



**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

F3

**Fakulta elektrotechnická
Katedra teorie obvodů**

Bakalářská práce

Numerické modelování patologických vysokofrekvenčních oscilací v epileptickém mozku

Evgenii Grigorev

Lékařská elektronika a bioinformatika

Květen 2022

Vedoucí práce: prof. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D.

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Grigorev** Jméno: **Evgenii** Osobní číslo: **492106**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Numerické modelování patologických vysokofrekvenčních oscilací v epileptickém mozku

Název bakalářské práce anglicky:

Numerical modeling of pathological high-frequency oscillations in the epileptic brain

Pokyny pro vypracování:

Vysokofrekvenční oscilace představují ukazatel epileptické tkáně v EEG. Mechanizmy, jakým způsobem je mozek schopný generovat oscilace s frekvencí vyšší než 300 Hz, nejsou doposud plně objasněny. Cílem diplomové práce je využití numerického modelování neuronální aktivity za účelem objasnění mechanismů patologických oscilací.

Hlavní náplň projektu představuje modelování interakcí mezi populacemi nervových buněk a hodnocení, jakým způsobem se tyto složité interakce projeví na charakteru vysokofrekvenčních oscilací v EEG. Získaná data pomohou lépe pochopit funkční organizaci epileptické tkáně a zvýšit diagnostickou výtěžnost vysokofrekvenčních oscilací za účelem lokalizace tkáně generující epileptické záchvaty před operací. V tomto výzkumném tématu se propojují numerické simulace společně s analýzou synchronizace, konektivity a číslicovým zpracováním signálu.

Práce bude probíhat v úzké spolupráci s neurovědcí z EpiReC, kteří studují buněčné a síťové podklady vzniku těchto oscilací s pomocí nejmodernějších technik přímo v epileptickém mozku.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Jiruska P, Alvarado-Rojas C, Schevon CA, Staba R, Stacey W, Wendling F, Avoli M. Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia*. 2017 Aug;58(8):1330-1339. doi: 10.1111/epi.13830
- [2] Ibarz JM, Foffani G, Cid E, Inostroza M, Menendez de la Prida L. Emergent dynamics of fast ripples in the epileptic hippocampus. *J Neurosci*. 2010 Dec 1;30(48):16249-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3357-10.2010
- [3] Fink CG, Gliske S, Catoni N, Stacey WC. Network Mechanisms Generating Abnormal and Normal Hippocampal High-Frequency Oscillations: A Computational Analysis. *eNeuro*. 2015 May-Jun;2(3):ENEURO.0024-15.2015. doi: 10.1523/ENEURO.0024-15.2015
- [4] Wendling F, Benquet P, Bartolomei F, Jirsa V. Computational models of epileptiform activity. *J Neurosci Methods*. 2016 Feb 15;260:233-51. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.03.027

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

prof. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D., Fyziologický ústav AVČR, v.v.i.

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

Datum zadání bakalářské práce: **26.01.2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: _____

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2023**

prof. MUDr. Přemysl Jiruška, 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)

Poděkování / Prohlášení

Chtěl bych poděkovat své mámě a sestřenci za finanční a morální podporu a svým učitelům a učitelkám ÚJOP UK Poděbrady za dobrou přípravu ku studiu na vysoké škole a zejména naší třídní učitelce a učitelce češtiny Janě Eichlerové.

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 17. 05. 2022

.....

Abstrakt / Abstract

Tato závěrečná bakalářská práce se věnuje studiu vlivu fázové desynchronizace pálení neuronu, tak zvaného jitteru, na vznik patologických vysokofrekvenčních oscilací v epileptickém mozku pomocí metody numerického modelování.

Klíčová slova: epilepsie; VFO; vysokofrekvenční oscilace; numerické modelování; EEG; jitter .

This bachelor thesis is devoted to the study of the impact of phase desynchronisation of firing of neurons, so called jitter, on emergence of pathological high-frequency oscillations in epileptic brain with method of numerical modelling.

Keywords: epilepsy; HFO; high frequency oscillations; numerical modulation; EEG; jitter .

Title translation: Numerical modeling of pathological high-frequency oscillations in the epileptic brain

/ Obsah

1 Úvod	1
1.1 Motivace	1
1.2 Klasifikace	1
1.3 Synchronizace	4
1.4 Modelování	7
2 Popis řešení	8
2.1 Cíle práce	8
2.2 Hypotéza	8
2.3 Obecný popis řešení	8
2.3.1 Použitá rozdělení jitteru	8
2.3.2 Generace signálu	10
2.3.3 Fourierová transformace	11
2.3.4 Kvantifikace	11
2.3.5 Filtrace	12
3 Experimenty	13
3.1 Popis experimentů	13
3.2 Výsledky pro Poissonovo rozdělení	13
3.3 Výsledky pro normální roz- dělení	19
3.4 Výsledky pro exponenciální rozdělení	26
3.5 Diskuze	32
4 Závěr	34
Literatura	35
A Zkratky	37
A.1 Zkratky	37

Kapitola 1

Úvod

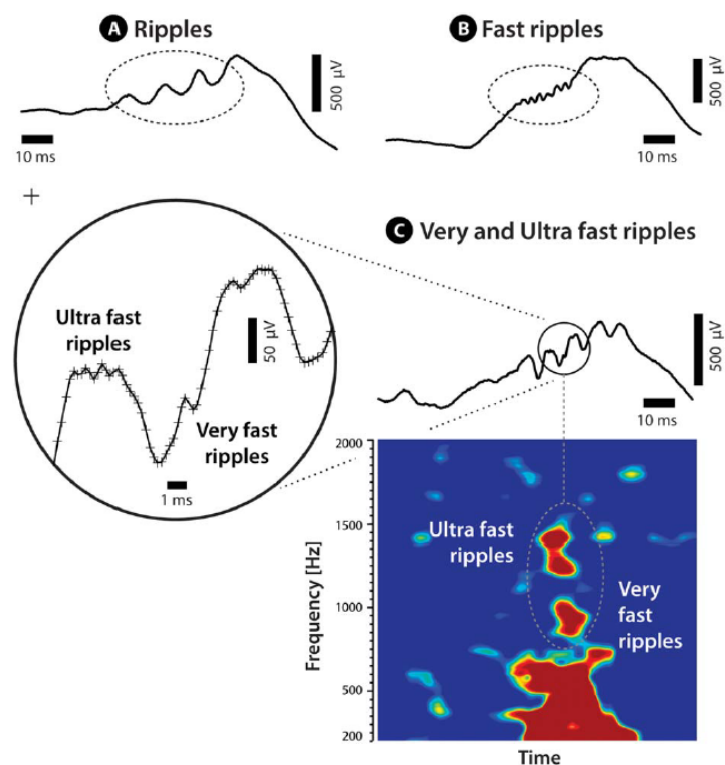
1.1 Motivace

Vysokofrekvenční oscilace (High Frequency Oscillations - HFO) jsou druhem mozkové aktivity z pásma 100-2000 Hz, kterou zaznamenáváme v epileptogenních oblastech mozku. Kvůli vztahu HFO a epileptogenních tkání a iktogenezi, porozumění jejich buněčným a síťovým mechanismům může poskytnout cenné informace o organizaci epileptogenních sítí a jak vznikají epileptické záchvaty z abnormální aktivity těchto sítí. Pomocí studia HFO teoreticky můžeme předpovídat epileptické záchvaty nebo diagnostikovat epilepsii a hodnotit efekt antiepileptické terapie. [1–3]

1.2 Klasifikace

HFO představuje skupinu různých druhů oscilací, které lze klasifikovat podle jejich dominantních frekvencí. Rozlišujeme takové základní druhy HFO: [1, 4]

- 100-600 Hz - Vysokofrekvenční oscilace (HFO)
- 100-250 Hz - Ripples (R)
- 250-600 Hz - Fast ripples (FR)
- 600-2000 Hz - Vysoké vysokofrekvenční oscilace (VHFO)
- 600-1000 Hz - Very fast ripples (VFR)
- 1000-2000 Hz - Ultra fast ripples (UFR)



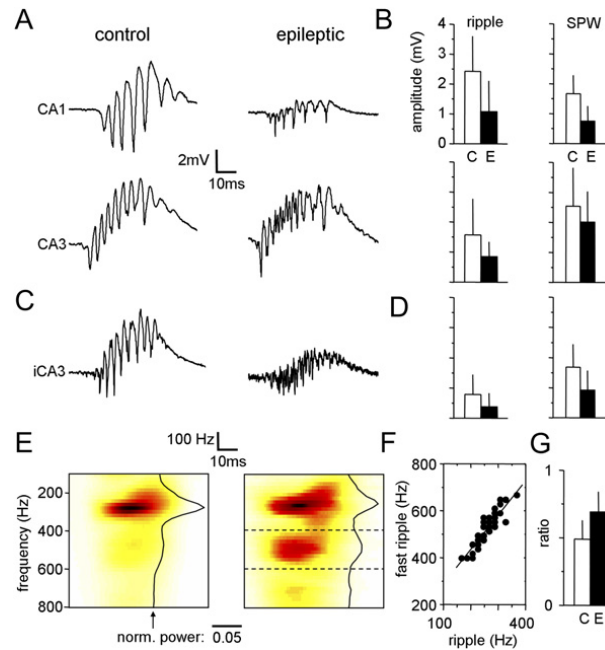
Obrázek 1.1. Na obrázku můžeme vidět jak vypadají příklady různých HFO v záznamu z invazivních elektrod u pacientka, který podstoupil předoperační vyšetření. Ripples, Fast Ripples a Very a Ultra Fast Ripples spolu, které se objevují v signálu a jeho spektrogramu [5]

Taky rozlišujeme:

- Fyziologické oscilace, které vznikají v mozku při různých kognitivních procesech a taky během spánku
- Patologické oscilace, které vznikají během epileptických záchvatů [1, 6, 3]

HFO, která není přítomna ve zdravém mozku a vyskytuje se de novo ve spojení s poruchou mozku, je považována za patologickou. U epilepsie byly patologické HFO popsány v různých modelech in vitro a in vivo a u lidí. Za poslední dvě desetiletí od jejich objevu přinesl výzkum patologických HFO velké množství nových poznatků o patofyziologii epilepsie. Patologické HFO poskytly pohled na funkční organizaci epileptické tkáně, mechanismy iktogeneze a epileptogeneze, dlouhodobé změny náchylnosti mozku k záchvatům a další epileptické jevy. Patologické nebo epileptické HFO se pohybují v širokém frekvenčním rozsahu. Přítomnost HFO byla prokázána v každé z hlavních hipokampálních podoblastí, stejně jako v neokortikálních oblastech. Hlavní vlastnosti jako frekvence, tvar, amplituda, prostorová distribuce a buněčné mechanismy se liší mezi typy patologických HFO, stejně jako se liší vztah patologické oscilace k interiktální aktivitě nebo záchvatům. Některé typy HFO jsou spojeny pouze s interiktálními výboji, některé byly pozorovány na začátku nebo během záchvatů, nebo se progresivně posilovaly před záchvatem. [7]

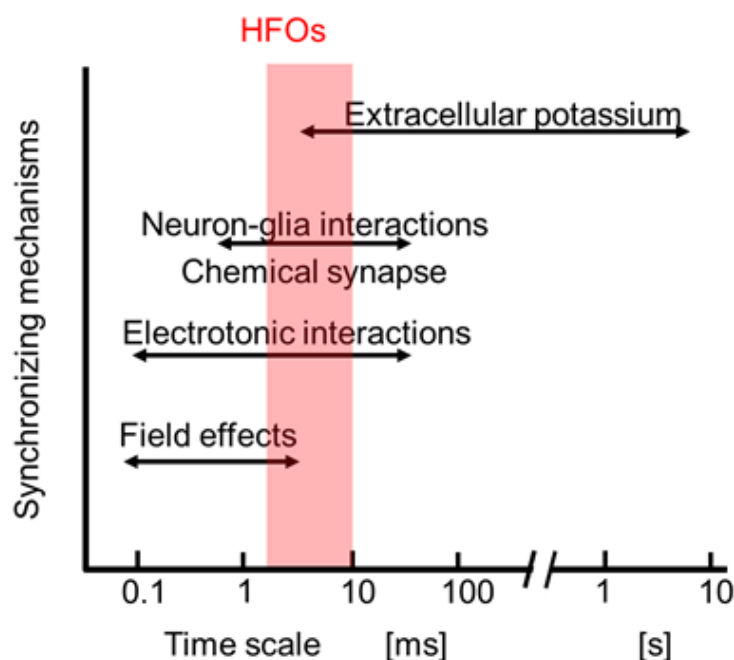
V současné době hlavní teorie o mechanismech epileptických Ripples předpokládá, že individuální cyklus oscilace představuje EEG korelát synchronního akčního potenciálu pálení epileptických neuronů. Synchronizace mezi neurony probíhá v milisekundovém časovém měřítku a vyžaduje velmi rychlé synchronizační mechanismy, které pracují v milisekundovém nebo dokonce submilisekundovém časovém měřítku. [6, 2, 4]



Obrázek 1.2. Na obrázku můžeme vidět záznamy HFO u kontrol a epileptických potkanů v mozkových řezech z různých oblastí mozku [A a C], jejich amplitud [B a D], spektrogram [E], korelaci mezi maximální frekvencí a FR [F] a poměr FR/R [G]. Z toho lze vidět rozdíl mezi fyziologickými a patologickými oscilacemi [6]

Zatímco HFO z pásma R a FR jsou dobře studované v experimentu a u lidí, VFR a UFR nejsou dobře prozkoumány. Z výsledků studia [5] vyplývá, že interiktální VFRs a UFRs se objevili skoro u poloviny testovaných pacientů, a byly zaznamenány jenom u pacientů s temporální epilepsií a jenom v mesiotemporálních strukturách mozku. Proto můžeme předpokládat, že VHFO je více specifickým biomarkerem epilepsie, než HFO.

