České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra biomedicínské techniky

Mikrostavy v hodnocení EEG záznamů s epileptickou aktivitou

Microstates in the evaluation of EEG records with epileptic activity

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor bakalářské práce: Marie Nezbedová
Vedoucí bakalářské práce: Ing. Václava Piorecká

květen 2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení:	**Nezbedová**	Jméno:	**Marie**	Osobní číslo:	**456610**
Fakulta:	**Fakulta biomedicínského inženýrství**				
Garantující katedra:	**Katedra biomedicínské techniky**				
Studijní program:	**Biomedicínská a klinická technika**				
Studijní obor:	**Biomedicínský technik**				

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Mikrostavy v hodnocení EEG záznamů s epileptickou aktivitou

Název bakalářské práce anglicky:

Microstates in the evaluation of EEG records with epileptic activity

Pokyny pro vypracování:

Analyzujte záznamy EEG u pacientů s podezřením na epilepsii prostřednictvím mirkostavů. Předzpracujte 10 reálných záznamů EEG signálu s epileptickou aktivitou. V programovém prostředí MATLAB implementujte výpočet 2D mapy mikrostavů, která představuje interpolované hodnoty naměřeného signálu EEG a výpočet global field power (GFP) křivky. Mikrostavy využijte pro analýzu reálných EEG záznamů u pacientů s epilepsií. Pro zhodnocení mikrostavů použijte standardní popisy (třídy, výskyt, trvání, atd.). Získané výsledky vyhodnoťte.

Seznam doporučené literatury:

[1] Lehmann, D., Pascual-Marqui, R.D., Michel, C., EEG microstates, 2009, http://www.scholarpedia.org/article/EEG_microstates
[2] Krajča V., Mohylová J. , Číslicové zpracování neurofyziologických signálů, ed. 1st, ČVUT Praha, 2011, ISBN 9788001047217
[3] Arjun Khanna, Alvaro Pascual-Leone, Christoph M. Michel, and Faranak Farzan, Microstates in Resting-State EEG: Current Status and Future Directions, Neuroscience & Biobehavioral Reviews, ročník 49, číslo 1, 2014, 105–113 s., DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.010

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Václava Piorecká

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Ing. Marek Piorecký

Datum zadání bakalářské práce: **18.02.2019**
Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2019**

prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem **Mikrostavy v hodnocení EEG záznamů s epileptickou aktivitou** vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 16. 5. 2019 .....

Marie Nezbedová

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce paní Ing. Václavě Piorecké za ochotu, trpělivost a pomoc při psaní této práce. Dále bych ráda poděkovala BRAIN týmu za schůzky týmu a za připomínky k práci. A také děkuji svým rodičům za všeobecnou podporu při studiu.

Abstrakt

Mikrostavy v hodnocení EEG záznamů s epileptickou aktivitou

Analýza mikrostavů považuje vícekanálový záznam EEG za sérii kvazi-stabilních stavů, tzv. mikrostavů. Mikrostavy jsou charakterizovány jedinečnými topografickými mapami elektrických potenciálů. Tato metoda je v současné době využívána především ke studiu diagnostiky neuropsychiatrických onemocnění. Cílem práce je analyzovat a popsat EEG záznamy pacientů s epilepsií pro nastavené dva různé rozsahy pásmových filtrů. Pro kontrolu jsou uvedeny i neepileptické (zdravé) záznamy. Analýza mikrostavů zahrnuje výpočet a zobrazení globálního výkonu pole (GFP). V lokálních maximech GFP křivky jsou vytvořeny topografické mapy amplitudy. Následně jsou mapy shlukovány do čtyř standardních tříd mikrostavů, které byly rozlišeny ve spontánním EEG a jsou označovány písmeny A, B, C, D. Mikrostavy jsou popsány prostřednictvím parametrů: délka trvání, frekvence výskytu, pokrytí mikrostavů a globálně vysvětlený rozptyl (GEV). Na základě Wilcoxonova testu na hladině významnosti 0,01 byl prokázán rozdíl v použití dvou různých frekvenčních pásem u všech čtyř mikrostavů minimálně ve dvou parametrech ze tří sledovaných. Výsledky Mann-Whitneyho testu, pro epileptická a neepileptická data analyzovaná filtrem 2-20 Hz, naznačují spojení mikrostavů 1, 2 a 4 s vyšší synchronizací epileptických záchvatů.

Klíčová slova

Mikrostav, EEG, topografické mapování, GFP, epilepsie.

Abstract

Microstates in the evaluation of EEG records with epileptic activity

Analysis of microstates considers multi-channel EEG to be a series of quasi-stable states, so called microstates. Microstates are defined by unique topographical maps of electrical potentials. Nowadays, this method is especially used to diagnose neuro-psychiatric illnesses. The aim of this theses is to analyse and describe patients EEG records which are set for two various ranges of band-pass filters. A case-control study is provided using the non-epileptic (healthy) records. The microstate analysis includes calculation and displaying of the global field power (GFP). There are topographic maps of the amplitude in the local maximum of the GFP curve. Subsequently, the maps are clustered into four standard microstates categories which are differentiated in a spontaneous EEG and are denoted by letters A, B, C and D. Microstates are described via these parameters: duration, frequency of occurrence, contribution of microstates and global explained variance (GEV). On the grounds of Wilcox test at significance level 0,01 the difference in using two various frequency bands was proved in all of the microstates, at minimum in two out of three observed parameters. The results of Mann-Whitney test, for the epileptic and non-epileptic data analysed by the filter 2-20 Hz, indicate link between microstates 1, 2 and 4 and the higher synchronization of epileptic seizures.

Key words

Microstate, EEG, brain mapping, GFP, epilepsy.

Obsah

Seznam použitých symbolů a zkratek **8**

Seznam tabulek **9**

Seznam obrázků **10**

1 Úvod **11**

1.1 Mikrostavy 11

1.2 Epilepsie 13

1.3 Přehled současného stavu 13

1.3.1 Analýza mikrostavů 13

1.3.2 Analýza epilepsie 15

1.4 Cíle práce 16

2 Metody **18**

2.1 Data 18

2.1.1 Snímání EEG 18

2.2 Předzpracování dat 19

2.3 Analýza prostřednictvím mikrostavů 22

2.3.1 Globální výkon pole - GFP 23

2.3.2 Shlukování 23

2.3.3 Parametry hodnotící mikrostavy 24

2.4 Statistické hodnocení 26

2.5 Programové prostředí 27

3 Výsledky **28**

3.1 Analýza mikrostavů - pásmový filtr 2-20 Hz 29

3.2 Analýza mikrostavů - pásmový filtr 8-15 Hz 32

3.3 Statistické vyhodnocení 35

3.3.1 Hodnocení mezi dvěma skupinami 35

3.3.2 Hodnocení pro různé předzpracování 36

4 Diskuze **37**

5 Závěr **41**

A Obsah přiloženého CD **48**

Seznam použitých symbolů a zkratek

AAHC ..... Atomizace a Aglomerativní hierarchické shlukování
..... (Atomize and Agglomerate Hierarchical Clustering)
BM ..... Topografické mapování (Brain mapping)
BOLD ..... Závislý na hladině okysličení krve (Blood-oxygen-level dependent)
EEG ..... Elektroencefalografie
fMRI ..... Funkční magnetická rezonance
GEV ..... Globálně vysvětkený rozptyl (Global explained variance)
GFP ..... Globální výkon pole (Global field power)
ICA ..... Analýza nezávislých komponent (Independent Component Analysis)
MATLAB® ..... Matrix laboratory
MEG ..... Magnetoencefalografie
MRI ..... Magnetická rezonance

Seznam tabulek

3.1 Mediány parametrů čtyř mikrostavů pro epileptické záznamy, pásmový filtr 2-20 Hz. 31
3.2 Mediány parametrů čtyř mikrostavů pro neepileptické (kontrolní) záznamy, pásmový filtr 2-20 Hz. 31
3.3 GEV - Globálně vysvětlený rozptyl 31
3.4 Mediány parametrů čtyř mikrostavů pro epileptické záznamy, pásmový filtr 8-15 Hz. 34
3.5 Mediány parametrů čtyř mikrostavů pro neepileptické (kontrolní) záznamy, pásmový filtr 8-15 Hz. 34
3.6 GEV - Globálně vysvětlený rozptyl 34
3.7 P hodnoty z Mann-Whitneyho testu mezi pacienty s epilepsií a kontrolními daty pro parametry trvání, výskyt a pokrytí pro všechny čtyři mikrostavy. 35
3.8 P hodnoty z Mann-Whitneyho testu mezi pacienty s epilepsií a kontrolními daty pro parametry trvání, výskyt a pokrytí pro všechny čtyři mikrostavy. 35
3.9 P hodnoty z Wilkoxonova testu mezi pacienty s epilepsií při různé filtraci pro parametry trvání, výskyt a pokrytí pro všechny čtyři mikrostavy. . . . 36
3.10 P hodnoty z Wilkoxonova testu pro neepileptické záznamy při různé filtraci pro parametry trvání, výskyt a pokrytí pro všechny čtyři mikrostavy. . . . 36

Seznam obrázků

1.1 Čtyři třídy mikrostavů (A, B, C, D). Převzato z [3]. 12
2.1 Rozložení elektrod v systému 10-20 pro měření EEG. Převzato z [18]. . . . 19
2.2 Proces zpracování dat prostřednictvím mikrostavů. 21
3.1 Průměr topografických map epileptických záznamů. 29
3.2 Průměr topografických map neepileptických kontrol. 30
3.3 Průměr topografických map přes všechny záznamy. 30
3.4 Průměr topografických map epileptických záznamů. 32
3.5 Průměr topografických map neepileptických kontrol. 33
3.6 Průměr topografických map přes všechny záznamy. 33

1 Úvod

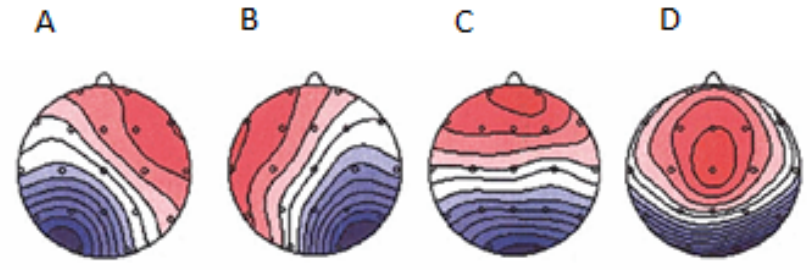
Elektroencefalogram (EEG) je záznam časové změny elektrického potenciálu způsobeného elektrickou aktivitou mozku. Tento záznam je pořízen elektroencefalografem, signál se měří elektrodami na povrchu lebky. Pro vizualizaci výsledků EEG analýzy se využívá topografické mapování mozkové aktivity, mezi tyto metody patří brain mapping (BM). Brain mapping je zobrazení mapy okamžitého rozložení amplitud potenciálů nebo frekvenčního spektra signálu. Princip BM je převedení číselných hodnot signálu na barevnou škálu a pomocí iterativní interpolace doplnění oblastí, u kterých nebyly naměřeny číselné hodnoty a výsledkem je zakódovaná informace o hodnotách EEG v podobě barevné prostorové mapy. [1]

