

České vysoké učení technické v Praze  
Fakulta elektrotechnická

Katedra teorie obvodů

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika



**Mezifrekvenční vazba intrakraniálních  
EEG rytmů při vizuálním zpracování  
podnětů**

**Cross-frequency coupling of intracranial  
EEG rhythms during cognitive processing**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vypracovala: Anežka Trojanová  
Vedoucí práce: Mgr. Kamil Vlček, Ph.D.  
Konzultant: Ing. Radek Janča, Ph.D.  
Rok: 2022



## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Trojanová** Jméno: **Anežka** Osobní číslo: **492270**  
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**  
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**  
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

## II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

**Mezifrekvenční vazba intrakraniálních EEG rytmů při vizuálním zpracování podnětů.**

Název bakalářské práce anglicky:

**Cross-frequency coupling of intracranial EEG rhythms during cognitive processing.**

Pokyny pro vypracování:

Kognitivní zpracování vizuálně prezentovaných scén a objektů zahrnuje řadu mozkových oblastí, dokumentovaných jak pomocí fMRI tak intrakraniálního EEG. Elektrofyziologické odpovědi těchto oblastí jsme v minulosti pozorovali v pásmu širokospektré gamma aktivity (50-150Hz, [1]), která ukazuje na lokální neuronální aktivitu. Další odpovědi na stejné podněty jsme popsali v pásmu théta (4-8Hz, [2]), a to jak v jeho síle, tak ve změně jeho fáze. Cílem této práce je na tyto výsledky navázat a objasnit vztah mezi odpověďmi v těchto dvou frekvenčních pásmech pomocí analýzy mezifrekvenční vazby. Vazba mezi fází théta frekvence a silou široké gamma aktivity je potenciální mechanismus synchronizace mezi různými časoprostorovými měřítky mozkové aktivity.

- 1) Seznamte se s rolí théta a gamma EEG rytmu, změny jejich síly a fáze a jejich mezifrekvenční vazby při kognitivním zpracování a v reakci na podnět. Zaměřte se především na zrakové podněty.
- 2) Pomocí stávajících algoritmů detekujte v intrakraniálních EEG datech změny fáze frekvence théta a širokospektré gamma aktivity v odpovědi na podnět.
- 3) Navrhněte a implementujte algoritmus pro výpočet mezifrekvenční vazby a ověřte jeho funkčnost.
- 4) Proveďte analýzu mezifrekvenční vazby v odpovědi na podnět v intrakraniálních EEG datech a výsledky pomocí existujících algoritmů zobrazte v MNI mozku.
- 5) Srovnajte změny mezifrekvenční vazby se změnou fáze frekvence théta a širokospektré gamma aktivity

Seznam doporučené literatury:

- [1] Vlcek,K., Fajnerova,I., Nekovarova,T., Hejtmanek,L., Janca,R., Jezdik,P., Kalina,A., Tomasek,M., Krsek,P., Hammer,J., and Marusic,P. (2020). Mapping the Scene and Object Processing Networks by Intracranial EEG. *Frontiers in human neuroscience* 14, 1-21.
- [2] Bednárová N. (2019). Časovo-frekvenční analýza EEG signálu hl'bkovej mozgovej aktivity u človeka pri úlohe zameranej na vyhodnocovanie priestorových vizuálnych podnetov. Diplomová práce, Fakulta informatiky a statistiky VŠE v Praze
- [3] Canolty,R.T., and Knight,R.T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in cognitive sciences* 14 , 506-515.
- [4] Seymour,R.A., Rippon,G., and Kessler,K. (2017). The Detection of Phase Amplitude Coupling during Sensory Processing. *Frontiers in Neuroscience* 11, 487.
- [5] Dvorak,D., and Fenton,A.A. (2014). Toward a proper estimation of phaseGC&circledR amplitude coupling in neural oscillations. *J Neurosci Methods* 225, 42-56.
- [6] Canolty,R.T., Edwards,E., Dalal,S.S., Soltani,M., Nagarajan,S.S., Kirsch,H.E., Berger,M.S., Barbaro,N.M., and Knight,R.T. (2006). High Gamma Power Is Phase-Locked to Theta Oscillations in Human Neocortex. *Science* 313, 1626-1628.
- [7] Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

**Ing. Radek Janča, Ph.D. katedra teorie obvodů FEL**

Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) bakalářské práce:

**Mgr. Kamil Viček, Ph.D. FGU, AVČR**

Datum zadání bakalářské práce: **12.01.2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **20.05.2022**

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2023**

\_\_\_\_\_  
Ing. Radek Janča, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) práce

\_\_\_\_\_  
doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

\_\_\_\_\_  
prof. Mgr. Petr Páta, Ph.D.  
podpis děkana(ky)

### III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Studentka bere na vědomí, že je povinna vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.

\_\_\_\_\_  
Datum převzetí zadání

\_\_\_\_\_  
Podpis studentky

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jsem pouze podklady (literaturu, projekty, SW atd.) uvedené v příloženém seznamu.

V Praze dne .....

.....  
Anežka Trojanová

## **Poděkování**

Děkuji vedoucímu práce Mgr. Kamilovi Vlčkovi, Ph.D. za trpělivý přístup, podnětné návrhy a pomoc při tvorbě bakalářské práce. Děkuji též konzultantovi Ing. Radkovi Jančovi, Ph.D. za to, že mi zprostředkoval kontakt na vedoucího.

Anežka Trojanová

*Název práce:*

**Mezifrekvenční vazba intrakraniálních EEG rytmů při vizuálním zpracování podnětů**

*Autor:* Anežka Trojanová

*Studijní program:* Lékařská elektronika a bioinformatika

*Druh práce:* Bakalářská práce

*Vedoucí práce:* Mgr. Kamil Vlček, Ph.D.  
Fyziologický ústav AVČR

*Konzultant:* Ing. Radek Janča, Ph.D.  
katedra teorie obvodů FEL

*Abstrakt:* Procesy probíhající v lidském mozku při rozpoznávání objektů nebyly dosud zcela objasněny. K lepšímu porozumění fungování mozku slouží metody mapující jeho aktivní části při zpracování zrakových podnětů. V této práci byla aktivita mozku určována z iEEG dat pomocí mezifrekvenční vazby. Mezifrekvenční vazba vychází z principu, že EEG signály mozkových vln lze rozložit do frekvenčních pásem, a zkoumá statistickou závislost mezi těmito pásmy. V práci byl pro výpočet mezifrekvenční vazby navržen a implementován algoritmus, který byl následně použit na iEEG data 27 pacientů. Byla zjištěna vazba mezi pásmy théta a širokospektrá gama pro přibližně třetinu analyzovaných kanálů. Kanály vykazující vazbu byly rozděleny do mozkových oblastí a vykresleny do grafů. Navržený algoritmus může v budoucnu přispět k lepšímu porozumění mozkových procesů.

*Klíčová slova:* mezifrekvenční vazba, intrakraniální EEG, frekvenční pásmo théta, širokospektrá gama aktivita

*Title:*

**Cross-frequency coupling of intracranial EEG rhythms during cognitive processing**

*Author:* Anežka Trojanová

*Abstract:* The processes taking place in the human brain during object recognition have not yet been fully elucidated. To better understand the inner workings of the brain, methods mapping its active parts in the visual stimuli processing are used. In this work, brain activity was determined from iEEG data using cross-frequency coupling. Cross-frequency coupling is based on the principle that EEG brainwaves can be decomposed into frequency bands, and examines the statistical dependence between these bands. An algorithm was designed and implemented for the calculation of cross-frequency coupling, which was subsequently used for iEEG data of 27 patients. The coupling between the theta and broadband gamma rhythms was found for approximately one-third of the analyzed channels. The channels with coupling were divided into brain areas and plotted. The proposed algorithm may contribute to a better understanding of brain processes in the future.

*Key words:* cross-frequency coupling, intracranial EEG, theta frequency band, broadband gamma activity

# Obsah

<b>Seznam použitých zkratk</b>	<b>ix</b>
<b>Seznam obrázků</b>	<b>x</b>
<b>Seznam tabulek</b>	<b>xi</b>
<b>1 Úvod</b>	<b>1</b>
1.1 Mozek a jeho struktura . . . . .	2
1.1.1 Zraková dráha . . . . .	3
1.1.2 Zrakové korové mapy . . . . .	3
1.2 Mozková aktivita a její měření . . . . .	4
1.3 Elektroencefalografie - EEG . . . . .	5
1.3.1 Intrakraniální elektroencefalografie - iEEG . . . . .	5
1.4 Frekvenční pásma a jejich význam . . . . .	6
1.4.1 Gama frekvenční pásmo . . . . .	6
1.4.2 Théta frekvenční pásmo . . . . .	7
1.4.3 Mezifrekvenční vazba . . . . .	7
1.5 Metody analýzy . . . . .	7
1.5.1 Časově-frekvenční analýza . . . . .	7
1.5.2 Určení aktivních oblastí mozku . . . . .	8
<b>2 Metody a data</b>	<b>11</b>
2.1 Test vizuálního rozpoznávání . . . . .	11
2.2 Předzpracování dat . . . . .	12
2.2.1 Jednotlivé kroky . . . . .	12
2.3 Mezifrekvenční vazba (CFC) . . . . .	15
2.3.1 Vazba fáze-amplituda (PAC) . . . . .	15
2.3.2 Implementace v prostředí MATLAB . . . . .	17
<b>3 Výsledky</b>	<b>19</b>
3.1 Použití kódu na existující data . . . . .	19
3.2 Porovnání s předchozími výsledky . . . . .	21
<b>4 Diskuze</b>	<b>27</b>
4.1 Limitace a omezení . . . . .	27
4.2 Nezodpovězené otázky, návaznost . . . . .	27
<b>Závěr</b>	<b>29</b>
<b>Bibliografie</b>	<b>31</b>
<b>Přílohy</b>	<b>33</b>
A Obsah přiloženého CD . . . . .	33



# Seznam použitých zkratek

<b>BGA</b>	Širokospektrá gama aktivita ( <i>Broadband gamma activity</i> )
<b>BOLD</b>	Závislý na hladině kyslíku v krvi ( <i>Blood oxygen level dependent</i> )
<b>CFC</b>	Mezifrekvenční vazba ( <i>Cross-frequency coupling</i> )
<b>EEG</b>	Elektroencefalografie ( <i>Electroencephalography</i> )
<b>ERPs</b>	Evokované potenciály ( <i>Event related potentials</i> )
<b>FDR</b>	Míra falešných objevů ( <i>False discovery rate</i> )
<b>fMRI</b>	Funkční magnetická rezonance ( <i>Functional magnetic resonance imaging</i> )
<b>iEEG</b>	Intrakraniální elektroencefalografie ( <i>Intracranial electroencephalography</i> )
<b>ITPC</b>	( <i>Intertrial phase clustering</i> )
<b>MEG</b>	Magnetoencefalografie ( <i>Magnetoencephalography</i> )
<b>MNI</b>	( <i>Montreal neurological institute</i> )
<b>PAC</b>	Vazba fáze-amplituda ( <i>Phase-amplitude coupling</i> )
<b>PACz</b>	Z-skóre vazby fáze-amplituda ( <i>Z-score of phase-amplitude coupling</i> )
<b>PET</b>	Pozitronová emisní tomografie ( <i>Positron emission tomography</i> )
<b>SPECT</b>	Jednofotonová emisní tomografie ( <i>Single photon emission computed tomography</i> )

# Seznam obrázků

1.1	Rozdělení lidského mozku do Brodmannových oblastí, v části (A) levé hemisféry z vnější strany, v části (B) pravé hemisféry zevnitř. Převzato z [12] a upraveno. . . . .	2
1.2	Ukázka použití iEEG na pacientovi a rozmístění intrakraniálních elektrod v mozku. Převzato z Neurologické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a upraveno. . . . .	6
1.3	Ukázka záznamu intrakraniálního EEG v mikrovolttech. Vlevo je označení kontaktu a vpravo jeho umístění v mozku. . . . .	8
1.4	Příklady řezání trojrozměrných dat podle jedné dimenze - (A), (B) a (C) a podle dvou dimenzí - (D). Část (A) ukazuje vlevo řezání podle frekvence a vpravo dvojrozměrný graf závislosti síly na frekvenci. Část (B) ukazuje řezání podle času a graf závislosti síly na čase. Část (C) ukazuje řezání podle prostoru a graf závislosti síly na prostoru. Část (D) ukazuje řezání podle času a frekvence a trojrozměrný graf závislosti síly na čase a frekvenci. Převzato z [8] a upraveno. . . . .	9
1.5	Příklady dvojic fází převedených na vektory na jednotkové kružnici - černá barva, a jejich vektorových průměrů - šedá barva. Čísla v kružnicích označují délku průměrného vektoru, která odpovídá ITPC hodnotě. Převzato z [8]. . . . .	9
2.1	Příklady snímků z jednotlivých kategorií prezentovaných při testu vizuálního rozpoznávání. Zleva scény, tváře, objekty, ovoce/zelenina. . . . .	12
2.2	Komplexní Morletova vlnka se třemi rozměry – časem, reálnou částí a imaginární částí. Převzato z [8]. . . . .	14
3.1	V horní části obrázku je příklad permutačního testu (pro kanál 3 pacienta 73) vazby mezi frekvencemi 4 Hz a 75 Hz, který neodhalil signifikanci pro žádnou kategorii podnětů a nulová hypotéza pro tuto dvojici frekvencí nemůže být zamítnuta. V dolní části obrázku jsou z-skóre, p-hodnoty a korigované p-hodnoty pro všechny frekvence tohoto kanálu. Kanál 3 pacienta 73 nebyl označen jako signifikantní. . . . .	22
3.2	V horní části obrázku je příklad permutačního testu (pro kanál 1 pacienta 73) vazby mezi frekvencemi 4 Hz a 75 Hz, který odhalil signifikanci pro všechny kategorie podnětů, o zamítnutí nulové hypotézy se rozhoduje až na základě FDR korekce. V dolní části obrázku jsou z-skóre, p-hodnoty a korigované p-hodnoty pro všechny frekvence tohoto kanálu. Kanál 1 pacienta 73 byl označen jako signifikantní. . . . .	23
3.3	Rozmístění kanálů selektivních na scény v MNI mozku při pohledu shora a zprava. Barevně jsou označeny mozkové struktury, velikostí nejvyšší PACz hodnota pro daný kanál. . . . .	24

3.4	Rozmístění kanálů selektivních na objekty v MNI mozku při pohledu shora a zprava. Barevně jsou označeny mozkové oblasti, velikostí nejvyšší PACz hodnota pro daný kanál. . . . .	24
3.5	Rozmístění kanálů selektivních na tváře v MNI mozku při pohledu shora a zprava. Barevně jsou označeny mozkové struktury, velikostí nejvyšší PACz hodnota pro daný kanál. . . . .	25
3.6	Rozmístění kanálů odpovídajících signifikantně na všechny tři kategorie zároveň v MNI mozku při pohledu shora a zprava. Barevně jsou označeny mozkové struktury, velikostí nejvyšší PACz hodnota pro daný kanál. . . . .	25
3.7	Průměrné z-skóre PAC hodnot pro všechny dvojice frekvencí přes všechny kanály signifikantní pro dané kategorie podnětů. . . . .	25
3.8	Kanály selektivně odpovídající v BGA na scény (vlevo) a na objekty (vpravo) popsané v práci [2]. Převzato z [2] a upraveno. . . . .	26
3.9	Kanály selektivně odpovídající v pásmu théta na scény popsané v práci [3]. Převzato z [3] a upraveno. . . . .	26

