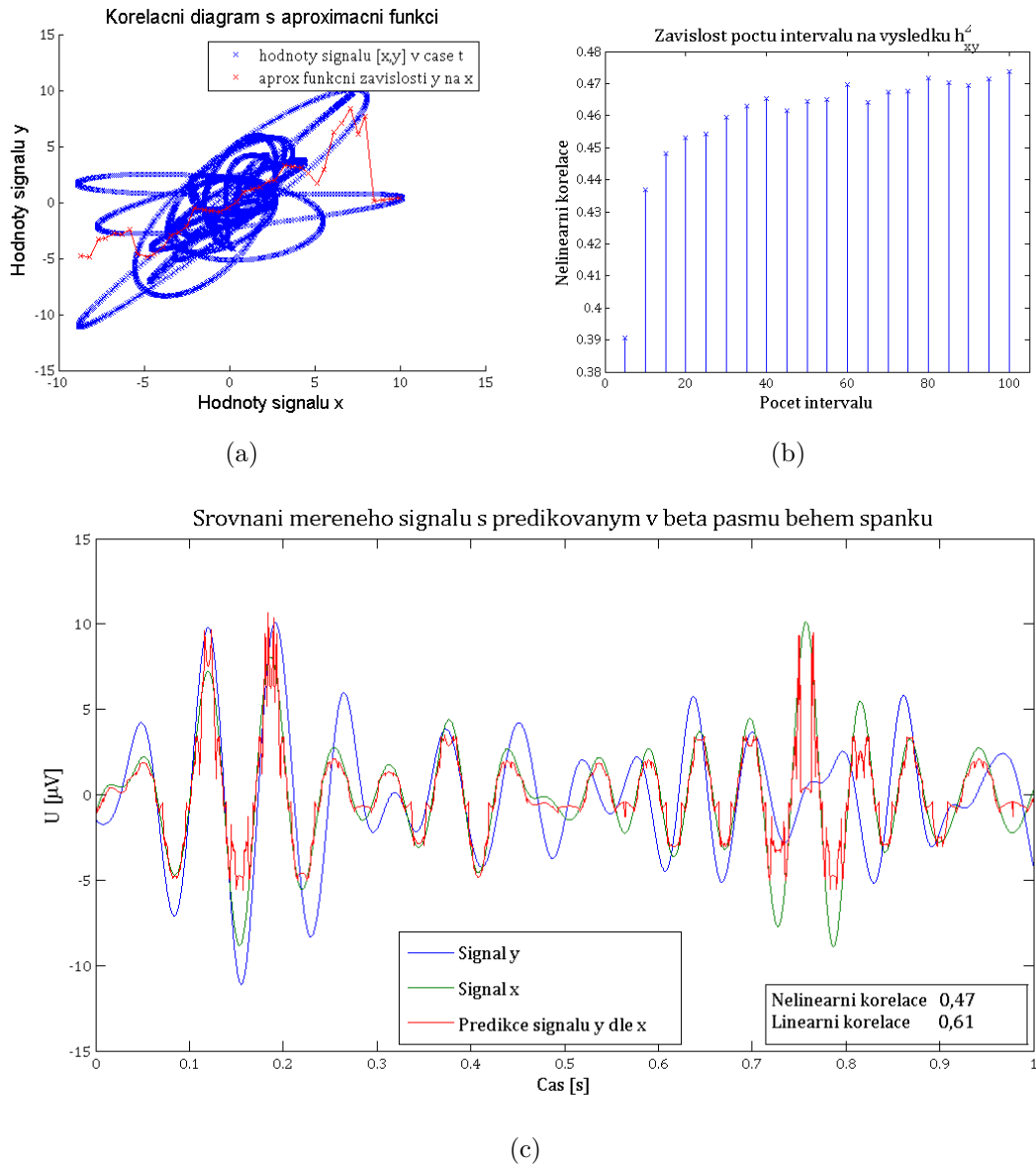
4.2.2 Směrový index

Směrový index je veličina, která je vypočítána na základě výsledků asymetrické povahy nelineární korelace při výpočtu s posuvy, a umožňuje analyzovat kauzalitu vztahů mezi párovými signály ([30]). Pokud je vypočtena nelineární korelace $h_{y|x}^2$ s posunem (τ_{yx}) signálu y vůči x a v opačném směru $h_{x|y}^2$ s posunem (τ_{xy}) signálu x vůči y (posun je určen v maximální hodnotě korelace), lze směrový index D_{xy} počítat jako:

$$D_{xy} = \frac{1}{2}[\text{sgn}(h_{y|x}^2 - h_{x|y}^2) + \text{sgn}(\tau_{yx} - \tau_{xy})] \quad (4.2)$$

, kde sgn značí funkci *signum*. Rovnice dává dohromady celkovou asymetrii nalezených závislostí. Teoreticky, jestli se vezme v úvahu daná rovnice a je zde závislost mezi signály x a y , výsledek $D_{xy} = 1$ značí závislost y na x (v opačném případě bude $D_{xy} = -1$ a x bude záviset na y). Vztah zaznamenává znaménka rozdílů mezi posuvy a rozdíly mezi korelacemi. Prakticky může jeden výsledek směrového indexu D_{xy} nabývat 5 hodnot $(\pm 1; \pm 0,5; 0)$. Je třeba si uvědomit, že 0 nutně neznamená nezávislost signálů (ta závisí na celkové hodnotě nelineární korelace), ale 0 představuje případné obousměrné lineární závislosti.

V praktickém výpočtu lze hodnotu D_{xy} aproximovat součtem a normalizací jednotlivých výsledků v časovém úseku (potom bude výsledek na intervalu $< 0; 1 >$), protože se závislosti v měřených LFP mění v čase. Toho je využito např. v [30], kde se zaznamenává vývoj závislostí v iktálních záznamech.



Obr. 4.3: (a) Korelační diagram (modře) úseku dvou signálů zobrazených na obr. (c) spolu s aproximační křivkou (červeně), která je využita pro výpočet nelineární korelace (sestavena ze 40 intervalů);(b) Vykreslení závislosti počtu intervalů v aproximační křivce v korelačním diagramu (a) na výsledku nelineární korelace $h_{y|x}^2$. Závislost sestavena pro signály x, y na spodním obrázku; (c) Vykreslení predikovaného signálu (červeně) podle aproximační křivky v korelačním diagramu (a) spolu se dvěma signály (modře signál x , zeleně signál y) na základě kterých byla křivka sestavena.

4.3 Analýza konektivity

Konektivita byla analyzována pomocí nelineární korelace, jejíž výsledky byly použity pro rozšiřující analýzu výpočtem směrového indexu. Naměřené výsledky jsou rozčleněny do tří kategorií podle umístění páru elektrod, které data nahrávali. Elektrody, které se nachází v primárním epileptogenním mozkovém ložisku (SOZ), sbírají signál z potencionálně patologické tkáně. Signály z ostatních elektrod mimo primární ložisko jsou považovány za normální mozkové LFP a označeny jako NSOZ (z angl. non seizure onset zone). Unipolární metody jako je hodnocení vysokofrekvenčních oscilací umožňuje posuzovat pouze tyto dva typy dat. Bivarietní metoda nelineární korelace rozšiřuje při hodnocení elektrodových dvojic další typ tzv. Bridge, kdy je jedna elektroda uvnitř SOZ a druhá vně. Celkem jsou tedy tři typy výsledků SOZ (obě elektrody uvnitř epileptického ložiska), NSOZ (obě elektrody vně epileptického ložiska), Bridge (jedna elektroda uvnitř a druhá vně epileptického ložiska). Celkové hodnocení a diskuze výsledků se odvíjí od předchozího rozdělení elektrod do daných kategorií. Výsledky pro jednotlivé elektrodové páry jsou zahrnuty dohromady přes všechny pacienty. Počty a rozdělení elektrodových párů do kategorií u pacientů je nerovnoměrné (někteří pacienti mají větší počet elektrod v SOZ a jiní nemají žádný kontakt na jedné stereotaktické elektrodě v SOZ) a je uvedeno v tab 4.2.