Brain mapping se využívá pro veličiny, které se vypočítávají ze signálu, např. frekvenční nebo relativní spektra, nebo pro veličiny, které vzniknou přepočtem frekvencí z páru elektrod jako koherence, kordance. Dále se také BM využívá pro pozorování plasticity mozku při různých neurochirurgických zákrocích a v současné době také studium neuropsychiatrických onemocnění. [1]

1.1 Mikrostavy

Analýza mikrostavů je metoda, která popisuje EEG prostřednictvím map elektrických potenciálů. Elektrické potenciály jsou způsobené elektrickou aktivitou mozku. Mapy elektrických potenciálů se získávají snímáním z povrchu lebky pomocí vícekanálového pole elektrod. Mikrostavy jsou definovány jako krátké časové období, během nichž topografie EEG zůstává kvazi-stabilní. To znamená, že globální topografie je pevná, ale síla se může lišit a invertovat polaritu. Délka trvání jednotlivých mikrostavů se udává přibližně mezi 60 a 120 ms. [2]

Ve spontánním EEG byly rozlišeny čtyři standardní třídy mikrostavů, jejichž parametry (např. trvání, výskyty za sekundu, pokryté procento času analýzy) se mění s věkem. Tyto třídy jsou označovány písmeny A, B, C, D a jsou zobrazeny na obrázku 1.1 převzatého z [3]. Mapa označovaná A má levou zadní – pravou přední orientaci, mapa B pravou zadní – levou přední orientaci, pro C platí předo – zadní orientace a mapa D zobrazuje středové maximum. Topografický tvar 4 tříd map mikrostavů je často porovnáván mezi skupinami a stavy chování. [2, 4]



Obrázek 1.1: Čtyři třídy mikrostavů (A, B, C, D). Převzato z [3].

Výpočet map pro detekci mikrostavů se provádí pomocí globálního výkonu pole (global field power, GFP). GFP představuje potenciál elektrického pole v mozku v každém okamžiku. Lokální maxima GFP křivky představují nejsilnější intenzitu pole a nejvyšší topografii v poměru signál – šum. Vrcholy GFP jsou extrahovány a zadávány do shlukové analýzy, následně je každému vrcholu GFP přiřazena topografická mapa a mapy jsou seskupeny do malých tříd založených na topografických podobnostech bez ohledu na pořadí jejich výskytu a tyto skupiny jsou přiřazeny jednotlivým čtyřem třídám mikrostavů. [2]

1.2 Epilepsie

Onemocnění epilepsie označuje spojení většího množství poruch, které odrážejí dysfunkci mozku. Poruchy mozku mohou být zaviněny různými příčinami. Epilepsie je nervové onemocnění mozku doprovázené opakujícími se záchvaty v důsledku abnormální aktivity v mozku. Morfologické příčiny bývají různé, a tak se spíše jedná o skupinu syndromů. Z elektrofyziologického hlediska bývají epileptické záchvaty charakteristické zejména hypersynchronní aktivitou neuronů kortexu, kmene mozku a míchy, doprovázené vysokými hodnotami amplitudy a frekvence. Populace neuronů vysílají synchronně vysokofrekvenční nervové vzruchy s vysokou hodnotou amplitudy oproti nepatogennímu EEG. V EEG záznamu jsou tyto vzruchy reprezentovány epileptickými grafoelementy. V současnosti je detekce epileptických hrotů zkoumána několika způsoby, nejčastěji pomocí EEG, funkční magnetické rezonance a neuropsychologického vyšetření. [5]

1.3 Přehled současného stavu

1.3.1 Analýza mikrostavů

Analýza mikrostavů je často zkoumána a využívána ke studiu a hodnocení celkové funkce mozkových stavů ve zdraví a nemoci. Metoda analýzy mikrostavů se provádí u zdravých i u nemocných pacientů. Pacienti jsou zkoumání s otevřenýma či zavřenýma očima nebo s různými vizuálními či zvukovými podněty. V současné době je často využívána ke zkoumání a diagnostice neuropsychiatrických onemocnění, jako jsou např. schizofrenie [2, 6, 7], Alzheimerova choroba [7, 8, 9], deprese [2], demence [7] a Tourettův syndrom [2, 10]. S těmito neuropsychiatrickými onemocněními se mohou specifické parametry, které hodnotí a popisůjí jednotlivé mikrostavy, významně změnit. Pro jednotlivá onemocnění se některé z tříd mikrostavů mohou vyskytovat častěji a jindy zase méně, v některých případech se určitý mikrostav nemusí vyskytovat vůbec. [2]

Lehmann a kolektiv [6] zkoumali mikrostavy u pacientů se schizofrenií bez předchozí léčby a výsledky porovnávali se zdravými kontrolními subjekty. Nahrávali EEG v klidu se zavřenýma očima, při vyhodnocení zjistili tři odlišné změny u pacientů se schizofrenií oproti kontrolním subjektům. Pozorovali, že průměrná doba výskytu dvou mikrostavů (B a D) se výrazně zkrátila, zatímco mikrostavy (A a C) se objevovaly častěji. Dále pozorovali významné změny topografických map mikrostavu třídy B a nakonec u kontrolních subjektů sledovali specifický přechod mikrostavů (A $\rightarrow$ C $\rightarrow$ D $\rightarrow$ A) a u pacientů se schizofrenií určili zvýšení pravděpodobnosti přechodu (A $\rightarrow$ D). [6, 7, 11]

Při studování demence v ranných studiích zaznamenali výrazně kratší celkové průměrné trvání mikrostavů. Diekrs a Strike [8, 12] ke zkoumání demence použili metodu adaptivní segmentace a shlukové analýzy. Nishida a kolektiv [7] zaznamenali zkrácení mikrostavu C u pacientů s demencí oproti kontrolním subjektům. V práci také sledovali přechod mikrostavů u pacientů s demencí, přechod byl (D $\rightarrow$ C) ve srovnání s kontrolními zdravými subjekty (C $\rightarrow$ D). Tyto výsledky naznačují možnost využití analýzy mikrostavů jak k odhalení vývoje demence, tak k charakterizaci etiologie demence. Navíc v některých dřívějších studiích autoři prokázali, že stupeň změny některých parametrů koreluje s klinickými příznaky.

Kikuchi a kolektiv [10] využívali shlukovou analýzu mikrostavů u pacientů s panickou poruchou osobnosti a prokázali prodloužení mikrostavu A a u mikrostavu C snížení frekvence výskytu. Tyto výzkumy naznačují, že studium mikrostavů v EEG v klidovém stavu může nabídnout nový přístup k monitorování závažnosti onemocnění pomocí objektivních neurofyziologických biomarkerů.

Milz a kolektiv [13] zkoumali mikrostavy na 61 zdravých dobrovolnících, všichni byli praváci mužského pohlaví. V této práci studovali všechny čtyři třídy mikrostavů, jak souvisejí s verbálními a vizuálními stavy. Nahrávali EEG u dobrovolnícků během čtyř stavů se zavřenýma očima, pří vizualizaci obrazů a obrazců, při verbální komunikaci a během odpočinku. Záznam nahrávali 64 kanálovým EEG. Z výsledků prokázali výskyt všech mikrostavů během všech čtyř podmínek. Dále zjistili, že třídy A a B jsou převážně spojeny

s vizuálním a verbálním procesem, u třídy D pozorovali prodloužení délky trvání během klidového odpočinku a během verbalizace zkrácení délky trvání mikrostavu A a naopak prodloužení trvání mikrostavu C. Dokázali také, že je potřeba souhra všech čtyř mikrostavů pro formování vizuální a slovní myšlenky. V článku dále uvádějí, že je potřeba provést další studie k potvrzení této hypotézy. [13]

Britz a kolektiv [4] zkoumali mikrostavy na zdravých subjektech, při záznamu měli pacienti zavřené oči a byli v klidu. Záznam EEG nahráli pomocí 64 kanálů, a jako metodu zpracování použili shlukovou analýzu. U všech subjektů nalezli všechny čtyři třídy mikrostavů. Určili podobnost tříd v porovnání jednotlivých subjektů, u žádného subjektu se nevyskytovaly výrazné odchylky. Při sledování nezjistili korelaci se srdeční aktivitou. Dále v této práci zkoumali vztah mikrostavů se závislostí na hladině okysličení krve (blood-oxygen-level dependent, BOLD), zjistili, že mikrostavy EEG odrážejí změny signálu BOLD v různých sítích.

1.3.2 Analýza epilepsie

Prodělání záchvatu vlivem abnormální elektrické aktivity v mozku nemusí vždy indikovat epilepsii. Někteří jedinci mohou prodělat tzv. neepileptický záchvat, který může být způsoben určitým druhem chemické nerovnováhy (např. nízká hladina cukru či kyslíku v krvi nebo abnormalita sodíku, vápníku a draslíku). Proto je složité detekovat případy, kdy se jedná skutečně o epilepsii. Mluvíme o epilepsii, až když jsou zachyceny dva nebo více nevyprovokovaných epileptických záchvatů. Nejběžnější diagnostickou metodou pro detekci epilepsie je analýza EEG signálů. Signály EEG přímo odrážejí elektrofyziologické podmínky mozku v daném čase. Propojení různých diagnostických metod při studiu epilepsie slouží k hlubšímu pochopení procesů, které řídí a regulují záchvatovou aktivitu. Příkladem propojení různých diagnostických metod je současné nahrávání EEG a MRI (magnetická rezonance) či fMRI (funkční magnetická rezonance), nebo současné nahrávání magnetoencefalografie (MEG) a EEG. [14, 15]

EEG metody neposkytují dostatečné prostorové detaily využitelné k identifikaci vztahů mezi neuroelektrickými událostmi, strukturami a funkcemi. Prostorové rozlišení EEG je v řádech 1 až 10 mm, rozlišení v čase je přibližně 10 až 100 ms. Při použití většího počtu snímacích elektrod mohou být zlepšeny prostorové detaily. Prostorové rozlišení může být také zlepšeno spojením nasnímaných dat EEG s anatomickou vizualizací. K přesnější lokalizaci zdroje je často využívána funkční magnetická rezonance. Metoda fMRI má vysoké prostorové rozlišení (v řádech 0,1 až 10 mm) a rozlišení v čase je 0,1 až 1000 s. Umožňuje lokalizaci oblastí, kde se ve srovnání s kontrolním stavem během experimentu mění hladina neuronální aktivity. [16]

Analýza mikrostavů EEG může být silná a levná neurofyziologická metoda. Další vývoj metody analýzy mikrostavů by měl být důležitou součástí studia a hodnocení globálních funkčních stavů mozku ve zdraví a nemoci. Mikrostavy lze poměrně snadno vypočítat a existuje několik dostupných softwarových programů, které pomáhají provádět tuto analýzu. [2]

Při psaní této práce nebyly nalezeny publikace, které by popisovaly možnost využití mikrostavů v EEG pro hodnocení záznamů u pacientů s podezřením na epilepsii, u záznamů s epileptickou aktivitou.

