ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Lokalizace zdrojů EEG u potkanů kmene Wistar

Source localization in Wistar rat EEG

Diplomová práce

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

Autor diplomové práce:	Bc. Stanislav Jiříček
Vedoucí diplomové práce:	Ing. Václava Piorecká

Kladno 2019

ČVUT
ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení:	**Jiříček**	Jméno:	**Stanislav**	Osobní číslo:	**434172**
Fakulta:	**Fakulta biomedicínského inženýrství**				
Garantující katedra:	**Katedra biomedicínské techniky**				
Studijní program:	**Biomedicínská a klinická technika**				
Studijní obor:	**Biomedicínský inženýr**				

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Lokalizace zdrojů EEG u potkanů kmene Wistar

Název diplomové práce anglicky:

Source localization in Wistar rat EEG

Pokyny pro vypracování:

V programovém prostředí MATLAB vytvořte modul pro výpočet zdrojů elektrické aktivity v mozku potkana kmene Wistar. Pro lokalizaci zdrojů využijte minimálně dvě inverzní metody a porovnejte jejich přesnost. Modul lokalizace zdrojů testujte nejprve na simulovaných datech, následně analyzujte data z reálných měření EEG u potkanů kmene Wistar. Statisticky vyhodnoťte výsledky lokalizace zdrojů reálných dat.

Seznam doporučené literatury:

[1] LEE, Chungki, OOSTENVELD, Robert, LEE, Soo Hyun, KIM, Lae Hyun, SUNG, Hokun and CHOI, Jee Hyun, Dipole Source Localization of Mouse Electroencephalogram Using the Fieldtrip Toolbox, PloS one, ročník 8, číslo 11, 2013
[2] Bradley Allison, Yao Jun, Dewald Jules, Richter Claus-Peter, Di Russo Francesco, Evaluation of Electroencephalography Source Localization Algorithms with Multiple Cortical Sources, PLOS ONE, ročník 11, číslo 1, 2016
[3] Yang H., Jiang H., Design and evaluation of a miniature probe integrating diffuse optical tomography and electroencephalographic source localization, Applied optics, ročník 52, číslo 20, 2013
[4] Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data, Computational Intelligence and Neuroscience, ročník 2011, číslo , 2011

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Václava Piorecká

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Ing. Vlastimil Koudelka, PhD.

Datum zadání diplomové práce: **18.02.2019**
Platnost zadání diplomové práce: **20.09.2020**

prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc.	prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis vedoucí(ho) katedry	podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Lokalizace zdrojů EEG u potkanů kmene Wistar vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové 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 14.5.2019 …..……..……...

Bc. Stanislav Jiříček

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval své vedoucí práce Ing. Václavě Piorecké za její přístup a odborné vedení po celou dobu, kdy tato diplomová práce vznikala. Dále patří velké poděkování Ing. Vlastimilovi Koudelkovi, PhD. za pravidelné, velmi přínosné konzultace a spoustu zajímavých informací, které mi pomohly lépe se orientovat v oboru. Nakonec bych rád poděkoval i dalším výzkumným pracovníkům z Národního ústavu duševního zdraví, kteří mi byli po celou dobu nápomocni.

ABSTRAKT

Lokalizace zdrojů EEG u potkanů kmene Wistar

Diplomová práce se zabývá návrhem a implementací metodiky řešení lokalizace zdrojů EEG u potkanů kmene Wistar za použití ECoG 12elektrodového systému vyvinutého v Národním ústavu duševního zdraví (Klecany, Česká republika). Požadavky na metodické zpracování vychází z potenciálního použití jako zobrazovací metody elektrické aktivity mozku pro translační výzkum.

Cílem práce bylo vytvořit modul pro výpočet zdrojů elektrické aktivity v mozku potkana kmene Wistar, použité inverzní metody otestovat a porovnat na simulovaných datech s následnou analýzou dat z reálných měření EEG a statistického vyhodnocení výsledků lokalizace zdrojů.

Pro implementaci metodiky bylo použito programové prostředí MATLAB s využitím knihovny funkcí Fieldtrip pro pokročilé zpracování EEG. Přímá úloha byla realizována diskretizační sítí mozku použitím reálného MRI snímku mozku potkana, vytvořením výpočetního modelu mozku s homogenní elektrickou vodivostí 0,33 S/m, prostoru zdrojů mozkové aktivity a výpočtu dopředného modelu implementací Poissonovy rovnice metodou konečných prvků. Elektrodový systém byl také otestován metodou míry senzitivity elektrod.

Pro otestování modelu byly použity a porovnány na simulovaných datech tří inverzní metody, kterými byla metoda minimalizace energie (MNE), zobrazování koherentních zdrojů (DICS) a metoda prostorového filtrování (LCMV). Regularizační parametr α byl u metody minimalizace energie určen pomocí generalizované křížové validace. U inverzních metod zobrazování koherentních zdrojů a prostorového filtrování byl zvolen regularizační parametr α 0,01 a 0,05.

Pro vyhodnocení lokalizace zdrojů reálného experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu u potkanů byla použita metoda zobrazování koherentních zdrojů, která byla z porovnání inverzních metod na simulovaných datech vyhodnocena jako nejvhodnější. Použitím neparametrického permutačního statistického testu byly zjištěny významně zesílené shluky zdrojů odpovídající sluchové části anatomické oblasti Neocortex.

Klíčová slova

EEG, lokalizace zdrojů EEG, translační výzkum, potkani kmene Wistar, MATLAB, Fieldtrip

ABSTRACT

Source localization in Wistar rat EEG

The master's thesis deals with design and implementation of the methodology, which solves source localization in Wistar rat EEG using ECoG twelve-electrode system developed in the National Institute of Mental Health (Klecany, The Czech republic). Requirements for methodological processing are based on a potencial use as brain activity imaging method for translational research.

The aim of the thesis was to create a module for the computation of electrical activity sources in the brain of the Wistar rat, to test the used inverse methods and to compare them on simulated data with subsequent analysis of the data from real EEG measurements and statistical evaluation of the source localization results.

The MATLAB program environment was used to implement the methodology using the Fieldtrip toolbox for advanced EEG processing. The forward problem was realized by generating tetrahedral mesh using real MRI image of rat's brain, creating a headmodel of the brain with a homogenous electrical conductivity of 0,33 S/m, a sourcemodel and computing leadfield by implementing the Poisson equation by the Finite element method. The electrode system was also tested by the Half sensitivity volume method.

Three inverse methods Minimum norm estimates (MNE), Dynamic imaging of coherent sources (DICS) and Linear constrain minimum variance (LCMV) were used to test the model. For Minimum norm estimates method regularization parameter α was estimated by Generalized cross validation method. For Dynamic imaging of coherent sources and Linear constrain minimum variance methods the regularization parameter α 0,01 and 0,05 was chosen.

The Dynamic imaging of coherent sources method was used to evaluate the Auditory steady-state response experiment at rat's, because this method was evaluated as the most suitable one from the comparison of inverse methods on simulated data. Using a nonparametric permutation statistical test, significantly enhanced source clusters were localized corresponding to the auditory part of the Neocortex anatomical region.

Keywords

EEG, source localization EEG, translational research, Wistar rats, MATLAB, Fieldtrip

Obsah

Seznam symbolů a zkratek **9**

Seznam obrázků **10**

1 Úvod **16**

1.1 Přehled současného stavu měření mozkové aktivity u laboratorních potkanů kmene Wistar 17

1.2 Lokalizace zdrojů EEG 19

1.2.1 Modelování mozkové aktivity 20

1.3 Cíle práce 23

2 Metody **24**

2.1 Teoretický základ přímé úlohy EEG 24

2.2 Teoretický základ inverzní úlohy EEG 29

2.3 Elektrodový systém z Národního ústavu duševního zdraví 33

2.4 Model mozku potkana a přímá úloha EEG 34

2.4.1 Diskretizační síť z MRI snímků mozku potkana 35

2.4.2 Koregistrace elektrod, prostor zdrojů mozkové aktivity a dopředný model 36

2.4.3 Koregistrace anatomického atlasu mozku potkana 38

2.4.4 Ověření elektrodového systému metodou míry senzitivity elektrod 38

2.5 Testování inverzních metod na simulovaných datech 40

2.5.1 Simulování mozkové aktivity 40

2.5.2 Lokalizace zdrojů EEG pomocí inverzní metody minimalizace energie 42

2.5.3 Lokalizace zdrojů EEG pomocí inverzní metody prostorového filtrování 44

2.5.4 Lokalizace zdrojů EEG pomocí inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů 45

2.5.5 Statistické vyhodnocení kvality inverzních metod 47

2.6 Realizace inverzní úlohy EEG na reálných datech experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu 48

2.6.1 Použitá data experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu 49

2.6.2 Předzpracování dat 50

2.6.3 Lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů ... 52
2.6.4 Statistické vyhodnocení lokalizace zdrojů experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu ... 53
2.7 Zobrazení výsledků lokalizace zdrojů EEG ... 55
3 Výsledky ... 57
3.1 Realizace přímé úlohy EEG ... 57
3.2 Testování inverzních metod pomocí simulovaných dat ... 61
3.2.1 Lokalizované simulované zdroje EEG pomocí inverzní metody minimalizace energie ... 62
3.2.2 Lokalizované simulované zdroje EEG pomocí inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů ... 67
3.2.3 Lokalizované simulované zdroje EEG pomocí inverzní metody prostorového filtrování ... 71
3.2.4 Porovnání metod minimalizace energie, zobrazování koherentních zdrojů a prostorového filtrování pomocí korelace ... 75
3.3 Vyhodnocení inverzní úlohy EEG experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu ... 82
4 Diskuse ... 87
5 Závěr ... 91
Seznam použité literatury ... 92
Příloha A: Obsah přiloženého DVD ... 95

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
J	A/m^2	Proudová hustota
∇J, I_m	A/m^3	Proudová hustota zdroje
E	V/m	Intenzita elektrického pole
$\sigma(r)$	S/m	Matice elektrických vodivostí
U	V	Potenciálové pole
d	A·m	Dipólový moment
M	µV	Matice naměřených napětí EEG měření
G	-	Dopředný model
D	A·m	Matice dipólových amplitud
n	µV	Matice aditivního šumu k potenciálu na elektrodách
$F_\alpha(D)$	-	Minimalizační funkce inverzní úlohy
M^δ	µV	Matice naměřených napětí EEG měření s aditivním šumem
α	-	Regularizační parametr
$L(D)$	-	Funkce předpokladu o zdrojích inverzních metod
w^T	-	Prostorový filtr inverzních metod prostorové filtrace
C_M	-	Kovarianční matice dat
C_{fM}	-	Kros-spektrální matice dat

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
MEG	Magnetoencefalografie
EEG	Elektroencefalografie
PET	Pozitronová emisní tomografie
fMRI	Funkční magnetická rezonance
ECoG	Elektrokortikografie
iEEG	Intrakraniální elektroencefalografie
MNE	Inverzní metoda minimalizace energie
WMNE	Inverzní metoda váhované minimalizace energie
LORETA	Invezní metoda elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením
LCMV	Inverzní metoda prostorového filtrování
DICS	Inverzní metoda zobrazování koherentních zdrojů
GKV	Generalizovaná křížová validace
EMG	Elektromyografie

Seznam obrázků

Obr. 1.1: Schéma tangenciálního a radiálního iontového proudu nacházejícího se uvnitř mozku. Směr vyznačený šipkami určuje směr iontového proudu. 16

Obr. 1.2: Zjednodušené schéma hlavy s bipolárním zapojení elektrod pro měření lokálních potenciálů v mozku. 17

Obr. 1.3: Zjednodušené schéma hlavy s umístěním čepice s elektrodami pro měření EEG. 18

Obr. 1.4: Zjednodušené schéma hlavy s rozmístěním elektrod pro ECoG. 18

Obr. 1.5: Schématické znázornění přímé a inverzní úlohy EEG. 19

Obr. 1.6: Schéma neuronu s excitační a inhibiční synapsí a časové závislosti napětí na membráně presynaptických částí neuronů a postsynaptické části těla neuronu při různých akčních potenciálech. Převzato a upraveno z [15]. 21

Obr. 1.7: Schéma neuronu s vyznačeným proudem pozitivních iontů, místa vtoku iontů do dendritu neuronu a místa vtoku iontů do extracelulárního prostoru z těla neuronu. Převzato a upraveno z [15]. 22

Obr. 2.1: Vektorové pole proudové hustoty J kolem proudového dipólu a tři oblasti uzavírající proudový zdroj, odtok a oblast mimo oba monopóly. Převzato a upraveno z [21]. 25

Obr. 2.2: (a) Schéma dipólu s parametry. (b) Dipólový moment rozložený do kartézského souřadnicového systému. Převzato a upraveno z [1]. 28

Obr. 2.3: Ukázka sítě elementů tvaru trojúhelníka pro metodu konečných prvků řezu modelu lidské hlavy. Převzato z [21]. 29

Obr. 2.4: Schéma hlavy s rovnoměrným rozmístěním dipólů do mřížky o rozměru ε a svislou orientací momentu všech dipólů. 30

Obr. 2.5: Závislost hodnoty generalizované křížové validace na hodnotě regularizačního parametru α s vyznačením αmin, což je hledaná hodnota této metody. 33

Obr. 2.6: Horní pohled na lebku potkana s vyznačenými elektrodami ECoG systému z Národního ústavu duševního zdraví. Převzato a upraveno z [9]. 34

Obr. 2.7: Schéma segmentace MRI řezu mozku potkana pomocí prahování. 35

Obr. 2.8: Schéma vytvoření diskretizační sítě ze segmentovaného MRI snímku se základním elementem čtyřstěnem. 36

Obr. 2.9: Schématické znázornění přístupu St. Venant pro simulování proudového dipólu (červená) v diskrétním prostředí metody konečných prvků. Nejdříve se nalezne nejbližší vrchol (černá) a poté se do všech sousedních vrcholů (šedá) umístí

monopóly, jejichž společnou aktivitou je dipól aproximován. Převzato a upraveno z [31]. 37

Obr. 2.10: Schématické znázornění koregistrace výpočetního modelu mozku, prostoru zdrojů mozkové aktivity a elektrodového systému pro řešení přímé úlohy. . 37

Obr. 2.11: 3D rekonstrukce MRI snímku mozku potkana s 26 anatomickými oblastmi, které jsou barevně odlišeny. Převzato z [29]. 38

Obr. 2.12: Schématické znázornění křivky HSV, která znázorňuje závislost senzitivního objemu na vzdálenosti elektrodového páru, se třemi významnými případy vzdáleností elektrodových párů (červená) a vyznačením senzitivních dipólů (modrá), kterými aproximujeme senzitivní objem mozku. V prvním případě leží elektrody příliš blízko u sebe, ve druhém případě leží elektrody v ideální vzdálenosti, kdy křivka HSV přestává z pravé strany rychle klesat a ve třetím případě leží elektrody příliš daleko od sebe a senzitivní objem je největší. .. 39

Obr. 2.13: Ukázka průběhu, frekvenční spektrum a histogram signálu typu bílý šum s normálním rozdělením používaným pro simulaci průběhu dipólového momentu jednotlivých proudových dipólů. 40

Obr. 2.14: Model simulované aktivity třech proudových dipólů s přidáním šumu k průběhu potenciálů na elektrodách. 41

Obr. 2.15: Metodický postup řešení inverzní úlohy metodou minimalizace energie ze simulovaných dat. 44

Obr. 2.16: Metodický postup řešení inverzní úlohy metodou prostorového filtrování ze simulovaných dat. 45

Obr. 2.17: Metodický postup řešení inverzní úlohy metodou zobrazování koherentních zdrojů ze simulovaných dat. 47

Obr. 2.18: Vyznačení sluchové kůry (červená) mozku potkana. Převzato a upraveno z [37]. 48

Obr. 2.19: Ukázka průběhu EEG signálu na elektrodě při sluchové stimulaci 43Hz klikáním s vyznačením segmentovaného dvousekundového úseku dat. 49

Obr. 2.20: Průběh průměrovaného z-skóre v čase přes všechny elektrody s detekcí artefaktů vyznačením hranice z_{cutoff}, kterou přesáhly 2 úseky, označené jako artefakt 1 a artefakt 2. 51

Obr. 2.21: Postup předzpracování dat pro experiment sluchového ustáleného evokovaného potenciálu pro každý ze subjektů. 52

Obr. 2.22: Schéma výpočtu míry neurální aktivity inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů z dvousekundových úseků dat 43Hz sluchové stimulace experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu. 53

Obr. 2.23: Ukázka složení dvou sad dat pro statistické vyhodnocení pomocí neparametrického permutačního testu. 54

Obr. 2.24: Ukázka zobrazení výsledku lokalizace zdrojů EEG ve zdrojích. 55

Obr. 2.25: Ukázka interpolace výsledku inverzní úlohy ze zdrojů do MRI snímku. 56

Obr. 3.1: Diskretizační síť mozku potkana společně se souřadnými osami a anatomickými směry. 57

Obr. 3.2: Horní pohled na diskretizační síť mozku potkana s koregistrovanými elektrodami a jejich označením. 58

Obr. 3.3: Interpolované rozložení potenciálu mezi elektrodami při jednotkové aktivitě dipólového momentu v ose x a ose y dipólu označeného +..... 59

Obr. 3.4: Proudové dipóly, tvořící prostor zdrojů mozkové aktivity, umístěné do vrcholů pravidelné mřížky s délkou hrany 1 mm. 59

Obr. 3.5: Omezený prostor zdrojů mozkové aktivity na anatomické oblasti generující signál EEG s barevně rozlišenými proudovými dipóly. 60

Obr. 3.6: Křivky míry senzitivity elektrod (HSV) pro elektrodové páry (modrá) na pozici elektrody P1l (červená) a vzdalující se ve směrech os x a y. 61

Obr. 3.7: Křivka generalizované křížové validace (GKV) pro metodu minimalizace energie a oblast Hypothalamus se SNR 100 dB simulovaných dat a s vyznačením minimální hodnoty křivky určující nejvhodnější regularizační parametr α podle této metody. 63

Obr. 3.8: Křivka generalizované křížové validace (GKV) pro metodu minimalizace energie a oblast Hypothalamus se SNR 25 dB simulovaných dat a s vyznačením minimální hodnoty křivky určující nejvhodnější regularizační parametr α podle této metody. 63

Obr. 3.9: Křivka generalizované křížové validace (GKV) pro metodu minimalizace energie a oblast Hypothalamus se SNR 15 dB simulovaných dat a s vyznačením minimální hodnoty křivky určující nejvhodnější regularizační parametr α podle této metody. 63

Obr. 3.10: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie simulováním aktivity v oblasti Hypothalamus, směrem momentu proudových dipólů v ose z a SNR 100 dB simulovaných dat. 64

Obr. 3.11: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie simulováním aktivity oblasti Substantia Nigra, směrem momentu proudových dipólů v ose z a SNR 100 dB simulovaných dat. 65