1.3 Synchronizace



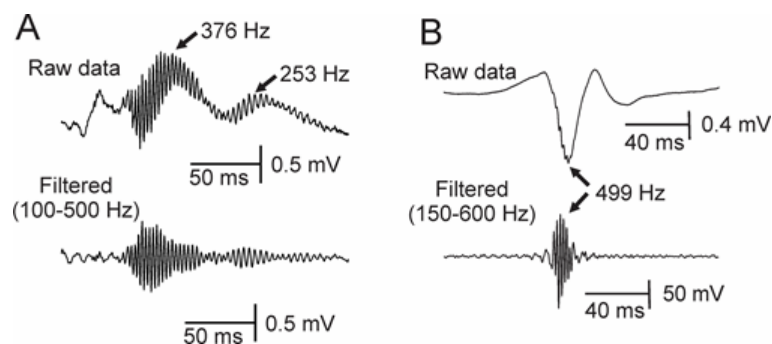
Obrázek 1.3. Mechanismy synchronizace mezi aktivitou neuronů

Experimentální data a počítačové modely Ripples naznačují, že hlavním určujícím faktorem frekvence Ripples je rychlost pálení akčního potenciálu na úrovni jedné buňky. Hippokampální CA3 pyramidální neurony exprimují ve svých membránách specifické sodíkové, draslíkové a vápníkové kanály. V kombinaci s velkou rekurentní konektivitou mezi neurony CA3 tyto vlastnosti předurčují neurony CA3 k tomu, aby spouštěly pálení akčních potenciálů rychlostí asi 200 Hz. Populace neuronů CA3 pálících vysokou rychlostí a s vysokou synchronizací tedy generuje vlnovou oscilaci nazývanou „čistě“ Ripples v extracelulárních záznamech. V chronické epileptické tkáni procházejí neurony epileptickou transformací, která vede k přepnutí z pravidelného střelení na rázové výboje a vzniku paroxysmálních depolarizačních posunů. Tato změna v chování neuronů je důsledkem exprese různých patologických forem vápníkových, sodíkových a draslíkových kanálů a abnormální exprese ligandem řízených kanálů. V některých hipokampálních oblastech má epileptogenní transformace za následek podstatné zvýšení počtu neuronů, které mohou spontánně vypálit akční potenciály o vysoké frekvenci. [7]

Několik studií *in vitro* a *in silico* ukázalo, že aktivita Ripples by mohla být generována náhodným vypálením v malé skupině neuronů v nepřítomnosti síťového připojení. Jediným předpokladem je vysoká úroveň spontánního pálení v populaci neuronů vystřelujících na podobných frekvencích. Superpozice mnoha neuronů vystřelujících na určité frekvenci, i když jsou náhodně rozděleny ve fázi, bude oscilací na této frekvenci. Ripples tedy může být jednoduše markerem vysoce aktivovaných neuronů, bez ohledu na základní strukturu nebo mechanismus. Podobný jev byl navržen na základě pozorování *in vitro* na modelech záchvatů s nízkým obsahem vápníku nebo s vysokým obsahem draslíku. Intenzivní neuronální aktivita může vést k náhodnému nebo slabě synchronnímu vypalování mezi neurony, což se projevuje v extracelulárním záznamu jako HFO v pásmu Ripples. [1, 8]

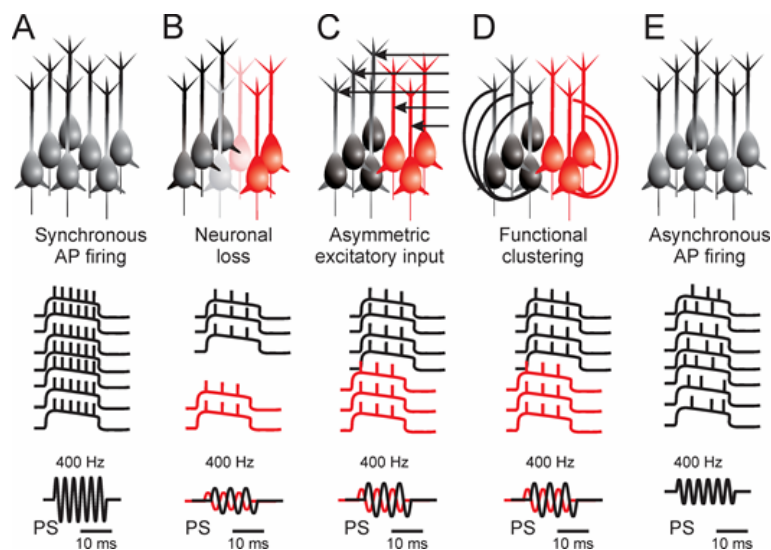
Na HFO se podílejí i interneurony. Ve srovnání s fyziologickými HFO není role interneuronů u patologických HFO dobře definována. Bylo několik podtypů interneuronů, každý se specifickou rolí ve fyziologických a patologických jevech. Morris a kol. hodnotili roli interneuronů v HFO v řezech CA3 s fluorescenčně značenými interneurony. Při patologických Ripples vyvolaných perfuzí řezu umělým mozkomíšním mokem s vysokým obsahem draslíku přibližně 42% interneuronů zvýšilo pálení během jednotlivých cyklů Ripple oscilací. Výsledek naznačuje, že aktivita interneuronu je zachována na bázi cyklu po cyklu během Ripples. Analogicky k fyziologickému vlnění mohou rychlé inhibiční postsynaptické potenciály vytvářet úzké okno pro aktivaci akčního potenciálu a podporovat synchronní aktivitu epileptických neuronů. V EEG se to projeví jako HFO s frekvencí Ripples. [9]

Mechanismy Fast Ripples však nelze vysvětlit stejně jako mechanismy Ripples. Jednotlivé pyramidové buňky nemohou pálit akční potenciály dostatečně rychle, aby produkovaly synchronizovaný akční potenciál až do 600 Hz, tj. aby generovaly „čisté“ Fast Ripples. I u epileptických neuronů je rychlost pálení omezena na frekvence <300 Hz. [2] Předpokládá se, že vznik FR je následkem narušené synchronizace pálení akčních potenciálů epileptických neuronů. Vedoucí teorie buněčných a síťových mechanismů zapojených do geneze Fast Ripples naznačuje, že každý cyklus Fast Ripples také představuje aktivitu různé populace neuronů. Vysoká frekvence rychlého vlnění je vzniká aktivitou různých populací generující oscilace s nižší frekvencí.



Obrázek 1.4. Příklady rychlých vlnových kmitů. (A) Fast Ripples v hipokampu zaznamenané v modelu limbické epilepsie vyvolané tetanovým toxinem. (B) Fast Ripples zaznamenané v hipokampu pacienta s farmakorezistentní epilepsií temporálního laloku, který podstoupil invazivní exploraci pomocí stereo-EEG.

Zatímco inhibice může být nezbytná pro vznik Ripples, zdá se, že Fast Ripples nespolehá na neporušenou rychlou inhibici. Za prvé, matematické modely přinesly důkazy, že je nemožné, aby interneurony generovaly oscilace >250 Hz a přímo přispívaly k signálu HFO v EEG záznamech. Výpočetní studie však odhalily, že snížení inhibice na pyramidálních neuronech zvýšilo pravděpodobnost vzniku Fast Ripples z vlnkové aktivity. Modelování jsou podpořeny experimentálními pozorováními z modelu temporálního laloku epilepsie indukované intrahipokampální injekcí tetanového toxinu. Tetanový toxin vede k úplnému zrušení rychlého inhibičního přenosu. I přes nepřítomnou inhibici byl hipokampus stále schopen generovat Fast Ripples. Na základě těchto studií se zdá, že tvorba Fast Ripples nevyžaduje intaktní inhibici. Zde můžeme spekulovat, že ztráta inhibice může také přispět k poruše synchronizace, funkčnímu shlukování do nezávislých populací, náhodnému pálení neuronů a ke vzniku Fast Ripples. [1–2]



Obrázek 1.5. Mechanismy Fast Ripples. (A) Synchronní spouštění neuronů vytváří „čisté“ Fast Ripples. Frekvence kmitání odpovídá rychlosti pálení akčního potenciálu. Tento mechanismus je nejméně pravděpodobný, protože jednotlivé neurony nemohou pálit na rychlých vlnových frekvencích kvůli biofyzikálním omezením excitabilní membrány. (B) Ztráta neuronů může snížit účinnost efaptických interakcí. Výsledkem je tvorba neuronových subpopulací oscilujících mimo fázi. (C) Variabilita v délce axonálních vláken zavádí časovou prodlevu do aktivity neuronální populace a může přispívat k mimofázovému spouštění a vytváření Fast Ripples. (D) Axonální pučení a růst axonálního kolaterálu může vést k funkčnímu shlukování. (E) Populace náhodně pálicích neuronů. Čistá koincidence pálení akčního potenciálu mezi buňkami se může projevit jako aktivita Fast Ripples v extracelulárních záznamech. [1]

Několik studií identifikovalo elektrografickou aktivitu s frekvencí nad 600 Hz až do 2000 Hz, které se nyní nazývají vysoké vysokofrekvenční oscilace (VHFO). Brazdil a kol. dále je rozdělil na Very Fast Ripples (500-1000 Hz) a Ultra Fast Ripples (1000-2000 Hz). VHFO byly identifikovány podrobnou analýzou intrakraniálních dat zaznamenaných při velmi vysokých frekvencích vzorkování. VHFO byly zaznamenány pomocí subdurálních hlubkových makroelektrod a byly pozorovány jak v hipokampu, tak v neokortexu. Ve srovnání s HFO měly VHFO menší amplitudu, menší prostorovou distribuci a jejich resekce pozitivně korelovala s dobrým pooperačním výsledkem. Zatímco HFO z pásma R a FR jsou dobře studované v experimentu a u lidí, VFR a UFR nejsou dobře prozkoumány. Z výsledků studia [5] vyplývá, že interiktální VFRs a UFRs se objevili skoro u poloviny testovaných pacientů, a byly zaznamenány jenom u pacientů s temporální epilepsií a jenom v mesiotemporálních strukturách mozku. Proto můžeme předpokládat, že VHFO je více specifickým biomarkerem epilepsie, než HFO. Základní buněčné mechanismy VHFO nejsou jasné, protože nebyly popsány a studovány podrobněji na zvířecích modelech nebo in vitro na řezech mozku. Podobně jako u Fast Ripples biofyzikální principy excitabilní membrány a synaptické aktivitou brání vysvětlení VHFO z buněčné perspektivy. VHFO spíše představují vznikající síťový fenomén analogický Fast Ripples. VHFO se mohou vyskytovat v EEGv důsledku jitteru při pálení akčního potenciálu, který doprovází synchronizaci. Synchronizace výboje akčního potenciálu v nervových tkáních nenastává přesně ve stejném okamžiku, ale spíše v úzkém časovém okně. VHFO by mohly představovat jev in tereno, který vzniká z časové variability (jitteru) v pálení akčního potenciálu během synchronní síťové události. Alternativně mohou VHFO představovat elektrografický epifenomén odpovídající vícejednotkové aktivitě, který se spektrálně překrývá s VHFO. [5, 10]

1.4 Modelování

Počítačové modelování je efektivním způsobem studovat epilepsii a mechanismy HFO, který dovoluje lépe interpretovat data, udělovat hypotézy spojovat znalosti ze studií epilepsií na různých úrovních.

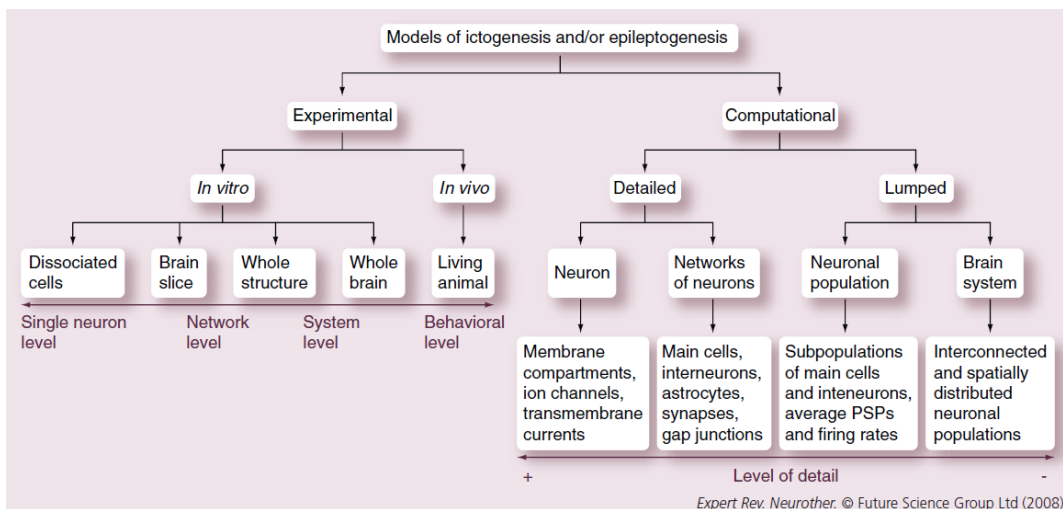
Rozlišujeme zásledující druhy modelování: [11]

Detailní, nebo mikroskopické:

- Modelování neuronů, při kterém přesně modelujeme každý neuron a jeho strukturu a funkci.
- Modelování neuronových sítí, při kterém modelujeme síť spojených synapticky a ne-synapticky neuronů

Koncentrované, nebo makroskopické:

- Modelování populací neuronů, při kterém modelujeme populaci neuronů její vlastnosti, protože v mozku jsou taky organizovány jako populace s podobnými vlastnostmi
- Modelování mozkové systémy, při kterém modelujeme spojené populace neuronů



Obrázek 1.6. Taxonomie modelů, používaných pro studium epilepsie

Kapitola 2

Popis řešení

2.1 Cíle práce

Hlavním cílem práce je pochopit vliv synchronizaci neuronální aktivity na vznik HFO a VHFO. Specifické cíle práce jsou:

- Vytvoření, optimalizace a implementace modelu HFO v EEG.
- Návrh analýzy generovaných EEG signálů a kvantifikace parametrů signálu a oscilací ve HFO a VHFO frekvenčních pásmech.
- Tesrování tří základních distribucí jitteru mezi nervovými buňkami na charakter HFO a především VHFO
- Vliv jitteru na vlastnosti HFO o různých nominálních frekvencích

2.2 Hypotéza

Předpokládáme, že při zvětšení desynchronizace mezi populacemi neuronu generující HFO se bude objevovat více VHFO.

2.3 Obecný popis řešení

Ve své práci jsem chtěl zopakovat a rozšířit experiment Finka [8], proto jsem použil model analogicky tomu, který měl on.