1.4 Cíle práce

Cílem práce je zpracovat záznamy EEG prostřednictvím analýzy mikrostavů a porovnat výsledky analýzy pro 10 záznamů EEG s epileptickou aktivitou a 10 kontrolních záznamů EEG bez epileptické aktivity.

Dílčím cílem je pomocí modulu v EEGLAB MicrostateAnalysis navrženého T. Koenigem [17] v programovém prostředí MATLAB® provést analýzu mikrostavů. Pomocí analýzy mikrostavů z předzpracovaných dat vypočítat GFP a následně z křivky GFP zobrazit amplitudové mapy. Dále pomocí metody shlukování roztřídit mapy do čtyř uskupení, ketré budou odpovídat čtyřem třídám mikrostavů (A, B, C, D). Následně dané

výstupy mikrostavů zhodnotit pomocí standardních popisů, jako jsou třídy, trvání, frekvence výskytů a pokrytí mikrostavů.

Dílčím cílem je vyhodnotit výsledky analýzy mikrostavů pro dvě různé skupiny EEG záznamů, pro epileptické a kontrolní záznamy. Následně porovnat analýzu prostřednictvím mikrostavů pro epileptické záznamy při různém rozsahu pásmových filtrů.

2 Metody

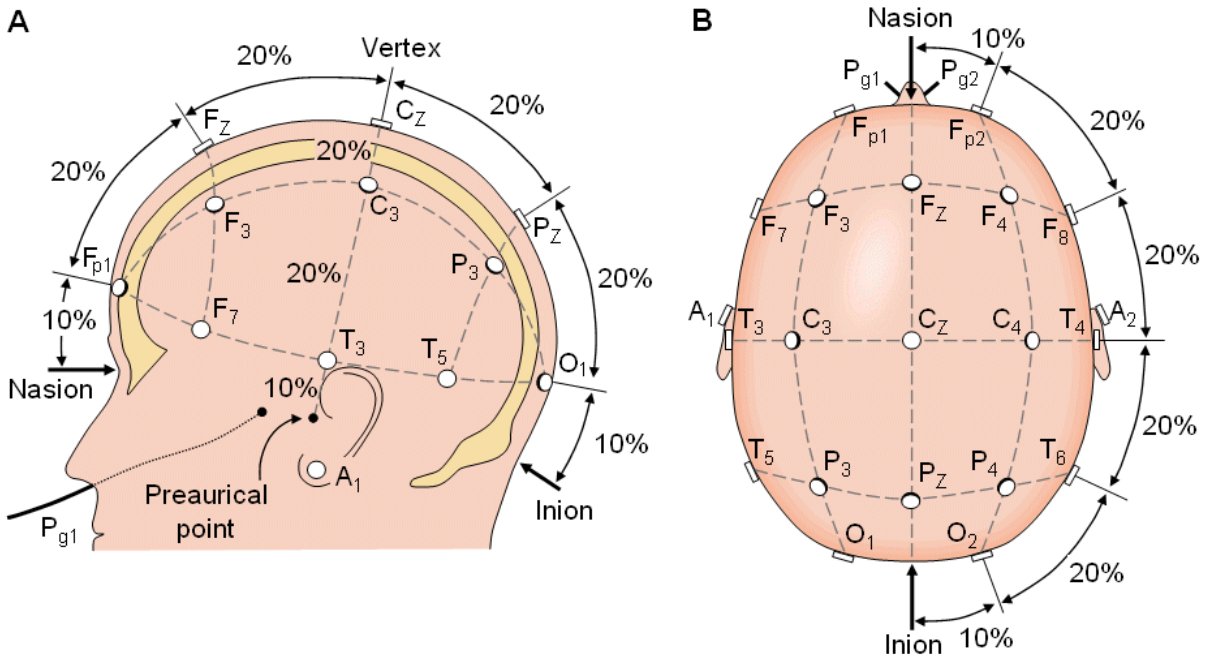
2.1 Data

Do této práce jsou použity reálné záznamy EEG naměřené pomocí základního devatenácti kanálového EEG ve spolupráci s Neurologickým oddělením v Nemocnici Na Bulovce. Data byla zaznamenána ve standardizovaných podmínkách za použití 10-20 systému EEG s referenčními elektrodami na ušních lalůčcích. Záznamy byly měřeny na digitálním systému Brain-Quick (Micromed S.p.A.). Délka nahrávek se pohybovala od 15 do 54 minut. Vzorkovací frekvence záznamů EEG u pacientů s epilepsií je 128 Hz. Neepileptické kontroly EEG záznamy byly měřeny se vzorkovací frekvencí 256 Hz a podvzorkovány na 128 Hz.

Tato práce obsahuje EEG záznamy, 10 záznamů pochází od pacientů trpících epilepsií (určené odborníkem) a 10 záznamů od kontrolních jedinců (zdravé subjekty). Testovaní jedinci byli muži a ženy ve věku 19-58 let. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a měření bylo schváleno etickou komisí Nemocnice Na Bulovce.

2.1.1 Snímání EEG

Měření EEG se provádí pomocí elektroencefalografu. Záznam signálu EEG aktivity se provádí pomocí nahrávání 21 základních elektrod umístěných na povrchu hlavy. Elektrody jsou rozloženy v systému 10-20, což vychází z definovaných výčnělků na lebce, a následném rozdělení všech vzdáleností po 10 % a 20 %, vzdálenost elektrod od sebe je 10 % nebo 20 % v sagitální rovině mezi nasion a inion i v rovině frontální mezi oběma zevními zvukovody, rozložení elektrod je zobrazeno na obrázku 2.1, který je převzat z [18]. Pohled (A) je z levé strany hlavy a pohled (B) je pohled shora na skalp. Signál EEG může být snímán i pomocí více elektrod např. 32 elektrod nebo až 256 elektrod. [1, 19]



Obrázek 2.1: Rozložení elektrod v systému 10-20 pro měření EEG. Převzato z [18].

2.2 Předzpracování dat

Před analýzou mikrostavů je třeba nastavit referenci a zvolit vhodnou metodu filtrování. Účelem filtrů je především upravit data, aby neobsahovala žádné další významné artefakty, které by mohly ovlivnit výsledky analýzy.

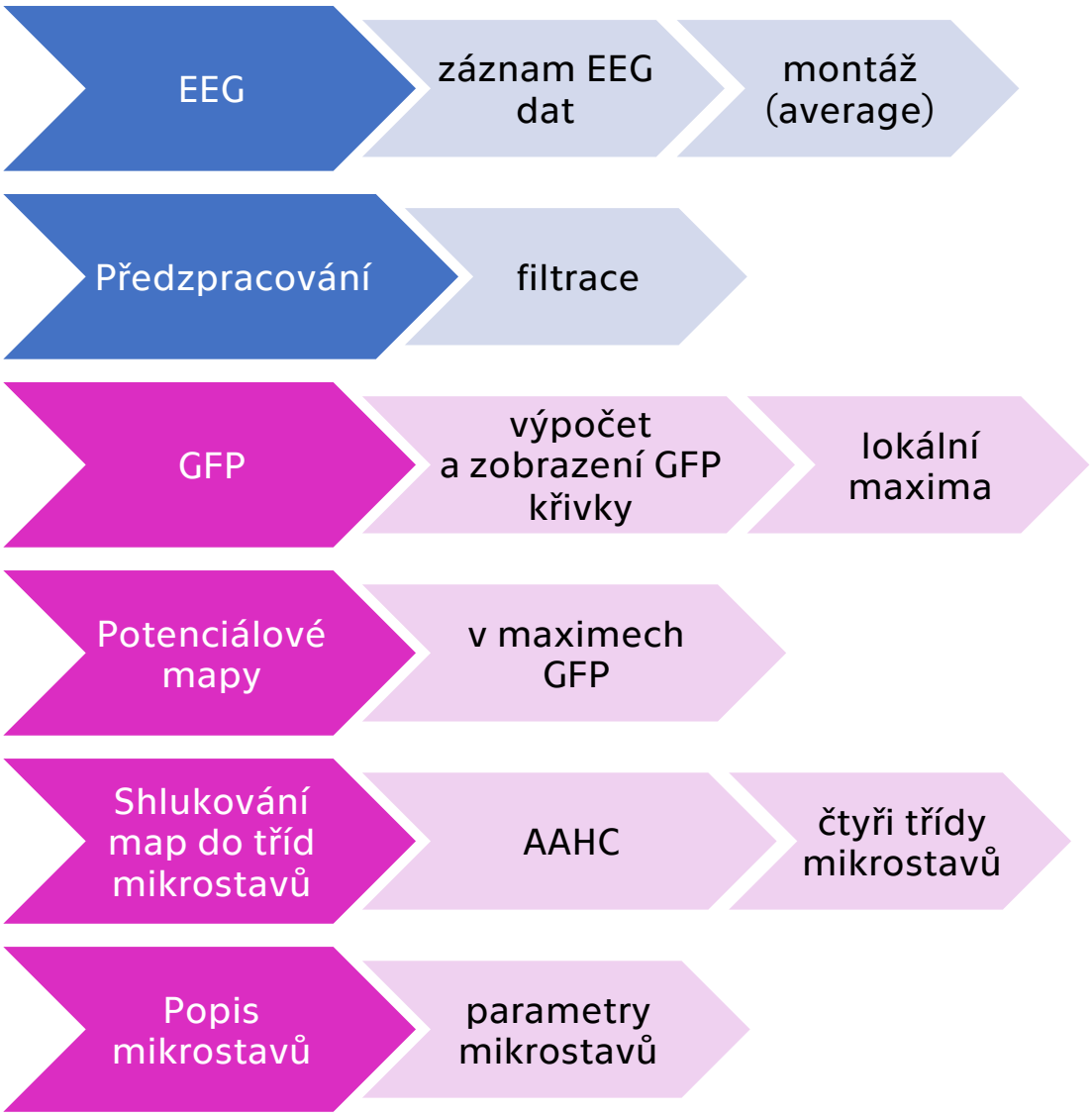
Frekvence je definována jako počet vln opakujících se v časovém úseku 1 s. Elektroencefalogramy jsou standardně popisovány čtyřmi frekvenčními pásmy. Stavy mozkových vln, které tyto pásma popisují, jsou od hlubokého spánku až po vzrušení. V určitém okamžiku může jeden stav mozkových vln dominovat, ale zbylé tři stavy mohou být z určité části také přítomny. Jednotlivá frekvenční pásma jsou značeny řeckými písmeny $\alpha, \beta, \delta, \theta$. Rytmická aktivita alfa α rytmu se normálně objevuje u jedinců v bdělém stavu. Pásmo alfa je definováno rozmezím elektrické aktivity od 8 do 13 Hz. Frekvence nad 13 Hz spadají do pásma beta β. Elektrická aktivita v rozmezí od 4 do 8 Hz jsou zahrnuta v theta θ pásmu. Tato aktivita je nalezena často během lehkých fází spánku nebo např. v ospalosti. Čtvrté frekvenční pásmo delta δ zahrnuje frekvence nižší než 4 Hz a sleduje se většinou

během hlubokých fází spánku. U dospělých jedinců je delta běžně nalezena i při bdělém stavu. [20]

Signál EEG se většinou sleduje v určitém kmitočtovém pásmu (nejvíce informací dostaneme mezi 0,5-30 Hz). Při zkoumání mikrostavů jsou obvykle použity pásmové filtry s horní mezní frekvencí nižší než 30,0 Hz [3, 21, 22]. Frekvence nad 30 Hz nejsou zahrnuty, aby se vyloučily svalové a elektrické artefakty [23]. V některých studiích používají další metody k odstranění artefaktů, např. analýza nezávislých komponent (Independent Component Analysis, ICA) může být použita k odstranění pomalých artefaktů způsobených pohybem očí. [21, 23]

Různé studie pro zpracování prostřednictvím analýzy mikrostavů používají různé hodnoty frekvenčních pásem. Koenig a Piorecká [22, 31] používají pásmový filtr s mezními frekvencemi 0,5 a 30,0 Hz a např. Khanna a kolektiv [21] používají širší rozsah 1-50 Hz. Milz a kolektiv [24] použili filtr 2-20 Hz.