Obr. 3.12: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie simulováním aktivity oblasti Mesencephalon, směrem momentu proudových dipólů v ose z a SNR 100 dB simulovaných dat..... 66

Obr. 3.13: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie simulováním aktivity části anatomické oblasti Neocortex (celkem 20 dipólů), směrem momentu proudových dipólů v ose z a SNR 25 dB simulovaných dat. 67

Obr. 3.14: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů simulováním aktivity oblasti Hypothalamus, směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 100 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05. 68

Obr. 3.15: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazováním koherentních zdrojů simulováním aktivity oblasti Substantia Nigra, směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 100 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05. 69

Obr. 3.16: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů simulováním aktivity části anatomické oblasti Neocortex (celkem 20 dipólů), směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 25 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05. 70

Obr. 3.17: Výsledek lokalizace zdrojů EEG simulované aktivity oblasti Hypothalamus pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů v závislosti na SNR a regularizačním parametru α. 71

Obr. 3.18: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody prostorového filtrování simulováním aktivity oblasti Hypothalamus, směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 100 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05. 72

Obr. 3.19: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody prostorového filtrování simulováním aktivity oblasti Substantia Nigra, směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 100 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05. 73

Obr. 3.20: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody prostorového filtrování simulováním aktivity části anatomické oblasti Neocortex (celkem 20 dipólů), směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 25 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05. 74

Obr. 3.21: Výsledek lokalizace zdrojů EEG simulované aktivity oblasti Hypothalamus pomocí metody prostorového filtrování v závislosti na SNR a regularizačním parametru α. 75

Obr. 3.22: Korelační koeficient R pro výsledky lokalizace zdrojů simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 100 dB, kde se předpokládá aktivita celé oblasti..... 76

Obr. 3.23: Korelační koeficient R pro výsledky lokalizace zdrojů simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB, kde se předpokládá aktivita celé oblasti..... 76

Obr. 3.24: Korelační koeficient R pro výsledky lokalizace zdrojů simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 100 dB v ose x, kde se předpokládá aktivita celé oblasti. 77

Obr. 3.25: Korelační koeficient R pro výsledky lokalizace zdrojů simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 100 dB v ose y, kde se předpokládá aktivita celé oblasti. 77

Obr. 3.26: Výsledek korelací pro oblast Cerebellum pro 20 realizací simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu. 78

Obr. 3.27: Výsledek korelací pro oblast Neocortex pro 20 realizací simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu. 79

Obr. 3.28: Výsledek korelací pro oblast Formatio hippocampi pro 20 realizací simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu. 79

Obr. 3.29: Výsledek korelací pro oblast Cerebellum pro 20 realizací simulované aktivity ve dvou shlucích inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu. 80

Obr. 3.30: Výsledek korelací pro oblast Neocortex pro 20 realizací simulované aktivity ve dvou shlucích inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu. 81

Obr. 3.31: Výsledek korelací pro oblast Formatio hippocampi pro 20 realizací simulované aktivity ve 2 shlucích inverzních metod minimalizace energie (MNE),

prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu. 81

Obr. 3.32: Pozice elektrod systému z Národního ústavu duševního zdraví a přibližné umístění sluchového kortexu v mozku potkana..... 83

Obr. 3.33: Zprůměrované časově-frekvenční charakteristiky pro každou z 12 elektrod přes všechny úseky s relativně vyjádřenou změnou výkonu v jednotlivých frekvenčních pásmech, s rozlišením 1 Hz, vzhledem k sekundovému úseku před stimulací..... 84

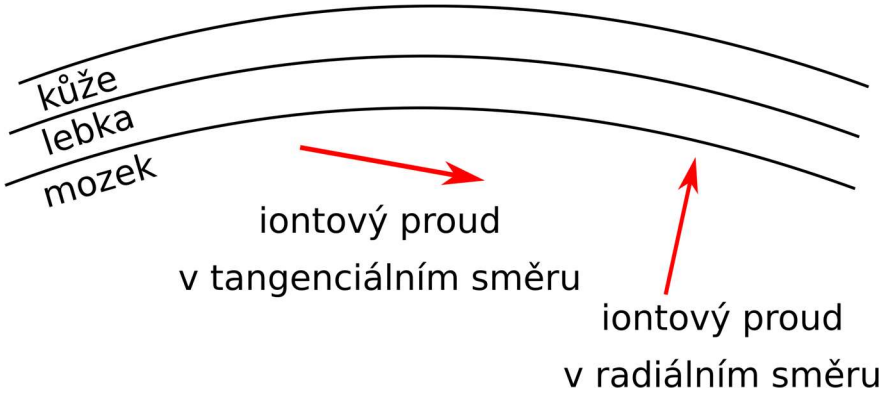
Obr. 3.34: Lokalizované zdroje EEG ASSR experimentu pomocí inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů. Použitá data pro lokalizace zdrojů vznikla zprůměrováním všech úseků ve frekvenční oblasti na frekvenci 43 Hz a použitím regularizačního parametru α 0,05. 85

Obr. 3.35: Významně aktivované zdroje EEG se zobrazenou T hodnotou při ASSR experimentu určené permutačním testem s hladinou významnosti pro přiřazení dipólu do shluku $\alpha permut$ 0,00001 a hladinou významnosti $\alpha cluster$ 0,003. 86

1 Úvod

V dnešní době existuje mnoho metod, jak sledovat a zaznamenat mozkovou aktivitu. Každá z nich využívá různých projevů funkce mozku, je založena na různých fyzikálních jevech, a tudíž měří jiné veličiny. Za nejběžnější používanou v klinické praxi lze považovat elektroencefalografii, zkráceně EEG. Záznam EEG v čase je fyziologicky ve tvaru vln s různou frekvencí, které se historicky dělí do frekvenčních pásem, kterými jsou vzestupně delta (0,5–3,5 Hz), theta (4–7,5 Hz), alfa (8–12,5 Hz), beta (13–30 Hz) a gama pásmo, které je bráno většinou v rozsahu frekvencí 30–80 Hz. Vlny na elektroencefalogramu jsou měřitelné proto, že celé skupiny neuronů v určité oblasti pracují synchronně a vykonávají stejnou operaci. Aktivitu jednoho jediného neuronu nebo dokonce synapse není možné pomocí EEG zaznamenat z důvodu příliš slabého signálu. [1] [2]

Kromě elektrického pole lze snímat i pole magnetické pomocí senzorů rozmístěných okolo hlavy. Metoda zvaná magnetoencefalografie, zkráceně MEG, právě tohoto využívá a její výsledky jsou často srovnatelné právě s EEG. Velkou nevýhodou použití MEG je to, že intenzita magnetického pole generovaná mozkovou aktivitou je velmi slabá, typicky 10^{-15} T, a tudíž je většinou k nahrávání potřeba specializované místnosti odstíněné od elektromagnetického záření z okolí [3]. MEG se od EEG liší také v tom, že je citlivá pouze na radiální iontové proudy, zatímco EEG je citlivá i na proudy v tangenciálním směru [4]. Tangenciální směr je směr kolmý k povrchu lebky, zatímco radiální je směr kolmý na tangenciální, viz Obr. 1.1.



Obr. 1.1: Schéma tangenciálního a radiálního iontového proudu nacházejícího se uvnitř mozku. Směr vyznačený šipkami určuje směr iontového proudu.

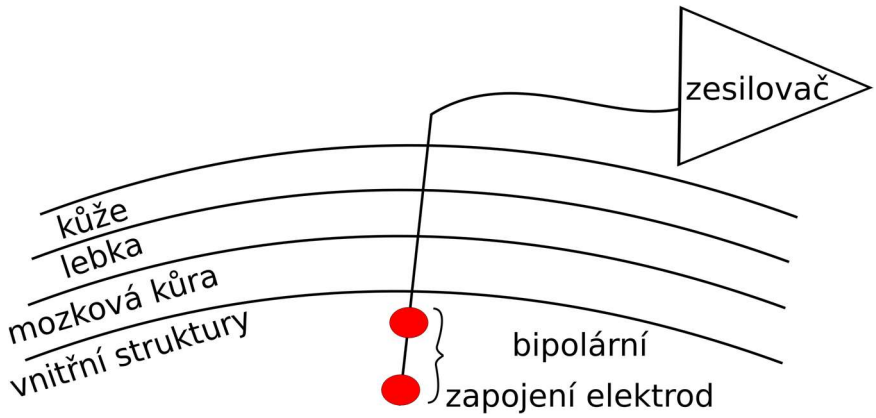
Další metody schopné mapovat funkční aktivitu mozku jsou pozitronová emisní tomografie (PET) a funkční magnetická rezonance (fMRI). Tyto metody využívají nepřímé měření mozkové aktivity neboli neměří přímo elektromagnetické pole, ale

zaznamenávají lokální změny průtoku krve nebo sledují změny v poměru okysličené a neokysličené krve, což jsou projevy metabolismu neuronů, které jsou aktivní. Výše zmíněné metody se od sebe liší prostorovým a časovým rozlišením. EEG a MEG obecně poskytují vysoké časové (1–100 ms), ale nízké prostorové rozlišení (1–10 mm). Zatímco PET a zejména fMRI mají lepší prostorové rozlišení v řádu i desetin milimetru, časové rozlišení je výrazně horší a pohybuje se i v řádech sekund, což není vhodné například pro sledování kognitivních procesů, které probíhají velmi rychle. [5]

1.1 Přehled současného stavu měření mozkové aktivity u laboratorních potkanů kmene Wistar

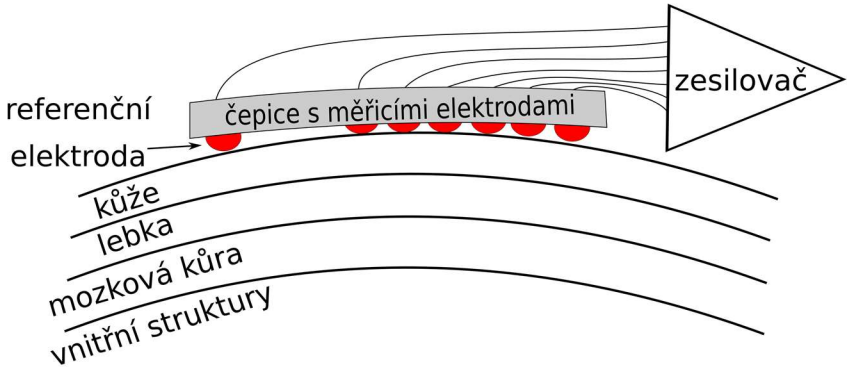
Kmen potkanů Wistar byl vyšlechtěn na začátku 20. století na Wistar institutu ve Philadelphii, USA a byl prvním speciálně určeným standardizovaným modelovým organismem pro laboratoře zabývající se biologickým a medicínským výzkumem. Potkani tohoto kmene se vyznačují širokou hlavou, dlouhýma ušima a ocasem kratším, než je délka těla. V neurovědních oborech má využití potkanů v porovnání s myší výhodu v relativně větším mozku, což usnadňuje operace, kdy zákroky mohou být přesnější a poničí se při nich menší část mozku. Rozdíly se vyskytují také v chování, především při kognitivních úlohách potkani vykazují méně stresu. [6]

Pro záznam mozkové aktivity potkanů se v dnešní využívají různé metody, které závisí na tom, jaký typ experimentu se provádí. Nejvyužívanější metodou je zavedení jedné nebo více hloubkových elektrod, které měří lokální potenciály přímo v některé z oblastí mozku, viz Obr. 1.2. Výhoda takovéto metody spočívá v přesné možnosti výběru místa, kde chceme lokální potenciály měřit, avšak sledujeme aktivitu pouze v tomto místě. Je tedy významně omezen počet oblastí, které lze simultánně během experimentu snímat. Velká nevýhoda spočívá ve značném narušení části mozku, kudy se hloubková elektroda zavádí, a tudíž i v kratším životu těchto laboratorních zvířat. [7]



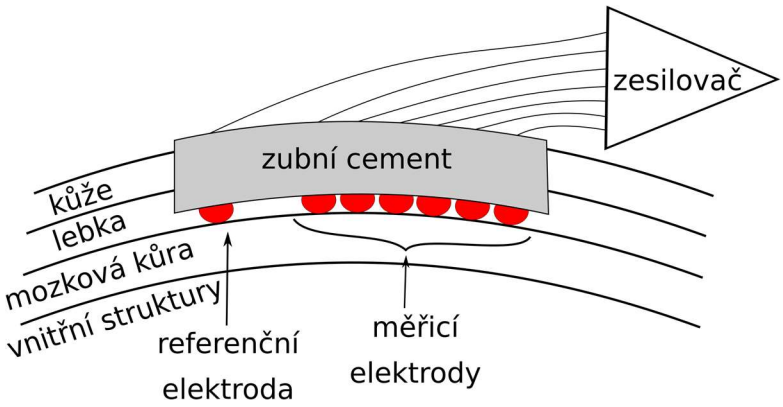
Obr. 1.2: Zjednodušené schéma hlavy s bipolárním zapojení elektrod pro měření lokálních potenciálů v mozku.

Další skupinou metod jsou takové, které sledují rozložení potenciálu na povrchu hlavy v případě EEG nebo na povrchu mozku v případě elektrokortikografie, zkráceně ECoG. O EEG můžeme říct, že je to metoda neinvazivní, protože systém elektrod většinou ve formě čepice se na laboratorní zvíře umísťuje přímo na kůži, kde je snímán potenciál, viz Obr. 1.3. Problémem měření EEG u laboratorních zvířat je velmi obtížné přesné umístění malé čepice s elektrodami a její zafixování k hlavě, aby i na pohybujících se zvířatech zůstala ve stejné pozici. Z tohoto důvodu jsou měřená laboratorní zvířata obvykle pod anestezií, což značně omezuje soubor testovatelných hypotéz. [8]



Obr. 1.3: Zjednodušené schéma hlavy s umístěním čepice s elektrodami pro měření EEG.

Elektrokortikografie, také nazývaná jako intrakraniální elektroencefalografie (iEEG), je na rozdíl od EEG invazivní metodou, kdy je nutné u laboratorních potkanů odstranit kůži a skrz navrtanou lebku umístit elektrody přímo na povrch mozku s následným zafixováním celé oblasti například pomocí zubního cementu, viz Obr. 1.4. Tato metoda je oproti použití hloubkových elektrod méně invazivní, s čímž je spojen i delší život laboratorních zvířat. Ve srovnání s EEG výhoda spočívá v přesnějším umístění elektrod, lepším upevnění a především ve větším odstupu signálu od šumu, protože signál není snímán přes lebku s kůží, ale přímo z povrchu mozku. Nevýhodou je ale samozřejmě nutný chirurgický zákrok. [9]



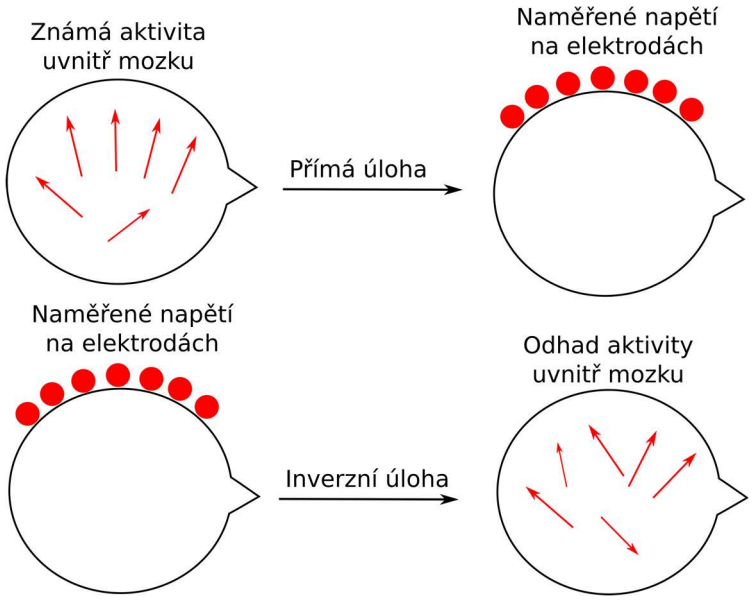
Obr. 1.4: Zjednodušené schéma hlavy s rozmístěním elektrod pro ECoG.

Zatímco u lidí je běžnou praxí používání EEG nebo ECoG pro záznam elektrické aktivity mozku a jsou ustálená schémata s umístěním elektrod pro měření, jako je například systém 10-20, u laboratorních potkanů žádné takové není a firmy nebo výzkumné organizace většinou využívají svá vlastní řešení.

1.2 Lokalizace zdrojů EEG

V předchozím textu bylo popsáno, jak je možné zaznamenat elektrickou aktivitu mozku z jeho povrchu nebo povrchu lebky. Poté lze použitím interpolačních metod mapovat rozložení potenciálu po celém povrchu. Jedná se o sledování projevu systému, kterým je v tomto případě mozek, z vnějšku. Lokalizace zdrojů EEG je souborem postupů a metod odhadující naopak místa uvnitř mozku, generující takovou elektrickou aktivitu, která se na povrchu projeví daným EEG záznamem. V dnešní době je nejpoužívanějším modelem elektrické aktivity v mozku proudový dipól, který bude dále vysvětlen v následující podkapitole.

Lokalizace zdrojů EEG bývá také nazývána jako inverzní úloha EEG. Tato úloha je nedourčená, protože ze záznamů změn potenciálů na typicky maximálně desítkách elektrod odhadujeme aktivitu v celém mozku. Zároveň je i špatně podmíněná, z čehož vyplývá velká citlivost na šum. Realizace lokalizace zdrojů EEG není jednoduchým úkolem a vždy záleží na konkrétním zvoleném postupu a výběru metod. Obecně ji však můžeme rozdělit na dvě části, kterými jsou přímá úloha a samotná inverzní úloha. Zatímco inverzní úloha EEG tedy odpovídá na otázku, jaká je aktivita uvnitř mozku, pokud na elektrodách naměřím daný EEG záznam, přímá úloha odpovídá na otázku, jaký EEG záznam naměřím, pokud bude uvnitř mozku daná aktivita. Pro lepší pochopení je na Obr. 1.5 schéma obou těchto konceptů znázorněno. [10]



Obr. 1.5: Schématické znázornění přímé a inverzní úlohy EEG.

Cílem přímé úlohy EEG je zjistit provázanost mezi jednotlivými místy v mozku a elektrodami zaznamenávajícími jejich aktivitu. Výsledkem je sada vah, která představuje kvantitativní příspěvek každého místa v mozku, reprezentovaného proudovým dipólem, k potenciálu každé elektrody. Tato sada vah je pak nezbytná pro výpočet u všech metod řešících inverzní úlohu a významně ovlivňuje kvalitu lokalizace zdrojů.