Mé řešení lze rozdělit na této etapy:

- Generace jitteru nebo fázového posunu mezi buňkami podle vybraného rozdělení
- Generace signálu, pro který vezmeme hotový tvar akčního potenciálu, a budeme jím pálit s nominální frekvencí několik cyklů a pak sečteme signály ze všech neuronů
- Převedení signál do frekvenční oblasti pomocí FFT
- Výpočet 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu, mediánu a sumovaného výkonu signálu
- Filtrace signálů v pásmech 250-600 Hz (VFR) a 600-2000 Hz (UFR) a výpočet jeho spektrálních charakteristik

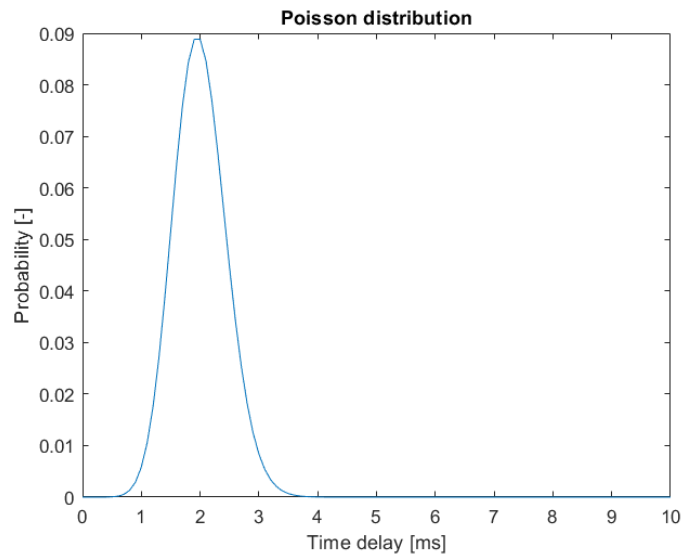
2.3.1 Použitá rozdělení jitteru

Poissonovo rozdělení popisuje náhodné diskrétní veličiny, které jsou nezávislé na sobě.

Hustota pravděpodobnosti poissonova rozdělení je

$$p(k) = e^{-\lambda} \frac{\lambda^k}{k!}$$

Kde $p(k)$ je pravděpodobnost, že náhodné číslo se bude rovná k , kde k je přirozené číslo nebo 0, e je Eulerovo číslo, λ je střední hodnota rozdělení.

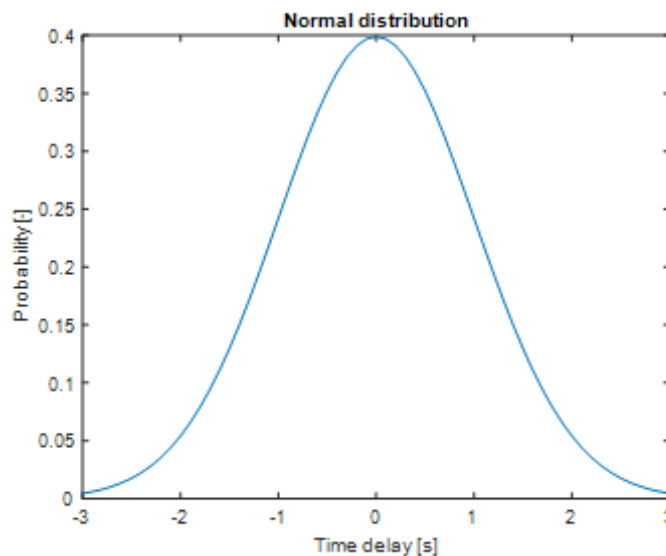


Obrázek 2.1. Příklad poissonova rozdělení

Normální rozdělení pravděpodobnosti spojité náhodné veličiny. Hustota pravděpodobnosti normálního rozdělení je

$$p(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{x-\mu^2}{2\sigma^2}}$$

Kde $p(x)$ je pravděpodobnost, že náhodné číslo se bude rovná x , μ je střední hodnota rozdělení, σ je rozptyl rozdělení.

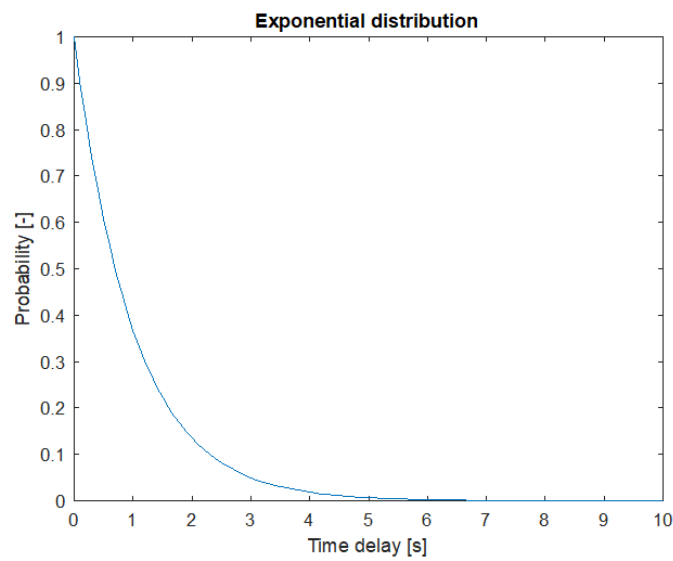


Obrázek 2.2. Příklad normálního rozdělení

Exponenciální rozdělení je jiný druh rozdělení spojité veličiny. Hustota pravděpodobnosti exponenciálního rozdělení je

$$p(x) = \lambda e^{-\lambda x}$$

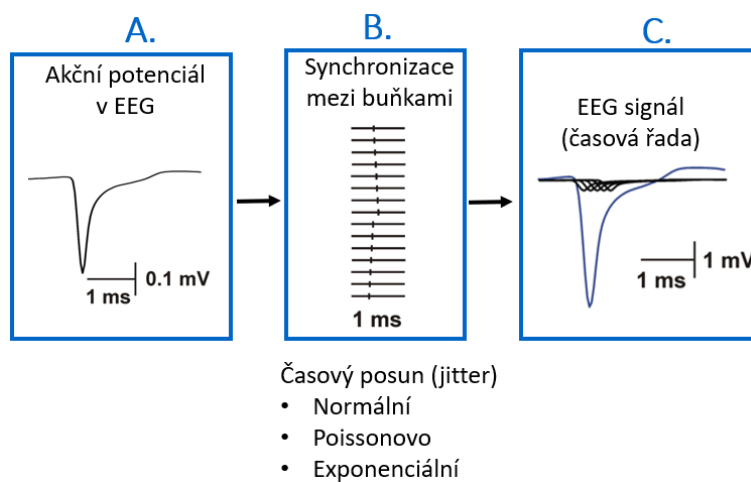
Kde $p(x)$ je pravděpodobnost, že náhodné číslo se bude rovná x , λ je parametr rozdělení.



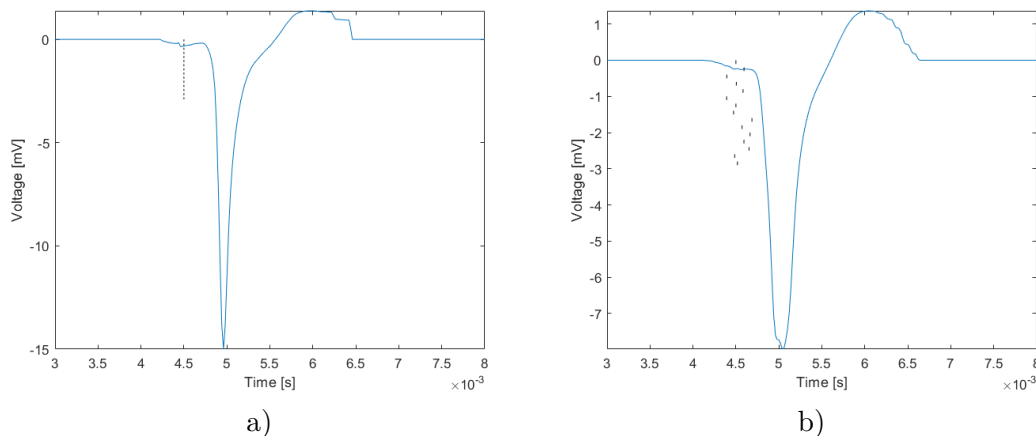
Obrázek 2.3. Příklad exponenciálního rozdělení

2.3.2 Generace signálu

Teď, když máme vygenerovaný podle vybraného rozdělení jitter, můžeme sečíst signály, které budou tvořeny každým neuronem.



Obrázek 2.4. Algoritmus generace signálu



Obrázek 2.5. Mofologie jednoho cyklu HFO při nulovém (a) a nenulovém (b) jitteru mezi 15 neurony.

Na obrázcích nahoře můžeme vidět příklady jednoho cyklu pálení neuronů pro případ, kdy fázový posun mezi všemi neurony je nulový (Obr. 2.5a.) a kdy on není nulový (Obr. 2.5b.). Černé čarý stojí za moment začátku pálení každého jednotlivého neuronu.

2.3.3 Fourierová transformace

Pro kvantifikaci signálů budeme potřebovat převést ho z časové oblasti do frekvenční oblasti. To budeme dělat pomocí Diskrétní Fourierovy Transformaci, která aproximuje signál jako lineární kombinaci sinusoid z různými frekvencemi.

Použil jsem funkci FFT z Matlabu, která používá rychlý algoritmus pro výpočet DFT, která je definovaná tak:

$$Y(k) = \sum_{j=1}^n X(j)W_n^{(j-1)(k-1)}$$

Kde $Y(k)$ je vektor, který obsahuje amplitudy frekvenčních složek signálu a jejich fáze, $X(j)$ je vektor diskrétního signálu v časové oblasti délky n , $W_n = e^{\frac{-2\pi i}{n}}$

2.3.4 Kvantifikace

První spektrální moment je těžiště spektra, které se vypočítá tak:

$$mom1 = \frac{\sum f \cdot I}{\sum I}$$

Druhý spektrální moment je rozptylem spektra, který se vypočítá tak:

$$mom2 = \sqrt{\frac{\sum f^2 \cdot I}{\sum I} - \left(\frac{\sum f \cdot I}{\sum I}\right)^2}$$

Kde f je vektor frekvencí, I vektor jejich amplitud.

Medián - frekvence rozdělující výkonové spektru na dvě stejně veliké části

Výkonová spektrální hustota, nebo Power spectral density (PSD) - časová řada, která popisuje rozdělení výkonu signálu v závislosti na kmitočtu. Udáváme ji v decibelech.

$$PSD = 20 \log_{10} |X(f)|^2$$

Kde X je komplexní kmitočtový spektrum signálu.

Sumovaný výkon - suma všech složek výkonové spektrální hustoty signálu, ale sečítal jsem jenom složky 1 Hz až 2000 Hz, protože zajímají nás jenom frekvence z tohoto pásma. Udáváme ji v decibelech.

$$SPSD = 20\log_{10} \int_1^{2000} |X(f)|^2 df$$

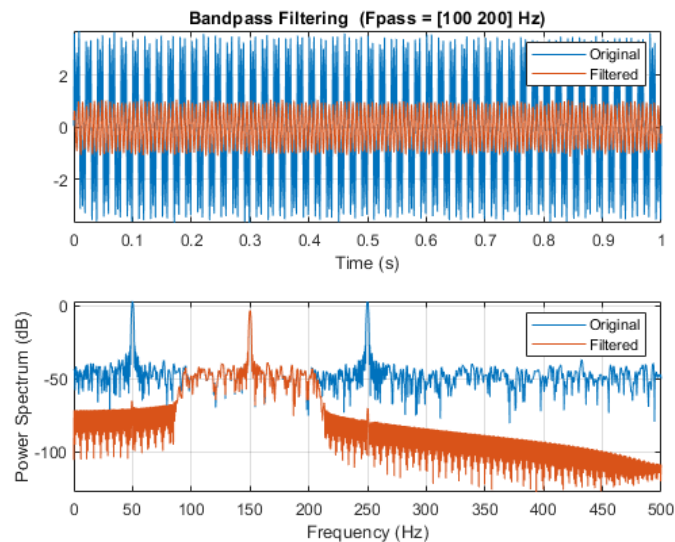
Pro spojité PSD a

$$SPSD = 20\log_{10} \sum_{f=1}^{2000} |X(f)|^2$$

Pro diskretní PSD, kterou používáme.

2.3.5 Filtrace

Pro filtraci generovaného signálu do jednotlivých frekvenčních pásem jsem použil funkci MATLABu bandpass pro modelování filtru typu pásmová propust, která vytvoří FIR-filtr, nebo filtr s konečnou impulzní odezvou minimálního řádu se strmostí 0.85.



Obrázek 2.6. Ukázka práce funkci bandpass z dokumentaci k MATLABu

Kapitola 3

Experimenty

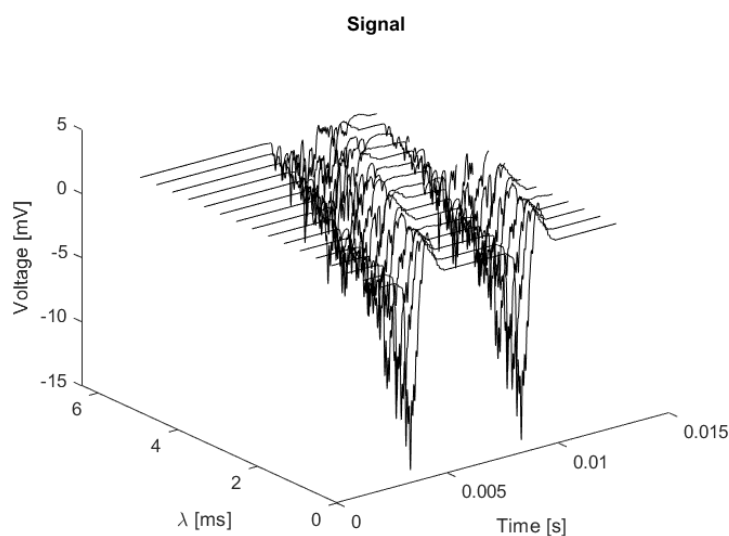
3.1 Popis experimentů

Pro své experimenty jsem nastavil počet neuronů na 50 a počet cyklu pálení na 100. Parametry použitých rozdělení byli nastaveny tak:

- λ pro Poissonovo rozdělení je od 0.4 ms do 6.4 ms s krokem 0.4 ms
- μ je 0 a σ^2 je pro normální rozdělení od 0.05 ms² do 0.8 ms² s krokem 0.05 ms²
- λ pro exponenciální rozdělení je od 0.4 ms do 6.4 ms s krokem 0.4 ms

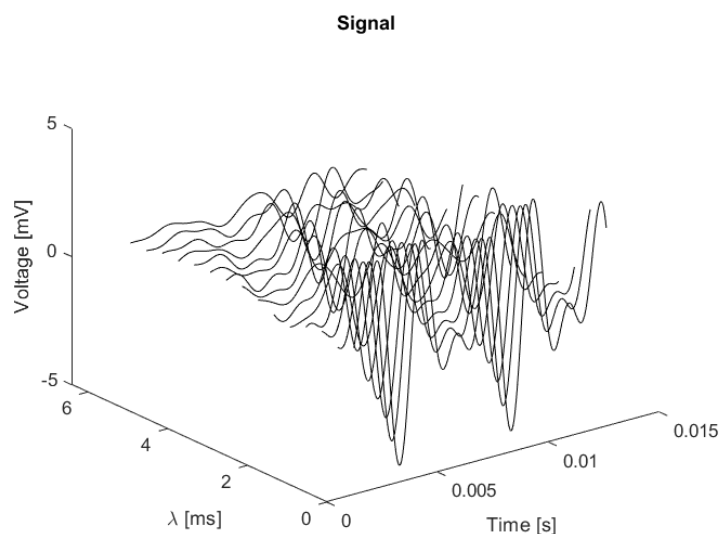
3.2 Výsledky pro Poissonovo rozdělení

V první části bakalářské práce jsme se zaměřili na vliv jitteru, který má charakter Poissonova rozdělení na charakter HFO a VHFO. Hodnotili a kvantifikovali jsme morfologii toho signálu, kterou lze vidět na obrázku 3.1. S narůstajícím jitterem se postupně snižovala amplituda signálu to bylo dáno tím, že docházelo k nižší synchronizaci. My jsme se pak zaměřili specificky na frekvenční pásmo HFO a pásmo VHFO.