Data do této práce jsou filtrována dvěma typy pásmových filtrů, jedním s širším rozsahem 2-20 Hz a druhým s užším 8-15 Hz. Jsou zvoleny dva různé rozsahy pásmových filtrů, protože jedním z cílů je mimo jiné zjistit, jestli nastavení filtrace ovlivní výsledky analýzy. Rozsah širšího pásmového filtru uvádí např. Milz a kolektiv v publikacích [13, 24]. Druhý užší filtr 8-15 Hz představuje především alfa aktivitu a zasahuje i do beta pásma. Záznamy EEG jsou analyzovány v average zapojení [23]. Average zapojení, tedy metodu zprůměrování EEG, používají také ve studiích [22, 37].



Obrázek 2.2: Proces zpracování dat prostřednictvím mikrostavů.

Na obrázku 2.2 je znázorněn postup zpracování signálu prostřednictvím mikrostavů. Modrá část diagramu představuje předzpracování. Prvním krokem je nahrávání EEG dat. Nahrání signálu EEG aktivity pomocí 21 základních elektrod umístěných na povrchu lebky rozložených v standardním systému 10-20 s referenčními elektrodami na ušních lalůčcích. Dále je 19 hodnot (pro jednotlivé kanály) interpolováno metodou průměrování, aby se získaly výsledné mapy distribuce potenciálu skalpů. Dalším krokem je nastavení montáže, kde je nastavena metoda zprůměrování EEG. Předzpracování zahrnuje také volbu a nastavení filtrů. Je zvolen pásmový filtr k odstranění artefaktů, žádné jiné metody filtrování nejsou použity. Růžová část procesu zpracování dat na obrázku 2.2 značí analýzu prostřednictvím mikrostavů a je podrobněji popsána v podkapitole 2.3.

2.3 Analýza prostřednictvím mikrostavů

Výpočet mikrostavů je popsán pomocí procesu zpracování dat prostřednictvím mikrostavů na obrázku 2.2 v růžově vyznačené části. Analýza mikrostavů využívá výpočet globálního výkonu pole (GFP). Z filtrovaných dat je vypočítána hodnota GFP podle vzorce a následně je zobrazena křivka GFP. Lokální maxima GFP křivky představují nejsilnější intenzitu pole a nejvyšší topografii. Topografické mapy amplitudy jsou vytvořeny pouze ze vzorků, které odpovídají umístění lokálních maxim na křivce GFP. Mapy mikrostavů představují okamžitou hodnotu amplitudy v daném vzorku. [2, 13]

Amplitudové mapy jsou vytvořeny pro každého pacienta zvlášť. Následně jsou vytvořony klastry s pomocí Atomizace a Aglomerativního hierarchického shlukování (Atomize and Agglomerate Hierarchical Clustering, AAHC). Jedná se o hierarchickou metodu seskupování, metoda shlukuje do nastaveného počtu uskupení. Vybrala jsem 4 seskupení, která představují 4 třídy mikrostavů (A, B, C, D).

2.3.1 Globální výkon pole - GFP

Globální výkon pole je počítán jako odmocnina součtu všech potenciálů jednotlivých elektrod v jednotlivých časech mínus průměrný potenciál elektrod v jednotlivých časech, rozdíl je umocněn na druhou a celý součet je podělený parametrem označeným K. GFP představuje prostorový rozptyl signálu EEG v každém časovém vzorku. Všechny body (časové vzorky signálu EEG) získají jednu GFP křivku. Následující vzorec představuje výpočet GFP [2]:

$$GFP(t) = \sqrt{\frac{\left(\sum_{i}^{K} \left(V_i(t) - V_{mean}(t)\right)^2\right)}{K}}, \tag{2.1}$$

kde $V_i(t)$ je potenciál jednotlivých elektrod, $V_{mean}(t)$ je průměr potenciálů všech elektrod a K je parametr, který určuje počet kanálů (v této práci 19 kanálů). V GFP křivce jsou detekovány lokální maxima, v lokálních maximech GFP křivky jsou zobrazeny amplitudové mapy. [2]

2.3.2 Shlukování

Existuje mnoho různých typů metod shlukování a každá metoda používá jiný indukční typ. Fraley [25] navrhuje rozdělení metod shlukování do dvou hlavních skupin: hierarchické a dělící metody. AAHC patří mezi metody hierarchické, tyto metody konstruují shluky rekurzivním dělením způsobem shora dolů nebo zdola nahoru. [25, 26]

Aglomerativní hierarchické shlukování je založeno na tom, že každý objekt zpočátku představuje vlastní shluk. Pak se shluky postupně sloučí až do získání požadované struktury shluku. Algoritmus AAHC je deterministická hierarchická metoda shlukování. Algoritmus AAHC používá přístup zdola nahoru v tom smyslu, že algoritmus je inicializován s velkým počtem klastrů a pak snižuje počet klastrů o jeden během každého kroku iterace. Shlukování pomocí AAHC je vypočítáváno z topografií EEG na lokálních maximech GFP křivky. Pro přístup AAHC zdola nahoru je zásadní snížení velikosti vstupních

dat, aby se dosáhlo proveditelných výpočtových časů. Sloučení nebo dělení klastrů se provádí podle určitého měřítka podobnosti, zvoleného tak, aby se optimalizovalo některé kritérium. [26, 27]

Výpočet AAHC má velkou výhodu v tom, že daný soubor dat vždy povede ke stejným výsledkům klastrování, což usnadní reprodukovatelnost výsledků. Hlavní nevýhodou algoritmu AAHC je relativně nízká výpočetní rychlost. Klastrové algoritmy mohou být provozovány tak, aby poskytovaly různé počty map mikrostavů a optimální počet lze definovat mnoha způsoby. V této práci je stanoven pevný počet čtyř mikrostavů, tento počet uvádějí např. Khanna a Britz [2, 4]. [26, 27]

Změny polarity jsou ignorovány, mapy s obrácenou polaritou jsou považovány za podobné a jsou přiřazeny do stejné třídy. Lehmann a kolektiv [28] zkoumali časové řady potenciálových map a pozorovali, že dominuje několik topografických konfigurací. Určením poloh maximálního a minimálního potenciálu na poli elektrod zaznamenali, že tyto extrémní body zůstávají na stejné pozici elektrody po určitou dobu a pak rychle přepínají do nové polohy elektrody, kde zůstávají stabilní. Během každé stabilní doby však lze pozorovat posuny v polaritě těchto extrémních hodnot (tj. znaménko maxima/minima). Vzhledem k tomu, že neuroelektrické kmity odrážejí rytmické fluktuace excitace a inhibice v neuronálních souborech, oscilace stejných generátorů v mozku vedou k inverzím polarity oblasti potenciálu skalpů. [28, 29]

2.3.3 Parametry hodnotící mikrostavy

Mikrostavy jsou popisovány a hodnoceny různými parametry. Nejčastěji používané parametry jsou průměrná doba trvání (mean duration - lifespan), frekvence výskytu (frequency of occrrence), pokrytí mikrostavu (contribution of microstate), globálně vysvětlený rozptyl (global explained variance) a amplituda určitého mikrostavu (amplitude of microstate). [2, 13, 30]

Průměrná doba trvání nebo životnost každého mikrostavu M je průměrná doba trvání daného mikrostavu, po kterou daný mikrostav M zůstává stabilní. Průměrná délka mikrostavu je interpretována tak, aby odrážela stabilitu základních neuronových sestav. Doba trvání je časová informace o tom, jak dlouho zůstává mikrostav M v nezměněné podobě. [2, 13]

Průměrná doba trvání D_M je vypočtena podle rovnice 2.2 z doby trvání mikrostavu d_i a počtu mikrostavů N_M [31].

$$D_M = \frac{\sum_{i}^{N} d_i}{N_M} \tag{2.2}$$

Frekvence výskytu V_M každého mikrostavu M je podle rovnice 2.3 průměrný počet výskytů N_M za sekundu t (1 sekundové okno), kdy se mikrostav stává dominantním během záznamového období [31]. Frekvence výskytu určitého mikrostavu může odrážet tendenci jeho aktivních neuronových generátorů. [2, 13]

$$V_M = \frac{N_M}{t} \tag{2.3}$$

Pokrytí mikrostavu a globálně vysvětlený rozptyl jsou interpretovány tak, aby odrážely relativní časové pokrytí jeho základních neuronových generátorů ve srovnání s ostatními. Pokrytí P_M mikrostavu M je zlomek celkové doby záznamu, kdy je mikrostav dominantní. Pokrytí daného mikrostavu M je počítáno podle rovnice 2.4 jako doba trvání mikrostavu d_i jedné třídy z celkového času t_{total} záznamu EEG [31]. [2, 13]

$$P_M = \frac{\sum_{i}^{N} d_i}{t_{total}} \tag{2.4}$$

Pro měření toho, jak dobře se sekvence mikrostavů přibližuje základnímu souboru dat EEG, je často používanou veličinou globálně vysvětlený rozptyl (Global explained variance, GEV). GEV měří procentuální rozptyl dat vysvětlený danou sadou mikrostavových

map. GEV je počítáno přes celou sekvenci a měří množství datových rozdílů EEG zachycených množinou mikrostavových map. Hodnoty GEV lze vypočítat pro každou mapu mikrostavu, často se uvádí celkový globálně vysvětlený rozptyl, což je součet hodnot GEV všech jednotlivých mikrostavů. [2, 27, 32]

Amplituda, respektive průměrná hodnota GFP, určitého mikrostavu může odrážet sílu nebo stupeň koordinace neuronů v podkladových nervových generátorech. Amplituda každého mikrostavu je průměrná hodnota globálního výkonu pole během dominantního mikrostavu. [2, 13]

Přechodové pravděpodobnosti z každého mikrostavu do druhého jsou často interpretovány tak, že naznačují kódovanou sekvenční aktivaci neurálních sestav, které vytvářejí mikrostavy. Tato interpretace je obzvláště zajímavá, když vezmeme v úvahu změny v mikrostavech spojených s neuropsychiatrickými nemocemi (schizofrenie, demence, Alzheimerova choroba atd.). Pravděpodobnost přechodu mikrostavů a sekvence přechodů mezi mikrostavy je potenciálně významná. [2, 13, 30]

U mikrostavů je často porovnáván topografický tvar jednotlivých mikrostavů, topografický tvar je srovnáván napříč skupinami (onemocněními) a stavy chování. Topografický tvar je srovnáván pomocí vizuálního hodnocení, je sledována orientace mikrostavů, a zda jednotlivé mikrostavy (třídy mikrostavů) jsou v souladu s normativními mikrostavy (třídami) [3]. Polarita je u topografických map mikrostavů ignorována, popsáno v podkapitole 2.3.2. [2, 13]

2.4 Statistické hodnocení

Stanovení významnosti výsledků z experimentů může být určeno použitím řady statistických vyhodnocení a testů. Kombinací statistických technik lze velmi účinně popsat a kvantifikovat rozdíly. Pomocí několika faktorů jde určit nejvhodnější statistickou metodu.