## Seznam tabulek

2.1	Mezní hodnoty z-skóre a p-hodnot pro typicky využívané intervaly spolehlivosti. Při splnění podmínek lze zamítnout nulovou hypotézu. . . . .	16
3.1	Počty kanálů reagujících selektivně na scény, selektivně na tváře, selektivně na objekty a signifikantně na všechny kategorie zároveň. Umístění reagujících kanálů je rozděleno do oblastí mozkové kůry - cingulum, čelní laloky (frontal), ostrovní laloky (insula), týlní laloky (occipital), temenní laloky (parietal) a spánkové laloky (temporal). . . . .	20
3.2	Procentní zastoupení mozkových oblastí v elektrodách odpovídajících selektivně na scény, selektivně na tváře, selektivně na objekty a signifikantně na všechny kategorie zároveň. . . . .	20
3.3	Procentní zastoupení elektrod odpovídajících selektivně na scény, selektivně na tváře, selektivně na objekty a signifikantně na všechny kategorie zároveň mezi signifikantními elektrodami v jednotlivých mozkových oblastech. . . . .	21



# Kapitola 1

## Úvod

Mozek je jedním z nejdůležitějších orgánů lidského těla, řídí mnoho tělesných funkcí, a přesto dosud není ani zdaleka prozkoumán. O objasnění a přesné lokalizování procesů probíhajících uvnitř mozku se snaží vícero vědních disciplín, jako například neurologie, psychologie a fyziologie. K získávání nových poznatků jsou často používány lékařské přístroje, ať již mapující stavbu mozku, nebo jeho činnost. Již v první polovině 20. století byla zkoumána stavba lidského mozku pomocí angiografie (kontrastní látka a rentgenového záření), v 70. letech byly do klinické praxe zavedeny ultrasonografie a výpočetní tomografie a v 80. letech magnetická rezonance [1]. V dnešní době je možné z naměřených dat sestavit 3D model mozku a dále s ním pracovat. Mozková aktivita byla u lidí pomocí elektroencefalografie (EEG) poprvé měřena v roce 1920. U zvířat měření probíhala již od druhé poloviny 19. století a bylo díky nim prokázáno dělení mozkových vln do několika frekvenčních pásem. V dnešní době se kromě EEG využívají i další metody měření mozkové aktivity fungující na fyzikálních či biologických principech.

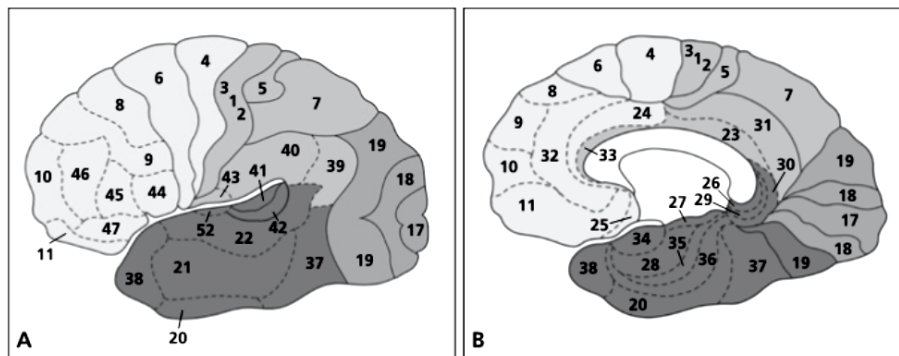
Frekvenční pásma mozkové aktivity nelze jednoznačně vymezit, s přibývajícemi poznatky se postupně vyčleňují nová pásma a rozpoznávají se jejich funkce [1]. Podle zvýšené síly nebo fáze některého pásma je možné určovat aktivní části mozku při plnění různých úkolů [2, 3]. Mozkové struktury často vykazují aktivitu při daném podnětu pouze v některých pásmech, zároveň různá pásma mohou při stejném podnětu reagovat v různých částech mozku. Kromě zvýšené síly nebo fáze lze aktivní části mozku určovat pomocí mezifrekvenční vazby [4]. Ta odpovídá jevu, kdy průběh signálu z jednoho pásma moduluje průběh signálu z druhého pásma a byla u lidí pozorována mezi různými pásmy a při různých úlohách [5, 6, 7]. Mezifrekvenční vazbu je možné ověřovat různými statistickými metodami, jednou z nich je PAC, zkoumající vztah mezi fází nižšího a silou vyššího spektra. K výpočtu PAC mezi dvěma pásmy lze využít poznatky prací [8, 9].

Cílem této práce bylo seznámit se s rolí frekvenčních pásem theta a širokospektrá gama, navrhnout a implementovat algoritmus pro výpočet mezifrekvenční vazby a využít ho k analýze mezifrekvenční vazby v odpovědi na podnět v intrakraniálních EEG datech. Tato data byla naměřena na 27 pacientech s farmakorezistentní formou epilepsie hospitalizovaných v posledních několika letech na Neurologické klinice 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol. Výsledky analýzy mezifrekvenční vazby byly následně zobrazeny v MNI mozku a porovnány s výsledky předešlých prací, zabývajících se určováním aktivity na základě změn síly a fáze pro stejná data [2, 3].

## 1.1 Mozek a jeho struktura

Mozek je část centrálního nervového systému uložená v lebeční dutině [10]. Stejně jako ostatní nervová tkáň je tvořen nervovými buňkami (neurony) a podpůrnými buňkami (gliemi). Glie tvoří obaly nervových vláken, vyživují je a odstraňují odumřelé struktury, samy nevedou informace, pro jejich přenos jsou však nezbytné. Neurony jsou specializované buňky schopné přijímat, zpracovávat, převádět, upravovat i vytvářet informace v podobě akčních potenciálů. Stavba neuronů je různorodá, základ vždy tvoří tělo, dendrity, které vedou informaci k tělu neuronu, a axon, který vede informaci od těla neuronu. Neurony přenášejí informace ve formě sérií akčních potenciálů.

Z anatomického hlediska se mozek dělí na mozkový kmen, mozeček, mezimozek a koncový mozek. V této práci jsou analyzována data pouze z oblasti koncového mozku. Koncový mozek je evolučně nejmladší a u člověka největší část mozku. Hlubokou rýhou je rozdělen do dvou hemisfér - levé a pravé, v každé z nich vymezují další rýhy 5 mozkových laloků - čelní, temenní, týlní, spánkový a ostrovní. Koncový mozek je pokryt mozkovou kůrou, která je zvrásněná a tvoří mnoho závitů, čímž je zvětšen její povrch. Mozková kůra je na základě odlišné histologické stavby a fyziologických vlastností a funkcí rozdělena na 52 oblastí, zvaných Brodmannovy areae [11]. Vzhledem k individuální stavbě mozku každého člověka nelze určit přesné ohraničení těchto oblastí, přibližné dělení v průměrném mozku lze vidět na obrázku 1.1.



**Obrázek 1.1:** Rozdělení lidského mozku do Brodmannových oblastí, v části (A) levé hemisféry z vnější strany, v části (B) pravé hemisféry zevnitř. Převzato z [12] a upraveno.

Čelní laloky zabírají téměř třetinu koncového mozku a skládají se z několika funkčně odlišných oblastí. Největší objem zabírají prefrontální korové oblasti, které se podílí především na myšlení, vědomém zapamatování a rozpomínání si na informace, sebeuvědomování a sebekontroly. Premotorické a primární motorické korové oblasti zajišťují pohyby závislé na zpětné vazbě, jako jsou uchopování předmětů a překonávání překážek, a řídí přesné pohyby v předloktích a prstech. Brocova centra řeči řídí tvorbu řeči, její emoční zabarvení a podílí se i na krátkodobé paměti související s řečí. Čelní zrakové oblasti kontrolují pohyby očí při sledování pohyblivého cíle. Posledními částmi jsou primární čichové oblasti, zodpovědné za vnímání zápachu a vůně.

Temenní laloky se skládají ze senzitivních a chuťových korových oblastí, nachází se zde také Wernickeova oblast, odpovědná za porozumění řeči. Senzitivní korové oblasti umožňují vnímání tlaku, tepla, chladu, bolesti a zároveň prostorovou lokalizaci těchto vjemů. Dále jsou zodpovědné za propriorepci, schopnost zaznamenat změny ve svalech a uvnitř těla. Týlní laloky jsou tvořeny především zrakovými korovými oblastmi, kterým se dále věnuje podkapitola 1.1.2. Spánkové laloky obsahují primární a asociační sluchové oblasti. Primární

sluchové oblasti umožňují vnímání hlasitosti, výšky tónů a rytmu, asociační rozpoznávají zvuky na základě paměti. Mezi důležité funkce spánkových laloků patří také deklarativní paměť, orientace v prostoru a rozpoznávání objektů. Ostrovní laloky jsou ukryty pod ostatními laloky, především pod lalokem spánkovým. Jejich hlavní funkcí je mapování a regulace vnitřního prostředí a tvorba emocí.

Části mozku, které mají podobné, související nebo návazné funkce jsou propojeny velkým množstvím drah a spojů, které zajišťují přenos potřebných informací.

### 1.1.1 Zraková dráha

Zraková dráha je multisynaptická, čtyřneuronová sensitivní dráha, patřící mezi sensorické dráhy [10]. Sensitivní dráhy slouží k přijímání a vedení nervových podnětů z periferních receptorů do centrální nervové soustavy, kde jsou podněty zpracovány a člověk je vnímá jako pocit bolesti, tepla, chladu, tlaku apod. Sensorické dráhy jsou skupinou sensitivních drah, které slouží k přijímání a vedení podnětů ze smyslových orgánů. Zraková dráha se skládá ze čtyř neuronů, z nichž první tři jsou součástí nervové části sítnice.

První neurony zrakové dráhy, uložené v nejzevnější vrstvě sítnice, jsou tvořeny jedním dendritem a krátkým axonem. Dendrit je přeměněn na světločivý výběžek převádějící světelné podněty na nervové vzruchy a axon zajišťuje přenos vzruchu na další neurony pomocí synaptického napojení. Tyto speciální neurony se nazývají tyčinky a čípky. Čípky jsou citlivé na světlo různé barvy (vlnové délky), intenzity a sytosti barev, tyčinky reagují na nižší intenzitu osvětlení než čípky, ale nerozeznávají barvy. Druhé neurony zrakové dráhy, zvané bipolární, propojují první a třetí vrstvu sítnice.

Třetí neurony zrakové dráhy, uložené na nitroočním povrchu sítnice, se označují jako gangliové buňky. Jejich axony se sbíhají, opouští oční kouli a získávají myelinovou pochvu. Obalený svazek axonů, zrakový nerv, prostupuje zrakovým kanálem do dutiny lebeční, kde se nervy z obou očí spojují a částečně kříží, čímž tvoří útvar zvaný chiasma opticum. Z chiasmatu dále pokračuje tractus opticus, který se dělí na pravostranný, vedoucí informace z pravých polovin obou sítnic (tedy z levých polovin zorných polí), a levostranný, vedoucí informace z levých polovin obou sítnic (tedy pravých polovin zorných polí). Většina vláken tractu končí v šesti vrstvách šedé hmoty v oblasti corpus geniculatum laterale, hrbolku vzadu na spodní straně thalamu. Část vláken se odděluje a tvoří odbočky ze zrakové dráhy, například dráhu konvergence očí nebo dráhu akomodace.

Poslední, čtvrté, neurony zrakové dráhy propojují corpus geniculatum laterale a kůru týlního laloku mozku a končí v primární zrakové korové oblasti.

### 1.1.2 Zrakové korové mapy

Zrakové korové mapy (také oblasti) jsou části mozku, které zpracovávají podněty přivedené zrakovou dráhou z očních sítnic [13]. Zraková dráha končí v týlním laloku v primární zrakové oblasti (V1 - z anglického visual) [12], ta odpovídá Brodmannově oblasti BA 17 [11], viz obrázek 1.1. Primární zraková oblast zajišťuje vnímání viděných objektů. Při poškození dochází ke korové slepotě, která se může projevit obtížemi s rozlišením tvarů, kontur, barev, objektů, osob, mimických projevů nebo prostorových vztahů. V těsné blízkosti primární zrakové oblasti se nachází sekundární zraková oblast (V2), odpovídající Brodmannovým oblastem BA 18 a BA 19, viz obrázek 1.1. Tato oblast je zodpovědná za detailnější analýzu viděného a zrakovou paměť. Při poškození dochází k vizuální agnózii, nemocný vidí, ale není schopen viděné objekty rozpoznat a pojmenovat.

Zrakové informace jsou z týlního laloku vedeny ve dvou proudech, ventrálním a dorzálním [14]. Ventrální proud, také označován jako proud "co" nebo vnímací proud, vede

z primární mozkové kůry do spánkového laloku. Funkcí ventrálního proudu je vnímání vlastností objektů, jako jsou barva a tvar, jejich skládání do celistvých obrazů a posuzování významu jednotlivých prvků. Výsledek pozorování je kromě samotného podnětu ovlivněn i pozorností nebo nápadností podnětů. Ventrální proud je také aktivní při rozpoznávání scén, tváří a objektů. Data zpracovávaná v této práci pochází z testu zaměřeného na aktivaci ventrálního proudu (viz kapitola 2). Dorzální proud, také označován jako proud "kde" nebo akční proud, vede z primární mozkové kůry do temenního laloku. Funkcí dorzálního proudu je určování polohy předmětů v prostoru, interpretace prostorových vztahů, tvorba mapy zorného pole a vedení akcí, které vyžadují orientaci v prostoru, jako například dosáhnutí na předmět. Podílí se také na detekci a analýze pohybů.

Ventrální a dorzální proud se kromě funkce a dráhy liší i v dalších faktorech [15]. Ventrální proud pracuje pomaleji, využívá dlouhodobou paměť, je užíván vědomě, jeho funkce není ovlivněna při příjmu informace pouze z jednoho oka a má vyšší prostorovou citlivost - je zaměřen na rozpoznání detailů. Dorzální proud pracuje rychleji, využívá krátkodobou paměť, obvykle je užíván podvědomě, jeho funkce je ovlivněna při příjmu informace pouze z jednoho oka a má vyšší časovou citlivost - je zaměřen na rozpoznání pohybů.

## 1.2 Mozková aktivita a její měření

Změření činnosti mozku je pro mnohá lékařská vyšetření stejně důležité jako zobrazení jeho stavbu a pro pochopení fungování mozku je to nezbytné [1]. Metody, které měří činnost mozku, se nazývají funkční vyšetřovací metody a dělí se podle typu aktivity, kterou snímají.