4.3.1 Nelineární korelace

Pro výpočet nelineární korelace byla data filtrována pásmovou propustí do osmi frekvenčních pásem. Základní pásma delta (1 – 4 Hz), theta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz) a beta (12 – 20 Hz) jsou doplněny i vyššími frekvenčními pásmy - nízké gama pásmo (20 – 55 Hz), vysoké gama pásmo (65 – 80 Hz), vlnění z angl. "ripples" (80 – 250 Hz) a rychlé vlnění z angl. "fast ripples" (250 – 600 Hz) vzhledem k vysoké vzorkovací frekvenci. V závorkách jsou uvedeny mezní frekvence filtru a filtrace byla provedena pomocí Butterworthova filtru 2. řádu, který zajišťuje nezvlněnou frekvenční charakteristiku v propustném pásmu. Pásmo v rozmezí 55 – 65 Hz je vynecháno z důvodu síťového rušení. V každém frekvenčním pásmu byla vypočtena nelineární korelace pro oba směry pro sousední páry elektrod (sousední páry jsou vzaty z jedné stereotaktické elektrody). To znamená, že jednou je vypočtena korelace podle první elektrody a podruhé se signály prohodí a je vypočtena závislost v opačném směru.

V každém frekvenčním pásmu byla nelineární korelace počítána v posunujícím se časovém okně. V nižších frekvenčních pásmech má okno delší časový úsek vzhledem k nižším frekvencím signálů, tak aby se dala zachytit vzájemná informace. Krátké časové okno nemusí zachytit společnou informaci u dvou signálů, naproti tomu se v delším okně projevuje nestacionarita signálů a dynamika změn je potlačena prů-

měrováním. Délka oken pro jednotlivá frekvenční pásma byla následující delta - 8 s, theta 3 s, alfa 2 s, beta 1 s a od gama pásma všechny okna s délkou 500 ms. Ve všech případech bylo okno posunováno po signále o polovinu jeho délky, takže v každém výpočtu je poloviční překryv oproti předchozí pozici okna.

Výpočet nelineární korelace byl proveden s posuvy i bez posunů signálů vůči sobě. Tento posun byl dopředný i zpětný, protože se počítají závislosti oběma směry. V úseku signálu byla jako hodnota korelace maximální dopočetná hodnota ze všech posunů. Maximální možný posun pro jednotlivá pásma se odvíjí od očekávané periody signálu daného frekvenčního pásma tak, aby korelace nezachytila předchozí anebo následující periodu signálu. Maximální posun je polovina periody nejvyšší frekvence v pásmu (např. pro 12 – 20 Hz je posun do 25 ms, protože perioda 20 Hz je 50 ms). Počet kroků pro dopředný i zpětný posun byl omezen na 10 posuvů do maximálního posuvu. Celkem bylo maximum určeno z 21 hodnot (10 dopředných, 10 zpětných a nulový posun). Omezení bylo v důsledku výpočetního výkonu pro rozsáhlé soubory dat. Do výsledků jsou zahrnuty všechny vypočtené nelineární korelace $h_{x|y}^2$ a $h_{y|x}^2$, kdy je prohozen určující a dopočítávaný signál. Dále jsou ve výsledcích i hodnoty posunů (τ_{xy}, τ_{yx}), kde byla vypočtena maximální hodnota nelineární korelace.

Kompletní výpočty nelineární korelace byly provedeny na předzpracovaných datech dle 4.1. Vliv epileptiformních vln (ne hrotů, ty už byly odstraněny) na výsledek konektivity (frekvence výskytu vln je vyšší v SOZ) byl posouzen tak, že nelineární korelace byla přepočítána s vyloučením úseků (manuálně značených) obsahujících epileptiformní vlny.

4.3.2 Míra nelinearit v párových měření

V hodnocení stupně nelinearity v závislostech mezi páry elektrod bylo využito nelineární korelace vypočtené pro oba směry. V případě, že existuje rozdíl mezi nelineární korelací spočtené dle $h_{x|y}^2$ a $h_{y|x}^2$ (jedna elektroda má v prvním případě výpočtu signál x a při druhém výpočtu vstupuje jako signál y), lze rozdíl mezi $h_{x|y}^2$ a $h_{y|x}^2$ hodnotit jako míru nelinearit v korelačních závislostech. Nelinearita byla v datech určena jako rozdíly jednotlivých korelací $h_{x|y}^2$ a $h_{y|x}^2$ v absolutní hodnotě (nerozlišuje se směr závislosti pouze jeho amplituda). Rozdíly jsou rozřazeny do kategorií dle pozice párů elektrod (SOZ, NSOZ, Bridge) stejně jako samostatné výsledky nelineární korelace.

4.3.3 Statistické vyhodnocení

Výsledky nelineární korelace a míry nelinearity ve třech skupinách párových elektrod (SOZ, NSOZ, Bridge) byly statisticky vyhodnoceny. Byla vypočtena statistická vý-

Pacient	Počet použitých elektrod	Páry v SOZ	Páry v NSOZ	Páry v Bridge
1	11	1	8	2
2	16	2	10	2
3	11	0	8	0
4	8	4	0	2
5	14	0	9	3
6	16	9	3	2
7	15	1	10	1
Celkem	96	17	48	12

Tab. 4.2: Rozdělení elektrodoových páru do různých kategorií pro jednotlivé pacienty

znamnost mezi skupinami SOZ - NSOZ, NSOZ - Bridge a SOZ - Bridge. Výsledky pro spánková data a data během klidového režimu byla hodnocena zvlášť, stejně jako výsledky s posuvy i bez posuvů. Rozložení hodnot v daných skupinách neodpovídá Gaussovu normálnímu rozdělení, kategorie výsledků jsou nezávislé a mají různý počet hodnot, proto byl použit neparametrický Mann-Whitneyův test. Hladina významnosti byla stanovena pro $p < 0,05$ a $p < 0,01$.

4.3.4 Směrový index

Výsledky získané v kap. 4.3.1 jsou použity pro výpočet směrového indexu. Směrový index lze použít pro analýzu směrové závislosti, kde signál x ovlivňuje y anebo naopak. Ve zdravém mozku na úrovni malých vzdáleností (1 mm) lze předpokládat v dlouhodobém časovém průběhu nesměrovou závislost signálů (buď jsou korelované jedním směrem, v jiném čase opačným nebo vzájemně). V případě převládající aktivity LFP na jedné elektrodě a dlouhodobé závislosti signálu druhé elektrody bude hodnota směrového indexu určena právě převládajícím závislostí, i když se může měnit v průběhu času. Směrový index je počítán z naměřených výsledků nelineární korelace.

Směrový index je určen pro páry elektrod ve zdravé tkáni (NSOZ - kontrolní data) a na rozhraní epileptické tkáně (Bridge). Podle polohy SOZ může být výsledek Bridge počítán tak, že signál x je vně nebo uvnitř SOZ (do výpočtu vstupuje jako první nebo druhá elektroda). Při sumaci výsledků pro různá data je potřeba volit signál x tak, aby byl vždy uvnitř SOZ, jinak by se vliv směrové závislosti na různých párech vzájemně anuloval. V kontrolní skupině NSOZ by se měl směrový index blížit nule, protože párové příspěvky na elektrodách se vzájemně ruší. Směrový index je počítán dle rovnice 4.2 pro vypočítané nelineární korelace a zprůměrován.

Jednou je počítán ze všech výsledků nelineární korelace a podruhé pouze z dat, která poukazují na nelineární závislost. Tyto data byla určena z absolutních hodnot

rozdílu nelineární korelace (míra nonlinearity). Jsou to výsledky nelineární korelace, jejichž míra nonlinearity je v boxplotech (5.3,5.6) nad mediánem daných grafů. Druhá skupina je tedy počítána z nelineárnější poloviny výsledků korelace. Výsledkem jsou dva druhy směrových indexů pro 2 skupiny (NSOZ, Bridge) s osmi frekvenčními pásmy. Směrový index v případě $D_{xy} > 0$ bude ukazovat na převládající závislost okolní tkáně na aktivitě v SOZ a $D_{xy} < 0$ bude znamenat vliv okolní tkáně na epileptické ložisko.