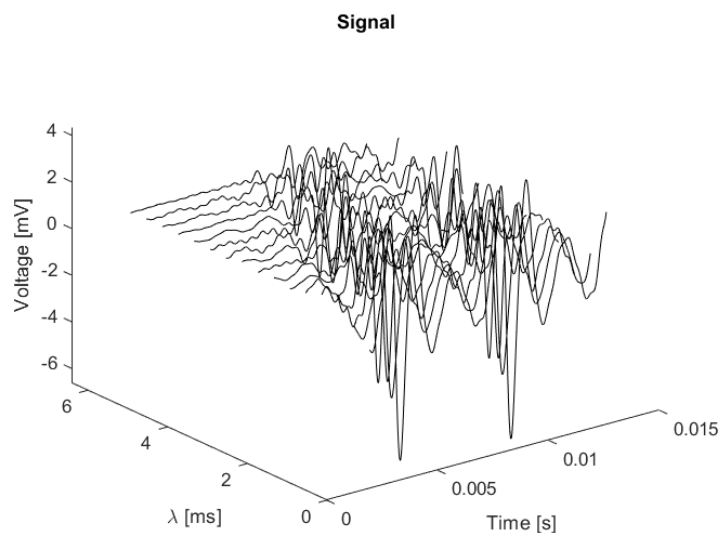
Obrázek 3.1. Ukázka jednoho cyklu pálení s nominální frekvenci 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení

Pokud jsme signál přefiltrovali, co je vidět na obrázku 3.2, tak mohli jsme vidět, že ty HFO snižují amplitudu a až téměř mizí.



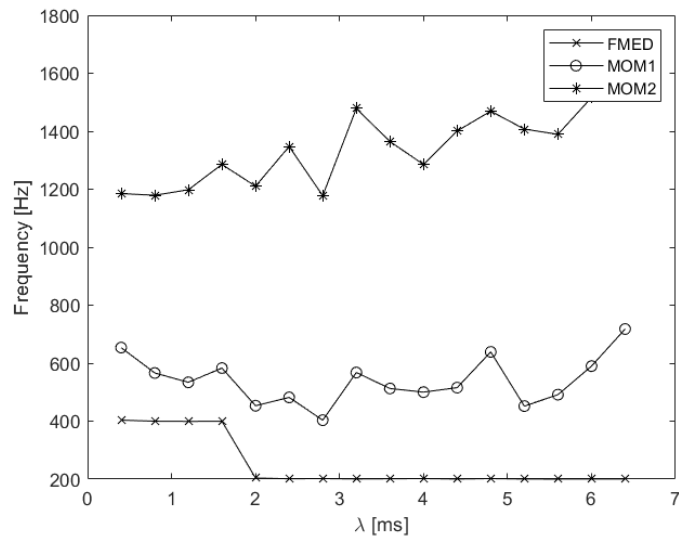
Obrázek 3.2. Ukázka jednoho cyklu pálení s s nominální frekvenci pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO

A pokud jsme signál přefiltrovali v pásmu VHFO vidíme, že ty jsou nadále přítomny. Ony vznikají v důsledku nízké synchronizace - zvětšujeme střední hodnotu a taky rozptyl, protože je roven střední hodnotě.



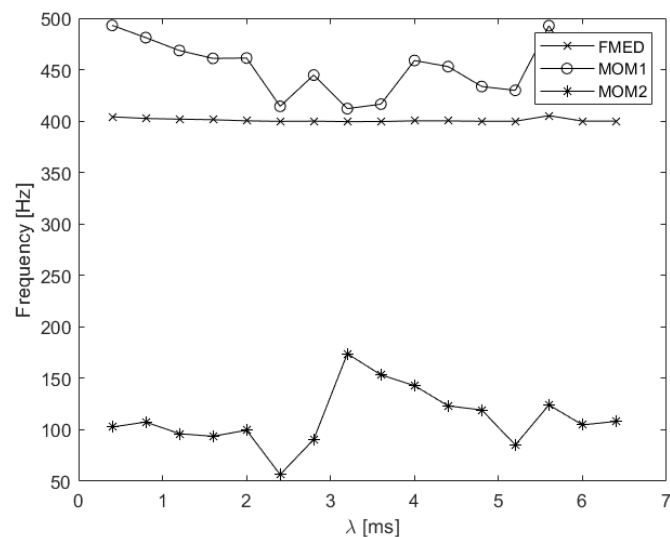
Obrázek 3.3. Ukázka jednoho cyklu pálení s s nominální frekvenci pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO.

Tato pozorování jsme kvantifikovali pomocí mediánu, 1. a 2. spektrálního momentu a sumovaného výkonu. Výsledky lze pozorovat v obrázku 3.4, kde máme zobrazenou závislost 1., 2. spektrálního momentu a mediánu na nefiltrovaném signálu na narůstajícím jitteru. K výrazným změnám v těchto parametrech nedochází.



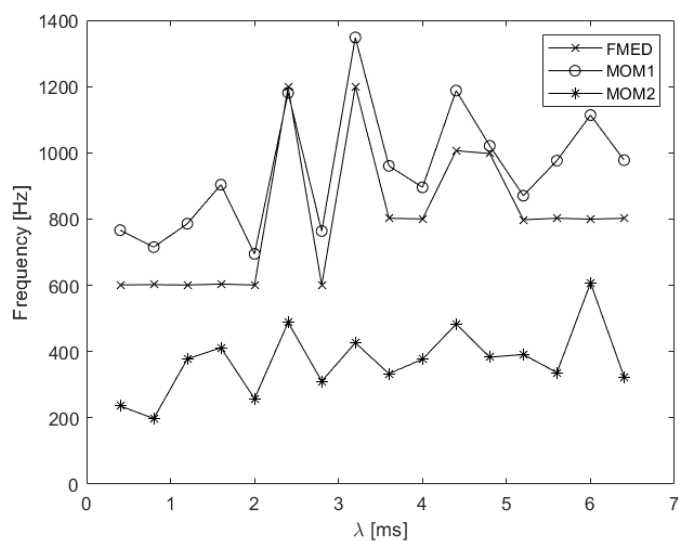
Obrázek 3.4. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediánní frekvenci signálu s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení

Pokud jsme se podívali na změny v těch parametrech na filtrovaném v pásmu HFO signálu opět nedocházelo k významným změnám.



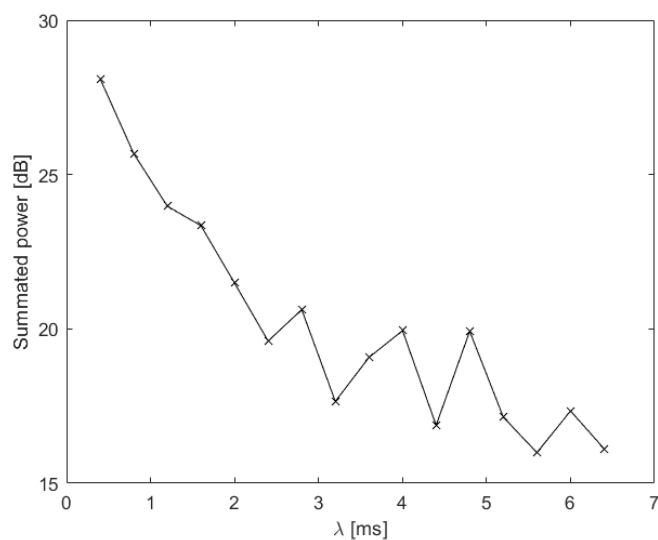
Obrázek 3.5. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediánní frekvenci signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení

Analogicky jsme se podívali na VHFO pásmo, a tam byly přítomny fluktuaace v těchto parametrech.



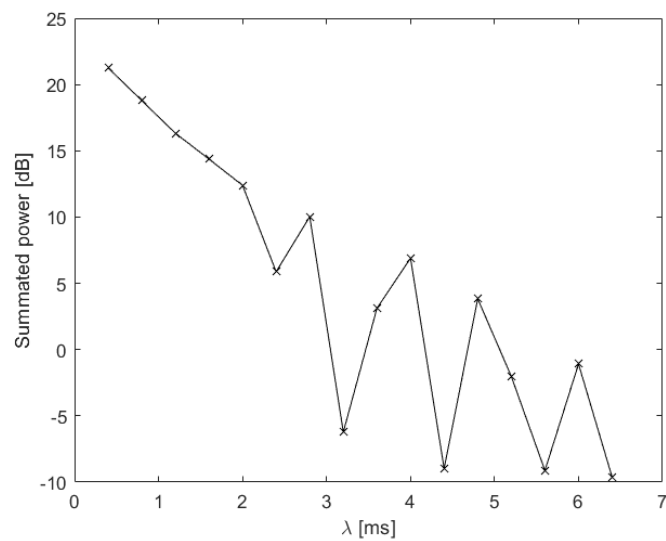
Obrázek 3.6. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediání frekvenci signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO, s nominální frekvenci pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení

Pokud jsme se zaměřili na amplitudu toho signálu, kterou jsme kvantifikovali pomocí sumovaného výkonu, tak jsme viděli, že s narůstajícím jitterem nám klesá sumovaný výkon, to znamená, že nám snižovala amplituda nefiltrovaného signálu.



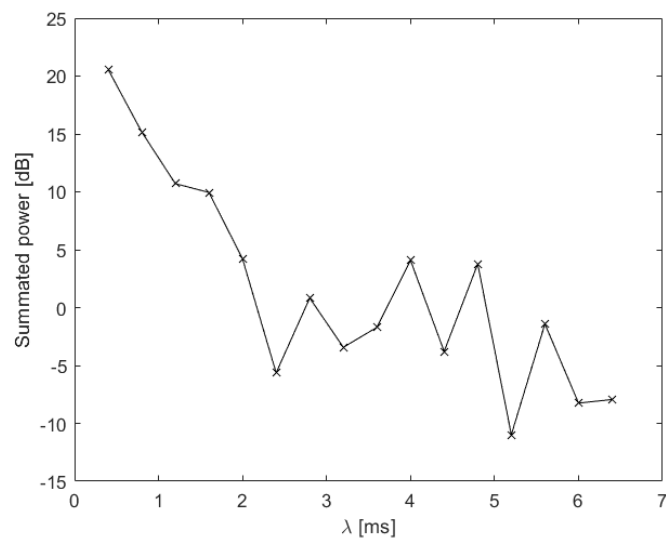
Obrázek 3.7. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu s nominální frekvenci pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení

Stejně jsme rámci pozorovali samotných HFO, ony nám mizely.



Obrázek 3.8. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení

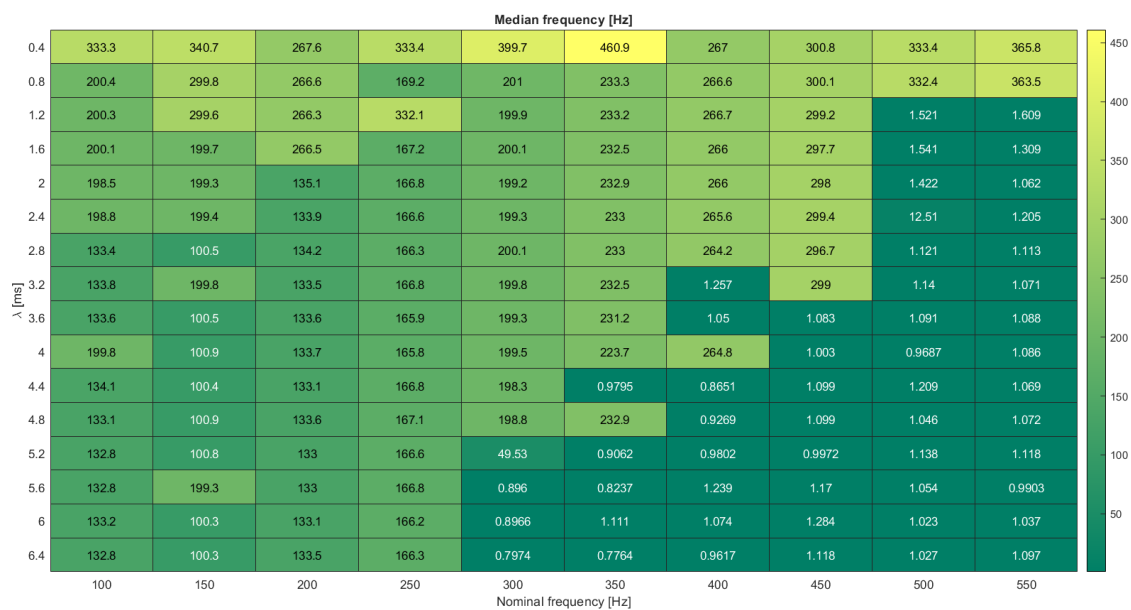
Ale neviděli jsme výrazný pokles v pásmu VHFO. To znamená, že tyto oscilace s tím jitterem příliš neměnily.