První skupina snímá přímo elektrickou nebo s ní spojenou magnetickou aktivitu mozku, která je jedním ze základních projevů funkce nervových buněk. Mezi tyto metody patří elektroencefalografie (EEG) a magnetoencefalografie (MEG), které jsou někdy také vyhodnocovány pomocí evokovaných potenciálů (ERPs).

Elektroencefalografie (konkrétně její invazivní forma - intrakraniální elektroencefalografie) byla použita k naměření dat analyzovaných v této práci a je jí věnována podkapitola 1.3. Magnetoencefalografie je metoda mapující mozkovou aktivitu pomocí citlivých magnetometrů, které rozpoznávají změnu magnetického pole způsobenou elektrickým proudem nervové aktivity. Evokované potenciály představují odpověď nervové soustavy na určitou stimulaci receptorů a podle typu stimulace je možné je dále dělit. Vizualní evokované potenciály jsou založeny na stimulaci záblesky, sluchové kmenové na stimulaci zvukem (cvakáním), somatosenzorické na stimulaci periferních nervů elektrickým impulzem a motorické na magnetické transkraniální stimulaci. Dalším odvětvím jsou kognitivní evokované potenciály, které jsou založeny na sluchových nebo vizuálních podnětech a představují obraz aktivity komplexních neuronálních sítí.

Druhá skupina funkčních vyšetření určuje aktivní části mozku na základě jiných principů než přímém měření změny elektromagnetického pole. Využít je možné měření průtoku a okysličení krve, nebo látky emitující určitý druh záření (radionuklidy). Mezi tyto metody patří funkční magnetická rezonance (fMRI), pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní tomografie (SPECT).

Funkční magnetická rezonance mapuje činnost neuronů na základě lokální změny okysličení a průtoku krve mozkovou kůrou, které jsou způsobené zvýšenou spotřebou energie při aktivitě. Tyto změny lze měřit díky rozdílnému signálu oxyhemoglobinu (hemoglobinu s navázaným kyslíkem) a deoxyhemoglobinu (hemoglobinu bez navázaného kyslíku) v magnetické rezonanci [16]. Poměru zmíněných signálů je označován jako BOLD signál. Pro BOLD signál je typická je tzv. hemodynamická křivka, kdy dojde nejprve k mírnému



poklesu, následně rychlému vzrůstu a opět k poklesu hladiny kyslíku v krvi. Nevýhodou je, že změnu složení krve je možné zjistit jednu až dvě sekundy po podnětu, tedy časové rozlišení fMRI je pro některé testy nevhodné.

Pozitronová emisní tomografie funguje na principu měření záření emitovaného z pacienta po podání radiofarmaka, v současnosti nejčastěji radioaktivního fluoru  $^{18}\text{F}$ . Při přeměně radionuklidu dochází k emisi pozitronu a jeho následné anihilaci s elektronem za vzniku dvou fotonů vzdalujících se od sebe po přímce. V PET přístroji jsou detektory záření uspořádány do prstence, díky tomu je možné určit zdroj záření a zrekonstruovat obraz rozložení metabolické aktivity tkáně, tedy její činnosti. Jednofotonová emisní tomografie funguje na podobném principu. Radionuklid v těle pacienta emituje gama záření, které je detekováno gamakamerou. Na SPECT obrazových řezech je možné pozorovat rozložení radiofarmaka ve tkáni, a tedy její aktivitu. Metody PET a SPECT se využívají výhradně v klinické praxi, ve výzkumu pouze ojediněle.

## 1.3 Elektroencefalografie - EEG

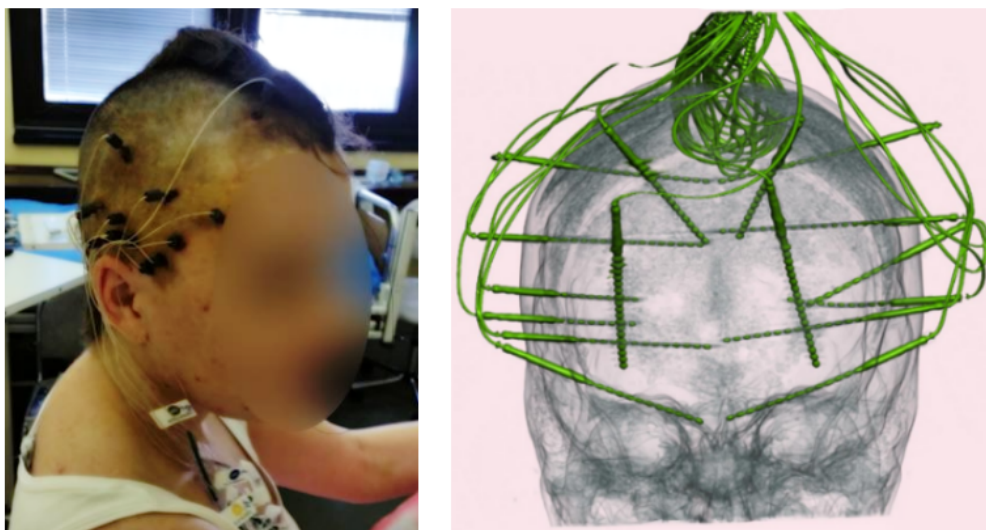
Elektroencefalografie je neinvazivní diagnostická metoda používaná k záznamu elektrické aktivity mozku. Měřicí elektrody jsou umístovány rovnoměrně na povrch lebky podle předepsaných schémat. Měřit lze unipolárně - měří se aktivita proti referenční elektrodě (nejčastěji umístěné za uchem), nebo bipolárně - porovnávají se potenciály mezi dvěma elektrodami. Hodnoty naměřené v čase jsou zaznamenávány do grafu, elektroencefalogramu.

Výhodou EEG je vysoké časové rozlišení, v jednotkách milisekund, které umožňuje sledovat i rychlé, krátce trvající mozkové události. Další výhodou je nenáročnost vyšetření a možnost přesunu vybavení, které umožňuje měření i mimo nemocnice nebo laboratoře. Prostorové rozlišení EEG je v porovnání s fMRI nízké, protože jednotlivé elektrody neměří signály pouze z blízkého okolí. Naměřená data z jednotlivých elektrod se proto musí porovnávat, aby bylo možné určit oblast původu signálů. Prostorové rozlišení se může zlepšit při použití více měřících elektrod, záleží na prováděném testu.

### 1.3.1 Intrakraniální elektroencefalografie - iEEG

Intrakraniální elektroencefalografie je invazivní diagnostická metoda používaná k záznamu elektrické aktivity mozku. Elektrody jsou na rozdíl od klasického EEG zavedeny do lebeční dutiny a snímají elektrickou aktivitu přímo z mozku, jak ilustruje obrázek 1.2. Vyšetření intrakraniálním elektroencefalografem se provádí u pacientů s farmakorezistentní formou epilepsie, u které není možné docílit snížení počtu záchvatů léky (antiepileptiky). Vyšetření slouží k určení, zda je pro pacienta vhodná chirurgická léčba epilepsie, k přesné lokalizaci epileptogenních zón a také ke zhodnocení úspěšnosti provedené operace.

Data získaná z intrakraniálního EEG mají oproti datům z povrchového EEG výhody, ale i limitace. Hlavní výhodou je, že měřený signál není rušen vnějším šumem, ani zeslaben průchodem vln skrz mozkové obaly a lebku. Vzhledem k podmínkám, za kterých se iEEG používá, může být měřený signál ovlivněn epileptickými událostmi. Umístění elektrod do mozku je dáno lékařskou diagnózou, není pravidelné a pro různé pacienty se liší, což je pro vědecké účely také limitující.



**Obrázek 1.2:** Ukázka použití iEEG na pacientovi a rozmístění intrakraniálních elektrod v mozku. Převzato z Neurologické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a upraveno.

## 1.4 Frekvenční pásma a jejich význam

Mozkovou aktivitu zachycenou EEG lze rozložit na jednotlivé vlny, u nichž se liší frekvence a amplituda. Mozkové vlny se dělí do pásem s charakteristickou frekvencí, oblastmi výskytu a podmínkami přítomnosti. Přesné ohraničení frekvenčních pásem se liší podle zdrojů, mezi základní pásma patří alfa, beta, gama, delta a théta.

Pásmo alfa (7 – 15 Hz) se typicky vyskytuje při relaxaci a zavřených očích, utlumeno je naopak při psychické nebo fyzické činnosti. Oblastmi převážného výskytu jsou týlní a temenní část mozku. Pásmo beta (15 – 30 Hz) se typicky vyskytuje při otevřených očích a činnostech, zvýšenou aktivitu lze pozorovat při strachu a úzkosti. Oblastmi převážného výskytu jsou precentrální a čelní část mozku. Pásmu gama je věnována podkapitola 1.4.1. Pásmo delta (< 4 Hz) se typicky vyskytuje při ospalosti a spánku. U pásma delta nelze vyčlenit oblasti mozku s převážným výskytem. Pásmu théta je věnována podkapitola 1.4.2.

### 1.4.1 Gama frekvenční pásmo

Pásmo gama (> 30 Hz) se typicky vyskytuje při bdění jako odpověď na sensorické podněty. Za oblasti převážného výskytu jsou považovány precentrální a čelní část mozku. V práci [17] bylo prokázáno, že frekvenční pásmo gama (30 – 100 Hz) hraje důležitou roli v rozpoznávání objektů, procesech souvisejících s pamětí a vyžadujících pozornost. V práci [18] bylo poukázáno na odlišnosti ve funkci i ve fyziologickém původu tzv. nízké a vysoké gama aktivity, je tedy vhodné gama frekvenční pásmo rozdělit.

Vysoká gama, nebo také širokospektrá gama aktivita (50 – 150 Hz), koreluje s BOLD fMRI signálem a zároveň s frekvencí akčních potenciálů [19]. Širokospektrá gama aktivita je modulována sensorickými, motorickými i kognitivními podněty [20]. V práci [2] byly popsány odpovědi řady mozkových oblastí na vizuálně prezentované scény a objekty v širokospektré gama aktivitě.

### 1.4.2 Théta frekvenční pásmo

Pásmo théta (4 – 8 Hz) se typicky vyskytuje při bdění, vzrušení a stresu. Oblastmi převážného výskytu jsou čelní a temenní část mozku. Théta pásmo souvisí také s načítáním informací z paměti, jak bylo prokázáno při testu zaměřeném na procházení virtuálního bludiště [21], a s přechodným (v jednotkách sekund) ukládáním a opětovným načítáním informací do/z paměti [22]. V práci [3] byly popsány odpovědi řady mozkových oblastí na vizuálně prezentované scény a objekty v pásmu théta.

### 1.4.3 Mezifrekvenční vazba

Mezifrekvenční vazba (jev, kdy jedno frekvenční pásmo moduluje aktivitu druhého frekvenčního pásma) byla u lidí pozorována mezi různými pásmy a při různých úlohách. V práci [5] byla ověřena vazba mezi pásmy théta (4 – 8 Hz) a širokospektrá gama (80 – 150 Hz) při procesech souvisejících s krátkodobou pamětí a v práci [6] vazba mezi pásmy alfa (8 – 13 Hz) a gama (40 – 100 Hz) při zpracování zrakových podnětů. V práci [7] byla prokázána vazba mezi pásmy gama ( $63 \pm 5$  Hz) a delta (1 – 5 Hz) při tzv. zrakové pohybové diskriminaci. Jednalo se o test, v němž se nejprve po obrazovce pohybovaly body v náhodných směrech a následně část bodů změnila svůj původní směr a pohybovaly se jen doleva, nebo doprava. Cílem pacienta bylo zodpovědět otázku, zda se body pohybovaly doleva, nebo doprava.

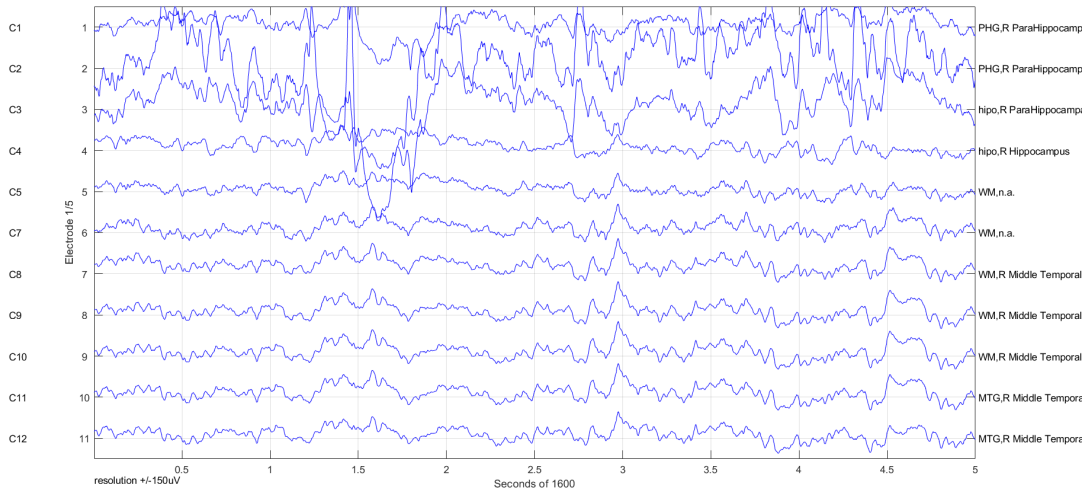
## 1.5 Metody analýzy

EEG signál je měřen v podobě napětí v časové doméně (ukázka je na obrázku 1.3), jednotkou jsou typicky mikrovolty. Hodnoty v mikrovoltech jsou relativní, odkazují na rozdíl potenciálů mezi měřenou a referenční elektrodou. Pracovat přímo s naměřenými hodnotami v mikrovoltech má několik nevýhod [8]. První z nich se projeví při odstraňování klidové aktivity mozku, tzv. baseline activity. Výsledek této operace závisí na výběru časového okna, z něž se klidová aktivita určuje. Přestože události v mozku se nezmění, hodnoty v mikrovoltech se pro různě zvolená časová okna nemusí shodovat. Další nevýhodou je, že se aktivita mozku liší napříč pacienty a porovnávat přímo údaje v mikrovoltech pro více pacientů může být zavádějící. Z těchto důvodů se při analýze dat často užívají transformační metody, které umožňují porovnávat data mezi pacienty i mezi studiemi.

### 1.5.1 Časově-frekvenční analýza

Časově-frekvenční analýza zahrnuje techniky, které nezkuumají signál jako jednorozměrnou funkci času, ale jako dvourozměrnou funkci času a frekvence, nebo častěji jako trojrozměrnou funkci času, frekvence a prostoru. Počet dimenzí závisí na měřené úloze, pro signál z EEG se používají tři. V praxi mají data často ještě více dimenzí, dalšími mohou být pacienti, nebo podmínky úlohy. Trojrozměrnou matici dat lze "nařezat" podle jednotlivých dimenzí za vzniku dvojrozměrných grafů - na ose x je vybraná dimenze a na ose y hodnota (např. síla), nebo podle dvojice dimenzí za vzniku trojrozměrných grafů - na osách x,y jsou vybrané dimenze a barva určuje hodnotu. Některé z možných variant řezů jsou zobrazeny na obrázku 1.4.