Statistické parametrické metody jsou často využívány k vyhodnocení výsledků. Tyto metody vycházejí ze základních předpokladů o distribuci dat pro stanovení statistické významnosti (Gaussovo normální rozdělení). Při volbě statistických parametrických metod musí být splněny základní předpoklady modelu, při dodržení předpokladů mají vyšší sílu testu než testy neparametrické. Pokud nejsou dodrženy předpoklady parametrických testů, potom jejich síla testu prudce klesá a výsledek testu nemusí být zcela přesný. Pokud data nesplňují předpoklady parametrických testů, jsou využity neparametrické testy, které nevycházejí z předpokladu o předem známé distribuci sledované veličiny. Nemají předpoklady o rozložení vstupujících dat, lze je tedy použít i při asymetrickém rozložení, odlehlých hodnotách, či nedetekovatelném rozložení.

Pro statistické vyhodnocení analýzy mikrostavů je použit neparametrický dvouvýběrový Mann-Whitneyův test, tento test je zvolen kvůli malému počtu testovacího souboru, u kterého nelze předpokládat normalitu dat. Mann-Whitneyův test je zvolen pro testování mezi epileptickými a neepileptickými záznamy. Pro vyhodnocení epileptických dat mezi sebou a neepileptických dat mezi sebou je vybrán neparametrický Wilcoxonův párový test, protože je testována vždy pouze jedna skupina. Dvouvýběrový statistický test používají také Kikuchi a Palus [11, 34], naopak předpoklad normality, a tedy paramterický test, využívá Diekrs [9].

2.5 Programové prostředí

EEG data byla importována a zpracována v programovém prostředí MATLAB® společnosti Mathworks. Použita byla verze R2014a (akademická licence pro ČVUT).

Data byla zpracována pomocí EEGLAB [33] a analýza mikrostavů byla provedena pomocí modulu MicrostateAnalysis v EEGLAB vytvořeného T. Koenigem [17]. Doplněk EEGLAB MicrostateAnalysis umožňuje provádět a vizuálně přistupovat ke všem krokům analýzy, které jsou využity pro identifikaci a kvantifikaci EEG mikrostavů v souvislých datech.

3 Výsledky

Pro topografické mapy je vypočítán průměr u jedinců se záznamem s epilepsií a u kontrolních neepileptických jedinců. Pro mikrostavy je hodnoceno skutečné rozložení potenciálů v mapě. Dále je vypočítán celkový průměr přes všechny záznamy pro porovnání obou skupin (epileptických a neepileptických).

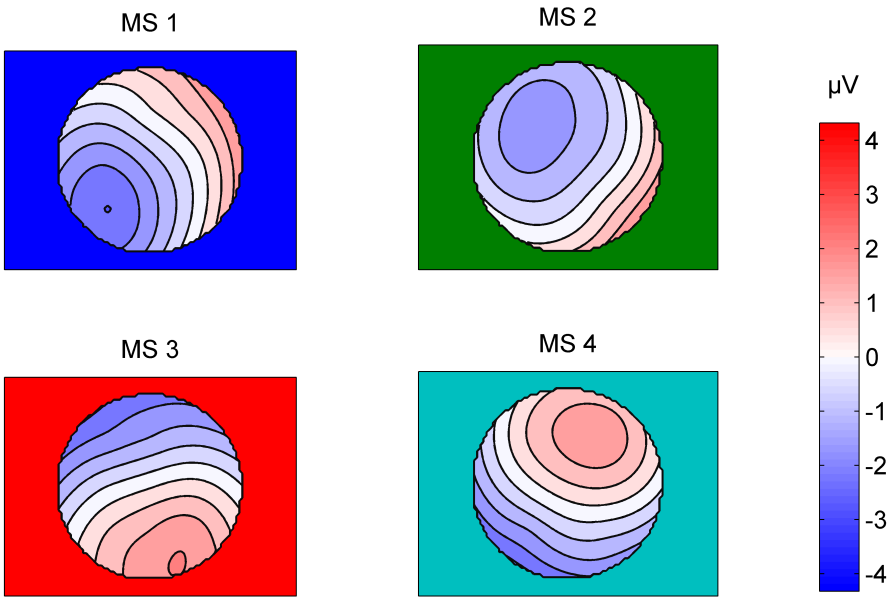
Výsledky z analýzy mikrostavů jsou porovnány pro dva různé typy filtrování (velikosti frekvenčních pásem). Rozsahy pásmového filtru jsou nastaveny 2-20 Hz a 8-15 Hz. Po analýze jsou získány mikrostavové mapy a zobrazeny čtyři třídy mikrostavů s označením MS 1, MS 2, MS 3 a MS 4. Polarita u topografických map mikrostavů je ignorována, jsou invariantní vůči směru.

Po analýze mikrostavů jsou získány a vyhodnoceny parametry mikrostavů, v této práci jsou uvedeny následující parametry: délka trvání mikrotavů, frekvence výskytu a pokrytí mikrostavů. Tyto parametry jsou vypočítány pro každý subjekt (záznam) zvlášť a následně je vypočítán medián pro oba typy frekvenčních pásem a pro obě skupiny, záznamy s epilepsií a kontrolní (neepileptické) záznamy. Medián představuje střední hodnotu souboru, který je seřazen podle velikosti hodnot. Medián je ukazatelem střední hodnoty.

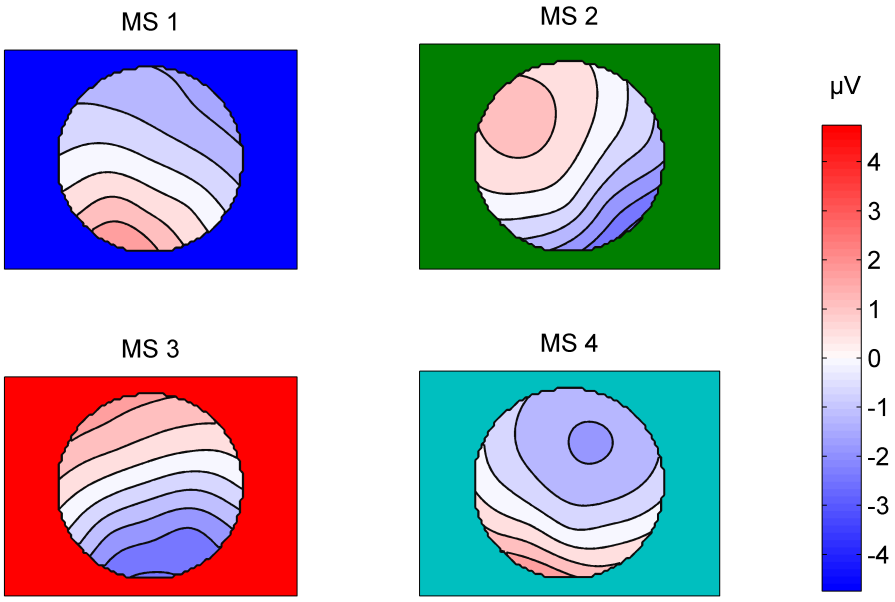
Dále je v práci určen parametr globálně vysvětlený rozptyl (GEV), který představuje procentuální přiblížení každého mikrostavu základnímu souboru dat. Následně je provedeno statistické vyhodnocení mezi dvěma skupinami pro stejné předzpracování a mezi stejnými záznamy s různým předzpracováním pomocí statistických neparametrických testů.

3.1 Analýza mikrostavů - pásmový filtr 2-20 Hz

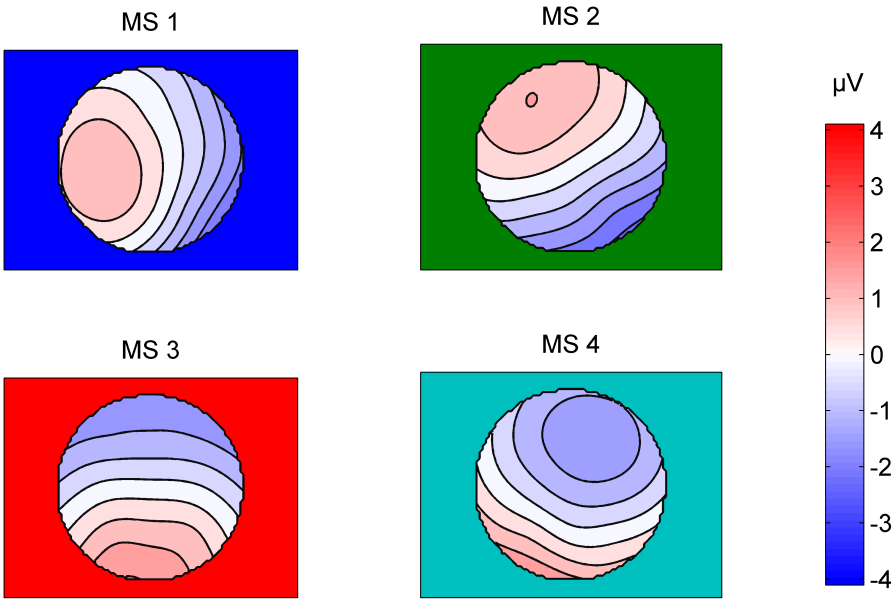
V této kapitole jsou uvedeny data získaná z průměru topografických map u pacientů s epilepsií a u kontrolních jedinců za použití pásmového filtru 2-20 Hz. Topografické mapy všech mikrostavů (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4) jsou zobrazeny na obrázcích 3.1 a 3.2. Pro srovnání obou skupin je vypočítán průměr přes všechny záznamy. Zobrazení topografických map přes všechny záznamy je uvedeno na obrázku 3.3.