Lokalizace zdrojů EEG u lidí je v dnešní době již vcelku běžnou praxí a posledních přibližně 15 let se široce používá v klinické neurologii, psychiatrii, ale také neurovědních oborech. U malých laboratorních zvířat, v tomto případě laboratorních potkanů, se ale z důvodu velmi malých objemů mozku přibližně 1 cm^3 s lokalizací zdrojů experimentuje a hledají se správné techniky, jak pro nahrávání EEG záznamu, tak pro samotnou realizaci inverzní úlohy, které by byly použitelné například pro testování účinků nových léčiv nebo zkoumání kognitivních procesů a poskytovaly důvěryhodné výsledky pro translační výzkum. [8]

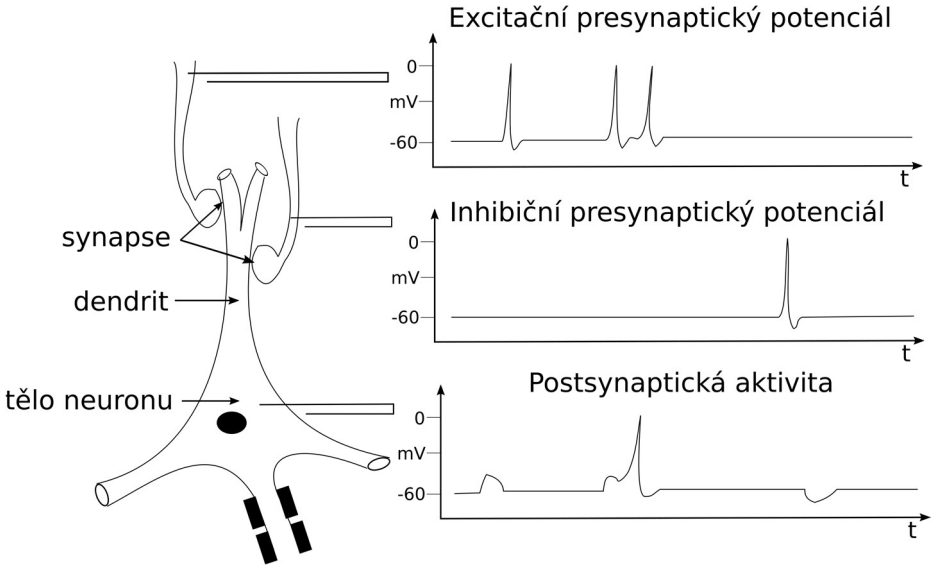
Lokalizace zdrojů EEG u myší použitím 40elektrodového EEG nahrávacího systému byla představena ve studii [8]. EEG záznam byl nahráván z povrchu lebky, kdy anesteziované myši byly opticky stimulovány a byly lokalizovány zdroje evokovaných potenciálů v motorické, somatosenzorické a vizuální kůře mozku. V [11] byl představen 32elektrodový EEG systém u potkanů kmene Wistar pro lokalizování zdrojů epileptické aktivity. Obě dvě tyto představené metodiky nahrávají na rozdíl od představené v této práci záznam mozkové aktivity z povrchu lebky. Mají také větší počet elektrod a nahrávání probíhalo na anesteziovaných laboratorních zvířatech, což je další rozdíl významný rozdíl od této práce.

1.2.1 Modelování mozkové aktivity

Přibližný počet neuronů pouze v mozkové kůře potkana je kolem 30 milionů [12]. Jak již bylo uvedeno v předchozím textu, jeden neuron sám o sobě generuje příliš malou elektrickou aktivitu, aby mohl být zaznamenán elektrodami na povrchu. Je přehlušen aktivitou sousedních skupin neuronů, které pracují simultánně, a proto jejich sumovanou aktivitu zaznamenáme na elektrodách jako EEG záznam. Elektrická aktivita uvnitř mozku je nejběžněji modelována jako proudový dipól [13]. Iontový proud způsobuje uvnitř mozku elektrické pole, propagující se až na povrch, kde pomocí elektrod umístěných na známých místech naměříme změny potenciálů v čase a rozdílem mezi typicky dvěma elektrodami pak změny napětí.

Membrána neuronu je polarizovaná, kdy vnitřní prostředí neuronu je záporně nabité v porovnání s vnějším prostředím a velikost napětí je přibližně -70 mV. Rozdíl potenciálů po celém povrchu membrány způsobují rozdílné koncentrace sodných, draselných a chloridových iontů, o které se stará především sodno-draselná pumpa, přenášející sodné ionty z intracelulárního do extracelulárního a ionty draselné z extracelulárního do

intracelulárního prostoru neuronu. Tento proces je velmi energeticky náročný a nervová buňka na něj může spotřebovat až 70 % celkové své energie. Aktivní neuron v místě spojení (synapse) s druhým neuronem, přijímající signál, vylučuje neurotransmiter, na který jsou citlivé receptory druhého neuronu nacházející se jak na dendritech, tak i těle. Existují dva druhy neurotransmiteru, jeden způsobuje excitaci a druhý inhibici neuronu. V případě excitace se navázáním neurotransmiteru na receptor druhého neuronu změní propustnost membrány pro ionty, snižuje se rozdíl koncentrací nabitých iontů a tím se sníží rozdíl napětí na přibližně -40 mV, což je hranice, kdy může dojít ke generování akčního potenciálu, který se dále propaguje po těle neuronu přes axon až k synapsi s dalšími neurony. Naopak inhibiční neurotransmiter celkové napětí ještě sníží a ke generování akčního potenciálu nedochází. Protože neuron přijímá z okolí více akčních potenciálů najednou, výsledná reakce neuronu záleží na jejich váženém součtu. Na Obr. 1.6 je znázorněn neuron přijímající excitační a inhibiční akční potenciály zároveň se sondami měřícími napětí na presynaptických částech a na samotném těle neuronu. [14]

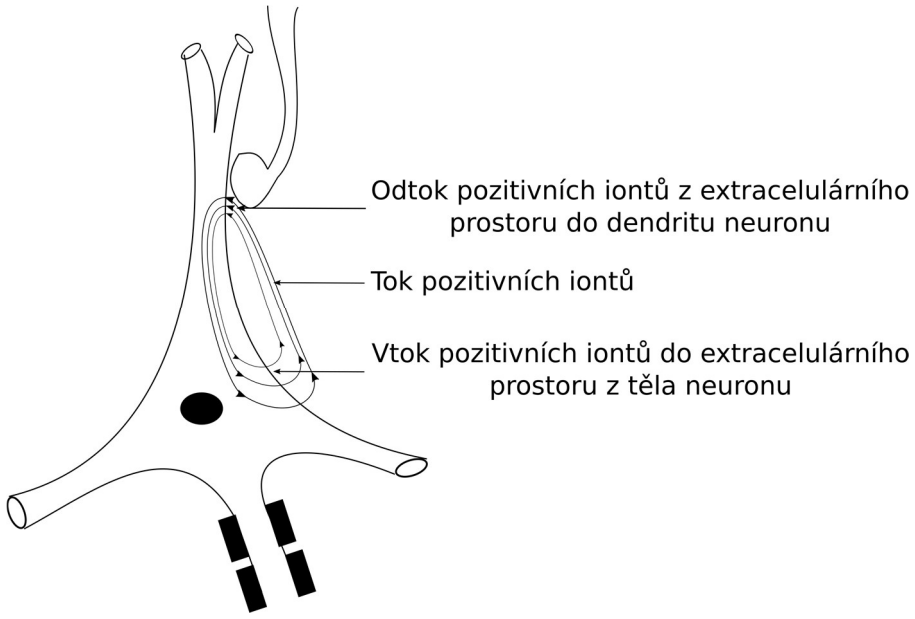


Obr. 1.6: Schéma neuronu s excitační a inhibiční synapsí a časové závislosti napětí na membráně presynaptických částí neuronů a postsynaptické části těla neuronu při různých akčních potenciálech. Převzato a upraveno z [15].

I když akční potenciály mají v porovnání s excitačním postsynaptickým potenciálem násobně větší amplitudu, jejich délka trvání je pouze okolo 0,3 ms. Je nepravděpodobné, aby sousední neurony vysílaly akční potenciály tak synchronně, že by 0,3milisekundové časové okno bylo dostatečné pro generování znatelných elektrických polí, proto za reálné generátory EEG jsou považované postsynaptické potenciály, které mají sice nižší amplitudu (0,1–10 mV), ale zato jejich délka trvání 10–20 ms je dostatečná pro sumaci aktivity z více neuronů. [16]

Kromě synchronní aktivity neuronů je nutné pro měřitelný EEG signál zmínit i prostorové rozmístění neuronů. Ty musí být umístěny takovým způsobem, aby se potenciálová pole vytvořená rozdílnými neurony zesilovala. Takovým uspořádáním jsou typické pyramidové nervové buňky, které jsou organizované tak, že jejich výběžky tvoří strom, který směřuje kolmým směrem k povrchu mozkové kůry. Tyto struktury jsou především považovány za hlavní generátory EEG. [15]

Právě chování jednoho neuronu lze aproximovat jednoduchým elektrickým modelem proudového dipólu. Pokud si představíme dendrit postsynaptického neuronu, tak excitační potenciál na tomto dendritu způsobí změnu propustnosti pro pozitivně nabité ionty, které začnou procházet přes membránu dovnitř neuronu a depolarizuje v tomto místě membránu. Tento děj způsobí nedostatek kladných iontů v extracelulárním prostoru. Protože se uvnitř tohoto dendritu nahromadí velké množství kladných iontů, které putují do těla neuronu, depolarizují membránu i tam a ionty začnou proudit ve směru proudových čar na Obr. 1.7. Z této zjednodušené představy pak vznikají dva proudové monopóly, kdy proudový odtok je nahrazení postsynaptického dendritu, který odebírá z extracelulárního prostoru pozitivně nabité ionty a proudového zdroje, což je tělo neuronu, které přivádí pozitivně nabité ionty do extracelulárního prostoru, viz Obr. 1.7. Pokud dipóly více neuronů nahradíme jedním proudovým dipólem, získáme takzvaný ekvivalentní proudový dipól, který tedy přestavuje elektrickou aktivitu skupiny sousedních neuronů. Extracelulární prostředí mozku pak můžeme modelovat jako rezistorovou síť, kde právě iontové proudy způsobují úbytky napětí, které měříme na povrchových elektrodách. [17]



Obr. 1.7: Schéma neuronu s vyznačeným proudem pozitivních iontů, místa vtoku iontů do dendritu neuronu a místa vtoku iontů do extracelulárního prostoru z těla neuronu. Převzato a upraveno z [15].

1.3 Cíle práce

Cílem diplomové práce je vytvoření modulu v programovém prostředí MATLAB ve smyslu série navazujících skriptů, které realizují výpočet zdrojů elektrické aktivity v mozku potkana kmene Wistar s elektrodovým systémem pro ECoG z Národního ústavu duševního zdraví.

Pro výpočet zdrojů elektrické aktivity je důležité nejdříve vytvořit model mozku potkana, koregistrovat elektrody s tímto modelem a přiřadit modelu vodivostní vlastnosti, což umožní realizovat přímou úlohu. Dalším dílčím cílem je zvolení několika inverzních metod a porovnání jejich přesnosti mezi sebou na simulovaných datech.

V poslední části je pak cílem zpracovat data z reálného experimentu, použít nejpřesnější inverzní metodu pro lokalizaci zdrojů a získané výsledky statisticky vyhodnotit.

2 Metody

V této kapitole je popsán nezbytný teoretický základ, podle kterého byla metodika zpracována. Dále jsou zde popsány všechny nutné postupy a použitý software k vytvoření funkčního modulu realizující lokalizaci zdrojů EEG u laboratorních potkanů kmene Wistar. Zároveň jsou zde uvedeny statistické metody k vyhodnocení kvality lokalizace zdrojů EEG.

Jako hlavní programové prostředí byl zvolen MATLAB (MathWorks, USA) díky jednoduché realizaci maticových počtů, velkému množství implementovaných funkcí a volně dostupných toolboxů pro zpracování dat EEG.

Hlavním použitým MATLAB toolboxem pro účely této práce byl vybrán Fieldtrip, který je vyvíjen na Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour v Nizozemsku, a jeho součástí jsou funkce pro pokročilou analýzu MEG a EEG dat, které lze jednoduše upravit a implementovat pro řešení konkrétního problému. [18]

2.1 Teoretický základ přímé úlohy EEG

Cílem přímé úlohy EEG je získat vztah mezi potenciálem na libovolné pozici na povrchu mozku a aktivními proudovými zdroji uvnitř mozku. Pro odvození rovnice přímé úlohy se zavádí takzvané kvazi-statické podmínky. Předpokládá se, že se v extracelulárním prostoru nehromadí žádný náboj pro frekvence v rozsahu měřeného signálu EEG a je uvažováno, že v daném okamžiku jsou všechny naměřené potenciály projevem právě aktivních proudových dipólů a jejich změna je pomalá v porovnání s rychlostí šíření elektromagnetického pole na povrch k elektrodám. [19]

Rovnici přímé úlohy lze odvodit pomocí Poissonovy rovnice. Označíme proudovou hustotu, což je vektorové pole, jako J(x, y, z) s jednotkou A/m^2. Divergence tohoto vektorového pole J je pak definovaná podle [1] jako:

$$\nabla \cdot J = \lim_{G \to 0} \frac{1}{G} \cdot \oint_{\partial G} J \cdot dS, \tag{2.1}$$

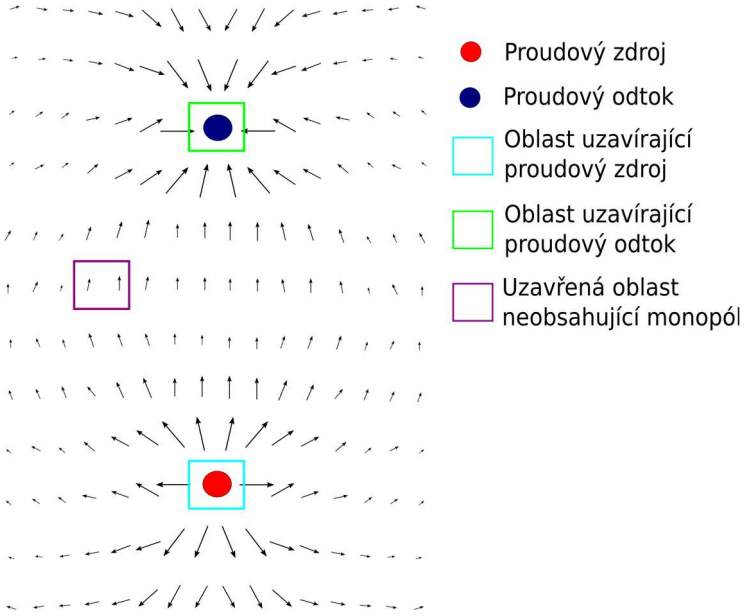
kde integrál přes uzavřenou plochu ∂G reprezentuje tok elektrického proudu a dS element plochy ∂G. Pokud proud teče z objemu uzavřeného plochou ∂G, je integrál kladný, zatímco pokud proud do objemu vtéká, je integrál záporný. Jednotkou $\nabla \cdot J$ je A/m^3 a tento výraz je nazýván jako proudová hustota zdroje a bývá označen jako I_m. [20]

V prvním případě se zavádí zjednodušující předpoklad, kdy se uvažuje v objemu mozku pouze extracelulární prostor bez buněk a platí, že $\nabla \cdot J = 0$, protože

v extracelulárním prostoru se nehromadí žádný náboj a veškerý proud do objemu přicházející z něj také vychází. [1]

V dalším případě uvažujeme objem, kde se nachází proudový odtok na pozici $r_1(x_1, y_1, z_1)$, který odstraňuje kladně nabité ionty z extracelulárního prostoru. Bude-li se objem blížit k nule, integrál v rovnici 2.1 se bude rovnat $-I$, což odpovídá veškerému proudu tekoucímu do proudového odtoku a může být psán jako funkce delta: $-I \cdot \delta(r-r_1)$, kde delta funkce značí, že proud je odebírán z extracelulárního prostoru v jediném bodě. [1]

V posledním případě uvažujeme opět velmi malý objem okolo proudového zdroje na pozici $r_2(x_2, y_2, z_2)$, který reprezentuje vtok kladně nabitých iontů do extracelulárního prostoru. Proudová hustota zdroje pak bude analogicky $I \cdot \delta(r-r_2)$. Na Obr. 2.1 je znázorněno vektorové pole proudové hustoty v okolí proudového dipólu a tři diskutované uzavřené objemy v předchozích odstavcích. [21]



Obr. 2.1: Vektorové pole proudové hustoty J kolem proudového dipólu a tři oblasti uzavírající proudový zdroj, odtok a oblast mimo oba monopóly. Převzato a upraveno z [21].

Pokud spojíme tyto tři diskutované případy do jedné rovnice, dostaneme výraz podle [21]:

$$\nabla \cdot J = I \cdot \delta(r - r_2) - I \cdot \delta(r - r_1). \tag{2.2}$$

Dále je důležité uvést vztah mezi proudovou hustotou J a elektrickým polem E v jednotkách V/m, což podle [21] vyjadřuje Ohmův zákon:

$$J = \sigma \cdot E, \tag{2.3}$$

kde σ(r) značí matici vodivostí pro každé místo v objemu s rozměrem 3x3 a jednotkou S/m, kterou obecně vyjadřuje podle [1] následující výraz:

$$\sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{xz} & \sigma_{yz} & \sigma_{zz} \end{bmatrix}, \tag{2.4}$$

kde jednotlivé prvky matice značí vodivosti ve směrech os. Je důležité zmínit, že v případě hlavy se jednotlivé prvky u různých tkání mohou významně lišit. Takovouto anizotropní a zároveň nehomogenní tkání z hlediska elektrické vodivosti je například lebka, která má u laboratorních potkanů podobně jako u lidí tangenciální vodivost až desetkrát vyšší než vodivost v radiálním směru z důvodu struktury lebky tvořenou prostřední spongiosní vrstvou, kterou ale obklopují z horní i dolní strany tvrdé vrstvy, mající samy o sobě vodivost malou. Protože lebka má na výpočet potenciálu na povrchu vliv prostorového rozmazání, má v tomto případě výhodu přístup ECoG, který většinou s vrstvou lebky vůbec nepočítá, i když z logického předpokladu nějaký malý proud lebkou protéká a má tak vliv na ECoG elektrody. Další anizotropní tkání je bílá hmota mozková, která se skládá z paralelních svazků axonů, které způsobují, že právě ve směru svazků je vodivost až devětkrát vyšší než ve směru kolmém na tyto svazky. U těchto vrstev je vhodné modelovat směr momentu dipólu právě ve směru největší vodivosti. Naopak šedá hmota mozková, kůže a mozkomíšní mok jsou brány jako tkáně izotropní, takže mají vodivost ve všech směrech stejnou. V tabulce 2.1 jsou uvedeny některé vodivosti jednotlivých tkání lidské hlavy, které se přebírají jako referenční i pro laboratorní zvířata. V našem případě uvažujeme homogenní izotropní model mozku. [1]

Tabulka 2.1: Vodivosti jednotlivých tkání lidského mozku podle různých autorů. Převzato a upraveno z [1].