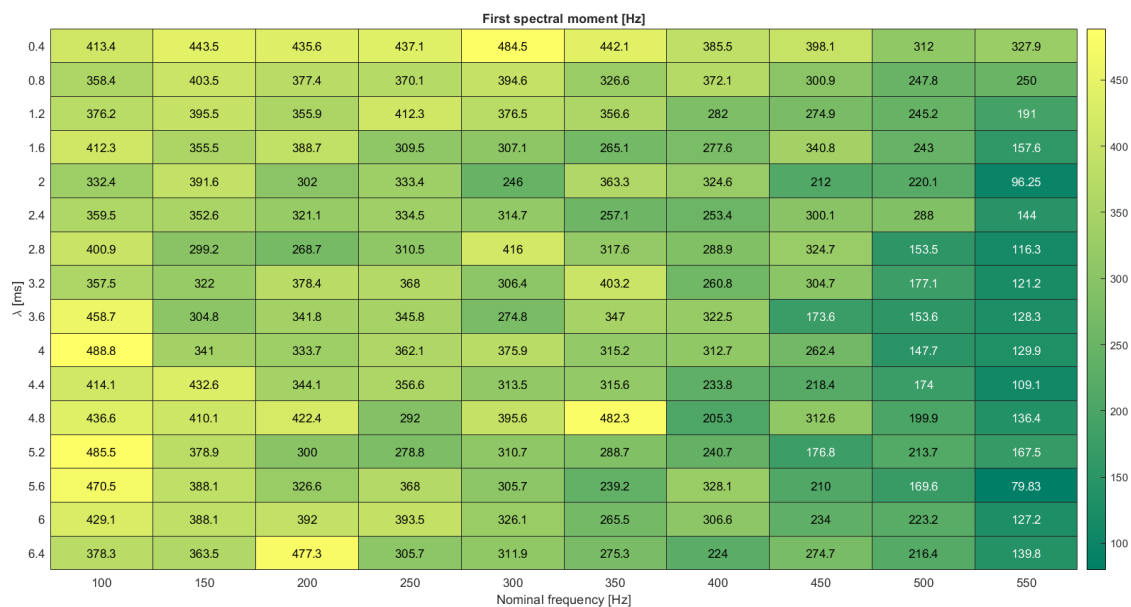
Obrázek 3.9. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro Poissonovo rozdělení

Vliv λ na vlastnosti simulovaného signálu EEE jsme studovali i pro signály s nominální frekvencí od 100 Hz do 550 Hz.

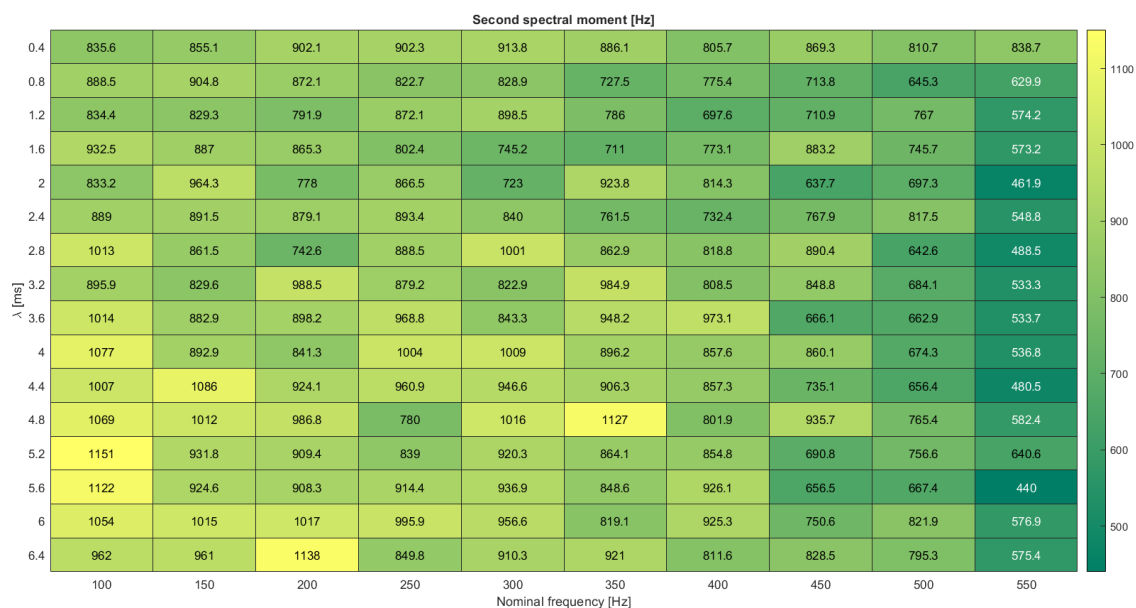
3. Experimenty



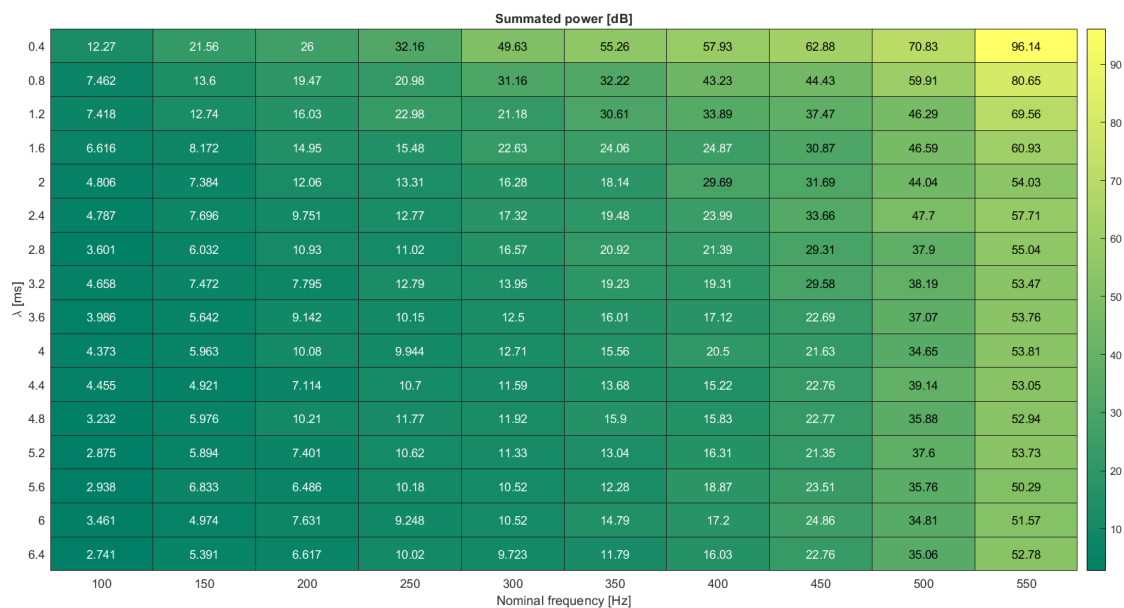
Obrázek 3.10. Příklad tabulky hodnot mediánní frekvenci pro Poissonovo rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu



Obrázek 3.11. Příklad tabulky hodnot 1. spektrálního momentu pro Poissonovo rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu



Obrázek 3.12. Příklad tabulky hodnot 2. spektrálního momentu pro Poissonovo rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu

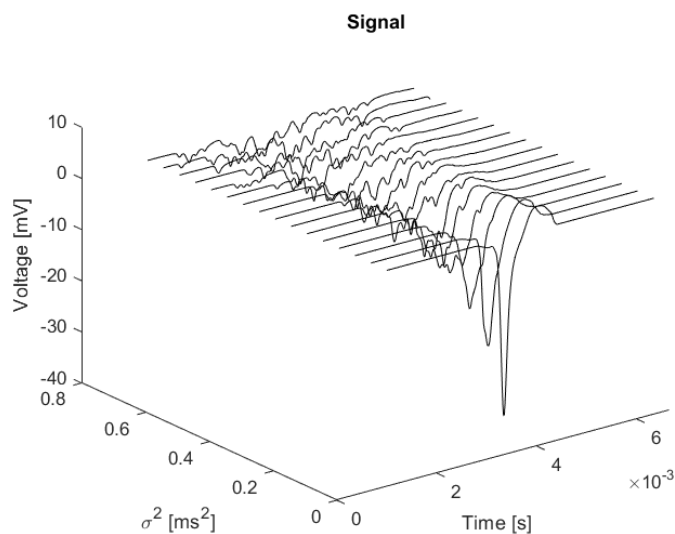


Obrázek 3.13. Příklad tabulky hodnot sumovaného výkonu pro Poissonovo rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu

3.3 Výsledky pro normální rozdělení

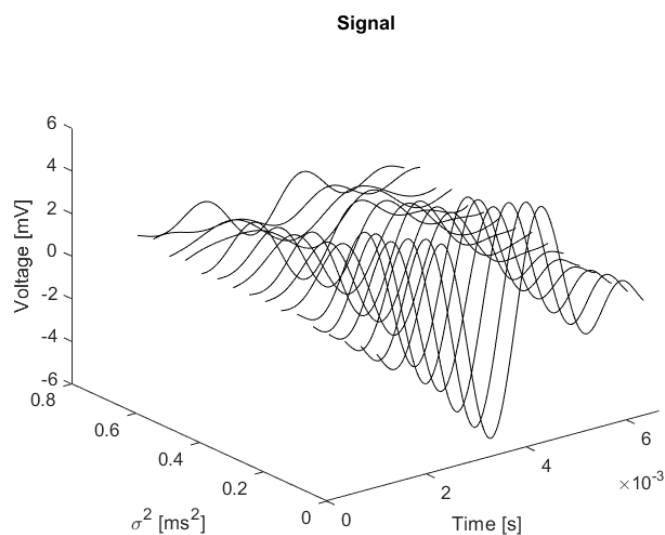
V druhé části bakalářské práce jsme se zaměřili na vliv jitteru, který má charakter normálního rozdělení na charakter HFO a VHFO. A hodnotili jsme morfologii toho signálu kterou lze vidět na obrázku 3.14. S narůstajícím jitterem se postupně snižovala amplituda signálu to bylo dáno tím, že docházelo k nižší synchronizací. My jsme se pak

zaměřili specificky na frekvenční pásmo HFO a pásmo VHFO. Vliv narůstajícího jitteru byl výraznější než v případě Poissonova rozdělení.



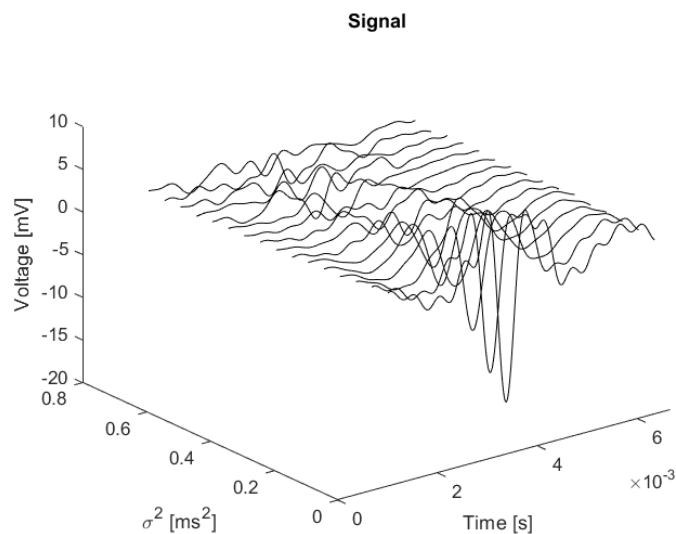
Obrázek 3.14. Ukázka jednoho cyklu pálení s nominální frekvencí 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení

Pokud jsme signál přefiltrovali, co je vidět na obrázku 3.15, tak mohli jsme vidět, že ty HFO snižují amplitudu a až téměř mizí.



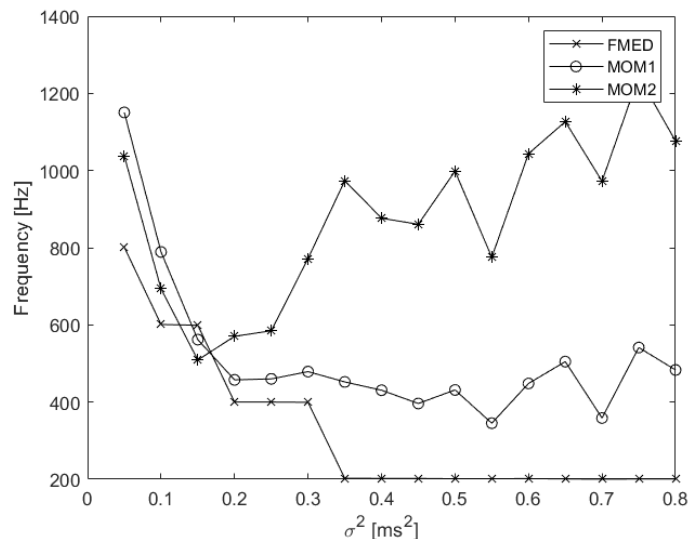
Obrázek 3.15. Ukázka jednoho cyklu pálení s s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO, pro normální rozdělení

A pokud jsme signál přefiltrovali v pásmu VHFO vidíme, že ty jsou nadále přítomny. Ony vznikají v důsledku nízké synchronizace - zvětšujeme rozptyl.



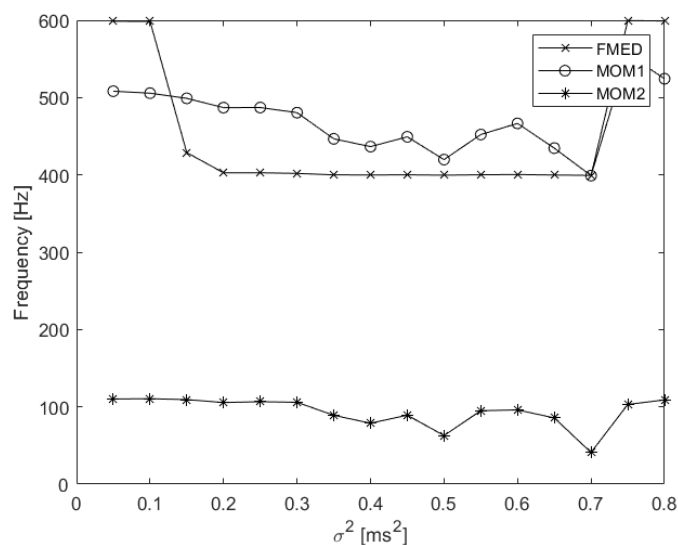
Obrázek 3.16. Ukázka jednoho cyklu pálení s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO, pro normální rozdělení

Tato pozorování jsme kvantifikovali pomocí mediánu, 1. a 2. spektrálního momentu a sumovaného výkonu. Výsledky lze pozorovat v obrázku 3.17, kde máme zobrazenou závislost 1., 2. spektrálního momentu a mediánu na nefiltrovaném signálu na narůstajícím jitteru. Tyto parametry klesají, ale 2. spektrální moment po nějakém zlomovém jitteru začíná růst.