Obrázek 3.1: Průměr topografických map epileptických záznamů pro čtyři mikrostavy (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4).



Obrázek 3.2: Průměr topografických map neepileptických kontrolních záznamů pro čtyři mikrostavy (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4).



Obrázek 3.3: Průměr topografických map přes všechny záznamy pro čtyři mikrostavy (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4).

V následujících tabulkách jsou vypsány parametry analýzy mikrostavů: trvání, výskyt a pokrytí. Parametry analýzy mikrostavů jsou počítány pro každý subjekt samostatně a následně je vypočítán medián pro obě skupiny - pacienti s epilepsií, viz tabulka 3.1 a neepileptické kontroly, viz tabulka 3.2. Parametr GEV zobrazuje procentuální podíl informací jednotlivých mikrostavů mezi celým souborem. GEV u pacientů s epilepsií a u neepileptických kontrol jsou uvedeny v tabulce 3.3.

Tabulka 3.1: Mediány parametrů čtyř mikrostavů pro epileptické záznamy, pásmový filtr 2-20 Hz.

Mikrostavy	Parametry		
	Trvání (ms)	Výskyt (s^{-1})	Pokrytí (ms)
MS 1	0,070	2,321	0,171
MS 2	0,080	3,451	0,274
MS 3	0,079	3,358	0,265
MS 4	0,082	3,553	0,291

Tabulka 3.2: Mediány parametrů čtyř mikrostavů pro neepileptické (kontrolní) záznamy, pásmový filtr 2-20 Hz.

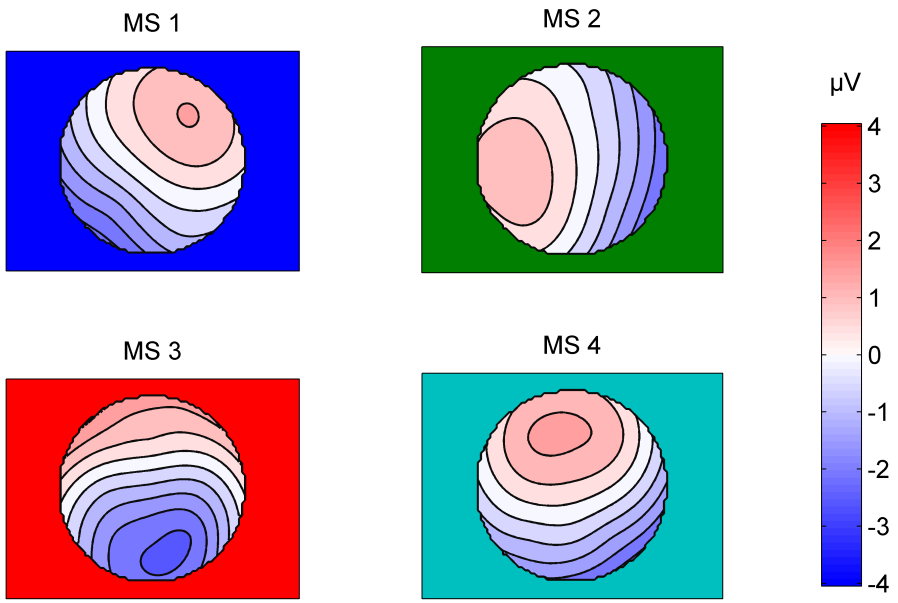
Mikrostavy	Parametry		
	Trvání (ms)	Výskyt (s^{-1})	Pokrytí (ms)
MS 1	0,061	3,054	0,199
MS 2	0,081	4,511	0,354
MS 3	0,057	2,348	0,124
MS 4	0,063	4,030	0,271

Tabulka 3.3: GEV - Globálně vysvětlený rozptyl

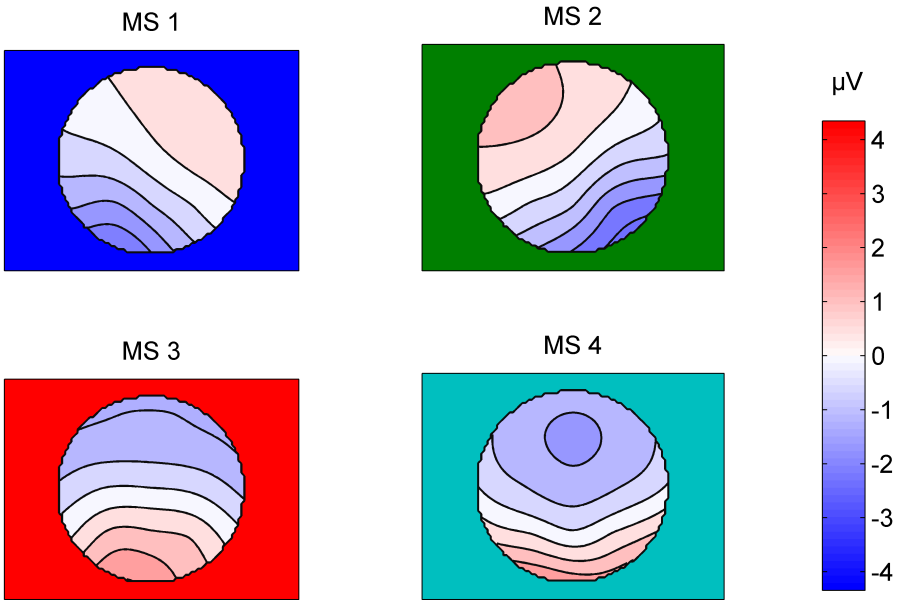
	GEV
Epileptické záznamy	73,00 %
Kontrolní záznamy	77,05 %

3.2 Analýza mikrostavů - pásmový filtr 8-15 Hz

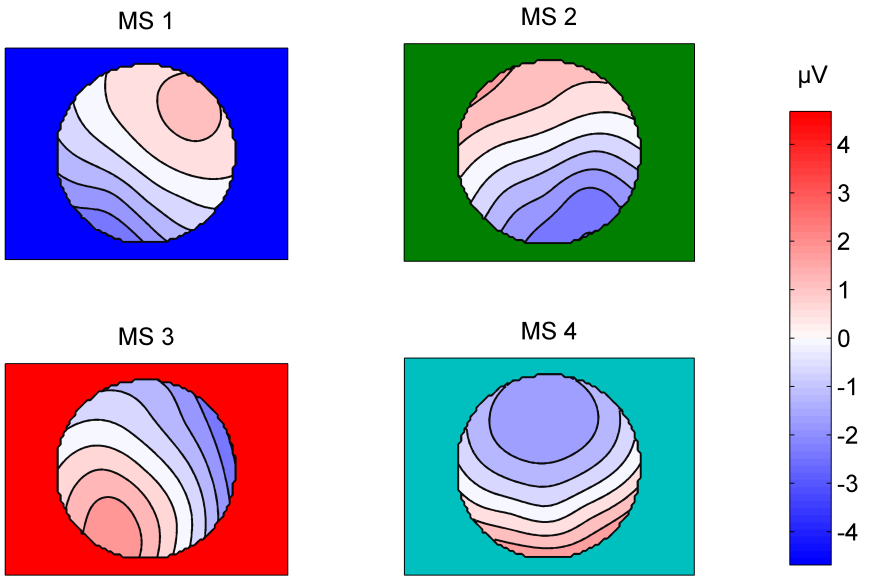
V této části jsou uvedeny hodnoty z průměru topografických map u pacientů s epilepsií a u kontrolních jedinců za použití pásmového filtru 8-15 Hz. Je Postupováno stejně jako v předchozí části s pásmovým filtrem 2-20 Hz. Topografické mapy všech mikrostavů (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4) pro epileptické a neepileptické záznamy jsou zobrazeny na obrázcích 3.4 a 3.5. Průměr přes všechny záznamy je zobrazen na obrázku 3.6.



Obrázek 3.4: Průměr topografických map epileptických záznamů pro čtyři mikrostavy (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4).



Obrázek 3.5: Průměr topografických map neepileptických kontrol pro čtyři mikrostavy (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4).



Obrázek 3.6: Průměr topografických map přes všechny záznamy pro čtyři mikrostavy (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4).

Mediány jsou vyhodnoceny pro parametry analýzy mikrostavů: trvání, výskyt a pokrytí pro oběma skupiny - pacienty s epilepsií a neepileptické kontroly. Výsledky jsou zobrazeny v tabulkách 3.4 a 3.5. Hodnoty GEV u pacientů s epilepsií a u neepileptických kontrol jsou uvedeny v tabulce 3.6.

Tabulka 3.4: Mediány parametrů čtyř mikrostavů pro epileptické záznamy, pásmový filtr 8-15 Hz.

Mikrostavy	Parametry		
	Trvání (ms)	Výskyt (s^{-1})	Pokrytí (ms)
MS 1	0,100	2,474	0,256
MS 2	0,098	2,443	0,241
MS 3	0,117	2,770	0,323
MS 4	0,081	2,246	0,180

Tabulka 3.5: Mediány parametrů čtyř mikrostavů pro neepileptické (kontrolní) záznamy, pásmový filtr 8-15 Hz.

Mikrostavy	Parametry		
	Trvání (ms)	Výskyt (s^{-1})	Pokrytí (ms)
MS 1	0,127	1,840	0,251
MS 2	0,102	1,047	0,096
MS 3	0,147	2,235	0,381
MS 4	0,100	1,658	0,163

Tabulka 3.6: GEV - Globálně vysvětlený rozptyl

	GEV
Epileptické záznamy	71,70 %
Kontrolní záznamy	79,62 %

3.3 Statistické vyhodnocení

3.3.1 Hodnocení mezi dvěma skupinami

K vyhodnocení analýzy mikrostavů je použit neparametrický Mann-Whitneyův test hypotézy rozdílu mezi pacienty s epilepsií a daty neepileptických kontrol. Mann-Whitneyův test je používán pro hodnocení nepárových pokusů, kdy se porovnávají dva různé výběrové soubory. V následujících tabulkách jsou uvedeny výsledné hodnoty p pro parametry délka trvání, frekvence výskytu a pokrytí mikrostavu. V tabulce 3.7 jsou zaznamenány hodnoty statistického vyhodnocení pro epileptické a kontrolní záznamy filtrované pásmovým filtrem 2-20 Hz. V tabulce 3.8 jsou zaznamenány hodnoty epileptických a kontrolních záznamů z pásmového filtru 8-15 Hz.