Tkáň	Vodivosti tkání podle jednotlivých autorů (S/m)		
	Goncalves (2003)	Guttierrez (2004)	Lai (2005)
Kůže	0,3300	0,7490	0,3300
Lebka	0,0081	0,0120	0,0132
Mozkomíšní mok	-	1,7900	-
Mozek	0,3300	0,3130	0,3300

Vodivosti byly určovány na základně experimentálních měření podle různých metodik. Pro účely této práce je výhodné, že se autoři shodují ve vodivosti samotného mozku.

Dalším krokem k odvození rovnice přímé úlohy je vztah mezi potenciálovým polem U s jednotkou V, který má k elektrickému poli E vztah podle [1]:

$$E = -\nabla \cdot U, \tag{2.5}$$

kde vektor $\nabla \cdot U$ značí směr, ve kterém skalární pole U nejrychleji narůstá a záporné znaménko značí orientaci elektrického pole od místa s vyšším do místa s nižším elektrickým potenciálem. Pokud dáme dohromady výraz $\nabla \cdot J = I_m$ a rovnice 2.2, 2.3 a 2.5, dostaneme výraz Poissonovy diferenciální rovnice v obecném tvaru podle [21]:

$$\nabla \cdot (\sigma \cdot \nabla \cdot U) = -I \cdot \delta(r - r_2) + I \cdot \delta(r - r_1). \tag{2.6}$$

Pokud budeme uvažovat izotropní vodivosti, tak je možné rovnici 2.6 pomocí parciálních derivací přepsat do kartézského systému podle [21] jako:

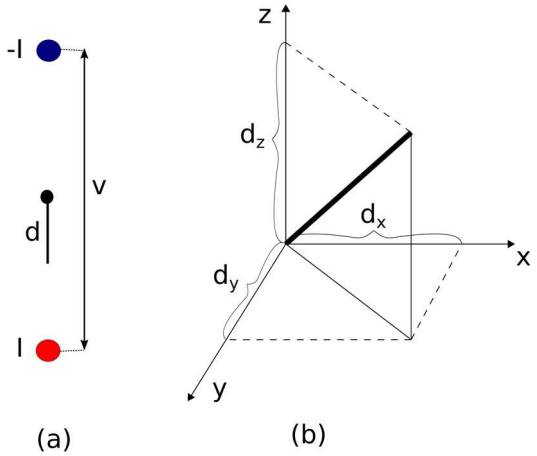
$$\frac{\partial}{\partial x}\left(\sigma \frac{\partial U}{\partial x}\right) + \frac{\partial}{\partial y}\left(\sigma \frac{\partial U}{\partial y}\right) + \frac{\partial}{\partial z}\left(\sigma \frac{\partial U}{\partial z}\right) = -I \cdot \delta(x - x_2) \cdot \delta(y - y_2) \cdot \delta(z - z_2) + I \cdot \delta(x - x_1) \cdot \delta(y - y_1) \cdot \delta(z - z_1), \tag{2.7}$$

kdy tato rovnice dává do vztahu naměřené potenciály při dané proudové hustotě ve vodivé homogenní tkáni v našem případě potkaního mozku.

Pokud se vrátíme k modelu proudového dipólu, tak přes proudový zdroj vtéká do extracelulárního prostoru proud I a stejný proud zase odtéká proudovým odtokem. Pozice dipólu r_{dip} se volí uprostřed mezi monopóly. U dipólu se pak definuje jeho moment d s jednotkou A·m, jehož orientace je určena jednotkovým vektorem e_d, směřujícím z proudového odtoku do proudového zdroje, viz Obr. 2.2. Amplituda momentu je pak dána $\|d\| = I \cdot v$, kde v je vzdálenost mezi monopóly. Rovnice pro dipólový moment je pak v tomto tvaru podle [21]:

$$d = I \cdot v \cdot e_d = d_x \cdot e_x + d_y \cdot e_y + d_z \cdot e_z, \tag{2.8}$$

kde druhý výraz značí rozložení momentu do třech os kartézského souřadnicového systému. Na Obr. 2.2 je vyznačen proudový dipól rozložený do os v kartézském souřadnicovém systému.



Obr. 2.2: (a) Schéma dipólu s parametry. (b) Dipólový moment rozložený do kartézského souřadnicového systému. Převzato a upraveno z [1].

Protože rovnice 2.6 je lineární, získáme jejím řešením potenciál na více elektrodách při více aktivních dipólových zdrojích výraz podle [1] ve tvaru:

$$U(r) = \sum_{i=1}^{p} g(r, r_{dip_i}, e_d) \cdot d_i, \tag{2.9}$$

kde $U(r)$ značí celkový naměřený potenciál na různých pozicích (elektrodách) r běžně na povrchu mozku nebo hlavy, $g(r, r_{dip_i}, e_d)$ impedanci definující vztah mezi amplitudou dipólového momentu d_i dipólu na pozici r_{dip_i} se směrem e_d a příspěvkem k naměřenému potenciálu $U(r)$. Pokud máme N elektrod, T diskrétních časových vzorků měření a uvažujeme v mozku p dipólů, tak můžeme maticový tvar přímé úlohy v diskrétní podobě psát podle [1] jako:

$$\begin{bmatrix} m(r_1,1) & \cdots & m(r_1,T) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ m(r_N,1) & \cdots & m(r_N,T) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g(r_1, r_{dip_1}, e_{d_1}) & \cdots & g(r_1, r_{dip_p}, e_{d_p}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g(r_N, r_{dip_1}, e_{d_1}) & \cdots & g(r_N, r_{dip_p}, e_{d_p}) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} d_1(1) & \cdots & d_1(T) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ d_p(1) & \cdots & d_p(T) \end{bmatrix}, \tag{2.10}$$

kde první matici označíme jako matici naměřených potenciálů M, druhou jako matici zisku G, označovanou také jako impedanční, v dalším textu jako dopředný model a třetí matici D dipólových amplitud v jednotlivých časových vzorcích. Matice G je právě nejdůležitějším výsledkem přímé úlohy, která dává do vztahu dipólový moment s naměřeným napětím na elektrodách a jedná se prakticky o impedanční matici.

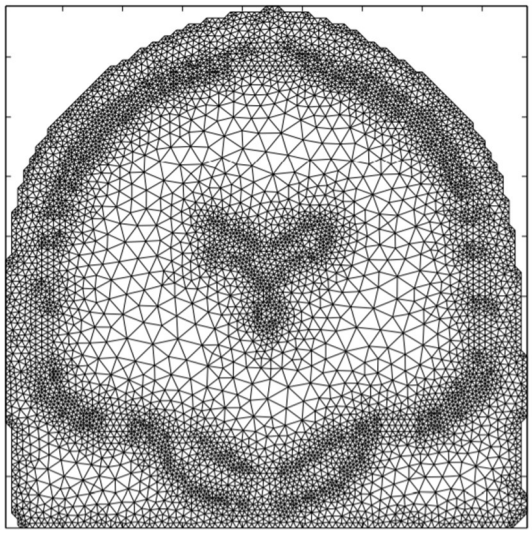
Obecně se k pravé straně rovnice ještě přičítá matice n s rozměry NxT, kterou tvoří bílý šum s nulovou střední hodnotou, normálním rozdělením a reprezentuje šum, který v reálných měřeních vzniká mnoha způsoby a v simulacích se velmi zjednodušeně přičítá

až k potenciálům naměřeným na elektrodách. Zjednodušeně pak rovnici přímé úlohy zapíšeme podle [1] jako:

$$M = G \cdot D + n. \tag{2.11}$$

Výpočet potenciálu na elektrodách při simulacích může být řešen různými metodami. Pro jednoduché modely hlavy, kdy si ji představíme jako kouli o třech vrstvách reprezentující kůži, lebku a mozek existují analytická řešení. Pro reálné modely hlavy a tím přesnější výpočty ale již musíme použít numerické metody, jmenovitě metodu okrajových prvků (MOP), metodu konečných prvků (MKP) a metodu konečných diferencí (MKD). Reálné modely hlavy jsou nejčastěji získány pomocí MRI skenu hlavy. [1]

Metodou okrajových prvků lze vypočítat potenciál na povrchu pouze izotropního objemového vodiče. Její výhodou je nízká výpočetní náročnost. Metoda konečných prvků na rozdíl od metody okrajových prvků rozdělí celý objem na malé elementy, kdy vrcholy elementů jsou právě výpočetní body pro potenciál, čímž se významně zvýší počet výpočetních bodů. V našem případě využíváme právě metodu konečných prvků. Ukázková síť elementů v řezu modelu lidské hlavy se základní elementem trojúhelníkem je na obrázku Obr. 2.3. [1]



Obr. 2.3: Ukázka sítě elementů tvaru trojúhelníka pro metodu konečných prvků řezu modelu lidské hlavy. Převzato z [21].

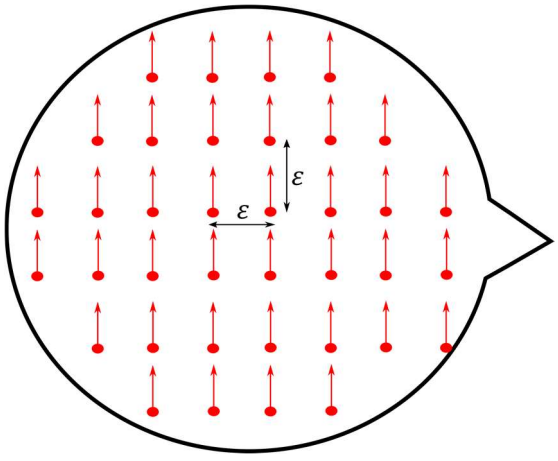
2.2 Teoretický základ inverzní úlohy EEG

Jak bylo zmíněno v předchozím textu, inverzní úloha EEG spočívá v odhadu mozkové aktivity z naměřených napětí na elektrodách na povrchu mozku či hlavy. Konkrétněji jde o odhad umístění aktivního proudového dipólu, amplitudy a směru jeho momentu.

Přesnost tohoto odhadu je ovlivněna mnoha faktory, zejména modelem mozku nebo hlavy a zjednodušeními, které v modelování proudových dipólů a celé přímé úlohy zavádíme. Dalším zdrojem nepřesností je, jak již bylo zmíněno, EEG šum vznikající buď způsobem samotného nahrávání nebo biologickými artefakty, jako svalové či oční artefakty [22]. Inverzní úloha EEG je špatně podmíněna a je tak velmi citlivá na malé změny v naměřených datech v podobě šumu. Je také nedourčená, protože počet odhadovaných dipólů p je násobně větší než počet elektrod N. Navíc každý dipól se popisuje pomocí šesti parametrů, tři určující jeho polohu a tři jeho moment. Ze znalosti struktury mozku, například v předchozím textu zmíněných pyramidových neuronů, lze omezit úlohu určením směru dipólového momentu nebo vynecháním elektricky neaktivních částí mozku a tím snížit nedourčenost úlohy.

Právě omezení některých parametrů proudového dipólu je jeden z klíčových faktorů k tomu, aby výsledné řešení bylo přesnější a více odpovídalo reálné aktivitě uvnitř mozku. Používá se velké množství modelů, které například předpokládají v mozku jeden dipól s proměnnou polohou a momentem nebo určitý počet dipólů s určenou polohou, směrem momentu, ale proměnnou amplitudou a další možná řešení s různými omezeními. Výhody a nevýhody každého z modelů se liší a vhodná volba záleží na typu měření, které se provádí.

Existují dvě velké skupiny metod, které realizují inverzní úlohu EEG a to jsou metody parametrické a neparametrické, které jsou také nazývány jako distribuované zdrojové modely nebo zobrazovací metody. U neparametrických metod jsou zdrojové modely tvořeny rozmístěnými proudovými dipóly po celém objemu mozku s určenými pozicemi a často také orientacemi dipólových momentů, které se dají předem určit například v mozkové kůře, hippokampu nebo amygdale ve směru svazků pyramidových neuronů. Proudové dipóly se rozmisťují v mozku standardně do vrcholů pravidelné mřížky se stejnými rozměry ve všech směrech, viz Obr. 2.4. [23]



Obr. 2.4: Schéma hlavy s rovnoměrným rozmístěním dipólů do mřížky o rozměru ε a svislou orientací momentu všech dipólů.

Jeden z přístupů řešení inverzní úlohy EEG spočívá v použití regularizačních metod, kdy odhadujeme zdrojovou aktivitu D tak, že minimalizuje funkci $F_\alpha(D)$ popsanou v následující rovnici podle [24]:

$$F_\alpha(D) = \left\| G \cdot D - M^\delta \right\|^2 + \alpha \cdot L(D), \tag{2.12}$$

kde $\left\| G \cdot D - M^\delta \right\|$ značí euklidovskou normu rozdílu vypočtených hodnot aktivity dipólů D násobených maticí zisku G získanou řešením přímé úlohy a reálných naměřených dat s šumem M^δ. V ideálním případě, kdy by data neobsahovala šum a aktivita zdrojů by byla přesně vypočtena, norma by byla nulová. Výraz $L(D)$ pak značí předpoklad o zdrojích, který se liší napříč metodami a parametr α se nazývá regularizační nebo ladící parametr, který určuje míru vlivu $L(D)$ na minimalizační úlohu. [24]

Jednou z nejzákladnějších neparametrických metod je metoda minimalizace energie (Minimum norm estimates, MNE), která je založena na Tikhonovské regularizaci, a tudíž v případě metody minimalizace energie funkci $L(D)$ odpovídá $\|D\|^2$. Minimalizační funkci pak popisuje rovnice podle [25]:

$$F_\alpha(D) = \left\| G \cdot D - M^\delta \right\|^2 + \alpha \cdot \|D\|^2. \tag{2.13}$$

Abychom získali inverzní operátor této metody, což je matice, kterou když vynásobíme naměřená data na elektrodách, získáme odhad aktivity zdrojů, položíme derivaci podle D rovnice 2.13 podle [23] rovnu nule:

$$\begin{aligned} 0 &= 2 \cdot G^T \cdot G \cdot D_\alpha - 2 \cdot G^T \cdot M^\delta - 2 \cdot \alpha \cdot D_\alpha \\ (G^T \cdot G + \alpha \cdot I_p) \cdot D_\alpha &= G^T \cdot M^\delta \\ D_\alpha &= (G^T \cdot G + \alpha \cdot I_p)^{-1} \cdot G^T \cdot M^\delta, \end{aligned} \tag{2.14}$$

kde $(G^T \cdot G + \alpha \cdot I_p)^{-1} \cdot G^T$ je právě inverzní operátor metody MNE.

Z MNE byly později odvozeny další metody založené na regularizaci, které se liší předpoklady o aktivitě zdrojů, a proto se především liší funkcí $L(D)$. Za zmínku stojí metoda váhované minimalizace energie (Weighted minimum norm estimates, WMNE), elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením (Low resolution electromagnetic tomography, LORETA) nebo standardizovaná elektromagnetická tomografie s nízkým rozlišením (Standardized low resolution electromagnetic tomography, sLORETA).

Trochu odlišný přístup než MNE v řešení inverzní úlohy EEG přináší metody založené na prostorových filtrech. Cílem těchto metod je navrhnout pro každý proudový dipól takový filtr W^T, kterým když vynásobíme naměřená data na elektrodách, získáme signál v ideálním případě z jediného proudového dipólu, pro který byl filtr vytvořen, což je vyjádřeno následujícím vzorcem podle [26]:

$$D_{r_{dip}} = W_{r_{dip}}^T \cdot M. \tag{2.15}$$

$D_{r_{dip}}$ značí aktivitu dipólu na pozici *r*, $W_{r_{dip}}^{T}$ značí prostorový filtr pro tento dipól a *M* naměřená data na elektrodách. Pro prostorový filtr $W_{r_{dip}}^{T}$ existují dvě následující omezení podle [26]:

$$W_{r_{dip}}^{T} \cdot G_r = \begin{cases} I, r = r_{dip} \\ 0, r \neq r_{dip} \end{cases}. \tag{2.16}$$

Tato omezení značí, že filtr pro daný dipól násobený maticí zisku G_r na dané pozici se rovná jednotkové matici I, zatímco filtr pro daný dipól násobený maticí zisku jiného dipólu by se měl ideálně rovnat matici nulové. Pro účely této práce je důležité představit dva typy metod využívající prostorovou filtraci, a to je metoda prostorového filtrování (Linear constrain minimum variace, LCMV) a metoda zobrazování koherentních zdrojů (Dynamic imaging of coherent sources, DICS), které jsou si principem velmi podobné, avšak LCMV využívá pro výpočet prostorového filtru kovarianční matici naměřených dat, zatímco DICS využívá kros-spektrální matici. V případě LCMV má filtr pro dipól na pozici r následující podobu podle [27]:

$$W_{r_{LCMV}} = \left({G_r}^T \cdot C_{M\alpha}^{-1} \cdot G_r\right)^{-1} \cdot {G_r}^T \cdot C_{M\alpha}^{-1}, \tag{2.17}$$

kde $C_{M\alpha}$ značí kovarianční matici dat se zahrnutým regularizačním parametrem α, a to tak, že $C_{M\alpha} = C_M + \alpha \cdot I$. Prostorový filtr pro metodu DICS má podle [26] tvar:

$$W_{r_{DICS}} = \left({G_r}^T \cdot C_{f_{M\alpha}}^{-1} \cdot G_r\right)^{-1} \cdot {G_r}^T \cdot C_{f_{M\alpha}}^{-1}, \tag{2.18}$$

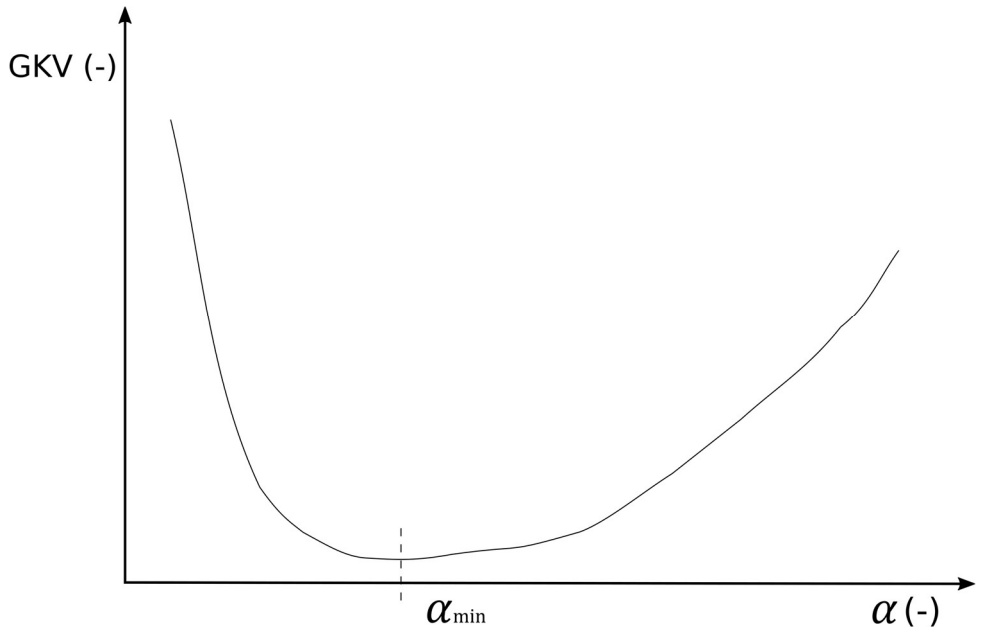
kde $C_{f_{M\alpha}}$ značí kros-spektrální matici dat se stejným způsobem zahrnutým regularizačním parametrem α. [26]