5 HODNOCENÍ KONEKTIVITY

Konektivita byla vypočtena pro spánková a klidová data. Data byla analyzována v rámci postupu uvedeném v 4.3. Výsledky jsou porovnány s hodnotami konektivity vypočtené pomocí lineární korelace, která byla provedena v [15] na stejném souboru dat a s analýzou výskytu vysokofrekvenčních oscilací.

5.1 Výsledky naměřené konektivity

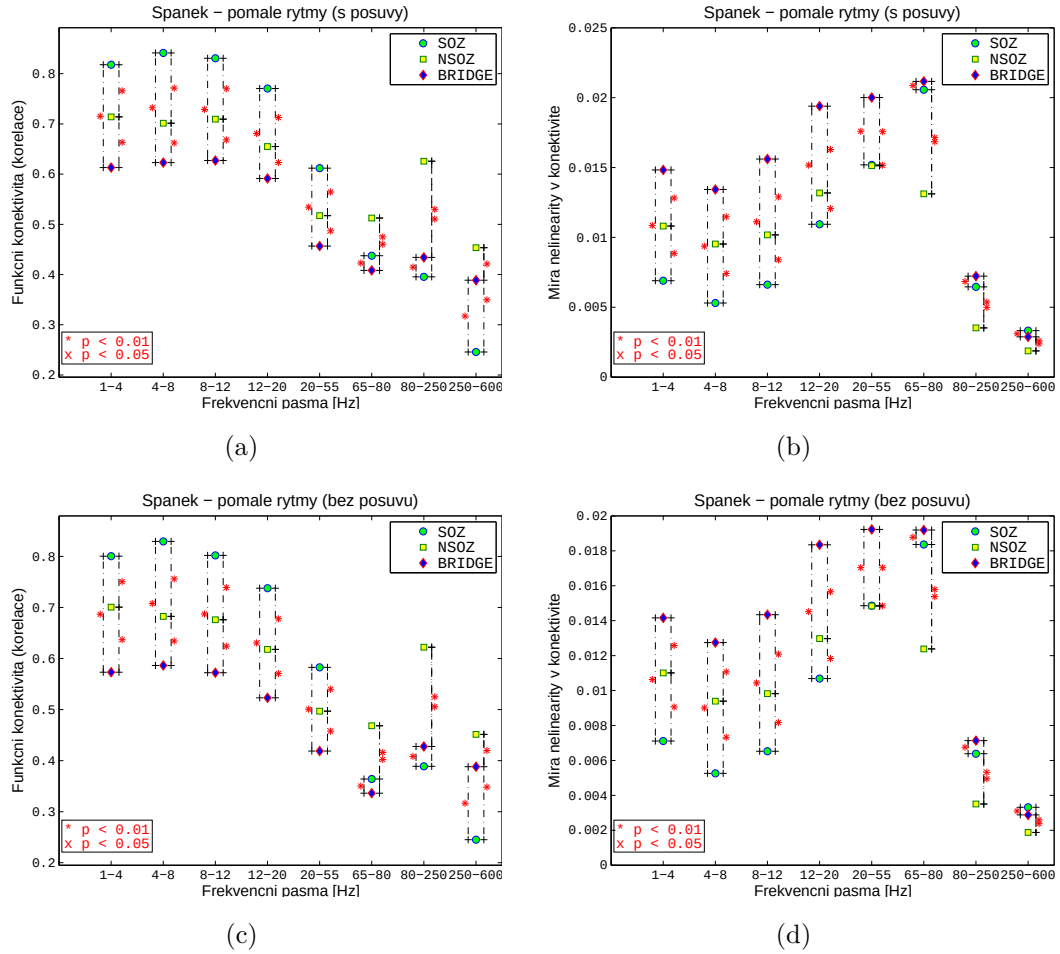
5.1.1 Nelineární korelace

Během spánku byla hodnota nelineární korelace vyšší pro skupinu SOZ oproti NSOZ v pásmech delta, theta, alfa, beta a nízké gama (mediány znázorněny na obr. 5.1(a)), ale zároveň počínaje beta pásmem hodnota korelace klesá až na nejnižší hodnotu ze všech skupin na vysokých frekvencích. To poukazuje na zvýšenou lokální (vzdálenost elektrod 1 mm) synchronní aktivitu neuronů v SOZ pro frekvence 1 – 55 Hz (na obr. 5.2 lze pozorovat i menší rozptyl výsledků SOZ oproti boxplotům NSOZ), která klesá směrem k vyšším frekvencím, kde lze hovořit o nesynchronní aktivitě neuronů v primárním epileptogenním ložisku. Snížená synchronní aktivita byla naměřena pro skupinu Bridge na rozhraní epileptického ložiska, to podporuje hypotézu, že tkáň v okolí SOZ je od něj funkčně odpojena a synchronní aktivita na rozhraní je narušena.

Výsledky pro klidová data se podobají těm spánkovým. Vyšší synchronní aktivita je pozorována v SOZ v pásmech delta, theta, alfa, beta oproti NSOZ (obr. 5.4(a)). Nelineární korelace klesla na nejnižší hodnotu až v pásmu rychlého vlnění (250 – 600 Hz) a pokles konektivity navíc nebyl tak výrazný, jako v případě spánkových dat (srovnání grafu spánkového 5.2 a klidového 5.5 ukazuje zvýšení rozptylů v SOZ ve vyšších frekvenčních pásmech a celkově nižší pokles konektivity). Jeden z možných důvodů je vyšší počet HFO ve spánkových datech, jak bylo uvedeno v kapitole 3.3. Rozptýlená ložiska generující HFO v SOZ nejsou synchronně aktivní jako případě nižších frekvenčních pásmech. Rozdíly mezi skupinami Bridge a NSOZ nejsou tak výrazné, jako v případě spánku, až na delta pásmo a pásmo rychlého vlnění, kde byla korelace vyšší u skupiny Bridge.

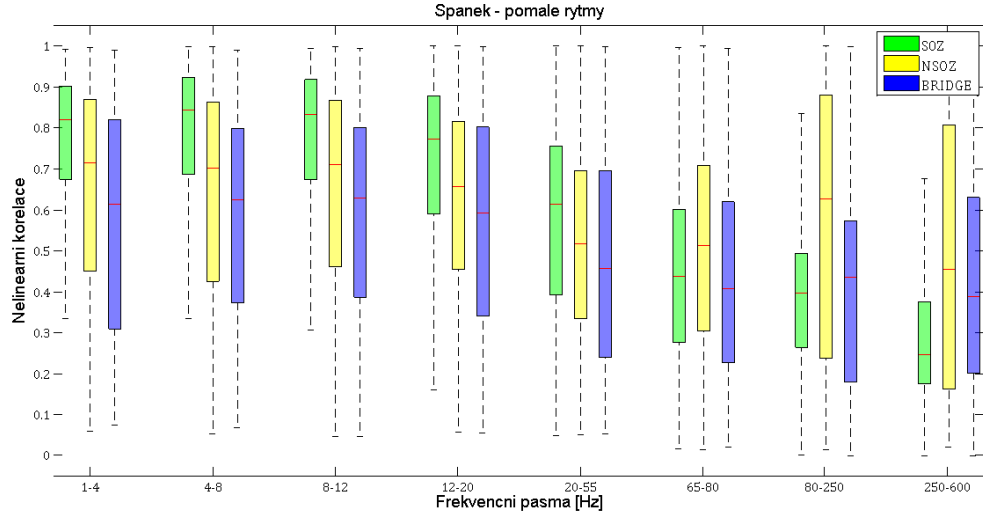
5.1.2 Míra nelinearity v párových měření

Výsledky míry nelinearity pro spánková data lze přehledně analyzovat na obr. 5.3, kde jsou zobrazeny boxploty pro tři skupiny dat. Nelinearita v závislostech u párových elektrod se nejvíce projevuje na rozhraní epileptického ložiska a zdravé tkáně



Obr. 5.1: Výsledky nelineární korelace a hodnocení nelinearit z kompletních spánkových záznamů pacientů pro 3 typy elektrodoých párových pozic (SOZ, NSOZ, Bridge) v závislosti na frekvenčním pásmu. Znáznorněny jsou mediány pro 3 skupiny: (a), (b) jsou výsledky s posuvy; (c), (d) jsou výsledky bez posuvů; (a), (c) hodnoty nelineární korelace $h_{y|x}^2$; (b),(d) míra nelinearity v konektivitě.