Tabulka 3.7: P hodnoty z Mann-Whitneyho testu mezi pacienty s epilepsií a kontrolními daty pro parametry trvání, výskyt a pokrytí pro všechny čtyři mikrostavy.

	p hodnota (-)		
	Trvání	Výskyt	Pokrytí
MS 1	0,1620	0,0211	0,0757
MS 2	1,0000	0,2413	0,4727
MS 3	0,0036	0,0539	0,0013
MS 4	0,9097	0,0257	0,7337

Tabulka 3.8: P hodnoty z Mann-Whitneyho testu mezi pacienty s epilepsií a kontrolními daty pro parametry trvání, výskyt a pokrytí pro všechny čtyři mikrostavy.

	p hodnota (-)		
	Trvání	Výskyt	Pokrytí
MS 1	0,0757	0,0006	0,9097
MS 2	0,6232	0,0006	0,0008
MS 3	0,0013	0,0091	0,6232
MS 4	0,0003	0,0091	0,5708

3.3.2 Hodnocení pro různé předzpracování

Pro statistické vyhodnocení epileptických záznamů s různými rozsahy pásmových filtrů a neepileptických záznamů je zvolen neparametrický Wilcoxonův test. Výsledné hodnoty p pro parametry délka trvání, frekvence výskytu a pokrytí mikrostavu jsou uvedeny v tabulkách 3.9 a 3.10.

Tabulka 3.9: P hodnoty z Wilkoxonova testu mezi pacienty s epilepsií při různé filtraci pro parametry trvání, výskyt a pokrytí pro všechny čtyři mikrostavy.

	p hodnota (-)		
	Trvání	Výskyt	Pokrytí
MS 1	0,0020	0,9219	0,0020
MS 2	0,0039	0,0098	0,0688
MS 3	0,0020	0,0059	0,0098
MS 4	0,9219	0,0020	0,0020

Tabulka 3.10: P hodnoty z Wilkoxonova testu pro neepileptické záznamy při různé filtraci pro parametry trvání, výskyt a pokrytí pro všechny čtyři mikrostavy.

	p hodnota (-)		
	Trvání	Výskyt	Pokrytí
MS 1	0,0020	0,0195	0,0020
MS 2	0,0059	0,0020	0,0020
MS 3	0,0020	0,0020	0,0645
MS 4	0,9219	0,6232	0,0020

4 Diskuze

Analýzou mikrostavů jsou porovnány EEG záznamy získané od pacientů s epilepsií a kontrolních jedinců, nemají epileptickou patologii. Analýza je provedena pro dva různé pásmové filtry. Výsledky jsou hodnoceny pomocí parametrů mikrostavů, trvání, frekvence výskytu a pokrytí daným mikrostavem.

Distribuce map souborů (MS 1, MS 2, MS 3, MS 4) odpovídají čtyřem třídám mikrostavů na základě jejich nejlepšího souladu se čtyřmi normativními třídami (A, B, C, D) z dostupné literatury [2, 6]. Podle topografie map mikrostavů, jejich orientace a tvaru, jsou přiřazeny do čtyř tříd. Je zjištěno, že dynamika mikrostavů se liší u kontrol a pacientů s epilepsií.

Pro statistické vyhodnocení analýzy mikrostavů jsou použity neparametrické testy. Mann-Whitneyův test je použit pro dva výběry, epileptické a kontrolní záznamy při použití stejného filtru. Wilcoxonův test je zvolen pro jeden výběr, porovnávání epileptických záznamů s různým rozsahem pásmových filtrů a zvlášť neepileptických záznamů s různým rozsahem filtru. Neparametrické testy jsou vybrány kvůli malému rozsahu testovaného souboru, kde nelze předpokládat normální rozdělení dat.

Výsledky neparametrického Mann-Whitneyho testu hypotéz mezi dvěma skupinami, epileptické a kontrolní záznamy, v tabulkách 3.7 a 3.8 ukazují, že existuje statisticky významný rozdíl na hladině významnosti 0,01 v určitých parametrech pro některé mikrostavy mezi oběma skupinami.

Pro použití pásmového filtru 2-20 Hz jsou rozdíly v následujících konkrétních parametrech jednotlivých mikrostavů. Parametr trvání je odlišný na hladině významnosti 0,01 pro MS 3, pro MS 2 a MS 4 nebyl prokázán žádný významný rozdíl. Trvání je delší u epileptických záznamů kromě MS 2. Výsledky naznačují menší počet změn prostorové variability a tím i delší trvání mikrostavů u epileptických záznamů. Důvodem této fyziologické hypotézy je, že epileptické záchvaty jsou doprovázeny vysokou synchronizací neuronů [34].

Z tohoto důvodu lze předpokládat, že by MS 1, MS 3 a MS 4 mohly představovat vyšší synchronizaci epileptických záchvatů.

Parametr výskytu je významně odlišný s hladinou významnosti 0,05 v MS 1 a MS 4. Parametr frekvence výskytu udává průměrnou hodnotu počtu výskytů mikrostavu za sekundu a výsledky ukazují, že MS 1, MS 2 a MS 4 se střídají více pro neepileptické (kontrolní) záznamy. Menší rozdíl parametru výskytu mezi epileptickými a neepileptickými subjekty u MS 3 může být způsoben velkým rozdílem v hodnotách parametru trvání. Výskyt některých mikrostavů pro epileptickou skupinu může být potlačen v důsledku epileptického záchvatu.

Třetí parametr pokrytí je odlišný s hladinou významnosti 0,01 mezi oběma skupinami v MS 3 u ostatních MS není patrný žádný významný rozdíl. Porovnáním skupin lze pozorovat, že pokrytí pro MS 1 a MS 2 je vyšší u neepileptických záznamů a naopak u MS 3 a MS 4 je vyšší u epileptických záznamů. Lze pozorovat, že MS 3 je odlišný v parametrech trvání a pokrytí. Naopak u MS 1 a MS 4 je rozdíl pouze ve výskytu a u MS 2 není pozorovatelný rozdíl v žádném z parametrů.

Pro použití pásmového filtru s rozsahem 8-15 Hz jsou uvedeny rozdíly v následujících konkrétních parametrech mikrostavů. Parametr trvání je odlišný s hladinou významnosti 0,01 pro MS 3 a MS 4. Oproti druhému použitému rozsahu filtru je parametr trvání u epileptických záznamů kratší než u neepileptických. Parametr výskytu je významně odlišný s hladinou významnosti 0,01 pro všechny čtyři MS. Výskyt se ukázal nižší u neepileptických záznamů, u epileptických záznamů se MS střídají více. Další parametr pokrytí mikrostavu je odlišný s hladinou významnosti 0,01 v MS 2. Pokrytí je vyšší pro většinu MS u epileptických záznamů. Ukázalo se, že MS 3 a MS 4 jsou odlišné na hladině významnosti 0,01 pro parametry trvání i výskyt. Na druhé straně je MS 1 odlišný pouze pro parametr výskytu.

Mezi použitými rozsahy pásmových filtrů je prokázán rozdíl. Na základě výsledků neparametrického Wilcoxonova testu, pro stejná data s různým předzpracováním, v tabulkách 3.9 a 3.10 je vidět rozdíl mezi metodami. Pro záznamy s epileptickou aktivitou

je odlišný MS 3 na hladině významnosti 0,01 ve všech parametrech. Epileptické záznamy s užším filtrem mají ve většině mikrostavů delší trvání, naopak frekvence výskytu se jeví vyšší u záznamů s vyšším rozsahem filtru. Parametr pokrytí daným mikrostavem je u širšího rozsahu filtru vyšší v MS 2 a MS 4 a pro užší filtr jsou hodnoty vyšší u MS 1 a u MS 3. Pro srovnání jsou uvedeny výsledky neepileptických záznamů s různým předzpracováním. Neepileptické záznamy ukazují podobnost s výsledky zjištěnými u epileptických záznamů, u užšího filtru je vidět delší trvání mikrostavů a naopak nižší frekvence výskytů.

Parametr trvání má nižší hodnoty pro subjekty s některými duševními nebo neurologickými poruchami [37]. Hodnoty trvání mikrostavů mohou být ovlivněny neurony, které se synchronizují během epileptické indukce a vytvářejí signál s vysokou polaritou a mají delší trvání. Typický rozsah trvání mikrostavů je v průměru mezi 60 a 120 ms [29]. Na druhé straně existují studie, které uvádějí nižší hodnoty [30]. V této práci jsou pozorovány nízké hodnoty u MS 3. Výchylky v hodnotách mohou být způsobeny projevem zbytků artefaktů v topografických mapách. Zkoumaní pacienti měli během měření alespoň jeden epileptický záchvat. Epileptický záchvat se také projevuje zvýšenou amplitudou (epileptický hrot). Je tedy možné, že rozdíly v trvání, výskytu nebo pokrytí mikrostavů jsou ovlivněny epileptickým záchvatem.

K filtrování EEG dat jsou použity filtry s mezními frekvencemi 2-20 Hz a 8-15 Hz. Část artefaktů, jako jsou artefakty vyššího svalstva a artefakty šumu, by měly být odstraněny pomocí pásmových filtrů. V práci nejsou použity žádné jiné metody filtrování k odstranění artefaktů. V některých studiích používají další metody k odstranění artefaktů, např. analýza nezávislých komponent (ICA). Některé studie požívají také pouze pasmovou filtraci [3], výsledky by tedy mohly být porovnány se studiemi, které nepoužívají žádné další potlačení artefaktů.

Je použita metodu zprůměrování EEG (average) i se znalostí omezení této metody ve formě náchylnosti k distribuci některých artefaktů. Průměrná chyba montáže však není tak vysoká ve srovnání s jinými montážemi [35, 36]. Většina studií např. [22, 37], které

byly dohledány používají montáž zprůměrováním. Díky použití stejné metody montáže mohou být výsledky studií hodnotících mikrostavy posuzovány mezi sebou.

Pro pokračování ve studiu analýzy mikrostavů na epileptických datech je vhodný další výzkum s větším počtem testovaných subjektů nebo s různými typy epileptické aktivity nebo např. zkoumání mikrostavů přímo v době epileptického záchvatu. Větší soubor dat by umožnil vyhodnotit vliv artefaktů na výsledné mikrostavy.

5 Závěr

V rámci této práce byly vyhodnoceny EEG záznamy prostřednictvím analýzy mikrostavů pro 10 EEG záznamů s epileptickou aktivitou a 10 kontrolních EEG záznamů bez epileptické aktivity. Výsledky epileptických záznamů a kontrolních záznamů byly analyzovány pro dvě různá frekvenční pásma. Pro epileptické a neepileptické záznamy, se stejným předzpracováním (stejný rozsah filtru), vyhodnocené dvouvýběrovým Mann-Whitneyho testem, byl nalezen rozdíl v určitých parametrech na hladinách významnosti 0,01 a 0,05. Na základě Wilcoxonova testu byly prokázány rozdíly v parametrech mezi oběma skupinami způsobené požitým rozsahem filtrace. Byly získány odlišné výsledky z hodnocení dat s předzpracováním pomocí různých pásmových filtrů a bylo zjištěno, že předzpracování významně ovlivňuje hodnocení mikrostavů. Byla prokázána potenciální využitelnost analýzy mikrostavů na EEG záznamech s epileptickou aktivitou, byly získány topografické mapy a parametry podobné uváděným v referenčních studiích. Část výsledků byla publikována v časopise Lékař a technika [31].