Regularizační parametr α je kladné reálné číslo, které obecně u všech výše zmíněných metod způsobuje vyhlazení řešení inverzní úlohy EEG v prostoru. Je nezbytný z důvodu špatné podmíněnosti inverzní úlohy, která je díky němu méně citlivá na šum v naměřených datech. Regularizací sice ztrácíme prostorovou rozlišovací schopnost, ale výsledné řešení lépe odpovídá reálné aktivitě zdrojů. Bohužel není jednoduché regularizační parametr α určit. Mezi metody odhadující regularizační parametr patří například L-křivka nebo generalizovaná křížová validace (GKV). Generalizovaná křížová validace hledá minimum křivky s nezávisle proměnným regularizačním parametrem α popsané následujícím vzorcem podle [28]:

$$GKV = \frac{\left\| G \cdot D_\alpha - M^\delta \right\|^2}{(Tr(I - G \cdot H))^2}, \tag{2.19}$$

kde *G* značí matici zisku, D_α aktivitu odhadnutých zdrojů řešením inverzní úlohy s regularizačním parametrem α, M^δ naměřená data na elektrodách, *Tr* součet prvků na

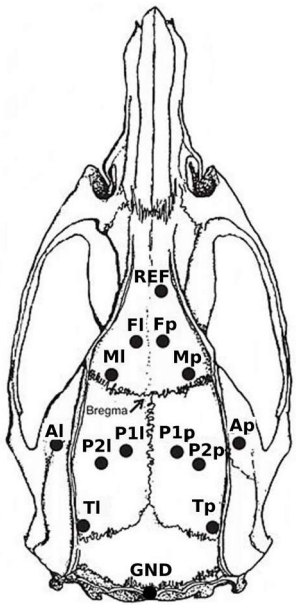
hlavní diagonále a H inverzní operátor k matici G, což je například u MNE $(G^T \cdot G + \alpha \cdot I_p)^{-1} \cdot G^T$. Výpočtem GKV pro různé hodnoty α na ose x vznikne křivka, které minimum je právě optimální α pro danou lokalizaci zdrojů, viz Obr. 2.5, kde je znázorněna plochost křivky kolem minima, která znesnadňuje nalezení správné minimální hodnoty, což je častý jev při konstrukci této křivky. [28]



Obr. 2.5: Závislost hodnoty generalizované křížové validace na hodnotě regularizačního parametru α s vyznačením α_{min}, což je hledaná hodnota této metody.

2.3 Elektrodový systém z Národního ústavu duševního zdraví

Systém elektrod, který je využit v této práci pro řešení inverzní úlohy EEG u potkanů, vznikl v Národním ústavu duševního zdraví a zdejší výzkumníci ho používají například pro testování vlivu psychoaktivních látek na mozkovou aktivitu, kdy na rozdíl od běžných hloubkových elektrod je možné hledat koherence v datech z více elektrod a zkoumat funkční konektivitu neboli jaké části mozku pracují společně, což jsou velmi užitečné informace pro translační výzkum. Celkem se jedná o 14 stříbrných elektrod, kdy 12 z nich je aktivních, jedna referenční a jedna označená jako zemnící, sloužící k zaznamenání artefaktů. Aktivní elektrody a elektroda referenční jsou zavedeny skrz lebku až na povrch mozku a nejedná se tudíž doslova o EEG, ale přesněji o ECoG. Všechny elektrody jsou upevněny k lebce zubním cementem. Zemnící elektroda je pak umístěna pod kůží. Rozmístění aktivních elektrod nebylo primárně zamýšleno k řešení inverzní úlohy, ale k pokrytí všech částí mozkové kůry s co největším přiblížením k systému elektrod 10-20 u lidí, viz Obr. 2.6.



Obr. 2.6: Horní pohled na lebku potkana s vyznačenými elektrodami ECoG systému z Národního ústavu duševního zdraví. Převzato a upraveno z [9].

Elektrody Fl a Fp pokrývají frontální asociační kortex, Ml a Mp primární motorický kortex, P1l a P1p mediánní parientální asociační kortex, P2l a P2p laterální parientální asociační kortex, Al a Ap sluchový kortex a Tl a Tp temporální asociační kortex. Referenční elektroda REF je pak umístěna nad anatomickou oblastí čichového bulbu a zemnící elektroda GND subkutánně v okcipitální oblasti. [9]

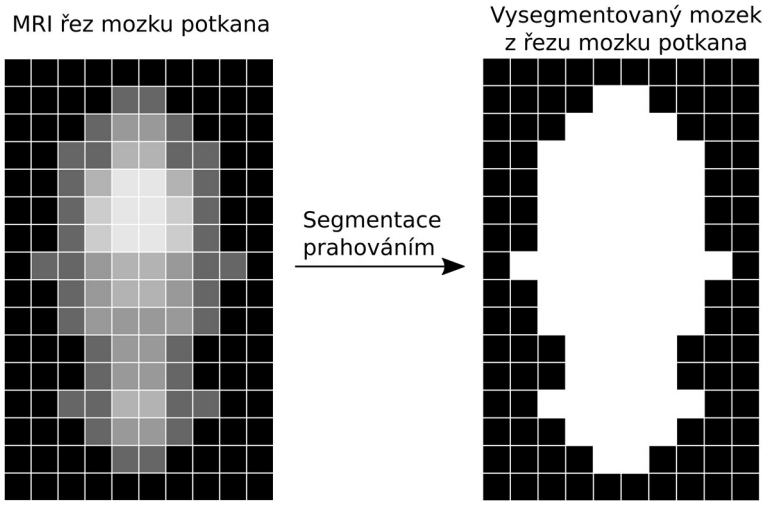
2.4 Model mozku potkana a přímá úloha EEG

K realizaci přímé úlohy, která předchází úloze inverzní pro řešení samotné lokalizace zdrojů EEG, je nutné učinit několik navazujících kroků, které dohromady vytvoří prostředí pro implementaci inverzních metod a jejich testování. Pro lepší pochopení následujícího textu jsou důležité tyto pojmy. Diskretizační síť (mesh) je geometrický model mozku definovaný vrcholy základních elementů, kterými mohou být krychle nebo čtyřstěny. Výpočetní model mozku (headmodel) vychází z diskretizační sítě a přiřazuje navíc každému z elementů informaci o elektrické vodivosti dané tkáně. Prostor zdrojů mozkové aktivity (sourcemodel) definuje rozmístění ekvivalentních proudových dipólů v objemu mozku s možným přidáním informace o směru momentu proudových dipólů. Posledním pojmem je dopředný model (leadfield), což je impedanční matice obsahující sadu vah, definující provázanost mezi každým dipólovým momentem a potenciálem na každé z elektrod ve směrech momentů v kartézském systému souřadnic.

2.4.1 Diskretizační síť z MRI snímků mozku potkana

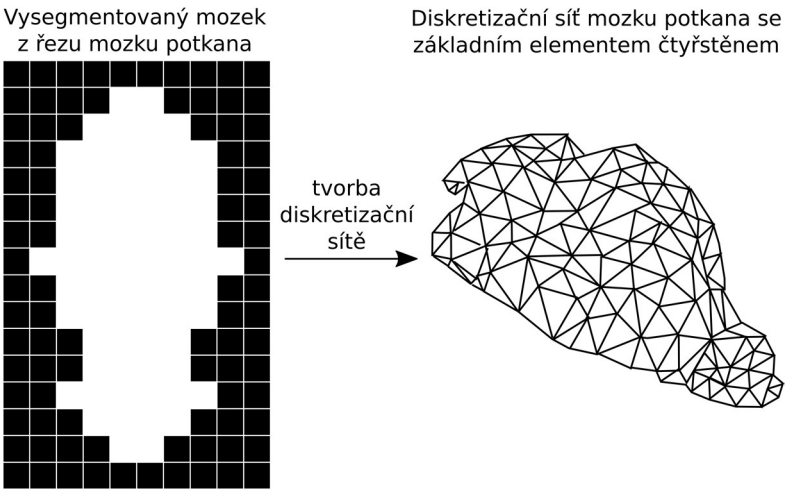
Protože by bylo časově i finančně náročné pro každého potkana vytvářet individuální MRI snímek jeho mozku, byl k získání diskretizační sítě mozku potkana použit standartní snímek podle [29], kde jsou k dispozici MRI snímky devíti postnatálních časů potkana navíc s rozlišením 26 anatomických oblastí. Data byla poskytnuta v NifTI-1 datovém formátu, což je široce používaný datový formát pro záznam dat z neurozobrazovacích technik. Použitý MRI snímek má rozměr 324x691x289 voxelů s 8bitovou hloubkou kontrastu.

Pro získání informace, kde se na MRI snímku nachází mozek, byla použita jednoduchá segmentace prahováním, která přiřadila voxel do objemu mozku, pokud jeho hodnota byla nenulová, viz Obr. 2.7. Tuto možnost bylo možné použít, protože se na použitém MRI snímku nacházel pouze mozek.



Obr. 2.7: Schéma segmentace MRI řezu mozku potkana pomocí prahování.

Dalším logickým krokem bylo ze segmentovaného MRI snímku mozku potkana získat diskretizační síť. Lze získat různé typy diskretizační sítě, například vytvořit pouze obal geometrického objektu nebo namodelovat sítí celý objem. Pro získání diskretizační sítě celého objemu lze použít jako základní element například krychli nebo čtyřstěn. Pro účely této práce byl zvolen jako základní element čtyřstěn, kdy každý bod sítě je spojen s okolními body tak, že právě body vytváří vrcholy a jejich spojení hrany čtyřstěnu, což je vidět na Obr. 2.8.



Obr. 2.8: Schéma vytvoření diskretizační sítě ze segmentovaného MRI snímku se základním elementem čtyřstěnem.

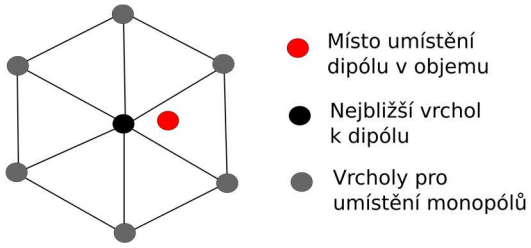
K vyřešení přímé úlohy neboli výpočtu dopředného modelu samozřejmě nestačí pouze geometrický popis pomocí diskretizační sítě mozku potkana, ale je nezbytné nasimulovat vodivostní vlastnosti tkáně. Takovýto model je pak označován jako výpočetní model mozku. Za tímto účelem byl použit toolbox SimBio, jehož část je již implementovaná v toolboxu Fieldtrip. SimBio toolbox je volně přístupný a je využíván k simulaci vodivostních vlastností tkáně implementací Poissonovy rovnice pomocí metody konečných prvků a tím získání matice dopředného modelu, která je nezbytná pro inverzní úlohu EEG. V této práci je na mozek potkana pohlíženo pouze jako na jednovrstvou homogenní část s izotropní vodivostí, a tudíž model neobsahuje mozkomíšní mok ani lebku obklopující mozek. Z tohoto důvodu byla za předpokladu stejné vodivosti lidského a potkaního mozku celému objemu přiřazena vodivost 0,33 S/m, což odpovídá experimentálním výsledkům vodivosti lidského mozku uvedených v tabulce 2.1. [30]

2.4.2 Koregistrace elektrod, prostor zdrojů mozkové aktivity a dopředný model

K vytvořenému výpočetnímu modelu mozku bylo nezbytné správně koregistrovat elektrodový systém 12 aktivních elektrod podle schématu na Obr. 2.6. Elektrody byly umístěny do nejbližšího vrcholu výpočetního modelu od definované polohy, protože vrcholy čtyřstěnů jsou právě výpočetní body metody konečných prvků.

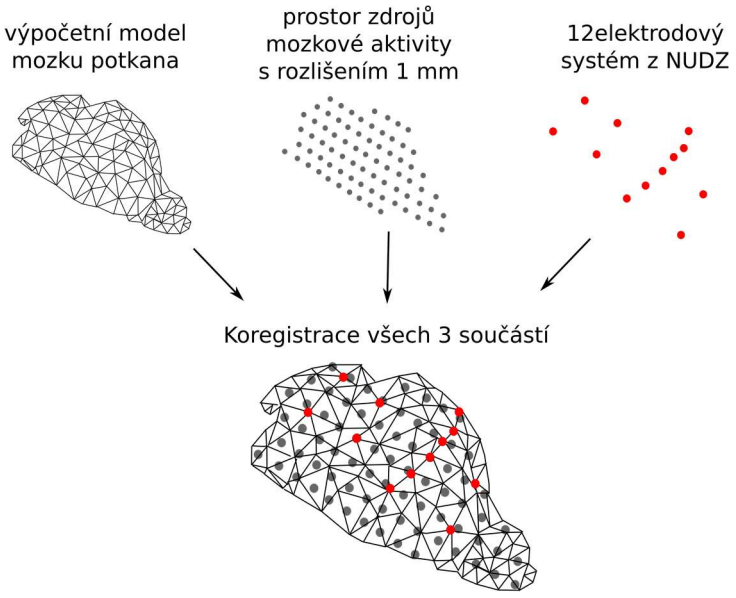
Mozková aktivita byla modelována ekvivalentními proudovými dipóly, které jsou v objemu mozku umístěny do vrcholů pravidelné mřížky s délkou hrany 1 mm ve všech směrech. Takováto síť dipólů vytváří prostor zdrojů mozkové aktivity. Reálně může být monopól proudového dipólu umístěn pouze v uzlu výpočetního modelu, kde probíhají výpočty pomocí metody konečných prvků. Proto SimBio toolbox používá pro modelování proudového dipólu přístup St. Venant, který je založen na následujícím

principu. Nejdříve se vyhledá nejbližší vrchol čtyřstěnu od místa, kde chceme umístit dipól, a do všech vrcholů obklopující tento vrchol jsou umístěny monopóly takovým způsobem, aby jejich sumovaná aktivita co nejlépe nahrazovala aproximovaný dipól, viz Obr. 2.9. [31]



Obr. 2.9: Schématické znázornění přístupu St. Venant pro simulování proudového dipólu (červená) v diskrétním prostředí metody konečných prvků. Nejdříve se nalezne nejbližší vrchol (černá) a poté se do všech sousedních vrcholů (šedá) umístí monopóly, jejichž společnou aktivitou je dipól aproximován. Převzato a upraveno z [31].

Spojení elektrodového systému s výpočetním modelem a prostorem zdrojů mozkové aktivity je znázorněn na Obr. 2.10.



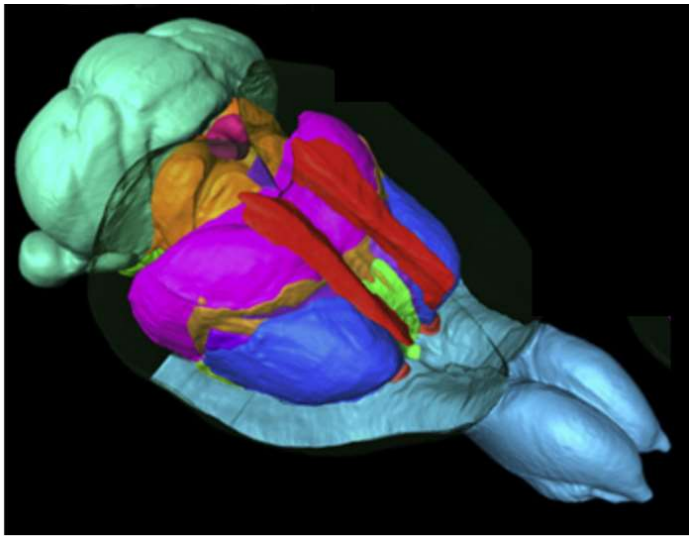
Obr. 2.10: Schématické znázornění koregistrace výpočetního modelu mozku, prostoru zdrojů mozkové aktivity a elektrodového systému pro řešení přímé úlohy.

K vyřešení přímé úlohy neboli získání informace o provázanosti všech pozic dipólů prostoru zdrojů mozkové aktivity a elektrod umístěných v okrajových vrcholech na povrchu mozku byl použit přístup pomocí matice dopředného modelu. Matice dopředného modelu pro jeden dipól má rozměr Nx3, kde N značí počet elektrod. Každý

řádek matice je získán takovým způsobem, kdy je simulován proudový dipól jednotkovou aktivitou jeho momentu postupně ve třech osách kartézského systému souřadnic a na daných pozicích matice dopředného modelu je pak hodnota naměřeného potenciálu na dané elektrodě. Tato matice tedy představuje zjednodušeně sadu vah, kdy pro dipól blíže k elektrodě budou hodnoty matice dopředného modelu větší než pro dipól vzdálenější.

2.4.3 Koregistrace anatomického atlasu mozku potkana

Díky tomu, že je použit MRI snímek mozku potkana ze studie [29], je k tomuto MRI snímku dostupný i anatomický atlas, který každému voxelu přiřazuje jednu z 26 označených anatomických oblastí. Použitím atlasu bylo tedy možné například omezit sourcemodel na oblasti, kde je předpokládána elektrická aktivita nebo průměrovat získanou aktivitu z inverzní úlohy a těmito způsoby získat více reálné výsledky. Barevně rozlišené anatomické oblasti mozku potkana jsou na Obr. 2.11.



Obr. 2.11: 3D rekonstrukce MRI snímku mozku potkana s 26 anatomickými oblastmi, které jsou barevně odlišeny. Převzato z [29].