Jedním ze základních principů zpracování signálů je tzv. konvoluce. Na konvoluci lze pohlížet různými způsoby, může být brána jako frekvenční filtr, jako časová řada zobrazení mezi dvěma vektory, nebo jako podobnost dvou vektorů v čase [8]. K výpočtu konvoluce je zapotřebí signál a tzv. jádro, vektor/signál, který se oproti původnímu signálu posouvá



**Obrázek 1.3:** Ukázka záznamu intrakraniálního EEG v mikrovoltech. Vlevo je označení kontaktu a vpravo jeho umístění v mozku.

v čase. V každém časovém okamžiku se mezi signálem a jádrem vypočte skalární součin a konvoluce je tvořena jejich časovou posloupností.

Mezi často používané metody zpracování signálu patří také Fourierova transformace, jejímž principem je výpočet skalárního součinu mezi signálem a jádrem v podobě funkcí komplexní exponenciály ( $\sin$  a  $\cos$ ). Fourierova transformace slouží k převodu mezi časově a frekvenčně závislým vyjádřením signálu. Fourierova transformace je vhodná pro periodické signály, pro analýzu EEG signálu není vhodná vzhledem k rychlým změnám v charakteristikách mozkových vln.

Dalšími užívanými metodami jsou komplexní Morletova vlnková transformace a Hilbertova transformace, které slouží k získání komplexního signálu ze signálu obsahujícího pouze reálnou část. Principem Morletovy transformace je konvoluce mezi signálem a komplexní vlnou. Principem Hilbertovy transformace je přidání k původnímu reálnému signálu jeho po částech rotované komplexní Fourierovo spektrum [23]. Před použitím Hilbertovy transformace lze na signál použít pásmovou propust, a tím dosáhnout libovolného frekvenčního rozmezí. Nevýhodou Hilbertovy transformace je vyšší časová náročnost výpočtu.

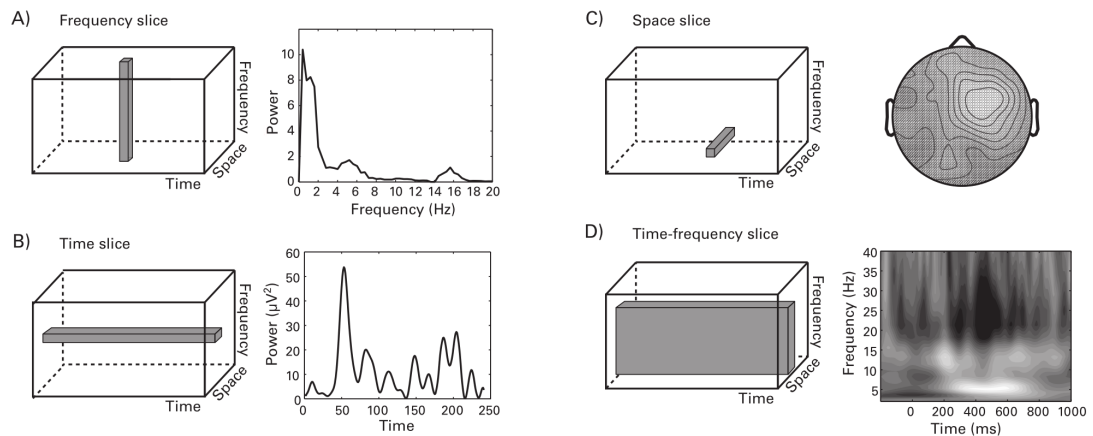
Výsledkem obou zmíněných transformací je analytický signál, funkce s komplexními hodnotami neobsahující žádné záporné frekvence. Z analytického signálu je možné získat hodnoty fáze a síly.

Podrobněji jsou použité metody popsány v kapitole 2.

### 1.5.2 Určení aktivních oblastí mozku

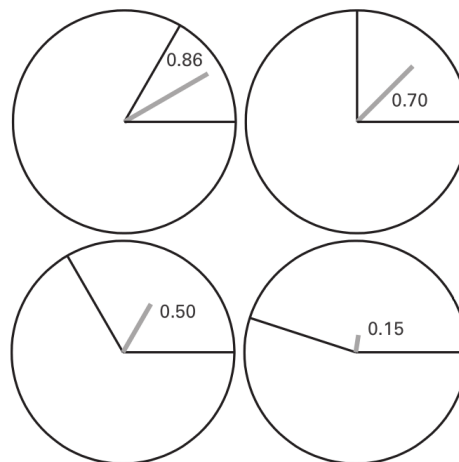
Existuje více metod, kterými je možné určit z naměřených dat aktivní části mozku při zpracování různých podnětů.

Jednou z nejvyužívanějších variant je zkoumat sílu odpovědi na jednotlivé podněty a porovnávat je mezi sebou. Ve speciálních případech je zkoumána fáze odpovědi. Pro každý kanál je pro každý typ podnětu spočtena průměrná hodnota (síly, fáze) odpovědi. Lze používat i procentní část z průměru, získanou vydělením hodnot celkovým průměrem a vynásobením stem. Průměrnou hodnotu fáze nelze na rozdíl od síly určit sečtením hodnot a vydělením jejich počtem. Důvodem je rozložení fázových úhlů na kružnici. Na-



**Obrázek 1.4:** Příklady řezání trojrozměrných dat podle jedné dimenze - (A), (B) a (C) a podle dvou dimenzí - (D). Část (A) ukazuje vlevo řezání podle frekvence a vpravo dvojrozměrný graf závislosti síly na frekvenci. Část (B) ukazuje řezání podle času a graf závislosti síly na čase. Část (C) ukazuje řezání podle prostoru a graf závislosti síly na prostoru. Část (D) ukazuje řezání podle času a frekvence a trojrozměrný graf závislosti síly na čase a frekvenci. Převzato z [8] a upraveno.

příklad průměr mezi úhly  $5^\circ$  a  $355^\circ$  je  $0^\circ$ , sečtením hodnot a vydělením jejich počtem je však získána hodnota  $180^\circ$ . Místo průměru se u fáze používá hodnota ITPC (z anglického intertrial phase clustering), která vyjadřuje míru nerovnoměrnosti rozložení fází v čase pro daný kanál a frekvenci. ITPC hodnota odpovídá délce průměrného vektoru, za předpokladu vyjádření fází jako vektorů na jednotkové kružnici. Příklady ITPC hodnot jsou ukázány na obrázku 1.5.



**Obrázek 1.5:** Příklady dvojic fází převedených na vektory na jednotkové kružnici - černá barva, a jejich vektorových průměrů - šedá barva. Čísla v kružnicích označují délku průměrného vektoru, která odpovídá ITPC hodnotě. Převzato z [8].

Ze sil a fází signálů vychází i další používaná metoda, která pracuje se statistickým vztahem mezi dvěma signály naměřenými v jednom místě, ale v různých frekvenčních pásmech. Tento vztah je nazýván mezifrekvenční vazba a existuje několik přístupů k jeho určení. Lze zjišťovat míru korelace mezi silami obou signálů, nebo mezi jejich fázemi. Nejčastěji používanou metodou je však vazba mezi fází nízkého frekvenčního pásma a amplitudou (silou) vysokého, označovaná jako PAC (z anglického phase-amplitude coupling),

které se dále věnuje podkapitola 2.3.1.

Další variantou je zaměření se na tzv. oscilační synchronizaci, která je klíčová pro předávání informací mezi populacemi neuronů [24]. Metody vycházející ze znalosti oscilační synchronizace se zaměřují na souvislosti mezi dvěma signály, ať už měřenými ve dvou místech, nebo v místě jednom. Oscilační synchronizaci je možné ověřit testováním Grangerovy kauzality, využitím teorie grafů nebo metod založených na entropii [8].

## Kapitola 2

# Metody a data

Data, jejichž analýzou se tato práce zabývá, byla naměřena z 27 pacientů hospitalizovaných na Neurologické klinice 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol. Jednalo se o farmakorezistentní epileptiky, u kterých nebylo možné snížit počet záchvatů podáváním léků (antiepileptik) a zvažovala se u nich chirurgická léčba. Pro přesné určení pozic epileptogenních zón, které je podmínkou chirurgické léčby epilepsie, byla použita intrakraniální elektroencefalografie (viz podkapitola 1.3.1). Pacientům bylo implantováno 11 – 15 intrakraniálních elektrod o průměru 0.8 milimetru (na obrázku 1.2 lze vidět příklad rozmístění). Každá elektroda se skládala z 8 – 18 kontaktů o délce přibližně 2 milimetry a izolačních vrstev o délce přibližně 1.5 milimetru umístěných mezi každými dvěma kontakty. Umístění elektrod bylo určeno výhradně lékařskou diagnózou a nemělo souvislost s experimentem.

Každý z pacientů udělil informovaný souhlas s testováním, které bylo rovněž schváleno Etickou komisí Fakultní nemocnice Motol a ošetřujícím lékařem. Pacienti podstoupili řadu testů zaměřujících se na rozpoznávání objektů a prostorovou orientaci. Data využitá v této práci pochází z testu vizuálního rozpoznávání, který byl navržen a proveden kolektivem Fyziologického ústavu AVČR. Průběh testu je popsán v podkapitole 2.1.

Signál naměřený pomocí iEEG je stejně jako signál naměřený pomocí povrchového EEG reprezentován napětím v časové doméně. V podkapitole 1.5 bylo vysvětleno, proč není vhodné pracovat přímo s těmito surovými daty a jaké jsou základní principy a metody časově-frekvenční analýzy. Konkrétnímu použití časově-frekvenčních metod na naměřená data a jejich implementaci v interaktivním programovacím a výpočetním prostředí MATLAB se věnuje podkapitola 2.2.

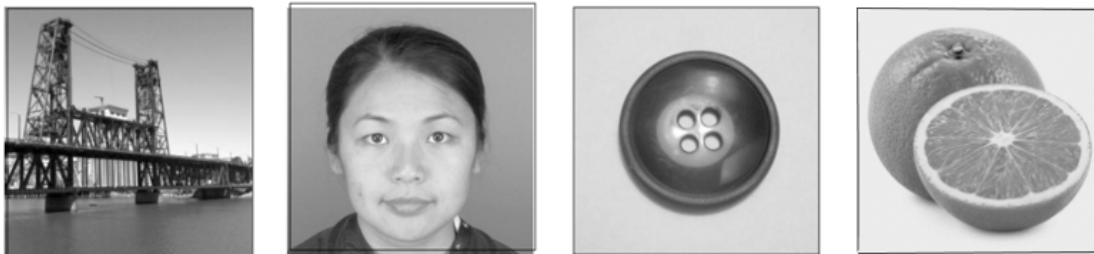
Tato práce se zabývá analýzou mezifrekvenční vazby mezi pásmy  $\theta$  a BGA. Pásma  $\theta$  a BGA byla zvolena, jelikož v nich byly nalezeny elektrofyziologické odpovědi při testu vizuálního rozpoznávání [2, 3]. Vazba mezi těmito pásmy je potenciální mechanismus synchronizace mezi různými časoprostorovými měřítky mozkové aktivity. Význam mezifrekvenční vazby, metody jejího nalezení a publikace, které se jí zabývaly, byly popsány v podkapitolách 1.4 a 1.5. Návrhu a implementaci programu pro analýzu mezifrekvenční vazby se věnuje podkapitola 2.3.

### 2.1 Test vizuálního rozpoznávání

Test vizuálního rozpoznávání je zaměřen na zmapování mozkové aktivity při zpracování zrakových podnětů ve ventrálním zrakovém proudu [2]. Cílem je zjistit nejen informace o oblastech mozku, které se aktivují při určitých typech podnětů, ale také průměrný čas

reakce a frekvenční pásma aktivity.

Při testu je pacientům na obrazovce notebooku prezentováno 650 snímků, každý po dobu 0.3 sekundy, s pauzou 0.8 sekundy a s delší pauzou mezi bloky po 5 snímcích. Fotografie jsou černobílé, stejně velké a mají normalizovaný jas a kontrast. Obrázky lze rozdělit do tří stejně zastoupených kategorií - scén, tváří a předmětů (objektů). Kvůli kontrole a udržení pozornosti pacienta po celou dobu testu je přidána čtvrtá kategorie - ovoce/zelenina, na kterou má pacient reagovat stisknutím klávesy mezerník na klávesnici notebooku. Příklad snímku z každé kategorie je na obrázku 2.1. Po každém bloku se na obrazovce zobrazí počet správně odhalených obrázků z kategorie ovoce/zelenina a průměrný čas reakce. Pořadí kategorií promítaných snímků je dopředu určené a pro všechny pacienty stejné. Zároveň s prezentací každého snímku je vyslán synchronizační pulz, který zajišťuje rozpoznání spuštění podnětu v datech získaných z iEEG.



**Obrázek 2.1:** Příklady snímků z jednotlivých kategorií prezentovaných při testu vizuálního rozpoznávání. Zleva scény, tváře, objekty, ovoce/zelenina.

Data z pacientů jsou uložena pod speciálními kódy, které jednoznačně rozlišují jednotlivé pacienty, ale zároveň je udržují v anonymitě - například p073.

## 2.2 Předzpracování dat

Pro analýzu mezifrekvenční vazby mezi nižším frekvenčním pásmem (zde  $\theta$ ) a vyšším frekvenčním pásmem (zde širokospektrá gama) je třeba nejdřív z naměřených dat získat informace o fázi, respektive síle daného pásma pro každého pacienta. K tomu je nejprve nutné převzorkovat data na stejnou frekvenci (použita bylo 512 Hz) a dále odstranit nevhodné kontakty, změnit reference, rozdělit data do epoch, odstranit nevhodné epochy, použít normalizaci a transformaci a poté data znovu převzorkovat (za výslednou vzorkovací frekvenci bylo použito 64 Hz). Dílčí části těchto procesů jsou popsány v podkapitole 2.2.1.

Předzpracování dat proběhlo ve výpočetním a programovacím prostředí MATLAB, konkrétně verze MATLAB R2020a, použity byly některé funkce a třídy z balíku iEEG scripts. iEEG scripts je veřejně dostupný balík, který slouží k prohlížení a analýze intrakraniálních dat a byl vyvinut ve Fyziologickém ústavu Akademie věd České republiky pod vedením doktora Kamila Vlčka [25]. Návod k použití a popis funkcí lze nalézt v dokumentu [26].

### 2.2.1 Jednotlivé kroky

Vzhledem k tomu, že jsou elektrody intrakraniálního EEG umístěny do předpokládaných center epileptické aktivity, mohou být naměřená data touto aktivitou ovlivněna.



Pokud je většina záznamu z některého kontaktu ovlivněna, musí být všechna data z kontaktu odstraněna ještě před dalším zpracováním, stejně je tomu v případě poškozeného kontaktu. Vyloučení nevhodných kontaktů je prvním krokem předzpracování dat.

Druhým krokem je vytvoření bipolární reference, která je pro intrakraniální EEG častěji využívaná než reference unipolární. A to proto, že elektrody měří signály nejen ze svého okolí, ale i ze vzdálenějších částí mozku. Pro lepší lokalizaci signálu se používá výpočet rozdílu hodnot naměřených na každých dvou sousedních kontaktech jedné elektrody (bipolární reference). Střed spojnice mezi oběma kontakty je dále v práci označován jako kanál a je brán jako zdroj bipolárního signálu. Například pro elektrodu se čtyřmi kontakty – A1, A2, A3 a A4, vzniknou tři bipolární kanály – (A1-A2), (A2-A3) a (A3-A4).