Nejvyšší konektivitu ze skupin má SOZ v pásmech 1 – 55 Hz s poklesem na nejnižší konektivitu v pásmu 250 – 600 Hz. Konektivita skupiny Bridge je vždy nižší než ve skupiny NSOZ. Rozdíly mezi skupinami Bridge a NSOZ jsou větší než v případě kladových výsledků. Nelinearitu v konektivitě byla nalezena nejvyšší ve skupině Bridge pro všechny pásma až na pásmo 250 - 600 Hz. SOZ vykazuje nejnižší nelinearitu až do beta pásma. Nelinearita postupně roste a v gama pásmu překročí hodnotu NSOZ. Hladina statistické významnosti je určena $p < 0,05$ a $p < 0,01$. Celkové boxploty pro zobrazené mediány korelace jsou na obr. 5.2 a pro míru nelinearity na obr. 5.3.



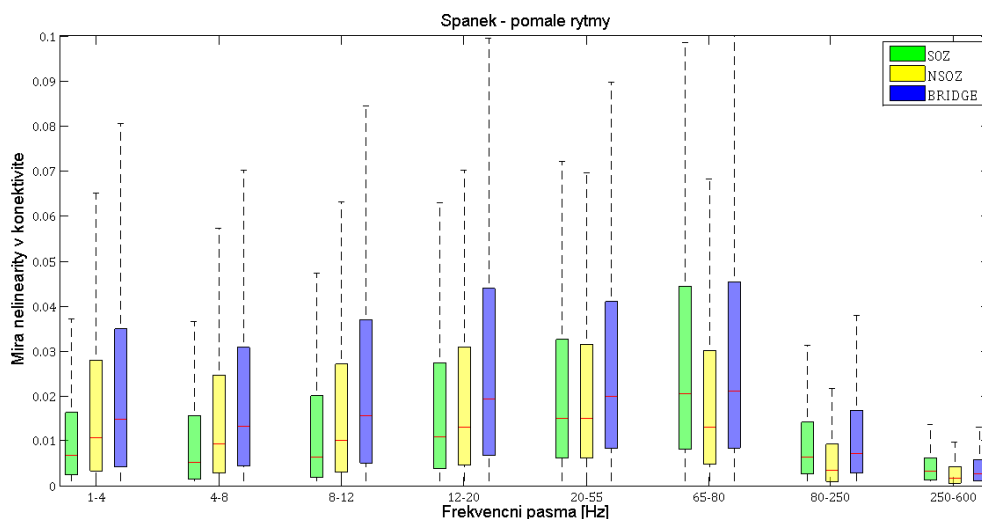
Obr. 5.2: Výsledky nelineární korelace $h_{y|x}^2$ s posuvy pro 3 skupiny výsledků (SOZ, NSOZ, Bridge) u klidových záznamů pro 8 frekvenčních pásem. Odlehle hodnoty nejsou zobrazeny. SOZ hodnoty mají nižší rozptyl oproti skupinám NSOZ a Bridge. Je viditelný propad hodnot SOZ počínaje gama pásmem. NSOZ dosahuje velkého rozptylu hodnot v pásmu vlnění a rychlého vlnění (více než 80 Hz).

v elektrodoových párech Bridge, protože dosahuje nejvyšší hodnoty ve všech frekvenčních pásmech (zobrazeno na obr. 5.1(b)) až na pásmo rychlého vlnění, kde je nejvyšší nelinearita v SOZ. Nelinearita v SOZ a Bridge roste až do gama pásma a pak společně i s NSOZ na vysokých frekvencích míra nelinearity spadne k nejnižším hodnotám. V pásmech delta, theta, alfa a beta jsou hodnoty vždy seřazeny vzestupně ve směru SOZ, NSOZ a Bridge. Mála nelinearita v datech SOZ poukazuje opět na vysoce synchronní lokální aktivitu neuronů. Vysoká nelinearita v Bridge může být způsobena přenosem informace z okolní zdravé tkáně a omezenou komunikací s SOZ.

Míra nelinearity na rozhraní SOZ a NSOZ v klidových záznamech byla nejvyšší ve všech frekvenčních pásmech (mediány výsledků znázorněny na obr.5.4(b) a celkové boxploty na obr. 5.5). V SOZ je míra nelinearity nejnižší ve všech pásmech až na vysoké gama pásmo (65 – 80 Hz), kde přeskočí hodnotu v NSOZ. Ve výsledcích je patrný nárůst nelinearit ve všech skupinách od pásma delta po gama pásmo. Diskontinuity v šíření informace z epileptického ložiska a komunikace s okolní tkání je tedy narušena i v klidovém záznamu. Rozdíl oproti spánkovým datům se projevuje na vysokých frekvencích, kde SOZ v klidovém stavu kleslo na nejnižší hodnotu, ale ve spánkových datech byla hodnota zvýšená oproti skupinám NSOZ a Bridge.

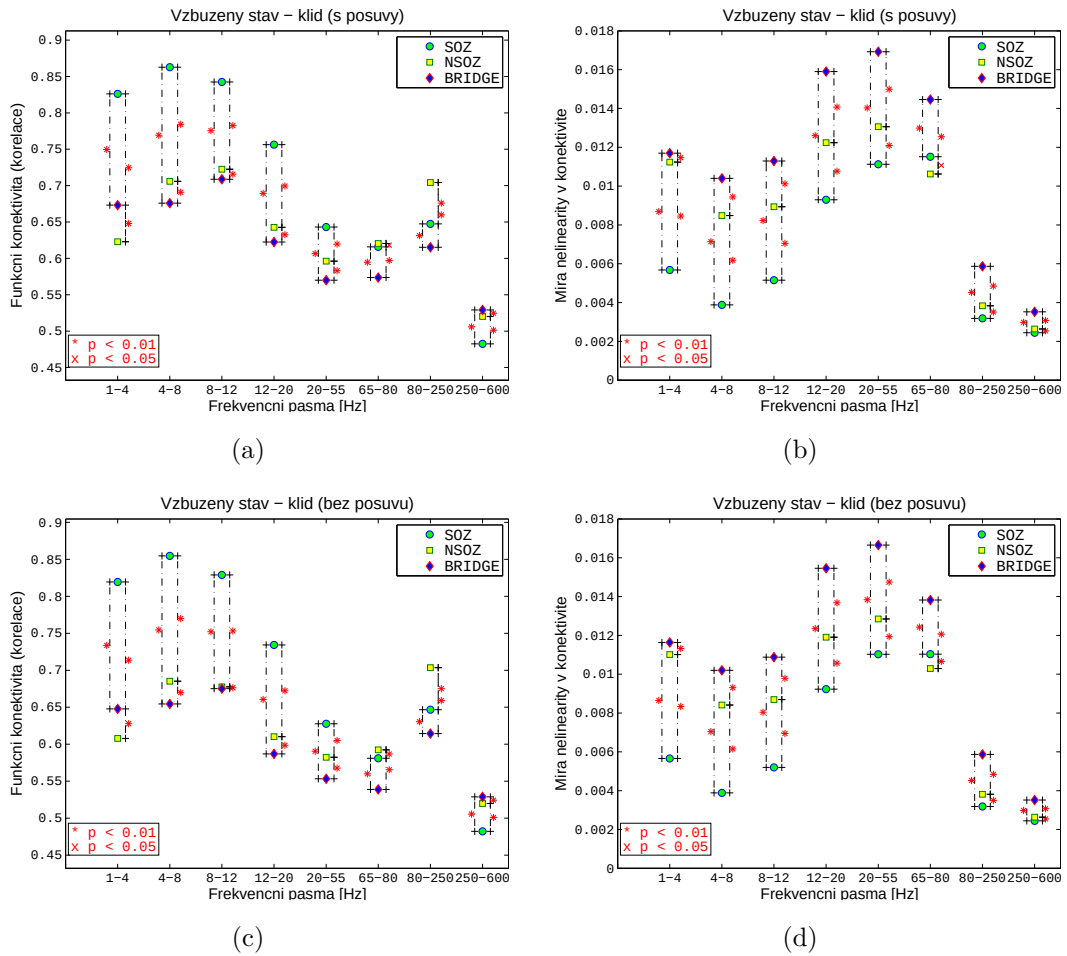
U výsledků nelineární korelace i míry nelinearit bez posuvů (obr. 5.4(c), 5.1(c)) lze pozorovat malé rozdíly oproti výsledkům s posuvy. Je to dáno tím, že nalezená

maxima byla většinou v nulovém posuvu nebo s velmi malým posuvem, a proto se výsledky příliš neliší. Z toho lze usuzovat, že šíření změn v LFP a přenos informací na úrovni rozestupu elektrod (10 mm) nemá na použití metodiky s posuvy nebo bez zásadní vliv.