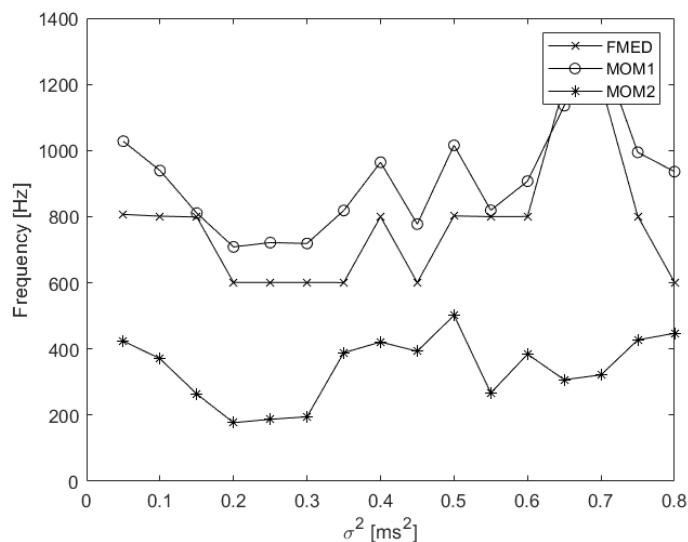
Obrázek 3.17. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediánu frekvenci signálu s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení

Pokud jsme se podívali na změny v těch parametrech na filtrovaném v pásmu HFO signálu nedocházelo k významným změnám.



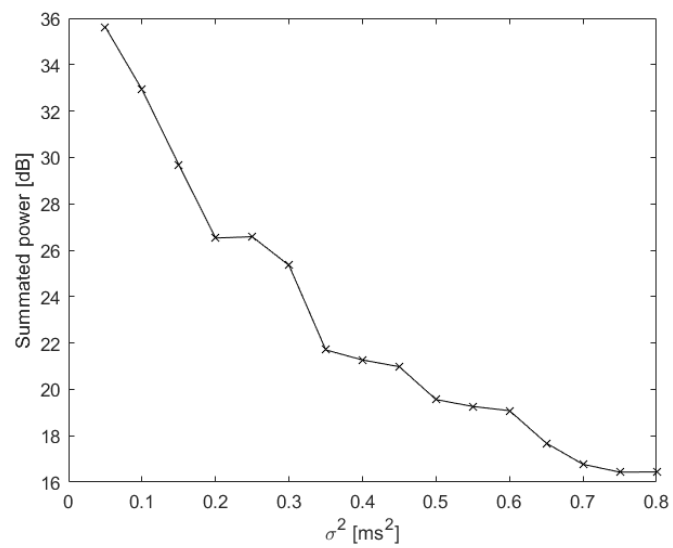
Obrázek 3.18. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediánní frekvenci signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení

Analogicky jsme se podívali na VHFO pásmo, a tam byly přítomny fluktuace v těchto parametrech.



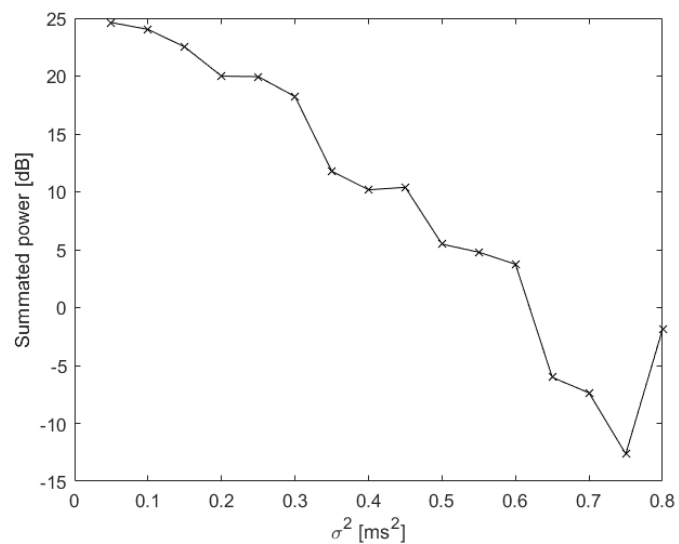
Obrázek 3.19. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediánní frekvenci signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení

Pokud jsme se zaměřili na amplitudu toho signálu, kterou jsme kvantifikovali pomocí sumovaného výkonu, tak jsme viděli, že s narůstajícím jitterem nám klesá sumovaný výkon, to znamená, že nám snižovala amplituda nefiltrovaného signálu.



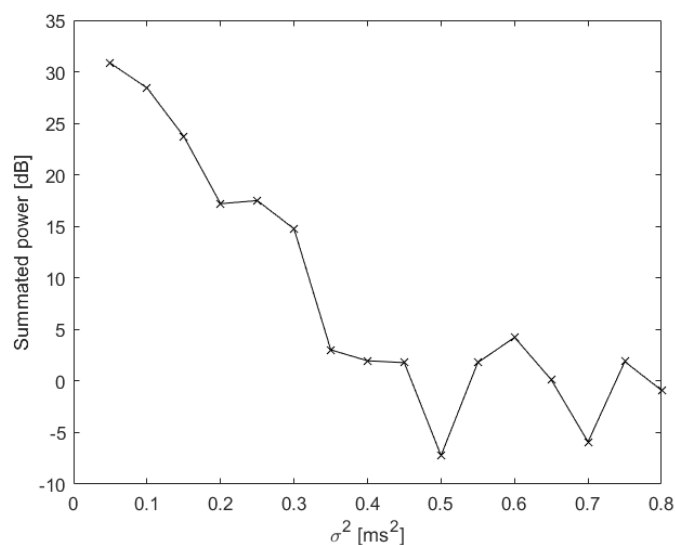
Obrázek 3.20. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení

Stejně jsme rámci pozorovali samotných HFO, ony nám mizely.



Obrázek 3.21. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení

Stejně jsme rámci pozorovali samotných VHFO, ony nám mizely.



Obrázek 3.22. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení

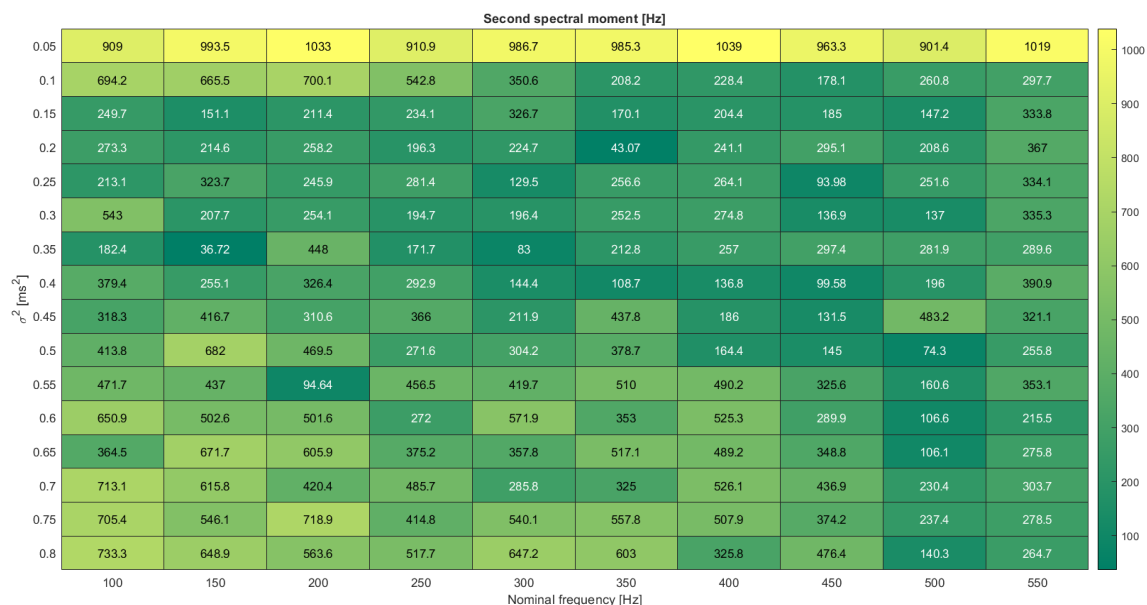
Vliv σ^2 na vlastnosti simulovaného signálu EEE jsme studovali i pro signály s nominální frekvencí od 100 Hz do 550 Hz.

σ^2 [ms ²]	Median frequency [Hz]									
	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550
0.05	533.4	501.3	533.9	500.8	599.1	468.3	534.3	599.1	666.2	731
0.1	466.2	400.6	400.5	499.5	400.6	465.4	532.5	300.9	335.8	368.3
0.15	399.8	399.7	399.5	334.5	399.8	464.5	267.5	300.3	333.1	366.5
0.2	399.7	300.1	266.8	333.3	399.2	234.9	267.2	299.3	332.2	365.8
0.25	266.6	299.4	266.8	332	201.5	234.9	266.1	299.2	330.6	360.7
0.3	266.4	200.6	266.5	168.1	200.8	233.7	266	298.8	332.9	1.593
0.35	202	200.2	133.8	168.9	201.1	233.7	266.3	298	324.9	1.201
0.4	200.6	199.6	133.7	166.4	200	233.5	265.4	297.3	1.503	1.225
0.45	199.9	200.4	133.6	167.3	199.8	233	265.4	287.3	1.197	1.059
0.5	133.6	100.6	133.3	166.4	200.3	232.7	264.5	1.179	1.146	1.173
0.55	199.9	100.4	133.4	166	199.5	232	265.3	1.176	1.011	1.194
0.6	133.5	100.6	133.5	166	199.9	232.6	16.67	1.089	0.9399	1.165
0.65	133.4	100.2	133.1	165.9	197.9	1.041	1.248	0.9889	1.16	0.983
0.7	68.17	100.3	132.8	165.7	199.4	232.7	1.245	1.019	1.025	1.029
0.75	126.8	100	133.1	165	0.9187	0.9603	1.123	0.8924	0.9906	1.003
0.8	133.2	100.2	133.1	0.8097	0.8776	0.945	261.2	1.002	0.9503	0.9915

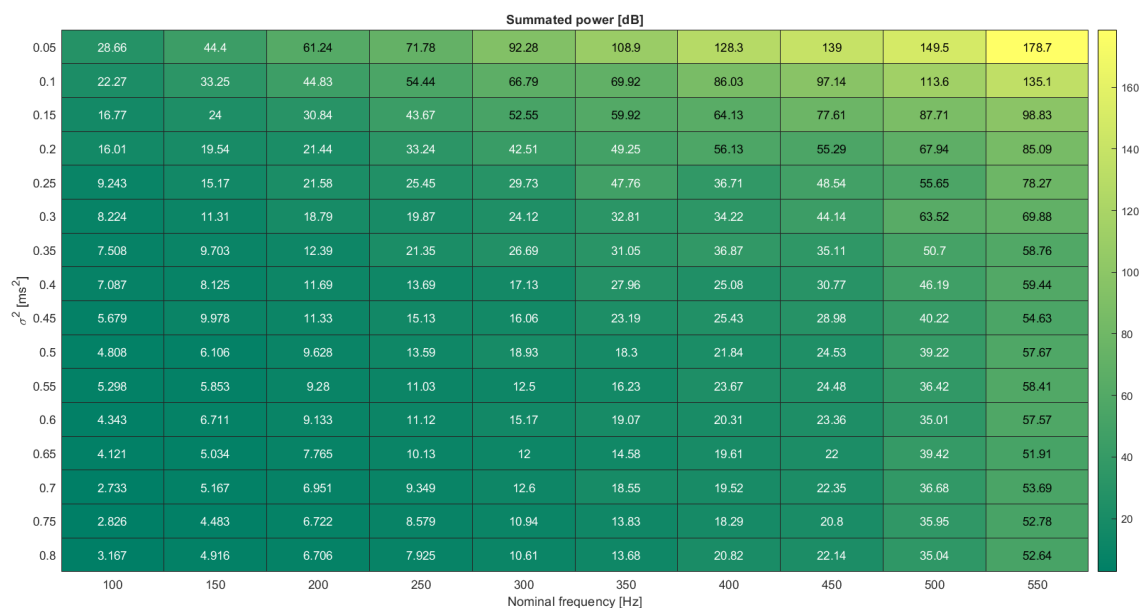
Obrázek 3.23. Příklad tabulky hodnot mediánní frekvenci pro normální rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu



Obrázek 3.24. Příklad tabulky hodnot 1. spektrálního momentu pro normální rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu



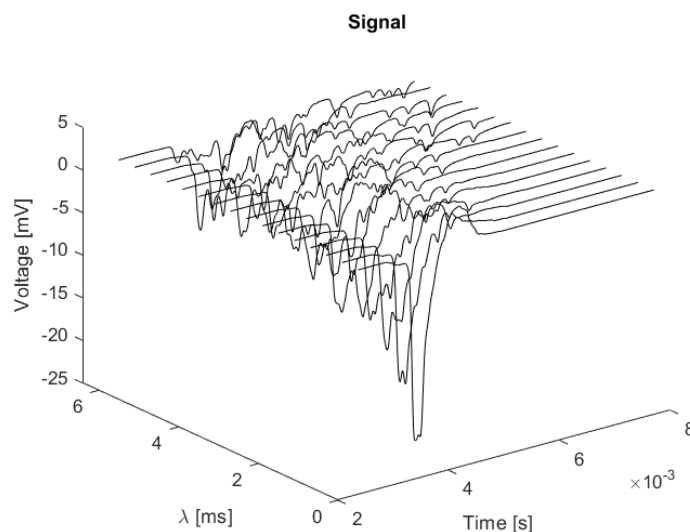
Obrázek 3.25. Příklad tabulky hodnot 2. spektrálního momentu pro normální rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu



Obrázek 3.26. Příklad tabulky hodnot sumovaného výkonu pro normální rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu

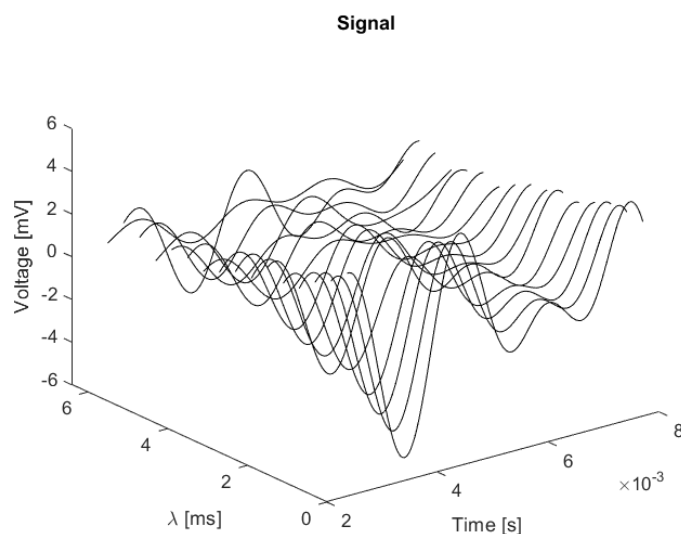
3.4 Výsledky pro exponenciální rozdělení

V třetí části bakalářské práce jsme se zaměřili na vliv jitteru, který má charakter exponenciálního rozdělení na charakter HFO a VHFO. A hodnotili jsme morfologii toho signálu kterou lze vidět na obrázku 3.27. S narůstajícím jitterem se postupně snižovala amplituda signálu to bylo dáno tím, že docházelo k nižší synchronizací. My jsme se pak zaměřili specificky na frekvenční pásmo HFO a pásmo VHFO.