Ve třetím kroku byla data filtrována pásmovou propustí s parametry podle požadovaného frekvenčního pásma a transformována. Pro každé z pásem je vhodná jiná transformační metoda. Pro pásmo theta byla použita komplexní Morletova transformace a pro širokospektrou gama aktivitu Hilbertova transformace.

Morletovy vlnky jsou obecně tvořeny vynásobením sinusovky a Gaussovy funkce, v komplexní případě je použita komplexní sinusovka a Morletova vlnka má tři rozměry – čas, reálnou část a imaginární část (viz obrázek 2.2). Komplexní Morletovu vlnku,  $cmw$  (z anglického complex Morlet wavelet), lze zapsat ve tvaru:

$$cmw = A \cdot e^{-t^2/2s^2} \cdot e^{i2\pi ft}, \quad (2.1)$$

kde  $A$  označuje škálovací faktor, první exponenciála Gaussovu funkci a druhá exponenciála komplexní sinusovku. Škálovací faktor  $A$  lze vypočítat podle vzorce:

$$A = \frac{1}{(s\sqrt{\pi})^{1/2}}. \quad (2.2)$$

V Gaussově funkci označuje  $t$  čas a  $s$  směrodatnou odchylku definovanou jako:

$$s = \frac{n}{2\pi f}, \quad (2.3)$$

kde  $n$  označuje počet cyklů vlny a zároveň definuje kompromis mezi časovou a frekvenční přesností. Ve vzorci pro komplexní sinusovku označuje  $f$  frekvenci. Morletova transformace funguje na principu konvoluce mezi signálem a jádrem v podobě komplexní Morletovy vlnky. Konvoluce se označuje  $*$  a je definována vzorcem:

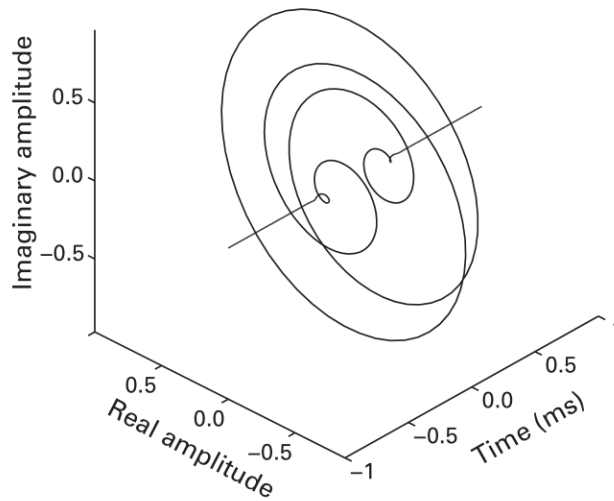
$$(f * g)_k = \sum_{i=1}^n f_i g_{(k-i)}, \quad (2.4)$$

kde  $f$  označuje signál,  $g$  jádro konvoluce,  $k$  určuje časový bod, v němž je konvoluce počítána a do nějž je posunuto jádro, a  $i$  indexuje prvky jádra.

Výpočet Hilbertovy transformace sestává z několika kroků. Prvním z nich je výpočet Fourierovy transformace z původního reálného signálu a vynásobení Fourierových koeficientů komplexní jednotkou. Fourierova transformace v diskrétním čase je definována jako:

$$S(\Omega) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} s(k)e^{-i\Omega k}, \quad (2.5)$$

kde  $\Omega$  označuje úhlovou frekvenci. Dalším krokem je rozdělení frekvencí na tzv. pozitivní a negativní, pozitivní jsou frekvence mezi 0 Hz a Nyquistovou frekvencí, negativní jsou frekvence vyšší než Nyquistova frekvence (polovina vzorkovací frekvence). Pozitivní frekvence jsou otočeny o čtvrtinu jednotkové kružnice proti směru hodinových ručiček (tedy



**Obrázek 2.2:** Komplexní Morletova vlnka se třemi rozměry – časem, reálnou částí a imaginární částí. Převzato z [8].

o  $-90^\circ$  nebo  $-\pi/2$ ), toho lze dosáhnout například vynásobením zápornou komplexní jednotkou. Negativní frekvence jsou otočeny o čtvrtinu jednotkové kružnice po směru hodinových ručiček (tedy o  $90^\circ$  nebo  $\pi/2$ ), toho lze dosáhnout například vynásobením kladnou komplexní jednotkou. Vzniklý signál je dále přičten k signálu původnímu a na výsledek je aplikována inverzní Fourierova transformace, čímž vznikne analytický signál. Inverzní Fourierova transformace v diskretním čase je definována jako:

$$s(k) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} S(\Omega) e^{i\Omega k}. \quad (2.6)$$

Pozitivní frekvence byly nejprve násobeny kladnou a poté zápornou komplexní jednotkou,  $i \cdot (-i) = 1$ , tedy po přičtení k původnímu signálu je výsledkem dvojnásobek původního signálu. Negativní frekvence byly nejprve násobeny kladnou a poté znovu kladnou komplexní jednotkou,  $i \cdot i = -1$ , tedy po přičtení k původnímu signálu je výsledkem 0. Hilbertovu transformaci je možné jednodušším způsobem vypočítat jako inverzní Fourierovu transformaci z dvojnásobných kladných Fourierových koeficientů.

Výsledkem obou zmíněných transformací je analytický signál, funkce s komplexními hodnotami neobsahující žádné záporné frekvence. Z analytického signálu je dále třeba získat hodnoty fáze pro nižší frekvenční pásmo (zde théta) a síly pro vyšší frekvenční pásmo (zde BGA). Pro každý časový okamžik má analytický signál komplexní hodnotu, kterou lze vyjádřit ve formě vektoru. Délka tohoto vektoru odpovídá amplitudě a její druhá mocnina síle signálu. Fáze signálu odpovídá úhlu mezi vektorem a kladnou reálnou osou.

Fáze a síly pro každého pacienta jsou uloženy ve trojrozměrné matici s rozměry [kanály  $\times$  frekvence  $\times$  čas]. Dalším krokem předzpracování dat je rozdělení času na jednotlivé epochy odpovídající prezentaci jednoho podnětu. Začátek podnětu lze určit díky synchronizačním pulzům vysílaným při testu. Každá epocha by měla být stejně dlouhá a trvat dostatečně dlouho vzhledem k odhadovanému času odpovědi. Zároveň by každá epocha měla obsahovat i část před podnětem zachycující klidovou aktivitu. V této práci je použito epochování od času 0.2 sekundy před podnětem do 0.8 sekund po podnětu. Rozdělením do epoch vzniknou z trojrozměrných dat pro každého pacienta data čtyřrozměrná

s rozměry [vzorky  $\times$  kanály  $\times$  frekvence  $\times$  epochy]. Jako vzorkovací frekvence bylo použito 64 Hz, počet vzorků v každé epoše je tedy 64.

Kontakty značně ovlivněné epileptickou aktivitou byly z dat vyřazeny v prvním kroku, u kontaktů ovlivněných pouze částečně je třeba odstranit epochy, které zahrnují více než 30 procent epileptické aktivity. K vyhledání problémových epoch slouží detektor hrotů implementovaný v prostředí MATLAB, popsáný v práci [27]. Dále se z dat odstraňují epochy, které odpovídají podnětu z kategorie ovoce/zelenina (viz podkapitola 2.1) a epochy, u nichž pacient odpověděl špatně (tedy stiskl klávesu mezerník, přestože se nejednalo o ovoce/zeleninu).

Posledním krokem předzpracování je normalizace síly. Pro mnohé signály, příkladem jsou rádiové vlny, data z EEG, nebo neupravované obrázky, je síla závislá na frekvenci. Tato závislost se řídí přibližně podle funkce  $1/f$ , tedy s rostoucí frekvencí klesá síla. Pro široké frekvenční spektrum jsou data těžko interpretovatelná a je třeba je normalizovat. Existuje více normalizačních metod, v této práci bylo použito dělení hodnot v každé části frekvenčního spektra průměrnou silou přes všechny epochy. Tato normalizace probíhala pro každý kanál zvlášť.

Všechny tyto kroky jsou implementované v balíku iEEG scripts. Předzpracování dat v prostředí MATLAB sestávalo z několika částí. Prvním krokem bylo nastavení reference a frekvenčních pásem ve funkci *freqref\_ppa.m* [26], vybrána byla bipolární reference a pásma 50 – 120 Hz s krokem 10 Hz a 4 – 8 Hz s krokem 0.5 Hz. Prvotním plánem bylo použít pásma 50 – 150 Hz s krokem 5 Hz a 4 – 8 Hz s krokem 0.2 Hz, časová náročnost dále prováděných výpočtů byla však příliš vysoká. K oříznutí vyššího pásma bylo přistoupeno na základě vizuálního ověření, že k vazbě dochází především pro nižší frekvence. Dalším krokem bylo spuštění skriptu *batchppa.m* [26] s nastaveným parametrem '*freqepochs*' = 1 v sekci *Analýza 1 : Řazení podle podnětů*. Tento skript vygeneroval pro každého z nezakomentovaných pacientů ve funkci *pacienti\_ppa.m* [26] čtyři soubory (dva s vysokým frekvenčním pásmem a dva s nízkým), v nichž jsou uchovány všechny informace potřebné k další analýze. Celkem bylo předzpracováním dat z 27 pacientů získáno 2707 bipolárních kanálů.

## 2.3 Mezifrekvenční vazba (CFC)

Mezifrekvenční vazba označuje jev, kdy jedno frekvenční pásmo moduluje aktivitu druhého frekvenčního pásma a zároveň označuje statistický vztah mezi dvěma frekvenčními pásmy. Mezifrekvenční vazba hraje důležitou funkční roli v místních výpočtech a komunikaci na dlouhé vzdálenosti v mozkových sítích a odráží funkční aktivaci mozkových oblastí [4]. Existuje více přístupů k ověření mezifrekvenční vazby, v této práci byla použita vazba mezi fází nižšího frekvenčního spektra a amplitudou (silou) vyššího frekvenčního spektra (PAC) dále popsána v podkapitole 2.3.1. Funkce potřebné k výpočtu vazby, k vykreslování PAC hodnot pro podněty z jednotlivých kategorií a k další analýze byly naprogramovány v prostředí MATLAB a jsou popsány v podkapitole 2.3.2.

### 2.3.1 Vazba fáze-amplituda (PAC)

Pro každou dvojici frekvencí z vybraných pásem lze v každém časovém bodě předzpracovaných dat lze vytvořit vektor v polárních souřadnicích, jehož délka odpovídá síle vyššího frekvenčního spektra a úhel odpovídá fázi nižšího frekvenčního spektra. Vazba mezi fází a amplitudou (silou) dvojice frekvencí odpovídá průměrnému vektoru přes čas [5, 9], lze ji vypočítat podle vzorce:

$$PAC = \left| n^{-1} \sum_{t=1}^n a_t e^{i\phi t} \right|, \quad (2.7)$$

kde  $t$  určuje časový bod,  $n$  je celkový počet časových bodů,  $a$  odpovídá síle vyšší frekvence a  $\phi$  fázi nižší frekvence.

Výpočet vazby mezi fází a silou dvou frekvencí podle vzorce (2.7) má několik nevýhod [8]. První z nich je přímá závislost na velikosti síly vyšší frekvence. Vynásobením všech hodnot síly  $\times 10$  se výsledná PAC hodnota  $10\times$  zvětší, přestože vztah mezi výkyvy fáze a síly se nezměnil. Druhou je změna hodnoty  $PAC$  při nerovnoměrném rozložení fází. Třetí nevýhodou je ovlivnitelnost  $PAC$  hodnoty i jen jedním velkým výkyvem v síle.

Zbavit se nevýhod určování vazby mezi fází a silou podle vzorce (2.7) je možné použitím neparametrického permutačního testování a porovnáním pozorované hodnoty  $PAC$  s distribucí  $PAC$  hodnot podle nulové hypotézy. Ta představuje pro případ mezifrekvenční vazby tvrzení, že neexistuje časová závislost jedné frekvence na druhé (pro  $PAC$  tvrzení, že neexistuje časová závislost síly vyšší frekvence na fázi nižší). Alternativní hypotéza je opakem hypotézy nulové, tedy tvrzením, že síla vyšší frekvence je časově závislá na fázi nižší frekvence. Platí-li nulová hypotéza, nezmění se hodnota  $PAC$  počítaná podle rovnice (2.7) časovým zamícháním vektoru síly oproti vektoru fáze. V této práci bylo míchání dat provedeno posunem vektoru síly o náhodný časový úsek.

V každé iteraci permutačního testu je vybrán náhodný časový bod a hodnoty síly jsou o něj posunuty oproti hodnotám fází. Pro tato nově vzniklá data je podle rovnice (2.7) vypočtena nová  $PAC$  hodnota, označovaná jako permutační. Počet iterací potřebných k získání věrohodného výsledku se liší podle úlohy, doporučováno je alespoň 1 000. Z permutačních hodnot  $PAC$  přes všechny iterace je vytvořena distribuce vazby mezi fází a silou podle nulové hypotézy. Porovnání pozorované hodnoty  $PAC$  s distribucí probíhá odečtením průměru a následným vydělením směrodatnou odchylkou. Tímto postupem je vytvořeno standardizované  $z$ -skóre pozorované  $PAC$  hodnoty ( $PACz$ ).

$Z$ -skóre označuje statistickou veličinu určující, zda je možné zamítnout nulovou hypotézu, a je vyjádřeno v násobcích směrodatných odchylek.  $Z$ -skóre lze jednoduše převést na další statistickou veličinu,  $p$ -hodnotu.  $P$ -hodnota označuje pravděpodobnost, že pozorovaný vzor vznikl náhodným procesem. Obecně platí, že nulovou hypotézu je možné zamítnout pro vysoká  $z$ -skóre a nízké  $p$ -hodnoty. Konkrétní meze jsou určeny podle zvolené hladiny významnosti testu a intervalu spolehlivosti. Hladina významnosti se označuje  $\alpha$  a vyjadřuje pravděpodobnost, že bude nulová hypotéza zamítnuta, přestože platí. Interval spolehlivosti doplněk hladiny významnosti do 1, vyjádřený v procentech. Meze pro zamítnutí nulové hypotézy ve prospěch alternativní hypotézy jsou v tabulce 2.1. V této práci byla použita hladina významnosti  $\alpha = 0.05$ .

interval spolehlivosti	$z$ -skóre	$p$ -hodnota
90%	>1.65	<0.10
95%	>1.96	<0.05
99%	>2.58	<0.01

**Tabulka 2.1:** Mezní hodnoty  $z$ -skóre a  $p$ -hodnot pro typicky využívané intervaly spolehlivosti. Při splnění podmínek lze zamítnout nulovou hypotézu.