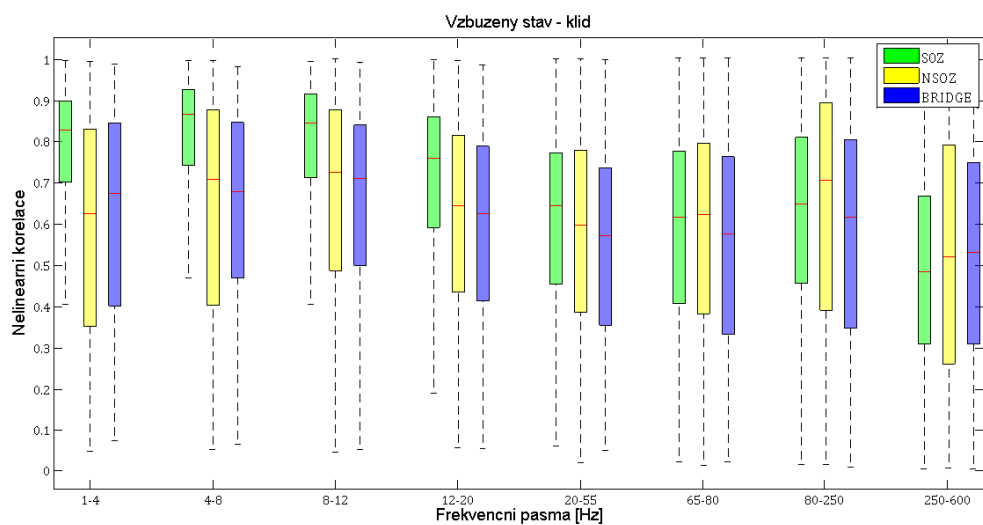
Obr. 5.3: Míra nelinearity v konektivitě s posuvy pro 3 skupiny výsledků (SOZ, NSOZ, Bridge) u spánkových záznamů pro 8 frekvenčních pásem. Odlehlé hodnoty nejsou zobrazeny.

SOZ hodnoty postupně rostou od delta pásma, kde vykazuje nejnižší nelinearitu oproti skupinám NSOZ a Bridge, až po gama pásmo, kde se boxploty výsledků podobají skupině bridge a přesáhnou hodnoty NSOZ. V pásmech vlnění a rychlého vlnění došlo k poklesu u všech skupin výsledků.



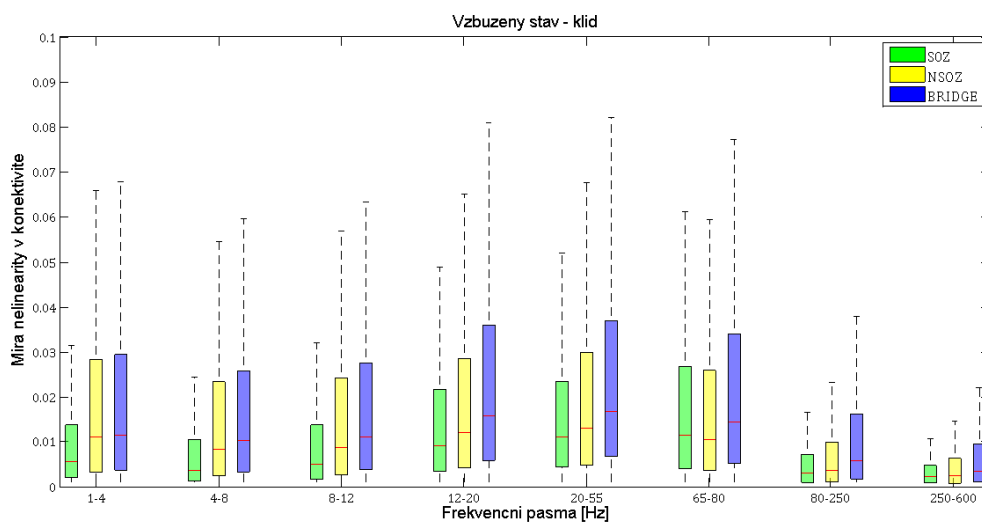
Obr. 5.4: Výsledky nelineární korelace a hodnocení nelinearit z kompletních klidových záznamů pacientů pro 3 typy elektrodových párových pozic (SOZ, NSOZ, Bridge) v závislosti na frekvenčním pásmu. Znázorněny jsou mediány pro 3 skupiny: (a), (b) jsou výsledky s posuvy; (c), (d) jsou výsledky bez posuvů; (a), (c) hodnoty nelineární korelace $h_{y|x}^2$; (b),(d) míra nelinearity v konektivitě.

Z výsledků nelineární korelace lze pozorovat vysoké hodnoty pro epileptické ložisko (SOZ), které od nejnižšího frekvenčního pásma delta do pásma gama vykazuje nejvyšší hodnotu oproti ostatním skupinám (NSOZ, Bridge). V SOZ od beta pásma klesá hodnota konektivity a v nejvyšším frekvenčním pásmu je nižší než skupiny NSOZ, Bridge. Nejnížší konektivitu vykazuje skupina Bridge s výjimkou delta pásma a pásma rychlého vlnění, kde byla konektivita vyšší než v NSOZ. Nelinearita v konektivitě byla naměřena nejnižší pro SOZ až na pásmo (65 - 80 Hz), kde byla nejnižší hodnota pro NSOZ. Nejvyšší nelinearita v konektivitě byla pro všechny pásma ve skupině Bridge. Mezi výsledky s posuvy a bez posunů lze pozorovat minimální rozdíly, zejména u nižší statistické významnosti u podobných výsledků s posuvy v pásmu (65-80 Hz), kde lze pozorovat bližší mediány dat bez posuvů a přesto zde vyšla statistická významnost vyšší. Hladina statistické významnosti je určena $p < 0,05$ a $p < 0,01$. Celkové boxploty pro zobrazené mediány korelace jsou na obr. 5.5 a pro míru nelinearity na obr. 5.6.



Obr. 5.5: Výsledky nelineární korelace $h_{y|x}^2$ s posuvy pro 3 skupiny výsledků (SOZ, NSOZ, Bridge) u klidových záznamů pro 8 frekvenčních pásem. Odlehlé hodnoty nejsou zobrazeny.

V pásmech delta až beta se projevuje vyšší konektivita v SOZ stejně jako v případě spánkových dat, ale v dalších frekvenčních pásmech dochází k nárůstu rozptylu v SOZ a konektivita se dostává mezi hodnoty NSOZ a Bridge. V pásmu rychlého vlnění klesne konektivita na nejnižší úroveň (dle mediánů).