2.4.4 Ověření elektrodového systému metodou míry senzitivity elektrod

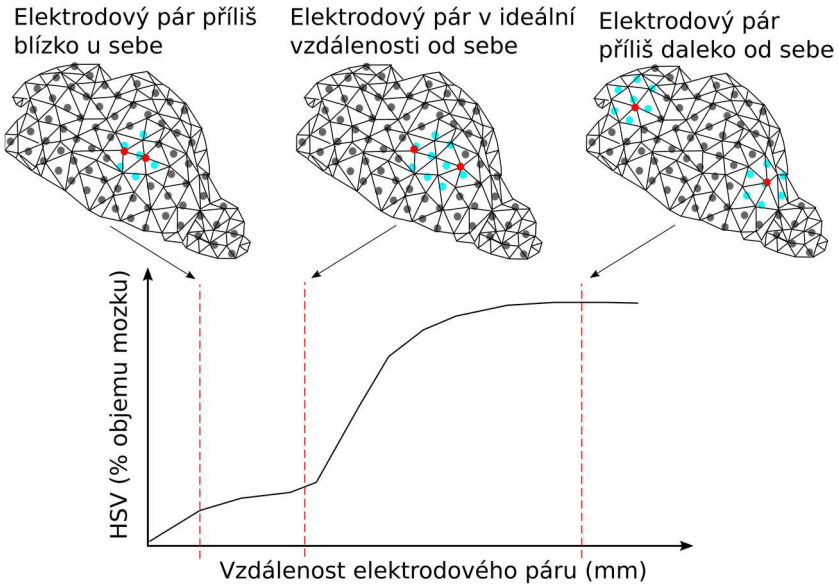
Jedním z důležitých aspektů lokalizace zdrojů EEG je samotný systém elektrod. Ačkoliv do dosavadního metodického postupu tato problematika nezapadá, je důležité ověřit systém elektrod z hlediska jeho rozmístění, protože jak bylo zmíněno v předchozím textu, tento systém nebyl původně zamýšlen pro realizaci inverzní úlohy EEG. Pro ověření systému byla zvolena metodika míry senzitivity elektrod (half sensitivity volume, HSV). [32] [33]

Z této metody lze zjistit minimální vzdálenosti elektrod, které ještě neměří redundantní informaci, a proto nemá cenu je nahradit elektrodou jedinou. Měření je

založeno na principu vždy dvojice elektrod, u kterých se definuje takzvaná skalární senzitivita *s* podle následujícího výrazu [33]:

$$s = \|g_{r_1} - g_{r_2}\|, \tag{2.20}$$

kde g_{r_1} je dopředný model pro dipól na pozici *r* vzhledem k elektrodě 1 o rozměru 1x3 a g_{r_2} je taktéž dopředný model dipólu na pozici *r*, avšak vzhledem k elektrodě 2. Celý koncept míry senzitivity elektrod spočívá v koncentraci senzitivity elektrodového páru do co nejmenšího možného objemu, protože není možné lokalizovat zdroje, pokud je senzitivita elektrodového páru po celém objemu homogenní. Objem, do kterého je senzitivita elektrodového páru koncentrována, lze pak definovat jako objem, kde je skalární senzitivita *s* větší než polovina maximální skalární senzitivity pro dané rozmístění elektrodového páru. Vypočítaný objem podle HSV se pak vynese do grafu v závislosti na nejbližší vzdálenosti elektrodového páru po povrchu mozku a ve výsledném grafu se hledá z pravé strany, při jaké vzdálenosti elektrodového páru křivka přestane rychle klesat a tam se nachází ideální vzdálenost umístění elektrod od sebe podle této metody, viz Obr. 2.12. Elektrody se od sebe vzdalují v jednom směru a výsledná křivka je právě vypovídající pro rozmístění elektrod pouze na daném místě a směru, ve kterém byly elektrody posouvány. [33]



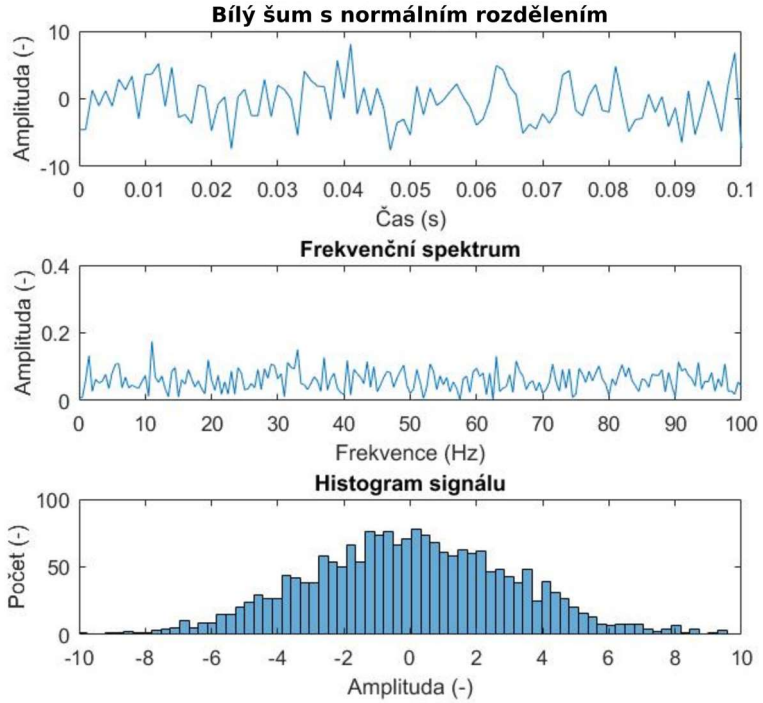
Obr. 2.12: Schématické znázornění křivky HSV, která znázorňuje závislost senzitivního objemu na vzdálenosti elektrodového páru, se třemi významnými případy vzdáleností elektrodových párů (červená) a vyznačením senzitivních dipólů (modrá), kterými aproximujeme senzitivní objem mozku. V prvním případě leží elektrody příliš blízko u sebe, ve druhém případě leží elektrody v ideální vzdálenosti, kdy křivka HSV přestává z pravé strany rychle klesat a ve třetím případě leží elektrody příliš daleko od sebe a senzitivní objem je největší.

2.5 Testování inverzních metod na simulovaných datech

Pro testování inverzní úlohy EEG na modelu popsaným výše byly použity tři inverzní metody popsané v teoretickém základu a to metoda minimalizace energie, metoda zobrazování koherentních zdrojů a metoda prostorového filtrování. Celý proces testování inverzních metod probíhal ve třech hlavních krocích. Prvním byla simulace mozkové aktivity v jednotlivých proudových dipólech, kdy pomocí matice dopředného modelu bylo možné získat EEG záznam na elektrodách. Druhý krok pak spočíval v použití inverzních metod k získání odhadnuté mozkové aktivity zpětně na proudových dipólech. V posledním kroku se pak porovnávala simulovaná mozková aktivita, která vytvořila EEG záznam a odhadnutá mozková aktivita, kterou vypočetly jednotlivé inverzní metody.

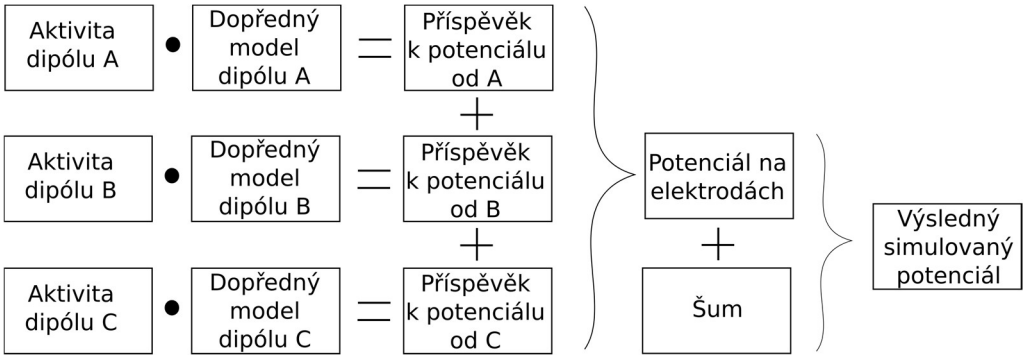
2.5.1 Simulování mozkové aktivity

Pro účely simulace je generování mozkové aktivity bráno jako náhodný proces a je modelována pomocí bílého šumu s normálním rozdělením. Pro každý dipól, kde byla simulována aktivita, byl vytvořen dvousekundový úsek dat takovéhoto signálu se vzorkovací frekvencí 1000 Hz. Na Obr. 2.13 se nachází signál definující aktivitu jednoho dipólu společně s jeho frekvenčním spektrem a histogramem.



Obr. 2.13: Ukázka průběhu, frekvenční spektrum a histogram signálu typu bílý šum s normálním rozdělením používaným pro simulaci průběhu dipólového momentu jednotlivých proudových dipólů.

Průběh dipólových momentů byl pak maticově násoben s odpovídající maticí dopředného modelu pro daný proudový dipól, čímž vzniknou data naměřená na elektrodách při aktivitě každého z proudových dipólů, jak je vidět z rovnice 2.10. Mozková aktivita byla simulována jednotlivě ve všech třech směrech kartézského souřadného systému, za účelem porovnání lokalizace zdrojů EEG vzhledem ke směru iontových proudů. Součtem příspěvků aktivity od všech proudových dipólů vznikl celkový potenciál naměřený na elektrodách. K tomuto EEG záznamu byl nakonec přidán nezávislý rušivý šum, viz rovnice 2.11. Ke všem elektrodám byla přidána stejná míra šumu definována jako poměr signálu k šumu SNR v jednotkách dB a byl stejně jako samotná aktivita simulován bílým šumem s normálním rozdělením. Pro lepší představu je schéma celého modelu mozkové aktivity na Obr. 2.14.



Obr. 2.14: Model simulované aktivity třech proudových dipólů s přidáním šumu k průběhu potenciálů na elektrodách.

Poskytnutý anatomický atlas umožnil určit všechny proudové dipóly spadající do určité anatomické oblasti a bylo tedy možné simulovat aktivitu například pouze v dané oblasti nebo simulovat aktivitu pouze části dipólů v dané oblasti, pokud je daná anatomická oblast příliš velká a nepředpokládá se u ní v jeden moment aktivita celé oblasti. V tabulce 2.2 se nachází seznam anatomických oblastí podle [29], u kterých je po konzultaci s výzkumníky z Národního ústavu duševního zdraví předpoklad, že jsou elektricky aktivní, a tudíž je u nich vhodné simulovat mozkovou aktivitu. Zároveň je v tabulce i stručný popis dané anatomické oblasti a předpoklad o tom, zda je celá oblast aktivní v jednu chvíli.

Tabulka 2.2: Seznam anatomických oblastí, kde je předpokládána mozková aktivita, s jejich popisem a předpokladu, zda jsou v jeden moment aktivní všechny dipóly v dané oblasti.

Anatomická oblast	Aktivita celé oblasti	Popis oblasti
Nucleus accumbens	ANO	Role v mechanismech odměny, závislosti nebo strachu
Corpus amygdaloideum	ANO	Uchování paměťových stop spojených s emocemi
Bed nuclei stria terminalis	ANO	Pravděpodobná role v sexuálním chování
Cerebellum	NE	Kontrola pohybové aktivity a svalového tonu
Neocortex	NE	Mozková kůra s mnoha funkčními podoblastmi
Globus pallidus	ANO	Vytváření motorických vzorců
Formatio hippocampi	NE	Centrum paměti s výraznou aktivitou kolem 10 Hz
Hypothalamus	ANO	Centrum vegetativního autonomního řízení
Diencephalon	ANO	Struktura sdružující thalamus, meta, epi a subthalamus
Mesencephalon	ANO	Centrum především nepodmíněných reflexů
Area praeoptica	ANO	Uvolňuje hormony v závislosti na fázi dne
Substantia nigra	ANO	Aktivní při motorických procesech
Septum	ANO	Součást limbického systému
Neostriatum	ANO	Stěžejní role v motorickém systému

Předpoklad o aktivitě celé oblasti nevychází z funkce oblasti a jejího členění, ale z porovnání velikosti oblasti a počtu dipólů, které zahrnuje neboli nemá smysl simulovat aktivitu oblasti po částech, pokud jí popisují například pouze tři dipóly.

2.5.2 Lokalizace zdrojů EEG pomocí inverzní metody minimalizace energie

Pro lokalizaci zdrojů EEG pomocí inverzní metody minimalizace energie byla použita přímo simulovaná data popsaná v předchozí části a pro každý proudový dipól byl pak vypočten inverzní operátor metody, který používá mírně odlišný výpočet, než je obecný tvar rovnice, viz vzorec 2.14. Upravený výpočet průběhu momentu dipólů je popsán následující rovnicí podle [34]:

$$D_\alpha = R \cdot G^T \cdot (G \cdot C_{M\alpha} \cdot G^T + \alpha^2 \cdot I)^{-1} \cdot M^\delta, \tag{2.21}$$

kde $C_{M\alpha}$ značí kovarianční matici dat M^δ s rozměrem NxN, kde N je počet elektrod a G dopředný model pro daný dipól. Výpočtem vznikne časový průběh momentů D_α ve všech třech osách kartézského systému souřadnic. Pro každý proudový dipól tedy vznikla matice 3xT, kde T odpovídá počtu časových vzorků signálu, v případě dvousekundového úseku dat se vzorkovací frekvencí 1000 Hz celkem 2000 vzorků.

Protože pro vizualizaci výsledků je vhodné za celý dvousekundový úsek dat získat jednu významnou hodnotu, která vypovídá o celkové míře aktivity jednoho proudového dipólu, byla pro tuto metodu zavedena bezrozměrná veličina míra neurální

aktivity (Neural activity index, NAI_{MNE}), která vypočtenou matici odhadu průběhu momentů použije k výpočtu jedné významné hodnoty následujícím způsobem:

$$NAI_{MNE} = \sum_{n} (d_{n_x}^2 + d_{n_y}^2 + d_{n_z}^2), \tag{2.22}$$

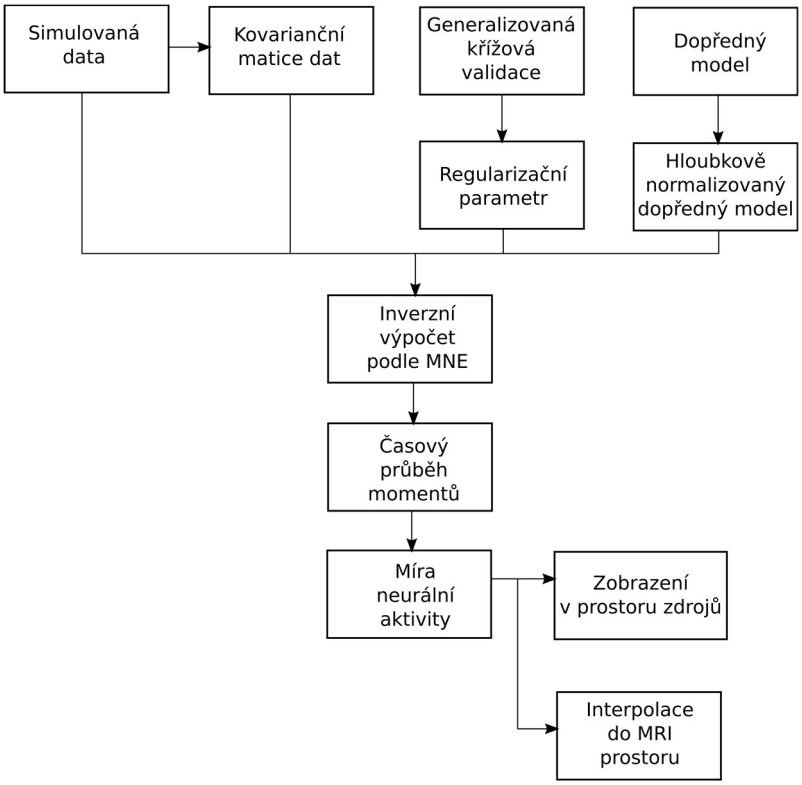
kde d_{n_x}, d_{n_y} a d_{n_z} značí odhadnutý dipólový moment v osách kartézského souřadnicového systému časového vzorku n. Součet přes všechny časové vzorky, kde n nabývá hodnot od 1 do T, pak označíme jako NAI_{MNE}.

Protože inverzní metoda minimalizace energie je známá tím, že při lokalizaci zdrojů upřednostňuje povrchové zdroje, což je ještě více umocněno, pokud elektrody nejsou rozmístěny rovnoměrně kolem celého objemu, je nutné toto posunutí řešení směrem k povrchu alespoň částečně kompenzovat. Byla zvolena metoda hloubkové normalizace matice dopředného modelu, zavedením normalizačního parametru β, který má hodnotu podle dostupné literatury obvykle 0,5 a je použit při výpočtu hloubkové normalizace matice dopředného modelu podle [34] jako:

$$G_{dip_{norm}} = G_{dip} \cdot (g_{dip_x}^2 + g_{dip_y}^2 + g_{dip_z}^2)^{-\beta}, \tag{2.23}$$

kde $G_{dip_{norm}}$ je hloubkově normalizovaná matice dopředného modelu dipólu *dip*, G_{dip} původní matice leadfield dipólu *dip*, $g_{di\ _x}, g_{dip_y}, g_{dip_z}$ řádky matice dopředného modelu, kdy každá určuje provázanost dipólového momentu v jiném směru vzhledem k elektrodám a β je pak výše zmíněný normalizační parametr. Tato metoda zjednodušeně dává větší váhu dipólům umístěným ve větší hloubce a více penalizuje dipóly umístěné na povrchu.

Pro lokalizaci zdrojů byl pak zvolen regularizační parametr α, který byl určen na základě metody generalizované křížové validace popsané v teoretickém úvodu inverzní úlohy. Postup řešení lokalizace zdrojů inverzní metodou minimalizace je na Obr. 2.15.



Obr. 2.15: Metodický postup řešení inverzní úlohy metodou minimalizace energie ze simulovaných dat.

2.5.3 Lokalizace zdrojů EEG pomocí inverzní metody prostorového filtrování

Pro lokalizaci zdrojů EEG pomocí metody prostorového filtrování byl pro každý dipól konstruován filtr podle rovnice 2.17. Vynásobením filtru s maticí naměřených dat pak vznikne stejně jako u předchozí metody průběh dipólového momentu ve třech směrech kartézského systému souřadnic. Pro získání jedné významné hodnoty, která popisuje sílu aktivity každého z proudových dipólů, byl použitý výpočet, který určuje rozptyl dipólového momentu. Rozptyl dipólového momentu právě tato metoda předpokládá jako ukazatele míry aktivity každého z proudových dipólů a je získán podle [27] jako:

$$Var_{dip_{LCMV}} = tr(W_{dip_{LCMV}} \cdot C_M \cdot W^T_{dip_{LCMV}}), \tag{2.24}$$

kde $W_{dip_{LCMV}}$ značí filtr metody prostorového filtrování pro dipól dip a C_M pak kovarianční matici dat o rozměru NxN, kde N je počet elektrod.