Pro další snížení počtu nesprávného zamítnutí nulové hypotézy neboli počtu falešně pozitivních výsledků se používá FDR korekce. Hlavním důvodem pro použití korekce je vícenásobné statistické porovnání (napříč kanály a podněty). V této práci byla použita

FDR korekce navržená podle [28] a za signifikantní byly považovány hodnoty  $p < 0.05$  po korekci.

### 2.3.2 Implementace v prostředí MATLAB

Metody popsané v podkapitole 2.3.1 byly implementovány v prostředí MATLAB do tříd a funkcí příložených na CD. Základem pro určení kanálů se signifikantní odpovědí na některý z podnětů je třída *class\_coupling.m*. Při vytváření instance této třídy jsou jako vstupní argumenty použity CMorlet a CHilbert objekty [26] s předzpracovanými daty z vysokého a nízkého frekvenčního pásma (v této práci široká gama a théta). Vytvoření těchto objektů bylo popsáno v podkapitole 2.2.1.

Podle podkapitoly 2.2.1 jsou data rozdělena do epoch s hranicemi -0.2 s a 0.8 s, kde čas 0 s odpovídá prezentaci příslušného podnětu. Pro určení mezifrekvenční vazby je nutné čas před podnětem odstranit, protože by výsledky mohly být zkresleny klidovou aktivitou mozku. Tímto klesne počet vzorků v každé epoše z 64 na 51 a fáze pomalých frekvencí nejsou při tak nízkém počtu rovnoměrně rozděleny. Epochy pro jednotlivé podněty byly proto spojeny do jedné dlouhé epochy a vznikly tak pro každý kanál 3 epochy (každá s odpověďmi na jednu kategorii podnětů). Tato úprava je prováděna automaticky při vytváření instance třídy *class\_coupling.m* v jejím konstrukturu.

Dalšími funkcemi třídy *class\_coupling.m* je výpočet PACz hodnot pro zadaný kanál, nízkou a vysokou frekvenci a počet iterací, výpočet a ukládání matic PACz hodnot mezi všemi frekvencemi z pásem pro zadaný kanál a počet iterací, převod PACz hodnot na p-hodnoty a FDR korekce p-hodnot. Z-skóre, p-hodnoty a korigované p-hodnoty je možné zobrazovat v grafech, stejně jako distribuci PAC hodnot pro nulovou hypotézu.



# Kapitola 3

## Výsledky

Jedním z cílů bakalářské práce bylo provést analýzu mezifrekvenční vazby v existujících iEEG datech. Postup této analýzy je dále popsán v podkapitole 3.1. Použity byly metody a kódy popsané v kapitole 2, přesněji v jejích částech 2.2 a 2.3. Výsledky byly poté zobrazeny v MNI souřadnicích mozku a porovnány s výsledky v pracích [2, 3], které se v minulých letech věnovaly změnám síly a fáze v široké gama a théta aktivitě pro stejná intrakraniální data.

### 3.1 Použití kódu na existující data

Prvním krokem analýzy mezifrekvenční vazby bylo vyhledání všech signifikantních kanálů napříč pacienty. Za signifikantní byl kanál označen za předpokladu, že pro alespoň jednu kategorii podnětů byla korigovaná p-hodnota vazby mezi alespoň jednou dvojicí frekvencí  $< 0.05$ . K tomu byl využit výpočet PAC hodnoty mezi každými dvěma frekvencemi podle vzorce (2.7), následovalo permutační testování a výpočet PACz, převedení z-skóre na p-hodnotu a FDR korekce (podrobnější popis byl uveden v kapitole 2.3.1). Na obrázcích 3.1 a 3.2 jsou ukázky výsledků permutačního testování (pro dvě frekvence) a zároveň grafy z-skóre, p-hodnot a korigovaných p-hodnot (mezi všemi frekvencemi) pro nesignifikantní a signifikantní kanál.

K výběru signifikantních kanálů napříč pacienty byla použita funkce *SigCoupling.m*, do níž je třeba vložit hladinu významnosti (použita byla 0.05), jméno testu (použit byl 'ppa') a volitelně i počet pacientů (při nespifikaci se použijí všichni). Tato funkce vrátila tabulku signifikantních kanálů (nalezeno jich bylo 989), obsahující informace o kódu pacienta, čísle původního kanálu, umístění v MNI souřadnicích a další. Pomocí této tabulky a funkcí *ExtractData* a *ImportExtract* z třídy *CHilbertMulti.m* byla vytvořena instance třídy *CHilbertMulti*, kterou si lze představit jako nového pacienta se všemi signifikantními kanály [26]. Pro tohoto nového pacienta byly navíc vybrány indexy kanálů selektivních na jednotlivé kategorie a kanálů reagujících na všechny tři kategorie zároveň. Za selektivní odpověď je považována signifikantní vazba pouze pro danou kategorii a pro ostatní dvě nesignifikantní. Bylo nalezeno 143 kanálů selektivních na scény, 129 kanálů selektivních na tváře, 125 kanálů selektivních na objekty a 273 kanálů odpovídajících na všechny kategorie podnětů. Ke kanálům byly přidány popisky určující oblast mozku na základě jejich souřadnic.

Dalším krokem bylo zobrazení selektivních odpovědí do MNI mozku a rozdělení odpovědí do mozkových oblastí. K vykreslení mozku s vybranými kanály byla použita třída *ScatterPlot\_upraveno.m*. Výsledné grafy kanálů se selektivními odpověďmi a kanálů se

signifikantními odpověďmi na všechny kategorie podnětů zároveň jsou na obrázcích 3.3, 3.4, 3.5 a 3.6. V tabulce 3.1 jsou uvedeny počty nalezených selektivních kanálů a kanálů signifikantně odpovídajících na všechny kategorie podnětů zároveň. Kanály jsou podle umístění v mozku rozděleny na 6 hlavních oblastí - cingulum, čelní laloky, ostrovní laloky, týlní laloky, temenní laloky a spánkové laloky.

Dále bylo zjišťováno, které části mozku jsou u selektivních kanálů nejvíce zastoupeny. Tedy například, že kanálů selektivních na scény je nejvíce ve spánkových lalocích. Počty kanálů selektivně odpovídajících na podněty v jednotlivých oblastech byly vyděleny celkovým počtem kanálů selektivně odpovídajících na daný podnět. Poměry byly následně převedeny na procenta a zobrazeny v tabulce 3.2. Z tabulky lze vyčíst, že pro všechny selektivní kategorie jsou nejvíce zastoupeny kontakty ve spánkových lalocích. To ukazuje na činnost ventrálního proudu, který se zapojuje do rozpoznávání objektů. Zároveň však mohou být vysoká zastoupení ovlivněna nerovnoměrným rozložením měřících kontaktů v mozcích pacientů.

Zároveň bylo zjišťováno, které kanály jsou v různých částech mozku nejvíce zastoupeny. Tedy například, že v týlních lalocích jsou to kanály odpovídající signifikantně na všechny kategorie podnětů zároveň. Počty kanálů selektivně odpovídajících na podněty v jednotlivých oblastech byly vyděleny celkovým počtem kanálů selektivně odpovídajících v dané oblasti. Poměry byly následně převedeny na procenta a zobrazeny v tabulce 3.3. Z tabulky lze vyčíst, že pro týlní laloky většina signifikantních elektrod reagovala na všechny tři kategorie zároveň. To ukazuje na činnost primární a sekundární zrakové kůry.

	scény	tváře	objekty	vše zároveň
<b>cingulum</b>	5	3	3	2
<b>frontal</b>	25	21	28	65
<b>insula</b>	16	14	11	19
<b>occipital</b>	4	9	2	22
<b>parietal</b>	16	24	20	61
<b>temporal</b>	77	58	61	104
celkem	143	129	125	273

**Tabulka 3.1:** Počty kanálů reagujících selektivně na scény, selektivně na tváře, selektivně na objekty a signifikantně na všechny kategorie zároveň. Umístění reagujících kanálů je rozděleno do oblastí mozkové kůry - cingulum, čelní laloky (frontal), ostrovní laloky (insula), týlní laloky (occipital), temenní laloky (parietal) a spánkové laloky (temporal).

	scény	tváře	objekty	vše zároveň
<b>cingulum</b>	3.50%	2.33%	2.40%	0.73%
<b>frontal</b>	17.48%	16.28%	22.40%	23.81%
<b>insula</b>	11.19%	10.85%	8.80%	6.96%
<b>occipital</b>	2.80%	6.98%	1.60%	8.06%
<b>parietal</b>	11.19%	18.60%	16.00%	22.34%
<b>temporal</b>	53.58%	44.96%	48.80%	38.10%

**Tabulka 3.2:** Procentní zastoupení mozkových oblastí v elektrodách odpovídajících selektivně na scény, selektivně na tváře, selektivně na objekty a signifikantně na všechny kategorie zároveň.

Kromě nalezení všech signifikantních kanálů a jejich rozdělení bylo také zkoumáno, mezi kterými dvojicemi frekvencí se tvoří vazba nejvíce. Na obrázku 3.7 jsou grafy prů-



	scény	tváře	objekty	vše zároveň
<b>cingulum</b>	33.33%	20.00%	20.00%	13.33%
<b>frontal</b>	15.24%	12.80%	17.07%	39.63%
<b>insula</b>	23.19%	20.29%	15.94%	27.54%
<b>occipital</b>	10.00%	22.50%	5.00%	55.00%
<b>parietal</b>	10.96%	16.44%	13.70%	41.78%
<b>temporal</b>	20.32%	15.30%	16.09%	27.44%

**Tabulka 3.3:** Procentní zastoupení elektrod odpovídajících selektivně na scény, selektivně na tváře, selektivně na objekty a signifikantně na všechny kategorie zároveň mezi signifikantními elektrodami v jednotlivých mozkových oblastech.

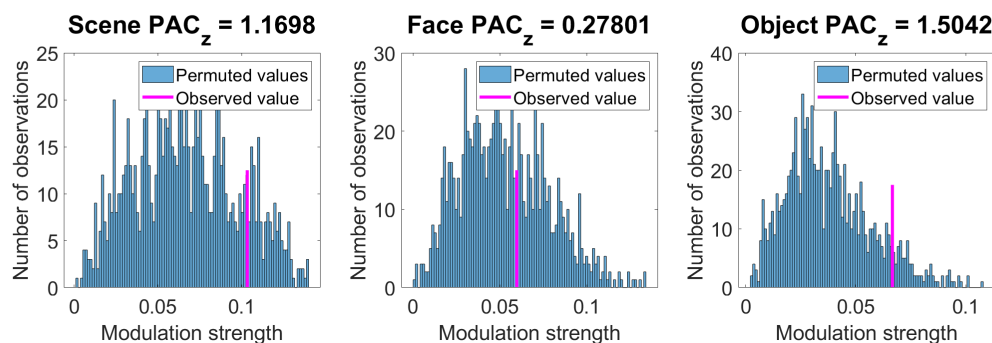
měrných PACz hodnot pro jednotlivé dvojice frekvencí přes všechny kanály signifikantní pro dané kategorie podněty. Z obrázku se zdá, že vazby vznikají převážně mezi nižšími polovinami obou pásem. Toto tvrzení však není statisticky ověřeno, jedná se jen o hrubý odhad pro další práci.

## 3.2 Porovnání s předchozími výsledky

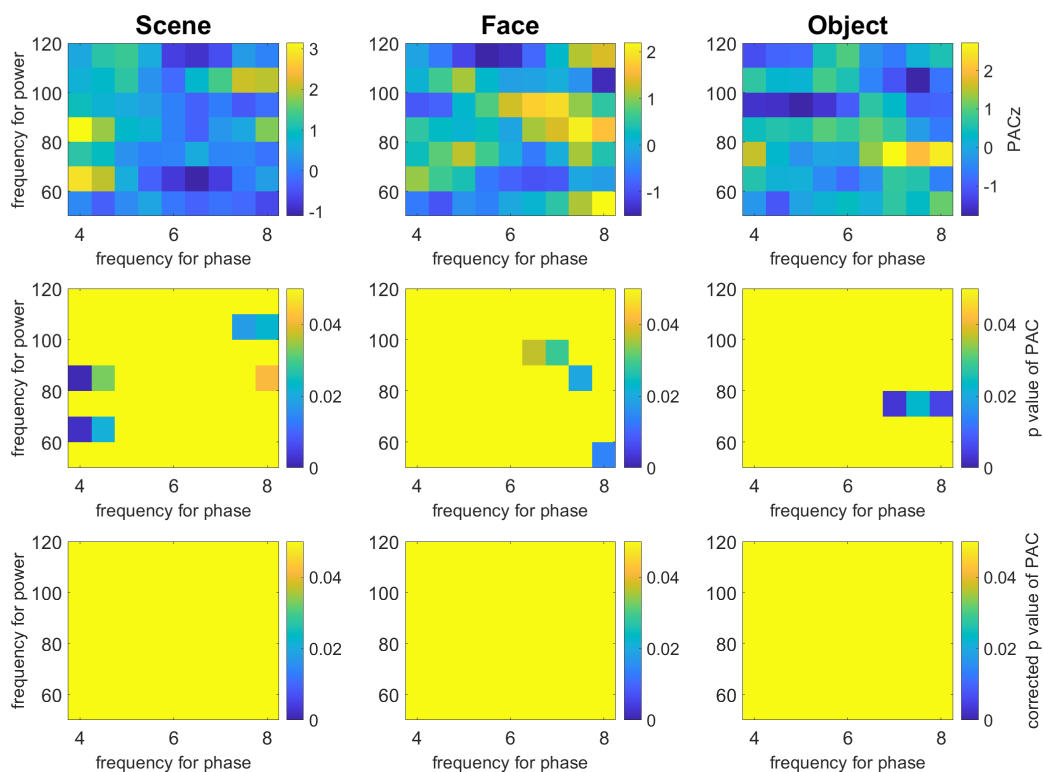
Data použitá v této práci byla již v minulých letech analyzována odlišnými metodami. V práci [2] byla zkoumána síla odpovědi na jednotlivé kategorie podnětů ve frekvenčním pásmu široká gama. Byly v ní nalezeny oblasti mozku selektivně reagující na scény a na objekty, vidět je lze na obrázku 3.8. V porovnání s obrázkem ?? se v práci [2] kanály selektivní na scény nevyskytují v čelním laloku. Kanály selektivní na scény i objekty jsou oproti výsledkům této práce více shlukované a rozložené jen v některých částech mozku.

V práci [3] byla zkoumána fáze odpovědi na jednotlivé kategorie podnětů ve frekvenčním pásmu théta. Byly v ní nalezeny kanály selektivně reagující na scény, vidět je lze na obrázku 3.9. Podobně jako v této práci, jsou i v práci [3] kanály rozmístěné v mnoha mozkových strukturách.