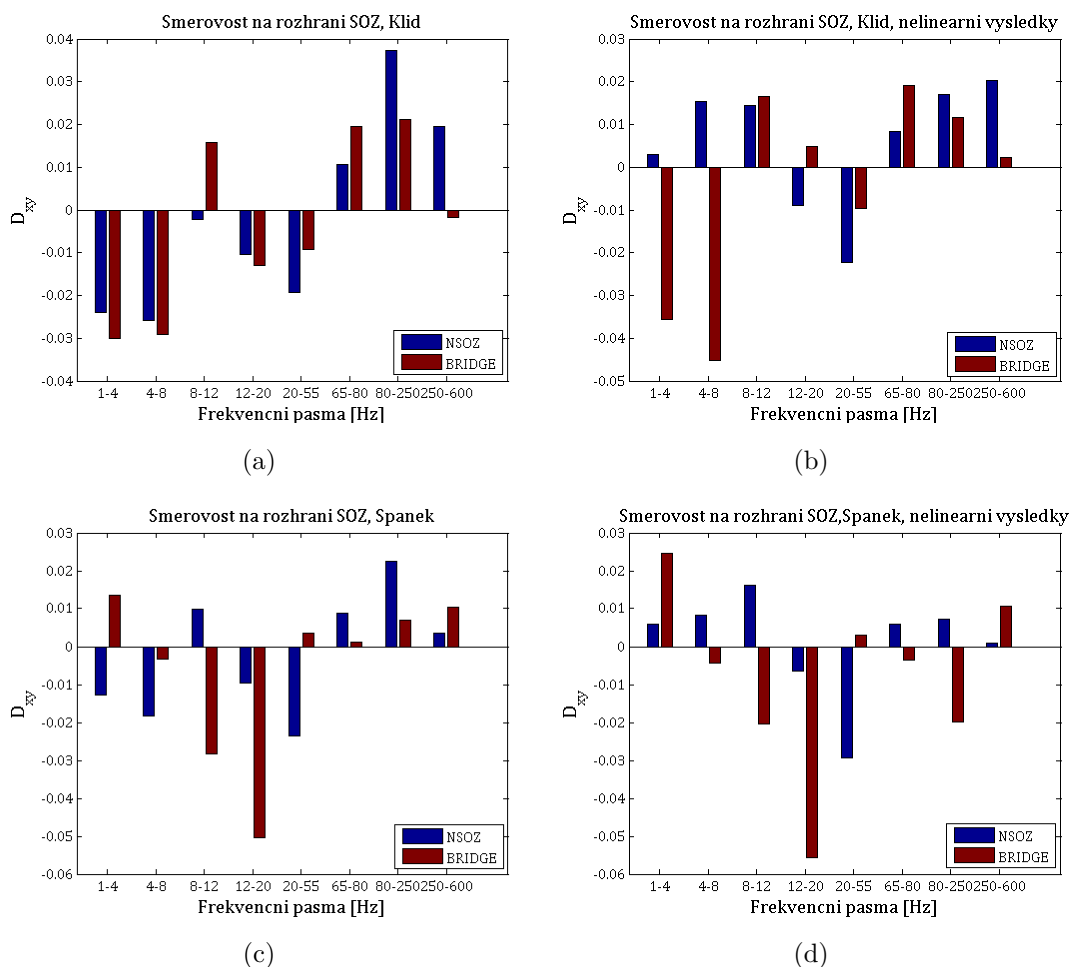
Obr. 5.6: Mira nelinearity v konektivitě s posuvy pro 3 skupiny výsledků (SOZ, NSOZ, Bridge) u klidových záznamů pro 8 frekvenčních pásem. Odlehlé hodnoty nejsou zobrazeny.

SOZ hodnoty postupně rostou od delta pásma po vyšší gama pásmo, nicméně až na vyšší gama pásmo, kde jsou výsledky v NSOZ nižší, je vždy nejmenší. Všechny tři skupiny ukazují propad hodnot na vysokých frekvenčních pásmech ($>80\text{Hz}$). V Bridge je nelinearita vždy nejvyšší.

5.1.3 Směrový index

Výsledek analýzy směrového indexu je na obr. 5.7. Z výsledků nelze jednoznačně určit převládající směr na rozhraní epileptického ložiska, nicméně lze pozorovat, že vyšší hodnoty přes všechny pásma se nacházely v záporných hodnotách, což by naznačovalo převládající vliv okolní tkáně na ložisko. Na druhou stranu nejsou hodnoty směrového indexu z možného intervalu $< -1; 1 >$ (kladné hodnoty značí šíření směrem ven z SOZ) nijak významné i v porovnání s kontrolní skupinou NSOZ, kde je předpoklad nezávislého směru (nulový směrový index). Zajímavý je charakter směrového indexu v nelineárních výsledcích, který se moc nezměnil ve skupině Bridge oproti původním celkovým výsledkům. Několik záporných píků (delta, theta pásmo v obr. 5.7(b) a beta pásmo v 5.7(d)) může naznačovat charakter nelinearit na rozhraní epileptického ložiska, kdy LFP z venčí ovlivňuje charakter LFP uvnitř epileptického ložiska, ale komunikace z ložiska ven je narušena, a tím je směrový index záporný.

Dané výsledky jsou zatíženy průměrováním přes všechny pacienty, kde se pozice SOZ v rámci celkové anatomie spánkového laloku mění. Fyziologické procesy v rámci komunikace neuronů v okolí ložiska může mít dodatečný efekt na celkový průměr směrového indexu. Analýza směrovosti by se dala rozvinout o výpočet preiktálních a iktálních záznamů, kde by se mohla projevit změna směrovosti oproti interiktálním výsledkům. Zároveň v rámci pozice epileptického ložiska by bylo vhodné srovnávat výsledky z Bridge a NSOZ pouze v rámci jednoho pacienta.



Obr. 5.7: Směrový index (skupina Bridge červeně, NSOZ modře) v klidu (a,b) a během spánku (c,d); Vliv nelineárních výsledků na směrový index (b,d)

Z výsledků nelze jednoznačně určit převládající směrovost na rozhraní epileptického ložiska. Lze hodnotit, že se výsledky ve skupině Bridge příliš nezměnily zahrnutím nelineárnější skupinou výsledků korelace (data s větším rozdílem nelineární korelace než medián dané skupiny) oproti NSOZ, kde se směrový index změnil. Proměnlivý charakter výsledků v jednotlivých frekvenčních pásmech se projevuje malými píky směrového indexu z v celém intervalu hodnot $-1; 1$ (např. hodnota $-0,05$ v beta pásmu spánku; píky v delta a theta pásmu) pro skupinu Bridge. Ve skupině Bridge jsou výrazné hodnoty v pásmech s nízkou aktivitou pro daná data (ve spánku aktivita v delta pásmu, ale směrovost výrazná v beta pásmu; v klidu aktivní alfa pásmo, ale směrovost největší v delta a theta pásmu). Celkově lze konstatovat, že jsou zde určité rozdíly ve směrovosti, ale nelze z nich jednoznačně určit převládající charakter směrovosti v interiktálních záznamech.

Pozice elektrody	Počet měřících elektrod	Průměrný počet HFO v použitých datech	Medián normalizovaných výskytů HFO	Významné pro $p < 0,01$
SOZ	27	196	0,052	ano
NSOZ	69	43	0,002	

Tab. 5.1: Výsledek analýzy vysokofrekvenčních oscilací v pásmu 80 - 600 Hz

5.2 Srovnání s metodou lineární korelace

Na stejných datech byla provedena analýza konektivity metodou lineární korelace ([15]). Absolutní hodnoty korelace zde vycházejí vyšší, nicméně rozdíly mezi skupinami jsou zde podobné. Konektivita ve spánkových datech se ve skupině SOZ snížila na minimum v pásmu rychlého vlnění stejně jako u nelineární korelace. Skupina Bridge zde také vykazuje sníženou konektivitu oproti skupinám (SOZ, NSOZ). Největší rozdíl ve výsledcích lze najít ve vysokých frekvenčních pásmech (nad 80 Hz), kde konektivita dle lineární korelace v klidových záznamech je stále vyšší v SOZ než v NSOZ, ale u nelineární korelace je vidět slabý pokles konektivity.

Celkově obě metody podporují myšlenku funkčně odpojeného epileptického ložiska s poklesem konektivity na jeho rozhraní (Bridge) a zároveň lze ve spánkových výsledcích pozorovat stejný pokles konektivity v SOZ na vyšších frekvenčních pásmech jako u nelineární korelace.