Použitá literatura

[1] Krajča, V.; Mohylová, J.: *Číslicové zpracování neurofyziologických signálů*. V Praze: České vysoké učení technické, první vydání, 2011, ISBN isbn9788001047217.

[2] Khanna, A.; Pascual-Leone, A.; Michel, C. M.; aj.: Microstates in resting-state EEG. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, ročník 49, 2015: s. 105–113, ISSN 01497634, doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.010. Dostupné z: `http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763414003492`

[3] Koenig, T.; Prichep, L.; Lehmann, D.; aj.: Millisecond by Millisecond, Year by Year. *NeuroImage*, ročník 16, č. 1, 2002: s. 41–48, ISSN 10538119, doi:10.1006/nimg.2002.1070. Dostupné z: `http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811902910700`

[4] Britz, J.; Ville, D. V. D.; Michel, C. M.: BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *NeuroImage*, ročník 52, č. 4, 2010: s. 1162–1170, ISSN 10538119, doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.052. Dostupné z: `http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381191000220X`

[5] Faber, J.: *Elektroencefalografie a psychofyziologie*. Praha: ISV, vyd. 1. vydání, 2001, ISBN 80-85866-74-9.

[6] Lehmann, D.; Faber, P. L.; Galderisi, S.; aj.: EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naïve, first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, ročník 138, č. 2, 2005: s. 141–156, ISSN 09254927, doi:10.1016/j.pscychresns.2004.05.007. Dostupné z: `http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925492704001544`

[7] Nishida, K.; Morishima, Y.; Yoshimura, M.; aj.: EEG microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, ročník 124, č. 6, 2013: s. 1106–1114,

ISSN 13882457, doi:10.1016/j.clinph.2013.01.005. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245713000126

[8] Dierks, T.; Jelic, V.; Julin, P.; aj.: EEG-microstates in mild memory impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, ročník 104, č. 4-5, 1997: s. 483–495, ISSN 0300-9564, doi:10.1007/BF01277666. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/BF01277666

[9] Ihl, R.; Dierks, T.; Froelich, L.; aj.: Segmentation of the Spontaneous EEG in Dementia of the Alzheimer Type. *Neuropsychobiology*, ročník 27, č. 4, 2004-7-1: s. 231–236, ISSN 0302-282X, doi:10.1159/000118986. Dostupné z: https://www.karger.com/Article/FullText/118986

[10] Kikuchi, M.; Koenig, T.; Munesue, T.; aj.: EEG Microstate Analysis in Drug-Naive Patients with Panic Disorder. *PLoS ONE*, ročník 6, č. 7, 2011-7-29: s. e22912–, ISSN 1932-6203, doi:10.1371/journal.pone.0022912. Dostupné z: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0022912

[11] Kikuchi, M.; Koenig, T.; Wada, Y.; aj.: Native EEG and treatment effects in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, ročník 97, č. 1-3, 2007: s. 163–172, ISSN 09209964, doi:10.1016/j.schres.2007.07.012. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996407003106

[12] Strik, W. K.; Chiaramonti, R.; Muscas, G. C.; aj.: Decreased EEG microstate duration and anteriorisation of the brain electrical fields in mild and moderate dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, ročník 75, č. 3, 1997: s. 183–191, ISSN 09254927, doi:10.1016/S0925-4927(97)00054-1. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925492797000541

[13] Milz, P.; Faber, P.; Lehmann, D.; aj.: The functional significance of EEG microstates—Associations with modalities of thinking. *NeuroImage*, ročník 125, 2016: s. 643–656, ISSN 10538119, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.08.023. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381191500734X

[14] Arab, M. R.; Suratgar, A. A.; Ashtiani, A. R.: Electroencephalogram signals processing for topographic brain mapping and epilepsies classification. *Computers in Biology and Medicine*, ročník 40, č. 9, 2010: s. 733–739, ISSN 00104825, doi:10.1016/j.compbiomed.2010.06.001. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482510000831

[15] Hamandi, K.; Routley, B. C.; Koelewijn, L.; aj.: Non-invasive brain mapping in epilepsy. *Journal of Neuroscience Methods*, ročník 260, 2016: s. 283–291, ISSN 01650270, doi:10.1016/j.jneumeth.2015.11.012. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165027015004148

[16] Formaggio, E.; Storti, S. F.; Bertoldo, A.; aj.: Integrating EEG and fMRI in epilepsy. *NeuroImage*, ročník 54, č. 4, 2011: s. 2719–2731, ISSN 10538119, doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.038. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811910014680

[17] Koenig, T.: The EEGLAB Plugin for Microstates. 2017-19-06. Dostupné z: http://www.thomaskoenig.ch/index.php/software/microstates-in-eeglab/

[18] Malmivuo, J.; Plonsey, R.: *Bioelectromagnetism*. New York: Oxford University Press, 1995, ISBN 9780195058239.

[19] Martins, W. R.; Diniz, L. R.; Blasczyk, J. C.; aj.: Immediate changes in electroencephalography activity in individuals with nonspecific chronic low back pain after cranial osteopathic manipulative treatment. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, ročník 15, č. 1, 2015: s. –, ISSN 1472-6882, doi:10.1186/s12906-015-0732-2. Dostupné z: http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0732-2

[20] Duffy, F. H.; Iyer, V. G.; Surwillo, W. W.: *Clinical electroencephalography and topographic brain mapping*. New York: Springer-Verlag, c1989, ISBN 0387968563.

[21] Khanna, A.; Pascual-Leone, A.; Farzan, F.; aj.: Reliability of Resting-State Microstate Features in Electroencephalography. *PLoS ONE*, ročník 9, č. 12, 2014-

12-5, ISSN 1932-6203, doi:10.1371/journal.pone.0114163. Dostupné z: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0114163

[22] Koenig, T.; Lehmann, D.; Merlo, M. C. G.; aj.: A deviant EEG brain microstate in acute, neuroleptic-naive schizophrenics at rest. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, ročník 249, č. 4, 1999-8-13: s. 205–211, ISSN 0940-1334, doi:10.1007/s004060050088. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/s004060050088

[23] Siclari, F.; Baird, B.; Perogamvros, L.; aj.: The neural correlates of dreaming. *Nature Neuroscience*, ročník 20, č. 6, 2017-4-10: s. 872–878, ISSN 1097-6256, doi:10.1038/nn.4545. Dostupné z: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nn.4545

[24] Milz, P.; Pascual-Marqui, R.; Achermann, P.; aj.: The EEG microstate topography is predominantly determined by intracortical sources in the alpha band. *NeuroImage*, ročník 162, 2017: s. 353–361, ISSN 10538119, doi:10.1016/j.neuroimage.2017.08.058. Dostupné z: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381191730705X

[25] Fraley, C.: How Many Clusters? Which Clustering Method? Answers Via Model-Based Cluster Analysis. *The Computer Journal*, ročník 41, č. 8, 1998-08-01: s. 578–588, ISSN 0010-4620, doi:10.1093/comjnl/41.8.578. Dostupné z: https://academic.oup.com/comjnl/article-lookup/doi/10.1093/comjnl/41.8.578

[26] Rokach, L.; Maimon, O.: Clustering Methods. In *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*, New York: Springer-Verlag, 2005, ISBN 0-387-24435-2, s. 321–352, doi:10.1007/0-387-25465-X_15. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/0-387-25465-X_15

[27] von Wegner, F.; Knaut, P.; Laufs, H.: EEG Microstate Sequences From Different Clustering Algorithms Are Information-Theoretically Invariant. *Frontiers in Computational Neuroscience*, ročník 12, 2018-8-27, ISSN 1662-5188, doi:10.3389/fncom.2018.00070. Dostupné z: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2018.00070/full

[28] Lehmann, D.; Ozaki, H.; Pal, I.: EEG alpha map series. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, ročník 67, č. 3, 1987: s. 271–288, ISSN 00134694, doi: 10.1016/0013-4694(87)90025-3. Dostupné z: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0013469487900253

[29] Michel, C. M.; Koenig, T.: EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks. *NeuroImage*, ročník 180, 2018: s. 577–593, ISSN 10538119, doi:10.1016/j.neuroimage.2017.11.062. Dostupné z: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381191731008X

[30] Seitzman, B. A.; Abell, M.; Bartley, S. C.; aj.: Cognitive manipulation of brain electric microstates. *NeuroImage*, ročník 146, 2017: s. 533–543, ISSN 10538119, doi:10.1016/j.neuroimage.2016.10.002. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811916305493

[31] Piorecka, V.; Piorecky, M.; Strobl, J.; aj.: EEG microstates analysis in patients with epilepsy. *Lekar a technika – Clinician and Technology*, , č. 48 (3), 2018: s. 96–102, ISSN 2336-5552. Dostupné z: https://ojs.cvut.cz/ojs/index.php/CTJ/article/view/4967/4948

[32] Murray, M. M.; Brunet, D.; Michel, C. M.: Topographic ERP Analyses. *Brain Topography*, ročník 20, č. 4, 2008: s. 249–264, ISSN 0896-0267, doi: 10.1007/s10548-008-0054-5. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/s10548-008-0054-5

[33] Delorme, A.; Makeig, S.: EEGLAB. *Journal of Neuroscience Methods*, ročník 134, č. 1, 2004: s. 9–21, ISSN 01650270, doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.009. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165027003003479

[34] Palus, M.; Komarek, V.; Prochazka, T.; aj.: Synchronization and information flow in EEGs of epileptic patients. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, ročník 20, č. 5, 2001: s. 65–71, ISSN 0739-5175, doi:10.1109/51.956821. Dostupné z: https://ieeexplore.ieee.org/document/956821/

[35] Lei, X.; Liao, K.: Understanding the Influences of EEG Reference. *Frontiers in Neuroscience*, ročník 11, 2017-04-13, ISSN 1662-453X, doi:10.3389/fnins.2017.00205. Dostupné z: `http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2017.00205/full`

[36] Hagemann, D.; Naumann, E.; Thayer, J. F.: The quest for the EEG reference revisited. *Psychophysiology*, ročník 38, č. 5, 2001: s. 847–857, ISSN 0048-5772, doi:10.1111/1469-8986.3850847. Dostupné z: `http://doi.wiley.com/10.1111/1469-8986.3850847`

[37] Gao, F.; Jia, H.; Wu, X.; aj.: Altered Resting-State EEG Microstate Parameters and Enhanced Spatial Complexity in Male Adolescent Patients with Mild Spastic Diplegia. *Brain Topography*, ročník 30, č. 2, 2017: s. 233–244, ISSN 0896-0267, doi:10.1007/s10548-016-0520-4. Dostupné z: `http://link.springer.com/10.1007/s10548-016-0520-4`

Příloha A: Obsah přiloženého CD

- klíčová slova v ČJ
- klíčová slova v AJ
- abstrakt práce v ČJ
- abstrakt práce v AJ
- naskenované zadání bakalářské práce
- kompletní bakalářská práce
- skript analýzy mikrostavů v programu MATLAB® a testovací data ve složce