Frequencies: 4Hz and 75Hz, patient p073 Pech VT6, channel: 3, iterations: 1000

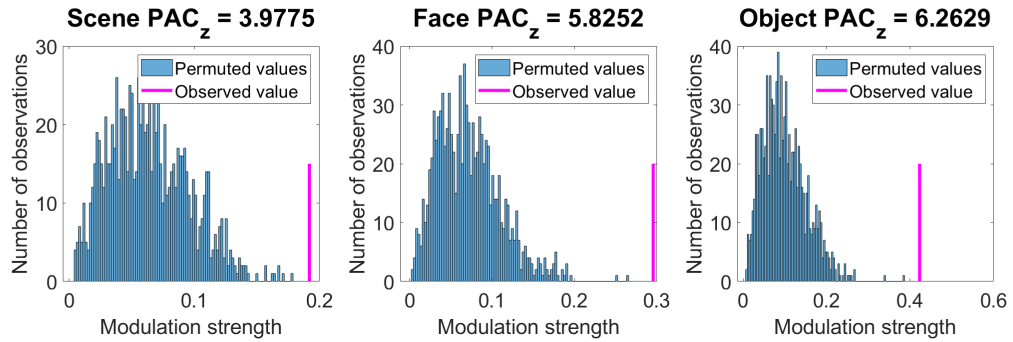


Z and p values of PAC for all frequencies, patient p73, channel: 3, iterations: 1000

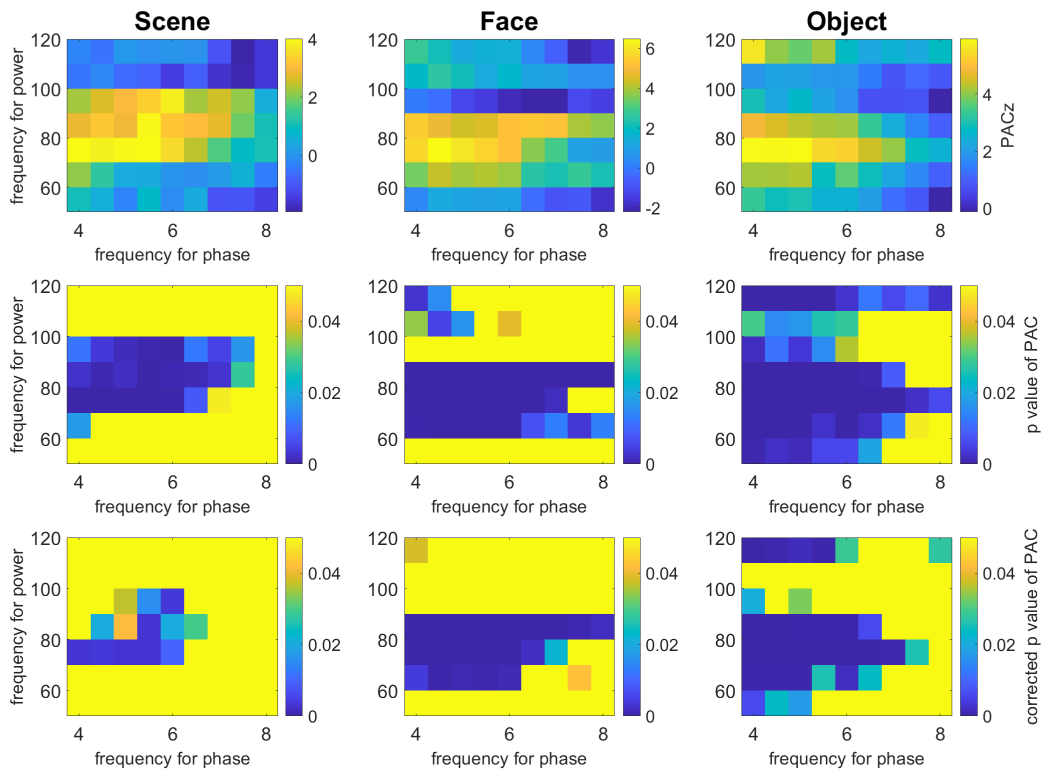


**Obrázek 3.1:** V horní části obrázku je příklad permutačního testu (pro kanál 3 pacienta 73) vazby mezi frekvencemi 4 Hz a 75 Hz, který neodhalil signifikanci pro žádnou kategorii podnětů a nulová hypotéza pro tuto dvojici frekvencí nemůže být zamítnuta. V dolní části obrázku jsou z-skóre, p-hodnoty a korigované p-hodnoty pro všechny frekvence tohoto kanálu. Kanál 3 pacienta 73 nebyl označen jako signifikantní.

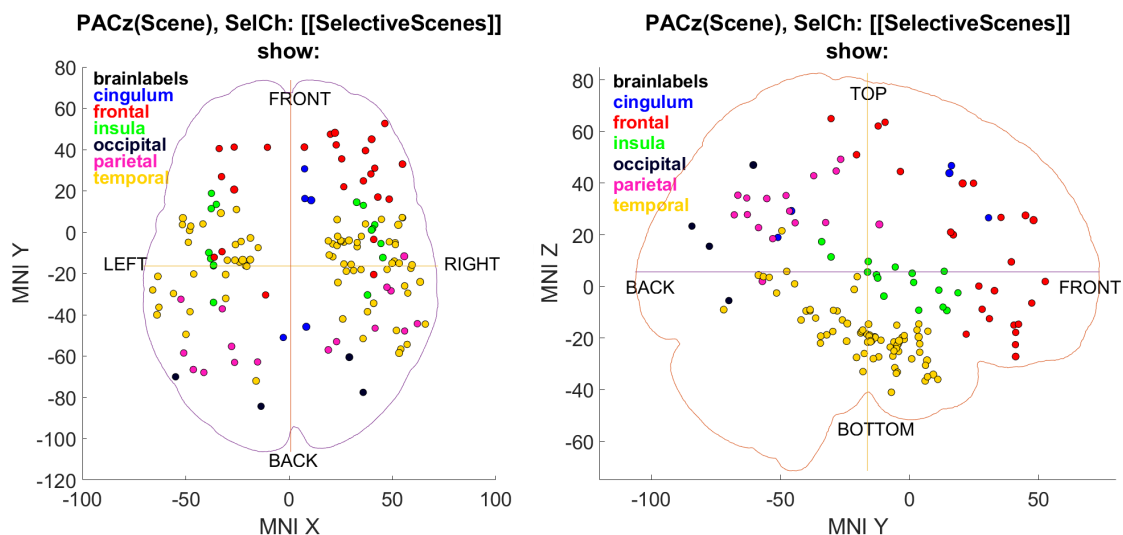
Frequencies: 4Hz and 75Hz, patient p073 Pech VT6, channel: 1, iterations: 1000



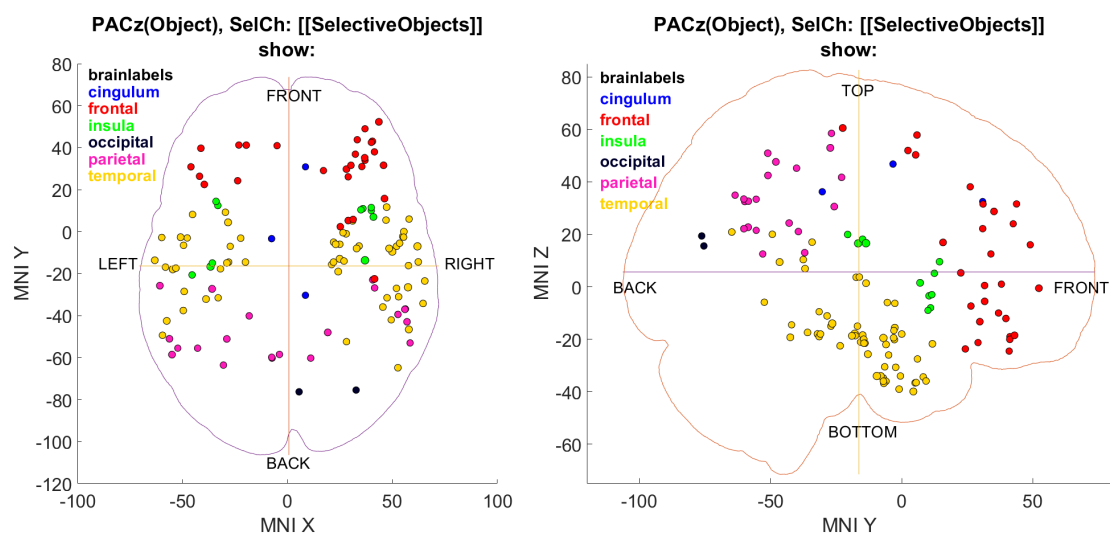
Z and p values of PAC for all frequencies, patient p73, channel: 1, iterations: 1000



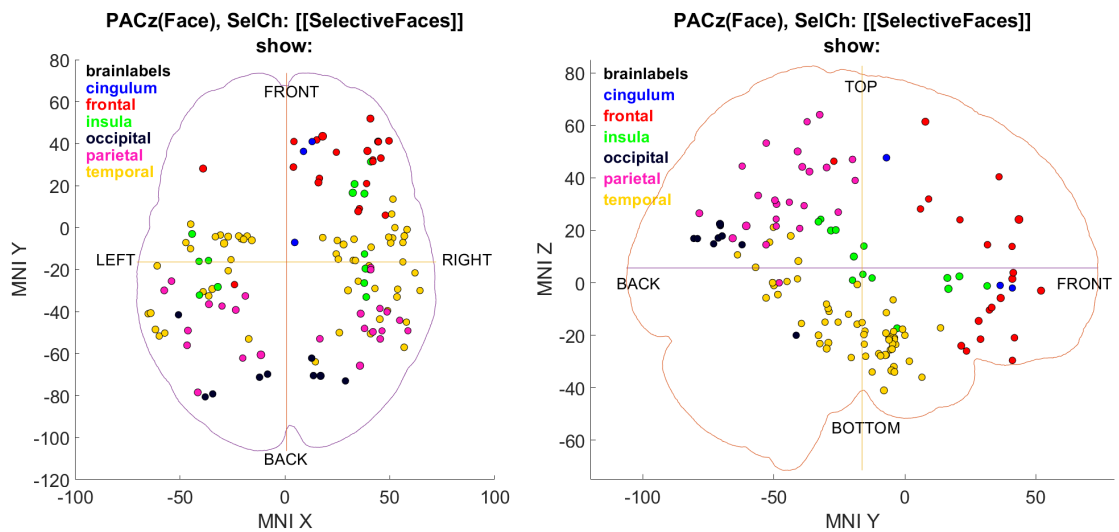
**Obrázek 3.2:** V horní části obrázku je příklad permutačního testu (pro kanál 1 pacienta 73) vazby mezi frekvencemi 4 Hz a 75 Hz, který odhalil signifikanci pro všechny kategorie podnětů, o zamítnutí nulové hypotézy se rozhoduje až na základě FDR korekce. V dolní části obrázku jsou z-skóre, p-hodnoty a korigované p-hodnoty pro všechny frekvence tohoto kanálu. Kanál 1 pacienta 73 byl označen jako signifikantní.



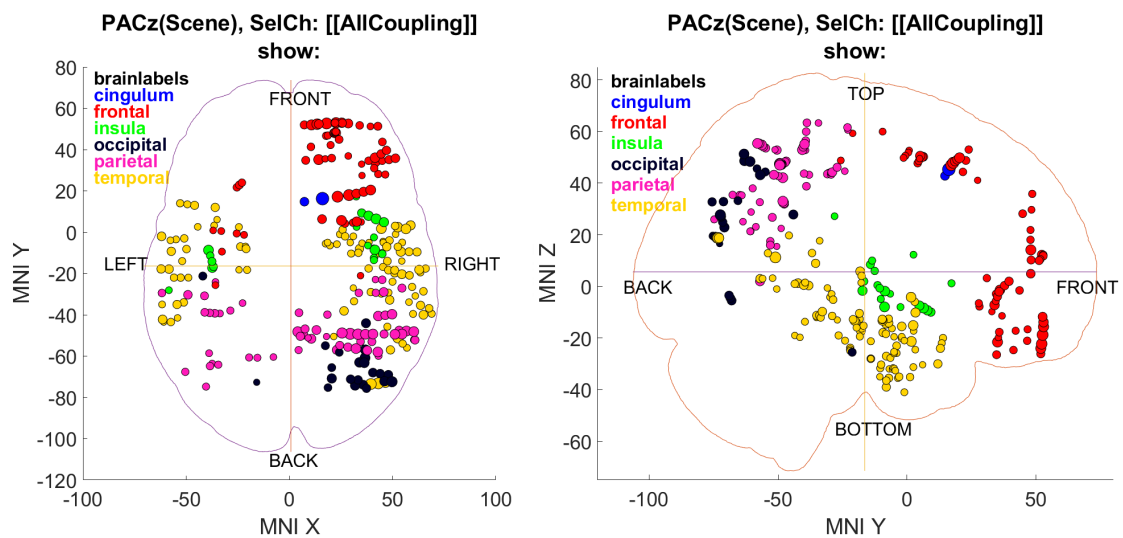
**Obrázek 3.3:** Rozmístění kanálů selektivních na scény v MNI mozku při pohledu shora a zprava. Barevně jsou označeny mozkové struktury, velikostí nejvyšší PACz hodnota pro daný kanál.



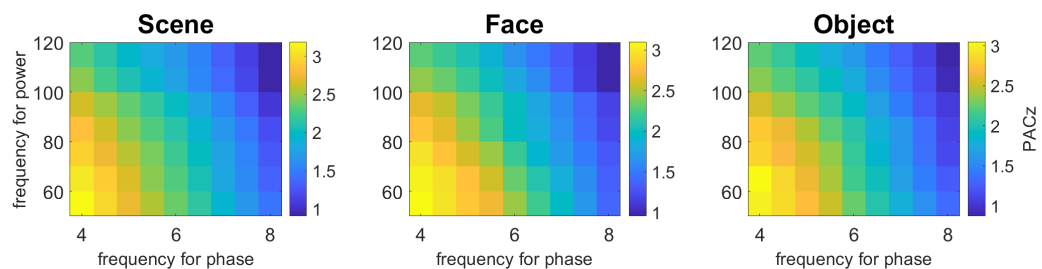
**Obrázek 3.4:** Rozmístění kanálů selektivních na objekty v MNI mozku při pohledu shora a zprava. Barevně jsou označeny mozkové oblasti, velikostí nejvyšší PACz hodnota pro daný kanál.