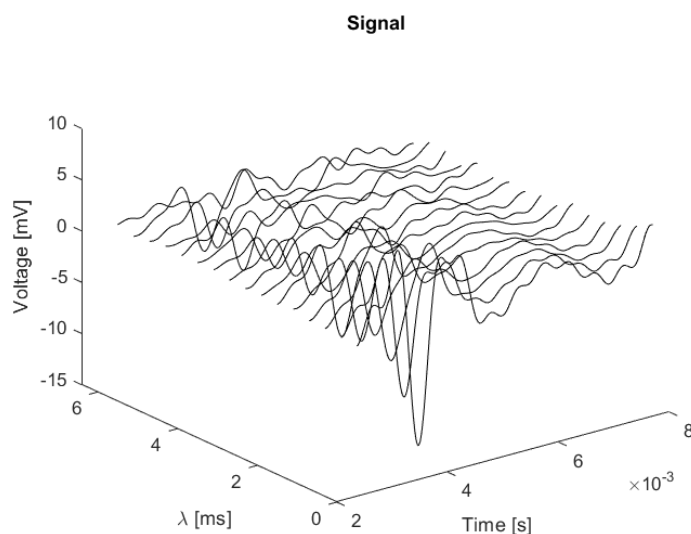
Obrázek 3.27. Ukázka jednoho cyklu pálení s nominální frekvencí 200 Hz v závislosti na jitteru pro exponenciální rozdělení

Pokud jsme signál přefiltrovali, co je vidět na obrázku 3.28, tak mohli jsme vidět, že ty HFO snižují amplitudu a až téměř mizí.



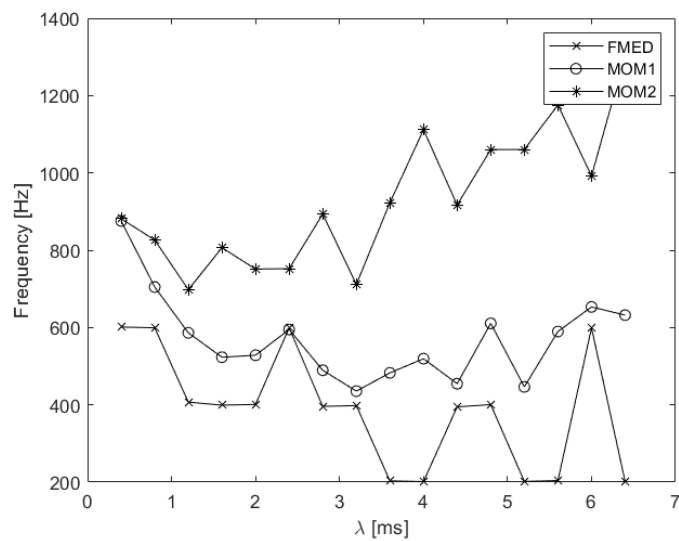
Obrázek 3.28. Ukázka jednoho cyklu pálení s s nominální frekvenci pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO, pro exponenciální rozdělení

A pokud jsme signál přefiltrovali v pásmu VHFO vidíme, že ty jsou nadále přítomny. Ony vznikají v důsledku nízké synchronizace - zvětšujeme střední hodnotu a taky rozptyl, protože je úměrný kvadrátu střední hodnoty.



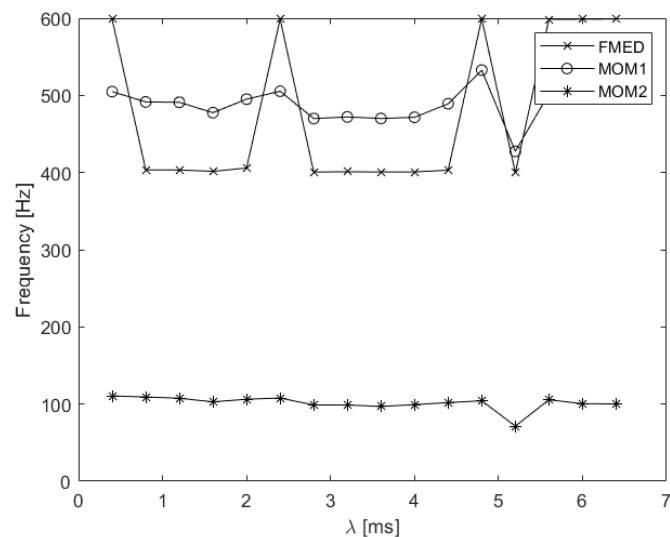
Obrázek 3.29. Ukázka jednoho cyklu pálení s s nominální frekvenci pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro normální rozdělení signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO, pro exponenciální rozdělení

Tato pozorování jsme kvantifikovali pomoci mediánu, 1. a 2. spektrálního momentu a sumovaného výkonu. Výsledky lze pozorovat v obrázku 3.30, kde máme zobrazenou závislost 1., 2. spektrálního momentu a mediánu na nefiltrovaném signálu na narůstajícím jitteru. Vidíme, že 2. spektrální moment roste, 1. spektrální moment nejdříve klesá, a pak se skoro nemění, a medián klesal s velkými fluktuacemi.



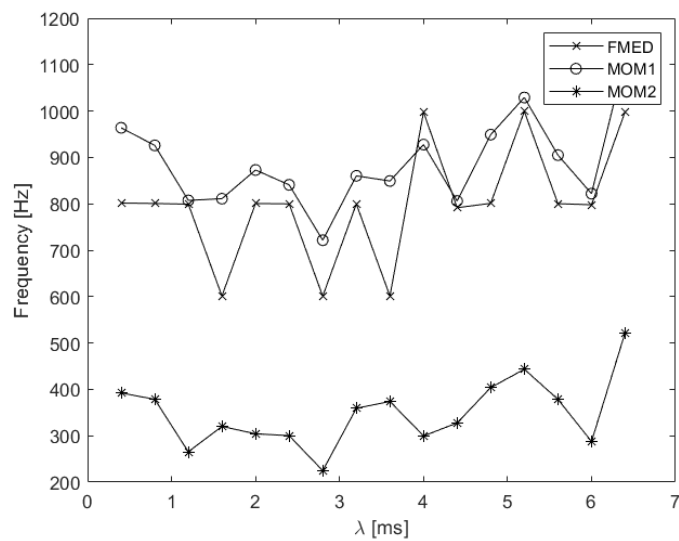
Obrázek 3.30. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediánní frekvenci signálu s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro exponenciální rozdělení

Pokud jsme se podívali na změny v těch parametrech na filtrovaném v pásmu HFO signálu nedocházelo k významným změnám, ale u mediánu znovu došlo k fluktuacím.



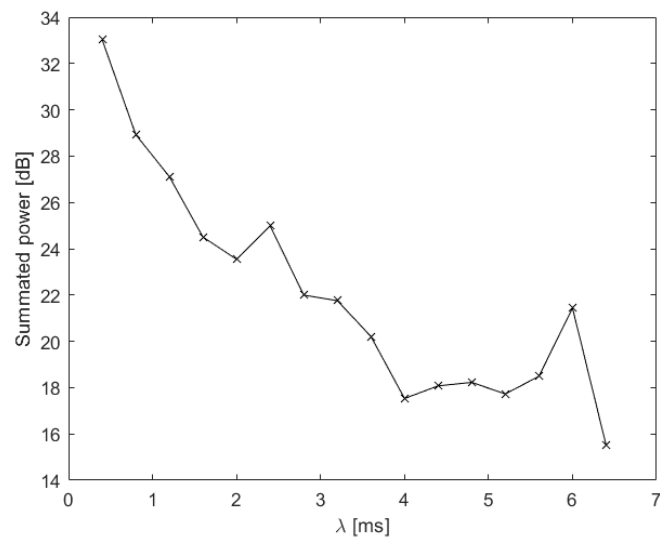
Obrázek 3.31. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediánní frekvenci signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro exponenciální rozdělení

Analogicky jsme se podívali na VHFO pásmo. U 1. spektrálního momentu nedocházelo k významným změnám, ale byly přítomny fluktuace v ostatních parametrech.



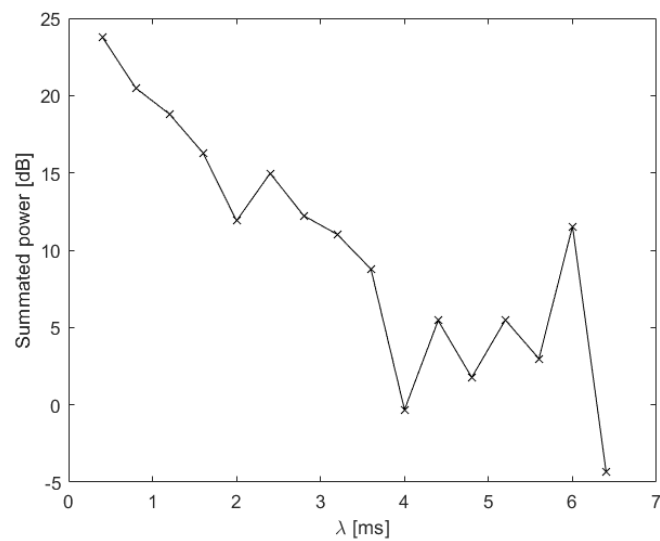
Obrázek 3.32. Ukázka změny 1. spektrálního momentu, 2. spektrálního momentu a mediání frekvenci signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO, s nominální frekvenci pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro exponenciální rozdělení

Pokud jsme se zaměřili na amplitudu toho signálu, kterou jsme kvantifikovali pomocí sumovaného výkonu, tak jsme viděli, že s narůstajícím jitterem nám klesá sumovaný výkon, to znamená, že nám snižovala amplituda nefiltrovaného signálu.



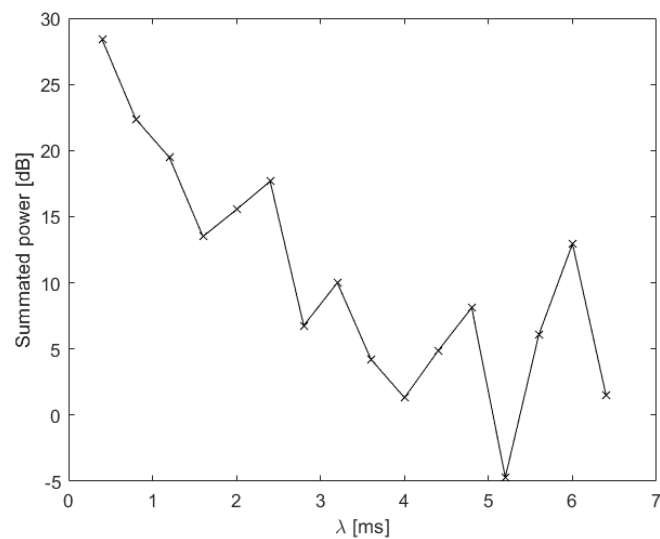
Obrázek 3.33. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu s nominální frekvenci pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro exponenciální rozdělení

Stejně jsme rámci pozorovali samotných HFO, ony nám mizely.



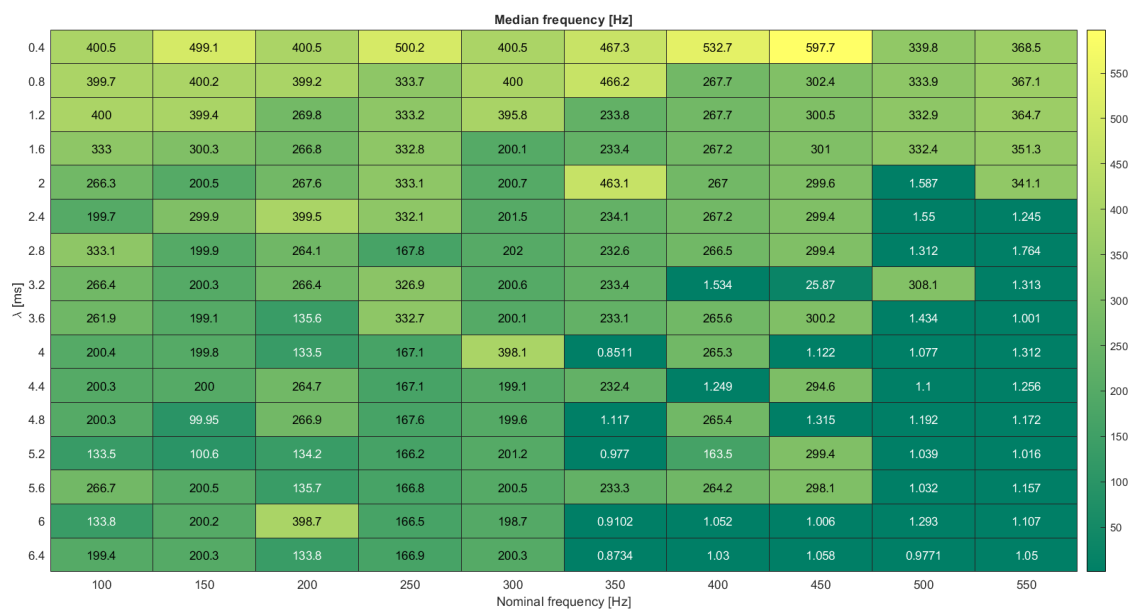
Obrázek 3.34. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu, filtrovaného v oblasti 250-600 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro exponenciální rozdělení

Ale neviděli jsme výrazný pokles v pásmu VHFO. To znamená, že tyto oscilace s tím jitterem příliš neměnily.