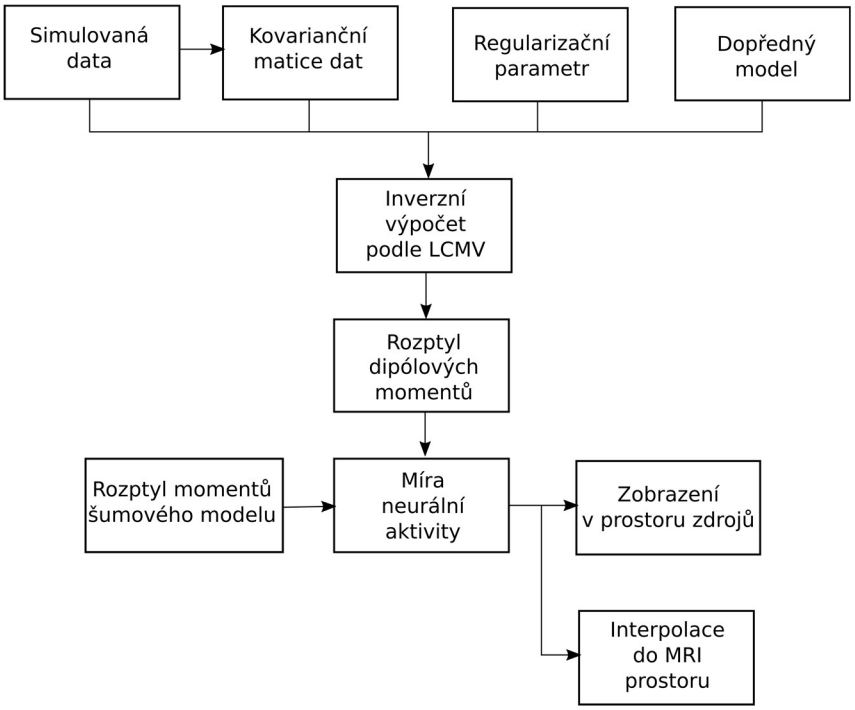
U skupiny metod, do které patří jak tato, tak i následující metoda zobrazování koherentních zdrojů, je potřeba z jejich principu získanou informaci o rozptylu momentu proudového dipólu normalizovat, a to buď vydělením získaného rozptylu odhadem rozptylu šumu v každém z dipólů nebo použitím dvou kontrastních podmínek, které se

používají například při hodnocení mozkové aktivity při evokovaných potenciálech. Míra neurální aktivity při normalizaci šumem byla vypočtena podle [27] jako:

$$NAI_{LCMV} = \frac{Var_{dip_{LCMV}}}{noise \cdot tr(W_{dip_{LCMV}} \cdot W_{dip_{LCMV}}^{T})}, \tag{2.25}$$

kde, *noise* je skalární hodnota úrovně šumu získaná z kovarianční matice dat C_M a výraz $tr(W \cdot W^T)$ je prakticky rozptyl šumového modelu, kdy z kovarianční matice dat vznikne ideálně jednotková matice.

Bohužel pro tuto metodu nebylo možné použít generalizovanou křížovou validaci pro získání regularizačního parametru α, protože daný problém je složitější, než případě metody minimalizace energie. Proto byla otestována lokalizace zdrojů EEG pomocí této metody pro více parametrů α. Postup celého řešení inverzní úlohy pomocí inverzní metody prostorového filtrování je shrnutý na Obr. 2.16.



Obr. 2.16: Metodický postup řešení inverzní úlohy metodou prostorového filtrování ze simulovaných dat.

2.5.4 Lokalizace zdrojů EEG pomocí inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů

Lokalizační metoda zobrazování koherentních zdrojů je, jak vyplývá z teoretického základu, velice podobná předchozí inverzní metodě prostorového filtrování s hlavním rozdílem, že pro výpočet filtru *W* nevyužívá kovarianční matici dat, ale kros-spektrální

matici, která vznikne následujícím způsobem. Nejdříve je pomocí rychlé Fourierovy transformace (FFT) s použitím metody multitaper získán výkon signálu dané frekvence na každé z elektrod. Metoda multitaper zvyšuje rozlišení ve frekvenční oblasti, avšak s důsledkem ztráty přesnosti [35]. Kros-spektrální matice C_{f_M} pak vznikla vynásobením vektoru o délce počtu elektrod *N*, kde každý prvek obsahuje Fourierovy koeficienty naměřeného signálu na určené frekvenci nebo rozsahu frekvencí, s tím samým transponovaným vektorem, čímž vznikne právě kros-spektrální matice o rozměru *N*x*N*. Na diagonále této matice se pak nachází hodnota výkonového spektra na dané frekvenci nebo rozsahu frekvencí pro každou z elektrod.

Ukazatelem aktivity proudového dipólu je stejně jako u předchozí metody rozptyl dipólového momentu, který byl získán podle [26] jako:

$$Var_{dip_{DICS}} = tr(W_{dip_{DICS}} \cdot C_{f_M} \cdot W_{dip_{DICS}}^T), \tag{2.26}$$

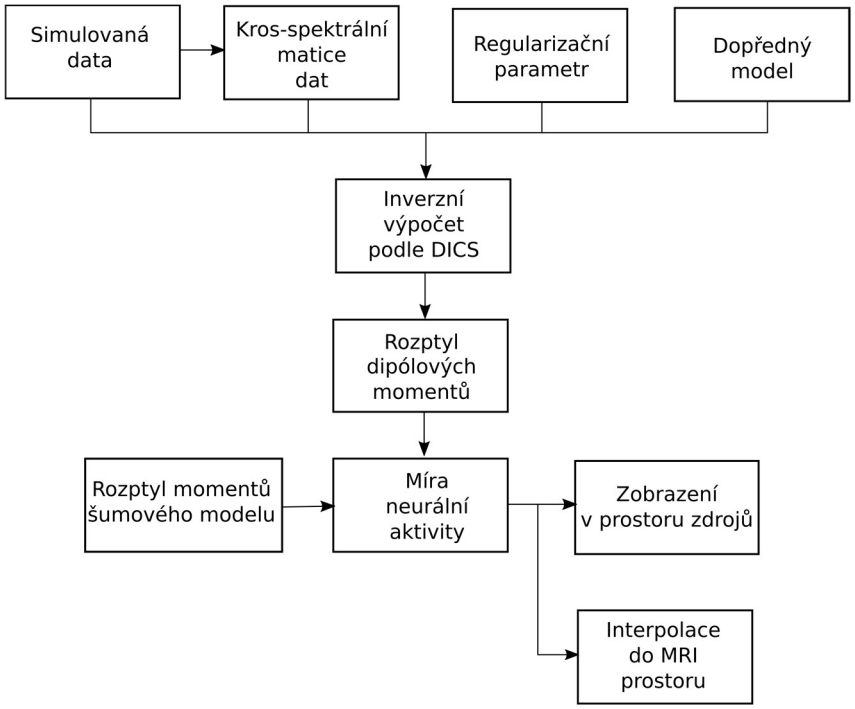
kde $W_{dip_{DICS}}$ značí filtr metody zobrazování koherentních zdrojů pro dipól *dip* a C_{f_M} pak kros-spektrální matici dat o rozměru *N*x*N*, kde *N* je počet elektrod.

Dále si pak odpovídá i výpočet míry neurální aktivity, která je také definována normalizací šumem podle [26] jako:

$$NAI_{DICS} = \frac{Var_{dip_{DICS}}}{noise \cdot tr(W_{dip_{DICS}} \cdot W_{dip_{DICS}}^T)}, \tag{2.27}$$

kde, *noise* je skalární hodnota úrovně šumu získaná z kros-spektrální matice a výraz $tr(W \cdot W^T)$ je prakticky rozptyl šumového modelu, kdy z kros-spektrální matice vznikne ideálně jednotková matice.

Podobnost této metody s předchozí také bohužel zapříčiňuje to, že nebylo možné použít generalizovanou křížovou validaci pro výpočet regularizačního parametru α, proto pro testování bylo vyzkoušeno několik běžných hodnot. Postup celého řešení inverzní úlohy pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů je shrnutý na Obr. 2.17.



Obr. 2.17: Metodický postup řešení inverzní úlohy metodou zobrazování koherentních zdrojů ze simulovaných dat.

2.5.5 Statistické vyhodnocení kvality inverzních metod

Kvalita lokalizace zdrojů EEG podle jednotlivých inverzních metod nebo změny některého z parametrů, jako je regularizační parametr nebo SNR simulovaných dat, byla vyhodnocena na základě podobnosti simulované aktivity proudových dipólů s odhadnutou aktivitou podle inverzních metod. Pro kvantifikaci podobnosti byl zvolen Pearsonův korelační koeficient R, který zjišťuje míru lineárního vztahu mezi dvěma proměnnými, kterými jsou právě reálná aktivita simulovaných zdrojů se zpětně odhadnutou aktivitou zdrojů podle různých inverzních metod. Vzorec pro výpočet výběrového korelačního koeficientu pro dvě náhodné veličiny X a Y s předpokladem normálního rozdělení má následující tvar:

$$\mathrm{R} = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_i (y_i - \bar{y})^2}}, \tag{2.28}$$

kde $\bar{x}$ a $\bar{y}$ jsou výběrové průměry náhodných veličin. Výraz v čitateli značí kovarianci veličin X a Y, která je normalizovaná výrazem ve jmenovateli tak, že hodnota korelačního koeficientu je v intervalu od -1 do 1. Platí, že pokud hodnota korelačního koeficientu R je nulová, tak veličiny nejsou korelované. Pokud R = 0,1, míra korelace se označuje jako malá, R = 0,3 jako střední a R = 0,5 a větší jako vysoká míra korelace.

Aby mohla být simulovaná aktivita proudových dipólů porovnatelná s hodnotami míry neurální aktivity pro různé inverzní metody, je nutné z časového úseku průběhu

dipólových momentů získat jednu skalární hodnotu míry neurální aktivity NAI_{sim} pro každý proudový dipól. Proto byl časový průběh nahrazen jako suma výkonu signálu podle následujícího vzorce:

$$NAI_{sim_{dip}} = \sum_{t=1}^{T} d^2_{sim_{dip,t}}, \tag{2.29}$$

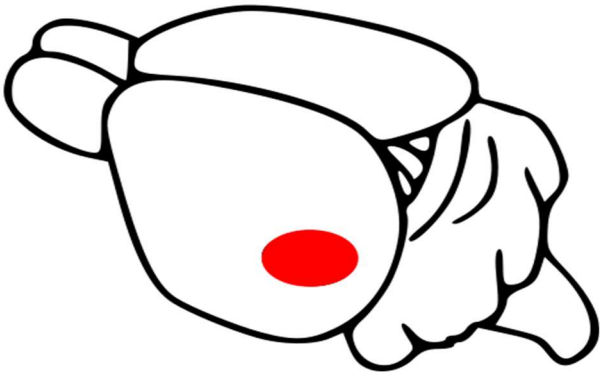
kde, $d_{sim_{dip,t}}$ je časový vzorek simulovaného průběhu signálu aktivity proudového dipólu dip.

Korelační koeficient R_{NAI} pro veličinu NAI_{sim}, představující aktivitu simulovaných zdrojů, a $NAI_{inverse}$ představující odhadnutou aktivitu jako míru neurální aktivity některé z inverzních metod, byl pak vypočten podle vzorce 2.28 jako:

$$R_{NAI} = \frac{\sum_{dip=1}^{p}(NAI_{sim_{dip}} - \overline{NAI_{sim}}) \cdot (NAI_{inverse_{dip}} - \overline{NAI_{inverse}})}{\sqrt{\sum_{dip=1}^{p}(NAI_{sim_{dip}} - \overline{NAI_{sim}})^2 \cdot \sum_{dip=1}^{p}(NAI_{inverse_{dip}} - \overline{NAI_{inverse}})^2}}. \tag{2.30}$$

2.6 Realizace inverzní úlohy EEG na reálných datech experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu

Pro otestování zvolené metodiky lokalizace zdrojů EEG na reálných datech z měření byl vybrán experiment sluchového ustáleného evokovaného potenciálu (Auditory steady-state response, ASSR). Jedná se o vyšetření odezvy sluchových center v mozkové kůře potkanů na sluchový podnět, kdy se předpokládá, že odezva jejich sluchového centra bude významně znatelná na takových frekvencích EEG, které měl zvukový podnět. Umístění sluchového kůry v mozku potkana s předpokladem elektrické aktivity při sluchové stimulaci je na Obr. 2.18. [36]

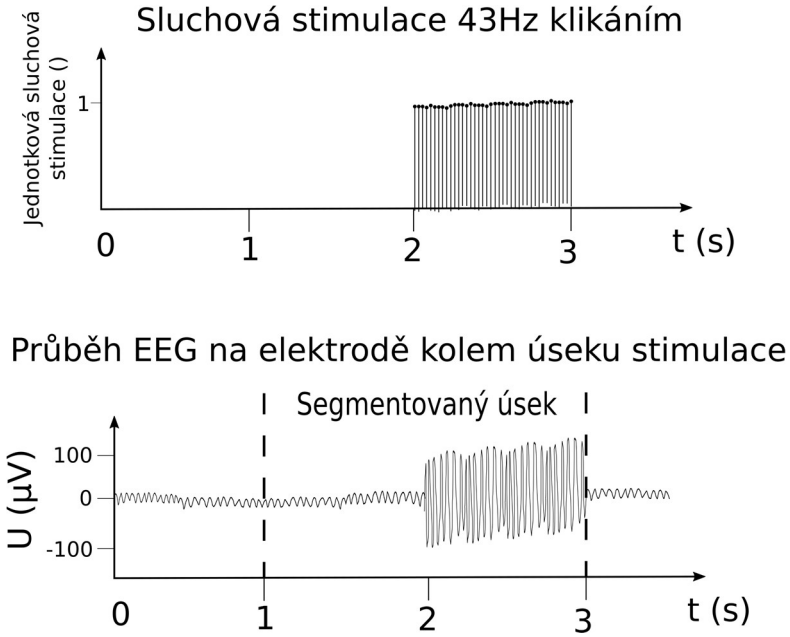


Obr. 2.18: Vyznačení sluchové kůry (červená) mozku potkana. Převzato a upraveno z [37].

2.6.1 Použitá data experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu

Pro otestování lokalizace zdrojů EEG byly použity reálné EEG nahrávky z ASSR experimentu 71 potkanů, který probíhal v Národním ústavu duševního zdraví od 6.2.2018 do 31.7.2018. Veškeré nakládání se zvířaty bylo schváleno odbornou komisí pro práci s laboratorními zvířaty při 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy a Národním ústavu duševního zdraví a bylo provedeno v souladu se zákonem 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání a směrnicí 86/609/EU. Celé experimentální měření pro jeden subjekt v délce 3,5 hodiny bylo rozděleno na dvě části. V první části byl subjekt sluchově stimulován podle pěti různých schémat, které budou popsány dále. Každé stimulační schéma bylo opakováno pseudonáhodně 60krát s pauzou mezi stimulacemi pseudonáhodně mezi 2 a 4 sekundami. Po první části následovala hodinová pauza bez sluchové stimulace a následné vpravení různých látek do krevního oběhu subjektu. Po vpravení látek byl po různých časových odstupech proveden ASSR experiment shodný s první částí. Každé ze zmíněných stimulačních schémat mělo danou přesnou délku 1000 ms, po kterou byl subjekt stimulován 10Hz, 40Hz a 80Hz klikáním, 40Hz amplitudově modulovaným zvukem a poslední schéma spočívalo pouze v jednom kliknutí v 1000ms intervalu.

Z těchto nahrávek byly u všech 71 subjektů vybrány podle časových značek pouze stimulace 40Hz klikáním z první části nahrávání, tedy bez podání žádné látky. Z důvodu chyby v experimentu však frekvence klikání nebyla přesně 40 Hz, ale 43 Hz. Celkem bylo z nahrávky každého subjektu segmentováno 60 dvousekundových úseků 43Hz klikání. Dvousekundový úsek se vždy skládal ze sekundy před stimulací a sekundy stimulace, viz Obr. 2.19.



Obr. 2.19: Ukázka průběhu EEG signálu na elektrodě při sluchové stimulaci 43Hz klikáním s vyznačením segmentovaného dvousekundového úseku dat.

2.6.2 Předzpracování dat

Pro vypovídající výsledky inverzní úlohy EEG bylo potřeba použít pouze čisté úseky dat, které nebyly znehodnoceny žádnými artefakty. Z důvodu velkého počtu dvousekundových úseků nebylo překážkou zvolit přísná kritéria pro výběr správných úseků, která byla zvolena následovně.

Poskytnutá data ASSR experimentu obsahovala kromě časových značek, které ukazovaly na začátek sluchové stimulace, také párové časové značky, které ohraničovaly úseky dat s artefakty, které do záznamu vložila osoba provádějící experiment, pokud například musela do experimentu zasáhnout zvenčí. Dvousekundové úseky stimulace, které spadaly do takto označeného intervalu, byly z dalšího zpracování vyloučeny.

Protože experiment probíhal na volně se pohybujících potkanech a sluchová stimulace pro ně mohla být stresujícím prvkem, bylo dalším krokem vyloučení dvousekundových úseků, které byly zarušeny pohybovými artefakty (EMG). Pro tyto účely byla na celých záznamech provedena detekce pohybových artefaktů a dvousekundové úseky, které časově spadaly do úseků detekce pohybových artefaktů, byly kompletně vyloučeny z dalšího zpracování. Detekce pohybových artefaktů probíhala tak, že celá data byla filtrována filtrem typu pásmová propust s dolní mezní frekvencí 110 Hz a horní mezní frekvencí 140 Hz z důvodu toho, že právě v tomto rozsahu frekvencí se pohybuje signál ze svalových artefaktů, a proto se předpokládá, že takto filtrovaný signál bude mít na těchto frekvencích větší výkon při svalových artefaktech.

Pro definování amplitudy v datech byla vytvořena obálka signálu pomocí Hilbertovy transformace. Dále byly vypočteny střední hodnoty μ_n a směrodatné odchylky σ_n přes všechny časové vzorky na elektrodě a pomocí těchto hodnot bylo pro každý časový vzorek na každé z elektrod vypočteno z-skóre normalizující data pro další zpracování podle následující rovnice:

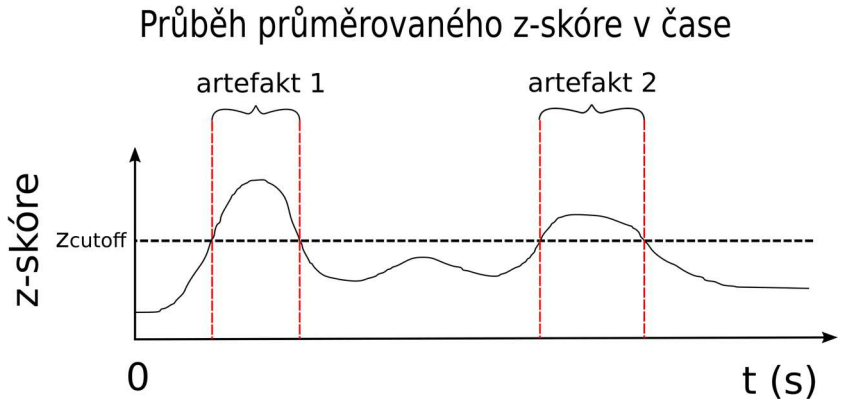
$$z_{n,t} = \frac{m_{n,t} - \mu_n}{\sigma_n}, \tag{2.31}$$

kde $z_{n,t}$ je z-skóre pro časový vzorek t na elektrodě n, $m_{n,t}$ je hodnota signálu časového vzorku t na elektrodě n, μ_n je průměrná hodnota signálu na elektrodě n a σ_n směrodatná odchylka signálu na elektrodě n. Protože předpokládáme, že rušení EMG se objeví v čase na všech elektrodách, je získáno z-skóre pro jeden časový vzorek jako průměr z-skóre v tento časový vzorek přes všechny elektrody, viz rovnice 2.32.

$$z_{sum_t} = \sum_{n=1}^{N} \frac{z_{n,t}}{\sqrt{N}}. \tag{2.32}$$

V rovnici 2.32 představuje proměnná z_{sum_t} sumované z-skóre pro časový vzorek *t* přes všechny elektrody *n*, kterých je *N*. Získané sumované z-skóre představuje normalizovaný průběh rozptylu dat od střední hodnoty zprůměrované přes všechny kanály.