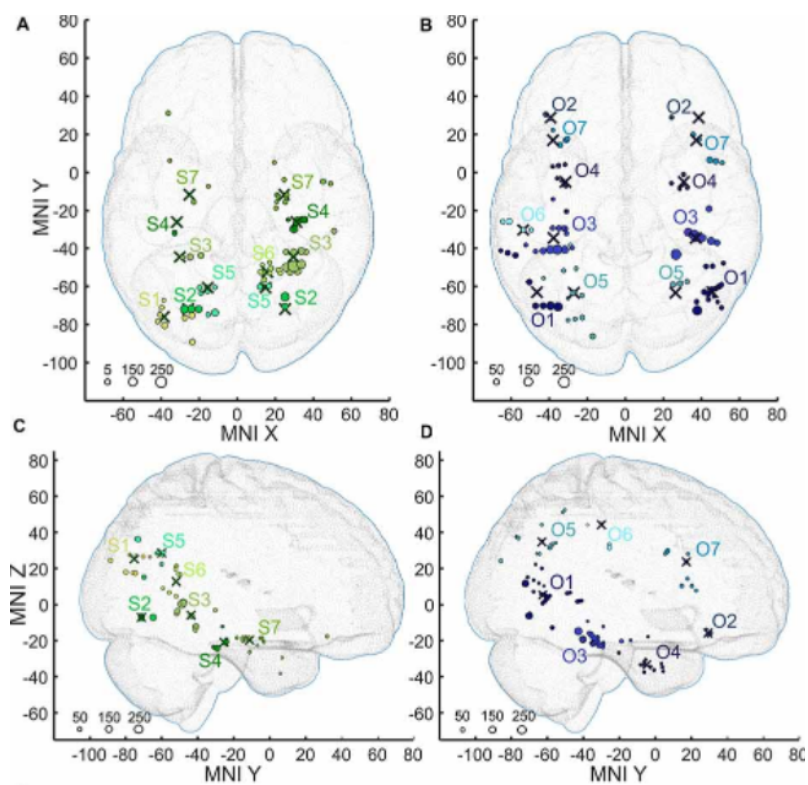
**Obrázek 3.5:** Rozmístění kanálů selektivních na tváře v MNI mozku při pohledu shora a zprava. Barevně jsou označeny mozkové struktury, velikostí nejvyšší PACz hodnota pro daný kanál.



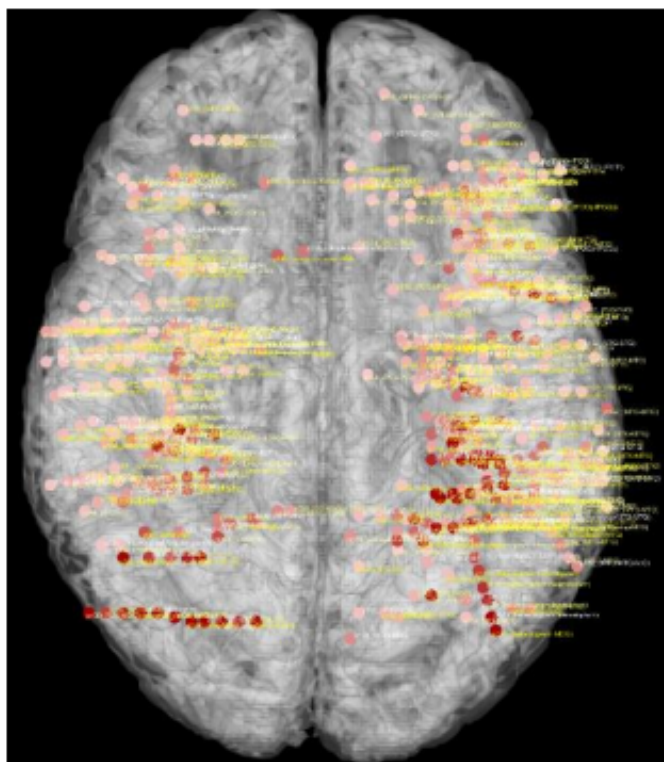
**Obrázek 3.6:** Rozmístění kanálů odpovídajících signifikantně na všechny tři kategorie zároveň v MNI mozku při pohledu shora a zprava. Barevně jsou označeny mozkové struktury, velikostí nejvyšší PACz hodnota pro daný kanál.



**Obrázek 3.7:** Průměrné z-skóre PAC hodnot pro všechny dvojice frekvencí přes všechny kanály signifikantní pro dané kategorie podnětů.



**Obrázek 3.8:** Kanály selektivně odpovídající v BGA na scény (vlevo) a na objekty (vpravo) popsané v práci [2]. Převzato z [2] a upraveno.



**Obrázek 3.9:** Kanály selektivně odpovídající v pásmu théta na scény popsané v práci [3]. Převzato z [3] a upraveno.

# Kapitola 4

## Diskuze

Tato práce se zabývá analýzou mezifrekvenční vazby v intrakraniálních EEG datech mezi pásmy théta (4 – 8 Hz) a oříznutým BGA (50 – 120 Hz). Mezifrekvenční vazba je jedním z možných způsobů mapování aktivních částí mozku, které slouží k lepšímu porozumění mozkových procesů. V rámci práce byl navržen a implementován algoritmus pro výpočet mezifrekvenční vazby a zároveň byl použit na intrakraniální EEG data z testu vizuálního rozpoznávání. Metoda měření dat pomocí iEEG i využitý algoritmus mají svá omezení, dále popsaná v podkapitole 4.1. Hlubší analýza mezifrekvenční vazby by mohla vést k přesnějším výsledkům, návrhy navazujících kroků jsou v podkapitole 4.2.

### 4.1 Limitace a omezení

Využití intrakraniálního EEG má řadu výhod i nevýhod. Rozmístění elektrod v mozku je určeno výhradně lékařskou diagnózou, mezi pacienty se liší a je nerovnoměrné. Nelze tedy například při nalezení více kanálů selektivních na scény ve spánkovém laloku než v čelním laloku tvrdit, že spánkový lalok reaguje na scény více. Větší počet reagujících kanálů se může odvíjet od většího počtu kanálů zapojených v dané oblasti. Další nevýhodou je ovlivnění záznamu epileptickými událostmi, které je před analýzou nutné vyhledat a odstranit. Přestože byl test prováděn již několik let, data byla nasbírána pouze z 27 pacientů. Představená práce má však i další omezení, které se netýkají metody sběru dat.

Implementovaný algoritmus vychází z ověřených metod, některé jeho části však vykazují jisté nedokonalosti. Jak bylo popsáno v podkapitole 2.3.2, pro každou kategorii podnětů a každý kanál byla vytvořena jedna dlouhá epocha spojující všechny epochy stejné kategorie. Data z jednotlivých epoch na sebe však nenavazují časem ani fází. Bylo by vhodné napojování ošetřit. Z důvodu časové náročnosti výpočtů bylo pásmo BGA oříznuto z rozmezí 50 - 150 Hz na 50 - 120 Hz a zároveň byl zvětšen krok dělení obou pásem. Tímto zjednodušením mohlo dojít ke zhoršení přesnosti. Také nebylo dostatečně ověřeno (pouze pro několik signifikantních kanálů), že pro frekvence  $>120$  Hz se vazba nevyskytuje.

### 4.2 Nezodpovězené otázky, návaznost

K mapování aktivních částí mozku lze využít více různých metod. V této práci byl navržen algoritmus na vyhledávání mezifrekvenční vazby, který rozšiřuje již vytvořený balík iEEG\_scripts. Tento algoritmus je možné dále vylepšit, zobecnit a využít k více analýzám. Prvním krokem ke zlepšení by bylo zobecnění algoritmu na libovolný test, nyní je funkční

pouze pro test vizuálního rozpoznávání. Dále by bylo vhodné kód restrukturalizovat a přidat více doplňujících komentářů.

Navázat na tuto práci by bylo možné odstraněním omezení uvedených v podkapitole 4.1. Jednalo by se především o provedení analýzy pro neoříznutá pásma, tedy thétu v rozmezí 4 – 8 Hz a BGA v rozmezí 50 – 150 Hz, a zároveň jejich rozdělení po menších frekvenčních krocích. Dále by bylo vhodné vytvořit tabulku rozmístění všech (signifikantních i nesignifikantních) kanálů v různých mozkových oblastech a porovnat ji s tabulkou nalezených signifikantních kanálů. Tím by byla odstraněna limitace v podobě nerovnoměrného rozložení měřících iEEG kontaktů.

Podle obrázků průměrných PACz hodnot se zdálo, že vazba je častější mezi nižšími částmi pásem. Potvrdit, nebo vyvrátit tuto domněnku by bylo možné analýzou vazby mezi pásmy například 4 – 6 Hz a 50 – 100 Hz dělenými po menších frekvenčních krocích. Přínosné by rovněž bylo statisticky ověřit mezi kterými dvojicemi frekvencí je vazba nejčastější a v jakým mozkových oblastech.



# Závěr

V této práci byl navržen a implementován algoritmus pro výpočet mezifrekvenční vazby v iEEG signálu, která je jedním z ukazatelů funkční aktivity mozkových oblastí. Pomocí implementovaného algoritmu byla provedena analýza mezifrekvenční vazby pro pásma théta (4 - 8 Hz) a širokospektrá gama (50 - 120 Hz). Z analýzy vyplynulo, že přibližně třetina kanálů vykazuje mezi pásmy vazbu. Ve výsledcích byla ukázána souvislost s primární a sekundární zrakovou kůrou a s ventrálním proudem. Zároveň byl proveden odhad, že vazba se častěji projevuje mezi nižšími frekvencemi z obou pásem, tedy přibližně 4 - 6 Hz a 50 - 100 Hz. Algoritmus pro výpočet mezifrekvenční vazby může být připojen k balíku dalších metod analýzy iEEG signálů a přispět k lepšímu prozkoumání mozkových procesů.



# Bibliografie

1. OREL, Miroslav; PROCHÁZKA, Roman. *Vyšetření a výzkum mozku: pro psychology, pedagogy a další nelékařské obory*. Grada, 2017. ISBN 978-80-247-5539-7.
2. VLCEK, K.; FAJNEROVA, I.; NEKOVAROVA, T. et al. Mapping the Scene and Object Processing Networks by Intracranial EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2020, roč. 14. ISSN 1662-5161.
3. BEDNÁROVÁ, N. *Časovo-frekvenční analýza EEG signálu hlubkové mozgové aktivity u člověka při úloze zameranej na vyhodnocovanie priestorových vizuálnych podnetov*. Praha, 2019. Dipl. pr. Fakulta informatiky a statistiky VŠE.
4. CANOLTY, Ryan T; KNIGHT, Robert T. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in cognitive sciences*. 2010, roč. 14, č. 11, s. 506–515.
5. CANOLTY, Ryan T; EDWARDS, Erik; DALAL, Sarang S et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *science*. 2006, roč. 313, č. 5793, s. 1626–1628.
6. SEYMOUR, Robert A; RIPPON, Gina; KESSLER, Klaus. The detection of phase amplitude coupling during sensory processing. *Frontiers in neuroscience*. 2017, roč. 11, s. 487.
7. HANDEL, Barbara; HAARMEIER, Thomas. Cross-frequency coupling of brain oscillations indicates the success in visual motion discrimination. *Neuroimage*. 2009, roč. 45, č. 3, s. 1040–1046.
8. COHEN, Mike X. *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press, 2014. ISBN 978-0-262-01987-3.
9. DVORAK, Dino; FENTON, André A. Toward a proper estimation of phase–amplitude coupling in neural oscillations. *Journal of Neuroscience methods*. 2014, roč. 225, s. 42–56.
10. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3: Třetí, upravené a doplněné vydání*. Grada Publishing as, 2016. ISBN 978-80-247-5636-3.
11. BRODMANN K. GAREY, L. *Brodmann's localisation in the cerebral cortex*. Imperial College Press, 1999. ISBN 978-1-911298-88-5.
12. KOUKOLÍK, František. *Lidský mozek: [funkční systémy, norma a poruchy]. 3., přepracované a doplněné vydání*. Galén, 2012. ISBN 978-80-7262-771-4.
13. WANDELL, Brian A; DUMOULIN, Serge O; BREWER, Alyssa A. Visual field maps in human cortex. *Neuron*. 2007, roč. 56, č. 2, s. 366–383.
14. GOODALE, Melvyn A; MILNER, A David. Separate visual pathways for perception and action. *Trends in neurosciences*. 1992, roč. 15, č. 1, s. 20–25.

15. NORMAN, Joel. Two visual systems and two theories of perception: An attempt to reconcile the constructivist and ecological approaches. *Behavioral and brain sciences*. 2002, roč. 25, č. 1, s. 73–96.
16. PURVES, Dale; CABEZA, Roberto; HUETTELL, Scott A. et al. *Principles of Cognitive Neuroscience, Second edition*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, 2013. ISBN 978-0-87893-573-4.
17. JENSEN, Ole; KAISER, Jochen; LACHAUX, Jean-Philippe. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in neurosciences*. 2007, roč. 30, č. 7, s. 317–324.
18. EDWARDS, Erik; SOLTANI, Maryam; DEOUELL, Leon Y et al. High gamma activity in response to deviant auditory stimuli recorded directly from human cortex. *Journal of neurophysiology*. 2005, roč. 94, č. 6, s. 4269–4280.
19. NIR, Yuval; ANDRILLON, Thomas; MARMELSHTEIN, Amit et al. Selective neuronal lapses precede human cognitive lapses following sleep deprivation. *Nature medicine*. 2017, roč. 23, č. 12, s. 1474–1480.
20. CRONE, Nathan E; MIGLIORETTI, Diana L; GORDON, Barry et al. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain: a journal of neurology*. 1998, roč. 121, č. 12, s. 2301–2315.
21. CAPLAN, Jeremy B; MADSEN, Joseph R; RAGHAVACHARI, Sridhar et al. Distinct patterns of brain oscillations underlie two basic parameters of human maze learning. *Journal of neurophysiology*. 2001, roč. 86, č. 1, s. 368–380.
22. SAUSENG, Paul; GRIESMAYR, Birgit; FREUNBERGER, Roman et al. Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010, roč. 34, č. 7, s. 1015–1022.
23. SMITH, Julius Orion. *Mathematics of the discrete Fourier transform (DFT): with audio applications, Second edition*. W3K Publishing, 2007. ISBN 978-0-9745607-4-8.
24. SINGER, Wolf. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual review of physiology*. 1993, roč. 55, č. 1, s. 349–374.
25. VLČEK, Kamil; VYSKOČIL, Jiří et al. *iEEG\_scripts* [[https://github.com/kamilvlcek/iEEG\\_scripts](https://github.com/kamilvlcek/iEEG_scripts)]. GitHub, 2022.
26. VLČEK, Kamil et al. *CiEEGData matlab scriptsEN* [<https://docs.google.com/document/d/10QveciNfK62dRIaSrcy0iSvutzhFzGI7HQIMEIt0I4A>]. 2022.
27. JANCA, Radek; JEZDIK, Petr; CMEJLA, Roman et al. Detection of interictal epileptiform discharges using signal envelope distribution modelling: application to epileptic and non-epileptic intracranial recordings. *Brain topography*. 2015, roč. 28, č. 1, s. 172–183.
28. BENJAMINI, Yoav; YEKUTIELI, Daniel. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of statistics*. 2001, s. 1165–1188.

# Přílohy

## A Obsah přiloženého CD

Přílohou této práce je CD s kódy použitými k analýze mezifrekvenční vazby.  
Uspořádání souborů:

- BP\_Trojanova\_Anezka\_2022.pdf (plný text bakalářské práce)
- MATLAB skripty
  - AddLabels.m (rozdělení kanálů do mozkových oblastí)
  - class\_coupling.m (třída pro výpočet mezifrekvenční vazby)
  - main.m (spouštěcí skript)
  - ScatterPlot\_upraveno.m (vykreslení kanálů do MNI mozku; upraveno)
  - SelCoupling.m (výběr selektivních kanálů)
  - SigCoupling.m (výběr signifikantních kanálů)

Ke správnému fungování kódu je zapotřebí mít nainstalovaný balík iEEG\_scripts