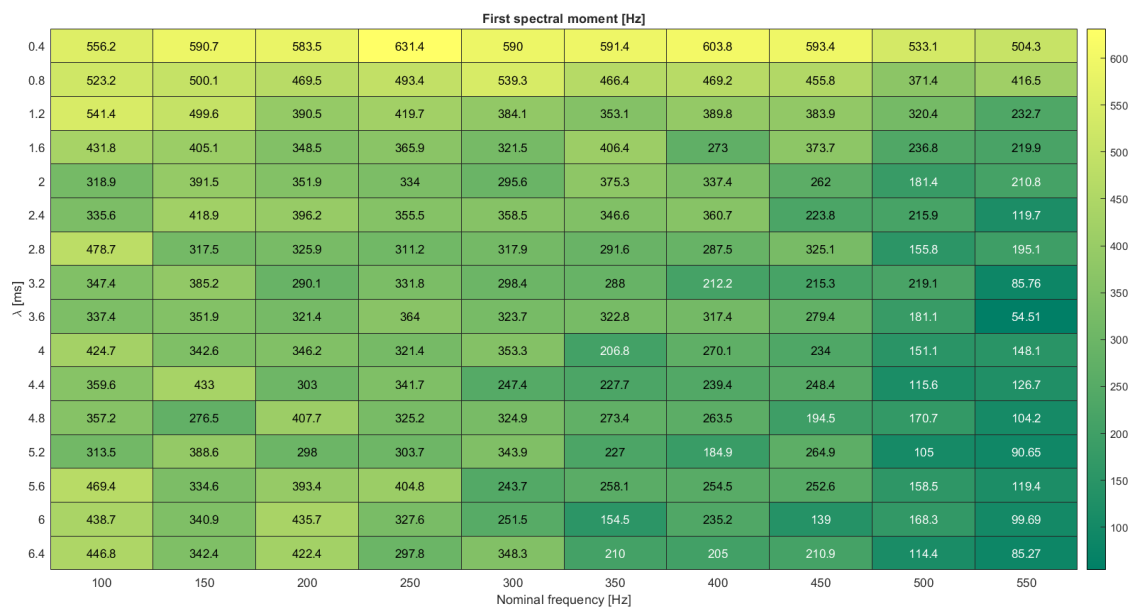


Obrázek 3.35. Ukázka změny sumovaného výkonu signálu, filtrovaného v oblasti 600-2000 Hz nebo VHFO, s nominální frekvencí pálení 200 Hz v závislosti na jitteru pro exponenciální rozdělení

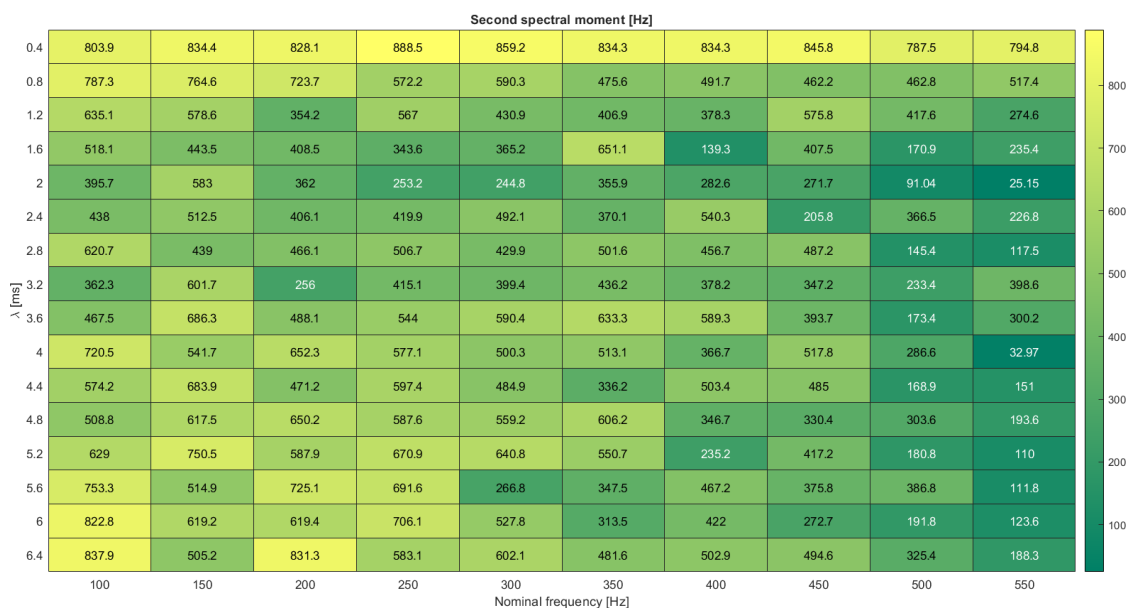
Vliv λ na vlastnosti simulovaného signálu EEE jsme studovali i pro signály s nominální frekvencí od 100 Hz do 550 Hz.



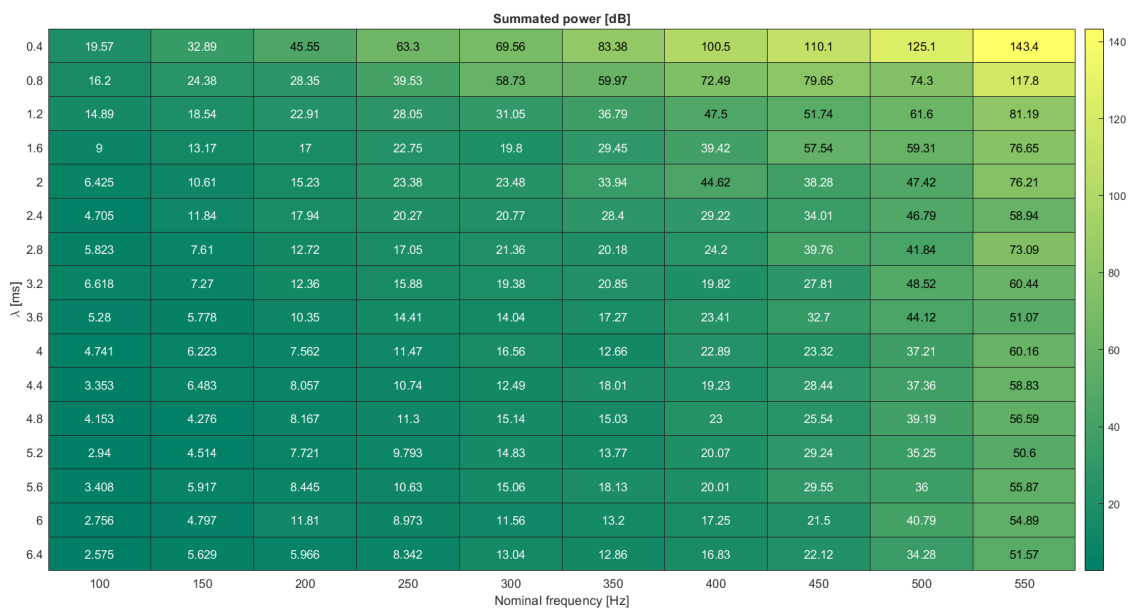
Obrázek 3.36. Příklad tabulky hodnot mediánní frekvenci pro exponenciální rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu



Obrázek 3.37. Příklad tabulky hodnot 1. spektrálního momentu pro exponenciální rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu



Obrázek 3.38. Příklad tabulky hodnot 2. spektrálního momentu pro exponenciální rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu



Obrázek 3.39. Příklad tabulky hodnot sumovaného výkonu pro exponenciální rozdělení v závislosti na nominální frekvenci pálení neuronu

3.5 Diskuze

Je důležité odlišit změny v těch frekvenčních pásmech, které jsou dané přítomností HFO, od změn, které jsou v důsledku filtračního artefaktu, protože signál má trojúhelníkový charakter, a to je splněno s tím, že se v tom výkonovém spektru mohou objevit vyšší harmonické frekvence, to znamená falešné HFO. To jsme v tomto projektu neřešili.

Z tabulek hodnot mediánní frekvence pro Poissonovo a normální rozdělení je vidět, že došlo k nějaké chybě ve výpočtu.

Kapitola 4

Závěr

V práci jsem splnil všechny cíle, které jsem vyplánoval. Vytvořil jsem model HFO, pomocí kterého se dá testovat vliv synchronizace a různých druhů jitteru na vlastnosti HFO. Hlavním cílem bylo pochopit vliv synchronizace na vznik VHFO, které ještě nejsou dobře pochopeny.

Pro účely práce je vytvořený model dostatečný. V budoucí práci lze model vylepšit, aby lépe modeloval tvar HFO. Proto můžeme modifikovat různé kroky modelu. Ve vytvořeném modelu jsem používal pouze jeden tvar akčního potenciálu, získaného ze měření EEG. V případě lepšího modelu by se tvar akčního potenciálu mohl lišit pro jednotlivou nervovou buňku, tak jak můžeme pozorovat v experimentálních měřeních. Další nevýhodou modelu je, že amplituda akčního potenciálu je vždy stejná. Při měření EEG jsou jednotlivé neurony různě vzdáleny od elektrody. Použité tvary akčních potenciálů by proto měly mít různou amplitudu, což by mohlo zásadním způsobem ovlivnit tvar modelovaného signálu. Další parametr, který lze v modelování vzít v úvahu je přítomnost šumu. Další způsobem, jak zlepšit vlastnosti modelu, je testování vlastností HFO a VHFO při různém počtu buněk.

Dalším cílem bylo vytvoření metody kvantifikace změny ve tvaru oscilací. Zde jsme použily analýzy ve frekvenční oblasti a popsali vlastnosti výkonového spektra modelovaného signálu - medián, první spektrální moment, druhý spektrální moment a sumovaný výkon. Signál s vyšší úrovní synchronizace se dá odlišit od signálu s nižší úrovní synchronizace podle různých charakteristik jako medián, 1. a 2. spektrální momenty a sumovaný výkon. Z mé práce lze vidět, že v důsledku změn v synchronizaci může docházet ke vzniku frekvencí v HFO i VHFO pásmech větších než je nominální frekvence oscilace. Tyto nástroje kvantifikace nejsou úplně dostatečné. Výsledky mohou být ovlivněny charakterem signálu. Při vysoké frekvenci má signál ostrý trojúhelníkovitý tvar, který se skládá z frekvencí skrz všechny frekvenční pásma, které mohou být označovány jako falešné HFO. Tento je dobře vidět při filtraci signálu. Proto by bylo vhodné použít i další metody kvantifikace, jakými jsou například autokorelace, pomocí které můžeme uvidět oscilace v signálu. Taky by bylo možné použít i například entropii.

Pomocí modelu jsem prokázal, že snížení synchronizace má velký vliv na VHFO. Tyto změny bylo nejvíce vidět v modelu, ve kterém byl jitter modelován pomocí normálního rozdělení. S narůstající směrodatnou odchylkou se objevují VHFO a amplituda HFO klesá. V případě Poissonova nebo exponenciálního rozdělení jitteru nebyl efekt jitteru na vznik VHFO dobře vidět. Práce naznačuje, že přítomnost VHFO v EEG signálu nemusí být jenom kvůli biologickému procesu. VHFO může být důsledkem jitteru, to znamená snížené synchronizace, mezi neurony, které generují jednotlivý cyklus HFO.

Do budoucna lze využít složitější modely neuronů, které více detailně modelují funkci neuronů a tvar neuronů a které kombinují postupy, jak z těchto modelů generovat realistický EEG signál.

Literatura

- [1] Premysl Jiruska, Catalina Alvarado-Rojas, Catherine A. Schevon, Richard Staba, William Stacey, Fabrice Wendling a Massimo Avoli. *Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders*. 2017.
- [2] Jose M. Ibarz, Guglielmo Foffani, Elena Cid, Marion Inostroza a and Liset Menendez dela Prida. *Emergent Dynamics of Fast Ripples in the Epileptic Hippocampus*. 2010.
- [3] Birgit Frauscher, Fabrice Bartolomei, Katsuhiko Kobayashi, Jan Cimbalnik, Maryse A. van 't Klooster, Stefan Rampp, Hiroshi Otsubo, Yvonne Höller, Joyce Y. Wu, Eishi Asano, Jerome Engel Jr., Philippe Kahane, Julia Jacobs a Jean Gotman. *High-frequency oscillations: The state of clinical research*. 2017.
- [4] Stephen V. Gliske, William C. Stacey, Eugene Lim, Katherine A. Holman a Christian G. Fink. *Emergence of Narrowband High Frequency Oscillations from Asynchronous, Uncoupled Neural Firing*. 2016.
- [5] PhD Milan Brázdil, MD, PhD Martin Pail, MD, PhD Josef Halánek, PhD Filip Plešinger, Jan Cimbálník, PhD Robert Roman, MD, Petr Klimeš, Pavel Daniel, PhD Jan Chrastina, MD, PhD Eva Brichtová, MD, PhD Ivan Rektor, MD, PhD Gregory A. Worrell, MD a PhD Pavel Jurák. *Very High-Frequency Oscillations: Novel Biomarkers of the Epileptogenic Zone*. 2017.
- [6] Guglielmo Foffani, Yoryani G. Uzcategui, Beatriz Gal a Liset Menendez dela Prida. *Reduced Spike-Timing Reliability Correlates with the Emergence of Fast Ripples in the Rat Epileptic Hippocampus*. 2007.
- [7] Dzhala VI a Staley KJ. *Computational models of epileptic activity: a bridge between observation and pathophysiological interpretation*. 2003.
- [8] Christian G. Fink, Stephen Gliske, Nicholas Catoni a William C. Stacey. *Network Mechanisms Generating Abnormal and Normal Hippocampal High-Frequency Oscillations: A Computational Analysis*. 2015.
- [9] Maria R. Karlácai, Zsolt Kohus, Szabolcs Káli, István Ulbert, Gábor Szabó, Zoltán Máté, Tamás F. Freund a Attila I. Gulyás. *Physiological sharp wave-ripples and interictal events in vitro: what's the difference?* 2014.
- [10] MD Naotaka Usui, MD Kiyohito Terada, MD Koichi Baba, MD Kazumi Matsuda, MD Keiko Usui, MD Takayasu Tottori, MD Tadahiro Mihara a MD Yushi Inoue. *Significance of Very-High-Frequency Oscillations (Over 1,000Hz) in Epilepsy*. 2015.
- [11] Fabrice Wendling. *Computational models of epileptic activity: a bridge between observation and pathophysiological interpretation*. 2008.

Příloha **A**

Zkratky

A.1 Zkratky

HFO - High Frequency Oscillations

VHFO - Very High Frequency Oscillations

FR - Fast Ripples

VFR - Very Fast Ripples

UFR - Ultra Fast Ripples

FFT - Fast Fourier Transform

DFT - Diskrétní Fourierova transformace

PSD - Power Spectral Density