5.3 Srovnání s metodou vysokofrekvenčních oscilací

Epileptické ložisko je zdrojem patologických vysokofrekvenčních oscilací (HFO). Na datech použitých k analýze konektivity byla provedena detekce HFO. Elektrody nacházející se v epileptickém ložisku by měly mít více detekovaných HFO než elektrody mimo něj. V tab 5.1 jsou výsledky detekce HFO v širokém frekvenčním pásmu (80 – 600 Hz) pro všechny elektrody v SOZ a NSOZ. HFO detekovaných v epileptickém ložisku bylo statisticky více než mimo něj. Detekované HFO jsou ukázkou projevu epileptického ložiska a jeho projevu v interiktálních záznamech a podporuje lokalizaci a přímý vliv ložiska na interiktální záznamy.

5.4 Diskuze

Analýza konektivity pomocí nelineární korelace u pacientů s lokálním spánkovou epilepsií ověřila výsledky z jiných měření a zároveň přinesla několik zajímavých poznatků. Předně byl studována konektivita na rozhraní epileptického ložiska a zdravé tkáně, dále byl studován charakter nelinearity v párových měření a byl analyzován směr šíření informací na rozhraní epileptického ložiska.

Již dřívější studie poukazuje na pokles konektivity na rozhraní SOZ ([29]). Konektivita měřená nelineární korelací ukazuje zvýšenou synchronní aktivitu v SOZ a pokles konektivity na rozhraní SOZ v interiktálních spánkových i klidových iEEG záznamech. Pro ověření nízkého vlivu epileptoformních elementů (spiků) přítomných v SOZ záznamech na pokles konektivity byly výsledky přepočítány s vynechanými výpočty zasahujících do těchto komplexů. Výsledek nelineární korelace byl změněn, nicméně charakter rozdílů skupin se zachoval. Rozdíly v konektivitě mezi měřenými skupinami byly během spánku zvýrazněny. Výsledky měření konektivity v různých frekvenčních pásmech ukazují na pokles konektivity během spánku v SOZ ve vysokých frekvenčních pásmech (80 – 600 Hz). Tyto výsledky podporují předešlou analýzu dat lineární korelací ([15]). Ztráta konektivity může souviset s fyzickým přerušením vazeb mezi skupinami neuronů anebo omezení komunikace vzájemnými synapsemi. Pokles konektivity v SOZ ve vysokých frekvenčních pásmech může souviset s HFO, jejichž frekvence výskytu je během spánku vyšší, a tedy propad konektivity je nápadnější oproti klidu.

Naměřená konektivita byla zhodnocena z hlediska stupně její nelinearity. Nejnížší nelinearita se ukazuje v epileptickém ložisku na širokém úseku frekvenčních pásem, takže synchronní aktivita v SOZ vykazuje vysoce lineární závislost. Výjimkou jsou spánkové výsledky, kde nelinearita dosáhne v pásmu gama skupiny SOZ téměř stejné hodnoty jako Bridge. Na hranici epileptického ložiska je míra nelinearity vyšší oproti normální mozkové tkáni i epileptickému ložisku. Lze spekulovat, že zvýšená nelinearita na rozhraní je důsledkem poklesu konektivity, a pokud by se povedlo určit převládající směr závislostí na rozhraní, bylo by reálné analyzovat příčiny poklesu konektivity.

Na základě směrového indexu byl zhodnocen směr šíření informací na rozhraní SOZ. Z výsledků nelze jednoznačně určit celkový směr závislostí. Lze konstatovat, že směr šíření informace v SOZ se mění v závislosti na frekvencích a také stavu vědomí. Konektivita a nelinearita v měřeních se také měnila v závislosti na frekvenčních pásmech a několik záporných píků směrového indexu může napovídat o směrovosti závislostí na rozhraní SOZ. Tyto píky jsou zvýrazněny ve směrovém indexu počítaném z nelineární části výsledků. Z toho lze spekulovat, že nelinearita na rozhraní SOZ je způsobena narušenou komunikací epileptického ložiska zevnitř

ven a komunikace převažuje z okolní tkáně do ložiska. Je třeba dodat, že nalezené píky nejsou moc významné, a tedy charakter závislosti je třeba dále prostudovat. Jedním východiskem by bylo analyzovat preiktální a iktální záznamy a porovnat s výsledky dosaženými zde nebo srovnávat výsledky pro jednotlivé pozice SOZ u pacientů, stejně jako pozice kontaktů na elektrodě v rámci anatomické struktury mozku.

6 ZÁVĚR

V diplomové práci byla vyšetřena konektivita mozku u pacientů s fokální spánkovou epilepsií. Teorie konektivity mozku a metody používané pro její měření byly diskutovány v souvislosti s lokalizací patologické epileptogenní tkáně. Analýza konektivity na spánkových i klidových interiktálních intrakraniálních záznamech byla vyšetřena metodou nelineární korelace a statisticky vyhodnocena.

Dosažené výsledky potvrzují dosavadní znalosti o struktuře a charakteru lokálního epileptického ložiska. Byla prokázána redukováná konektivita SOZ od okolní tkáně. Byly zjištěny změny ve statistických závislostech na vysokých frekvencích během spánku. Robustnost a důvěryhodnost výsledků metody nelineární korelace byla ověřena porovnáním s metodou lineární korelace dle výsledků AV ČR.

Navíc byla charakterizována povaha funkčních spojení - objevení nelinearit na rozhraní epileptického ložiska, které bylo umožněno použitím nelineární metody. Rozšířením základní metody analýzy byl vyšetřen směr šíření informace a převládající závislosti na rozhraní SOZ. Směr šíření informace v okolí primárního epileptického ložiska vykazuje závislost na frekvenčním pásmu a stavu vědomí, nicméně nelze vyslovit jednoznačný závěr v převládajícím směru šíření informace.

Výsledky a závěry této práce mohou přispět k lepšímu porozumění vztahů a vlivů epileptické tkáně na své okolí, a tím umožnit nalezení principů definujících patologickou tkáň v interiktálních iEEG záznamech. Pokračování v analýze směrovosti na základě zahrnutí anatomické pozice elektrod a známých signálních drah stejně jako porovnání výsledků z preiktálních a iktálních záznamů iEEG by mohlo přinést další znalosti o charakteru fokální epileptické tkáně.

LITERATURA

- [1] ANTONY, Arun R., Andreas V. ALEXOPOULOS, Jorge A. GONZÁLEZ-MARTÍNÉZ, et al. Functional Connectivity Estimated from Intracranial EEG Predicts Surgical Outcome in Intractable Temporal Lobe Epilepsy. *PLoS ONE* [online]. 2013, **8**(10), e77916- [cit. 2015-12-28]. DOI: 10.1371/journal.pone.0077916. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0077916>
- [2] BAGSHAW, Andrew P., Julia JACOBS, Pierre LEVAN, François DUBEAU a Jean GOTMAN. *Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy* [online]. [cit. 2016-05-13]. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01784.x. ISBN 10.1111/j.1528-1167.2008.01784.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2008.01784.x>
- [3] BARTOLOMEI, Fabrice, Fabrice WENDLING, Jean-Jacques BELLANGER, Jean RÉGIS a Patrick CHAUVEL. Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2001, **112**(9), 1746-1760 [cit. 2015-12-31]. DOI: 10.1016/S1388-2457(01)00591-0. ISSN 13882457. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245701005910>
- [4] BLINOWSKA a ZYGIEREWICZ. *Practical biomedical signal analysis using MATLAB*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2012. ISBN 978-1-4398-1202-0.
- [5] BOWER, M. R., M. STEAD, R. S. BOWER, et al. *Evidence for Consolidation of Neuronal Assemblies after Seizures in Humans* [online]. [cit. 2016-05-13]. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3019-14.2015. ISBN 10.1523/JNEUROSCI.3019-14.2015. Dostupné z: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3019-14.2015>
- [6] BRINKMANN, B.H. a G.A. STENGEL. Large-scale electrophysiology: acquisition, compression, encryption, and storage of big data. *Journal of Neuroscience Methods* [online]. 2009, (180), 185-192 [cit. 2016-05-13]. DOI: doi:10.1016/j.jneumeth.2009.03.022.
- [7] CIMBALNIK, Jan, Michal T. KUCEWICZ a Greg WORRELL. *Interictal high-frequency oscillations in focal human epilepsy* [online]. [cit. 2016-05-16]. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000302. ISBN 10.1097/WCO.0000000000000302. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>

- [8] DAUWELS, J., E. ESKANDAR a S. CASH. Localization of seizure onset area from intracranial non-seizure EEG by exploiting locally enhanced synchrony. *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* [online]. IEEE, 2009, , 2180-2183 [cit. 2015-12-29]. DOI: 10.1109/IEMBS.2009.5332447. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=5332447>
- [9] FRISTON, Karl J. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity* [online]. 2011, **1**(1), 13-36 [cit. 2015-12-22]. DOI: 10.1089/brain.2011.0008. ISSN 2158-0014. Dostupné z: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/brain.2011.0008>
- [10] FRAUSCHER, Birgit, Nicolás VON ELLENRIEDER, François DUBEAU a Jean GOTMAN. EEG desynchronization during phasic REM sleep suppresses interictal epileptic activity in humans. *Epilepsia* [online]. 2016, , - [cit. 2016-05-19]. DOI: 10.1111/epi.13389. ISSN 00139580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13389>
- [11] GREEN, Simon. *Biological rhythms, sleep, and hypnosis*. 1. New York, NY: Palgrave Macmillan, 2011. ISBN 9780230252653.
- [12] HORWITZ, Barry. The elusive concept of brain connectivity. *NeuroImage* [online]. 2003, **19**(2), 466-470 [cit. 2015-12-28]. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00112-5. ISSN 10538119. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903001125>
- [13] IBER, C., A. ANCOLI-ISRAEL a A. CHESSON. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. *American Academy of Sleep Medicine* [online]. 2014 [cit. 2016-05-13].
- [14] KAHANE, P., E. LANDRÉ, L. MINOTTI, S. FRANCIONE a P. RYVLIN. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord* [online]. 2006, **8 (Suppl. 2)**(s16-26) [cit. 2015-12-29].
- [15] KLIMES, Petr, Juliano Jinzenji DUQUE, Benjamin BRINKMANN, et al. *The Functional Organization of Human Epileptic Hippocampus* [online]. [cit. 2016-05-13]. DOI: 10.1152/jn.00089.2016. ISBN 10.1152/jn.00089.2016. Dostupné z: <http://jn.physiology.org/lookup/doi/10.1152/jn.00089.2016>
- [16] KUCEWICZ, M. T., J. CIMBALNIK, J. Y. MATSUMOTO, et al. *High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory* [online]. [cit. 2016-05-16]. DOI:

- 10.1093/brain/awu149. ISBN 10.1093/brain/awu149. Dostupné z: <http://www.brain.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awu149>
- [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. 2015-12-30]. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2004.01.018. ISSN 09284257. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928425704000348>
 - [18] LOPES DA SILVA, F., J. P. PIJN a P. BOEIJINGA. Interdependence of EEG signals: linear vs. nonlinear associations and the significance of time delays and phase shifts. *Brain Topogr.* 1989, (1-2), 9-18.
 - [19] LÜDERS, H. O., I. NAJM, D. NAIR, P. WIDDESS-WALSH a W. BINGMAN. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* [online]. 2006, (Vol. 8), 8 [cit. 2015-12-22]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012067>
 - [20] PANZICA, F., G. VAROTTO, F. ROTONDI, R. SPREAFICO a S. FRANCE-SCHETTI. Identification of the Epileptogenic Zone from Stereo-EEG Signals: A Connectivity-Graph Theory Approach. *Frontiers in Neurology* [online]. 2013, **4**, - [cit. 2016-01-04]. DOI: 10.3389/fneur.2013.00175. ISSN 1664-2295. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2013.00175/abstract>
 - [21] PENHAKER, Marek. *Lékařské diagnostické přístroje: učební texty*. Ostrava: VŠB - Technická univerzita Ostrava, 2004, 320 s. ISBN 80-248-0751-3.
 - [22] PLEŠINGER, F., J. JURČO a J. HALÁMEK. *SignalPlant* [online]. Brno, Česká Republika: Ústav přístrojové techniky AV, 2015 [cit. 2016-05-13]. Dostupné z: <https://signalplant.codeplex.com/>
 - [23] ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*. Praha: Academia, 2006, 406 s., xxiv s. barev. obr. příl. Česká matice technická (Academia). ISBN 80-200-1308-3.
 - [24] SCHINDLER, K., H. LEUNG, C. E. ELGER a K. LEHNERTZ. Assessing seizure dynamics by analysing the correlation structure of multichannel intracranial EEG. *Brain* [online]. 2006, **130**(1), 65-77 [cit. 2016-01-04]. DOI: 10.1093/brain/awl304. ISSN 0006-8950. Dostupné z: <http://www.brain.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awl304>

- [25] STABA, Richard J., Charles L. WILSON, Anatol BRAGIN, Donald JHUNG, Itzhak FRIED a Jerome ENGEL. *High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep* [online]. [cit. 2016-05-13]. DOI: 10.1002/ana.20164. ISBN 10.1002/ana.20164. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20164>
- [26] TALAIRACH, J., BANCAUD J. *Lesions, irritative zone and epileptogenic focus*. Confin Neurol 1966; 27: 91-4.
- [27] TZOURIO-MAZOYER, N., B. LANDEAU, D. PAPATHANASSIOU, F. CRIVELLO, O. ETARD, N. DELCROIX, B. MAZOYER a M. JOLIOT. *Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain* [online]. [cit. 2016-05-13]. DOI: 10.1006/nimg.2001.0978. ISBN 10.1006/nimg.2001.0978. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811901909784>
- [28] WANG, Huifang E., Christian G. BÉNAR, Pascale P. QUILICHINI, Karl J. FRISTON, Viktor K. JIRSA a Christophe BERNARD. A systematic framework for functional connectivity measures. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2014, **8**, - [cit. 2015-12-22]. DOI: 10.3389/fnins.2014.00405. ISSN 1662-453x. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00405/abstract>
- [29] WARREN, C. P., S. HU, M. STEAD, B. H. BRINKMANN, M. R. BOWER a G. A. WORRELL. Synchrony in Normal and Focal Epileptic Brain: The Seizure Onset Zone is Functionally Disconnected. *Journal of Neurophysiology* [online]. 2010, **104**(6), 3530-3539 [cit. 2015-12-29]. DOI: 10.1152/jn.00368.2010. ISSN 0022-3077. Dostupné z: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00368.2010>
- [30] WENDLING, F., F. BARTOLOMEI, J.J. BELLANGER a P. CHAUVEL. Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2001, **112**(7), 1201-1218 [cit. 2015-12-31]. DOI: 10.1016/S1388-2457(01)00547-8. ISSN 13882457. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245701005478>
- [31] WENDLING, Fabrice, Karim ANSARI-ASL, Fabrice BARTOLOMEI a Lotfi SENHADJI. *From EEG signals to brain connectivity: A model-based evaluation of interdependence measures* [online]. [cit. 2016-05-15]. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.04.021. ISBN 10.1016/j.jneumeth.2009.04.021. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165027009002350>

- [32] WORRELL, G. A., L. PARISH, S. D. CRANSTOUN, R. JONAS, G. BALTUCH a B. LITT. *High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy* [online]. [cit. 2016-05-13]. DOI: 10.1093/brain/awh149. ISBN 10.1093/brain/awh149. Dostupné z: <http://www.brain.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awh149>

SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

EEG Elektroencefalogram

LFP Local field potencial

ECoG Elektrokortikografie

EOG Elektrookulogram

iEEG intrakraniální EEG

MEG Magnetoencefalografie

MRI Magnetická rezonance

CT Počítačová tomografie

PET Pozitronová emisní tomografie

EP Evokované potenciály

REM Rapid eye movement

NREM Non-rapid eye movement sleep

SOZ Seizure onset zone

SOZ Non Seizure onset zone

HFO High frequency oscillations

f_{vz} Vzorkovací kmitočet

MI Vzájemná informace

TE Přenos entropie

var Variance

D_{xy} Směrový index

$h_{y|x}^2$ Nelineární korelace, závislost y na x

$h_{x|y}^2$ Nelineární korelace, závislost x na y

sgn Funkce signum