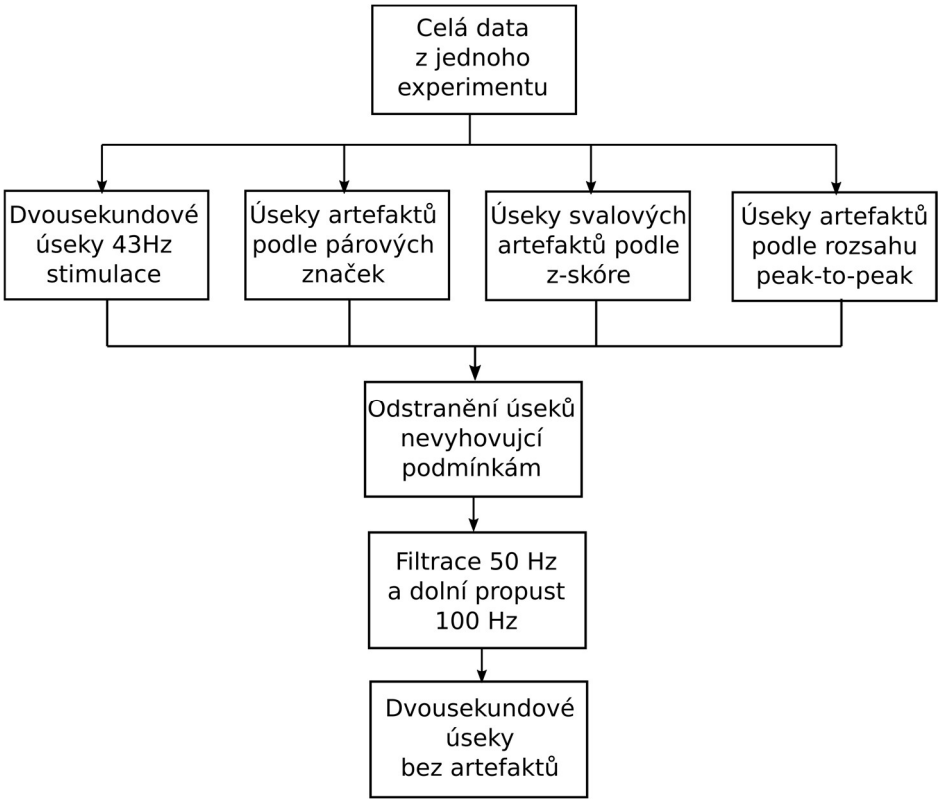
Pro detekci pohybových artefaktů je možné vyjít z předpokladu, že právě v rozsahu frekvencí 110 Hz až 140 Hz bude vyšší z-skóre v časovém úseku značit přítomnost svalových artefaktů, a proto je možné manuálně určit hranici z-skóre z_{cutoff}, přes kterou bude časový vzorek již označen jako svalový artefakt. Pro lepší pochopení je detekce artefaktů znázorněna na Obr. 2.20.



Obr. 2.20: Průběh průměrovaného z-skóre v čase přes všechny elektrody s detekcí artefaktů vyznačením hranice z_{cutoff}, kterou přesáhly 2 úseky, označené jako artefakt 1 a artefakt 2.

Posledním krokem pro určení dvousekundových úseků bez artefaktů bylo určení maximální rozsahu (peak-to-peak) na každé z elektrod. Větší rozsahy amplitud nebyly brány jako fyziologické, ale byl u nich předpoklad vzniku například elektronikou nahrávacího zařízení, a tudíž dvousekundové úseky, které nesplňovaly podmínku z maximálního rozsahu, byly z dalšího zpracování vyloučeny.

Všechny dvousekundové úseky, které prošly výše popsanými kritérii, byly dále filtrovány filtrem typu pásmová zádrž se spodní mezní frekvencí 49 Hz a horní mezní frekvencí 51 Hz pro odstranění síťového brumu a dále filtrem typu dolní propust s mezní frekvencí 100 Hz, protože pro účely této práce je dostatečné brát rozsah frekvencí EEG do 100 Hz. Shrnující schéma předzpracování dat je na Obr. 2.21.



Obr. 2.21: Postup předzpracování dat pro experiment sluchového ustáleného evokovaného potenciálu pro každý ze subjektů.

2.6.3 Lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů

Pro lokalizaci zdrojů sluchového ustáleného evokovaného potenciálu byla zvolena inverzní metoda zobrazování koherentních zdrojů (DICS), která byla použita zvlášť na zprůměrovaná data každého ze subjektů, tedy z každého subjektu byla použita jedna lokalizace zdrojů EEG pro statistické zpracování.

Nejdříve byly všechny dvousekundové úseky dat rozděleny na dvě části, a to jednosekundový úsek před stimulací a jednosekundový úsek stimulace. Pro všechny jednosekundové úseky byl pomocí FFT vypočítán výkon signálu na frekvenci 43 Hz na všech elektrodách, který byl následně zprůměrovaný přes všechny jednosekundové úseky před stimulací a přes všechny jednosekundové úseky stimulace. Ze zprůměrovaných výkonů signálu byly vytvořeny kros-spektrální matice dat. Zároveň i pro celé dvousekundové úseky byla vytvořena kros-spektrální matice stejným způsobem.

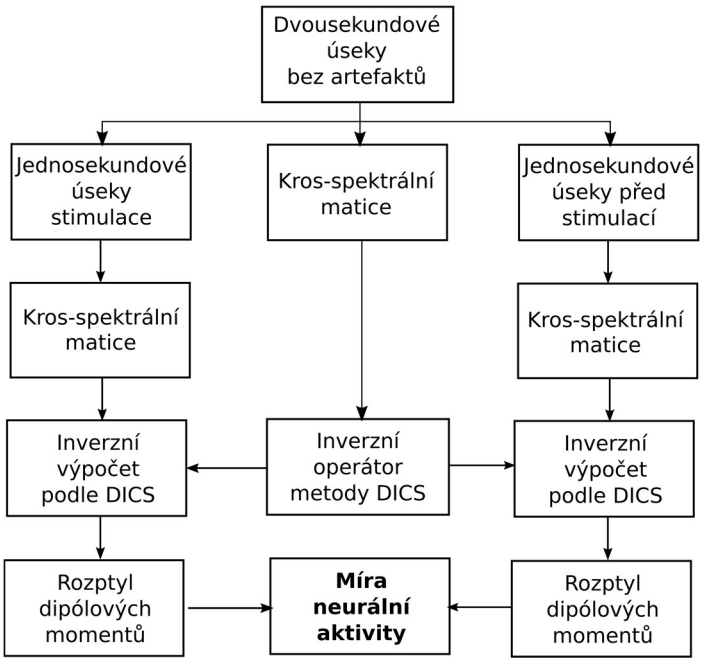
Nejdříve byl pro každý proudový dipól vypočten inverzní operátor (filtr) metody zobrazování koherentních zdrojů z kros-spektrální matice dvousekundových úseků, který byl použit jako inverzní operátor pro lokalizaci zdrojů jak jednosekundových úseků před stimulací, tak i úseků stimulace. Míra neurální aktivity byla pak určena jako relativní změna rozptylu jednosekundového úseku stimulace a jednosekundového úseku před stimulací, viz rovnice 2.26, který, jak bylo zmíněno v předchozím textu, je právě

ukazatelem aktivity proudového dipólu. Výpočet míry neurální aktivity je tedy dán následujícím vztahem:

$$NAI_{dip_{DICS}} = \frac{tr\left(W_{dip_{all}} \cdot C_{f_{stim}} \cdot W_{dip_{all}}^{T}\right) - tr(W_{dip_{all}} \cdot C_{f_{prestim}} \cdot W_{dip_{all}}^{T})}{tr(W_{dip_{all}} \cdot C_{f_{prestim}} \cdot W_{dip_{all}}^{T})}, \quad (2.33)$$

kde $W_{dip_{all}}$ je inverzní operátor (filtr) metody zobrazování koherentních zdrojů získaného z dvousekundového úseku dat, $C_{f_{stim}}$ je kros-spektrální matice jednosekundového úseku dat stimulace a $C_{f_{prestim}}$ je pak kros-spektrální matice jednosekundového úseku dat před stimulací.

Schéma postupu získání míry neurální aktivity pro jeden subjekt je shrnuto na následujícím Obr. 2.22.



Obr. 2.22: Schéma výpočtu míry neurální aktivity inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů z dvousekundových úseků dat 43Hz sluchové stimulace experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu.

2.6.4 Statistické vyhodnocení lokalizace zdrojů experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu

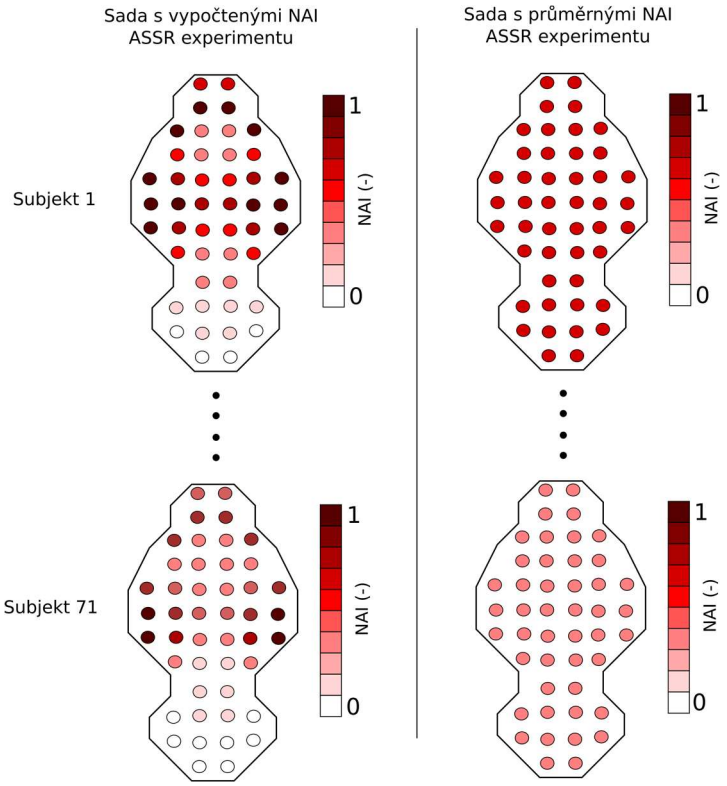
Cílem statistického vyhodnocení výsledků lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů bylo určení oblastí mozku, které byly významně aktivované. V případě lokalizace zdrojů vzniká problém vícečetného srovnání, protože efekt aktivované oblasti je vyhodnocen na velkém počtu dipólů a pomocí klasických

statistických metod by bylo těžké udržet nízkou hodnotu tzv. family-wise error rate, což je pravděpodobnost alespoň jedné chyby prvního druhu. [38]

Pro vyhodnocení významných oblastí v mozku při sluchové stimulaci byl vybrán neparametrický permutační test založený na shlukování dipólů do oblastí podle nejvyšších hodnot t-statistiky podle [38]. Jako vstupní hodnoty pro tento test byly výsledky inverzní úlohy pro každého potkana ve formě míry neurální aktivity, podle rovnice 2.33, reprezentující poměr aktivity mozku sekundu před stimulací a sekundu stimulace. Protože z výsledků inverzní úlohy vyplývá, že aktivita celého mozku byla zvýšena, je statistický test koncipován tak, že je testováno, která část mozku je výrazněji aktivována, než je průměrná aktivace mozku každého z potkanů. Průměrná aktivace mozku každého ze subjektů byla spočítána jako:

$$NAI_{mean} = \frac{1}{p} \cdot \sum_{dip=1}^{p} NAI_{dip}, \tag{2.34}$$

kde p značí celkový počet dipólů v mozku potkana a NAI_{dip} je míra neurální aktivity dipólu dip. Z tohoto vznikly dvě sady míry neurální aktivity. První sada obsahuje vypočtené míry neurální aktivity z dvousekundových úseků dat pro každý subjekt a ve druhé sadě je každý dipól reprezentován průměrnou hodnotou míry neurální aktivity každého ze subjektů, viz Obr. 2.23.



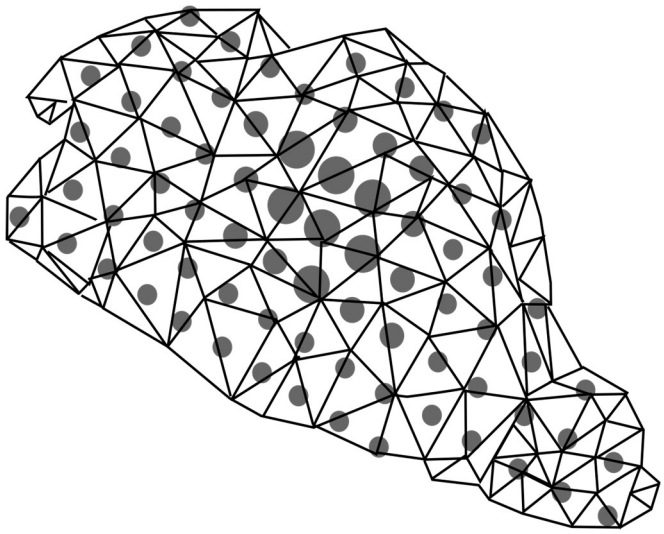
Obr. 2.23: Ukázka složení dvou sad dat pro statistické vyhodnocení pomocí neparametrického permutačního testu.

Permutační test spočíval v náhodném přeházení dat mezi sadami a vypočtením párového pravostranného t-testu dvou závislých výběrů v každé pozici dipólu. Výběry pro t-test představují právě tyto dvě permutované sady dat. Dalším krokem bylo nalezení shluku dipólů v prostoru, které přesahují zvolenou kritickou hodnotu t-statistiky. Jako kritérium pro nejvýznamnější shluk byl zvolen maximální součet hodnot t-statistiky, podle kterého byl shluk zvolen. Tento postup byl opakován v 1000 iteracích a vždy byl zaznamenán maximální součet hodnot t-statistiky podle tohoto kritéria nejvýznamnějšího shluku. Z těchto součtů byl následně vytvořen histogram, který reprezentuje neparametrické rozdělení shlukové statistiky.

Posledním krokem bylo vypočtení t-statistiky z původních nepermutovaných sad dat opět v každém dipólu a nalezení všech shluků, které přesahují zvolenou kritickou hodnotu t-statistiky. U všech nalezených shluků byla opět vypočtena suma hodnot t-statistiky. Významnost každého z nalezených shluků pak byla určena na základě neparametrického rozdělení shlukové statistiky, pokud p-hodnota shluku byla menší než zvolená hladina významnosti.

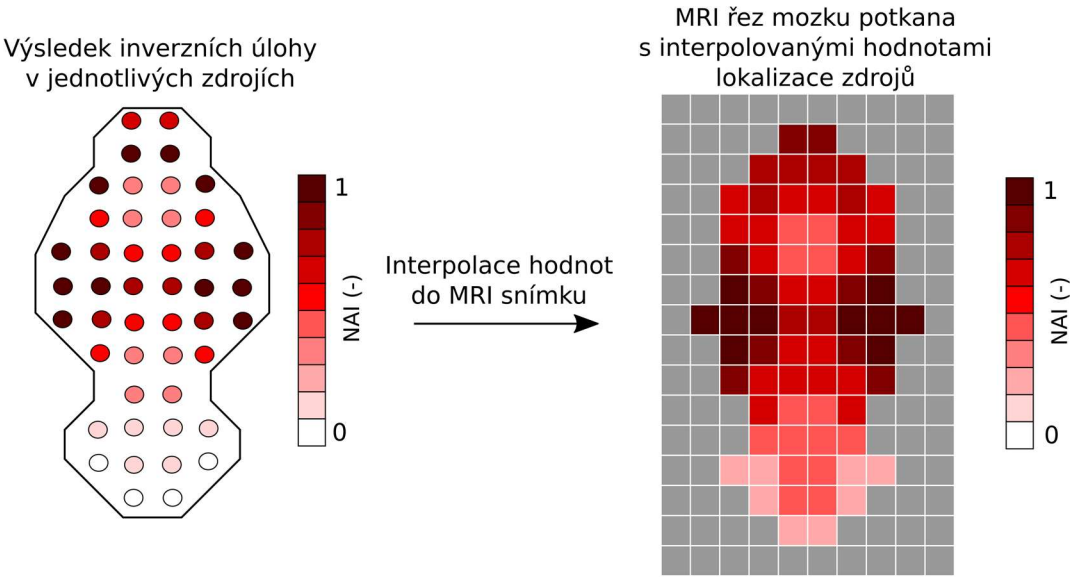
2.7 Zobrazení výsledků lokalizace zdrojů EEG

Výsledky lokalizace zdrojů EEG v podobě míry neurální aktivity nebo některé ze statistických veličin byly vizualizovány v zásadě dvěma způsoby. Prvním způsobem je zobrazení ve zdrojích, kdy zobrazovaná veličina, která popisuje zdroj, je dána velikostí kruhu reprezentující proudový dipól a všechny dipóly jsou zobrazeny zároveň s diskretizační sítí mozku, viz Obr. 2.24, kde je tento princip ukázán na schématu.



Obr. 2.24: Ukázka zobrazení výsledku lokalizace zdrojů EEG ve zdrojích.

Druhým způsobem je zobrazení v MRI prostoru, kdy hodnoty veličiny z jednotlivých zdrojů jsou interpolovány do jednotlivých voxelů MRI snímku metodou nejbližší soused, kdy voxelu je přiřazena hodnota vždy nejbližšího zdroje. Pro zobrazení je pak vybráno několik řezů. Tento způsob je schematicky ukázán na Obr. 2.25.



Obr. 2.25: Ukázka interpolace výsledku inverzní úlohy ze zdrojů do MRI snímku.

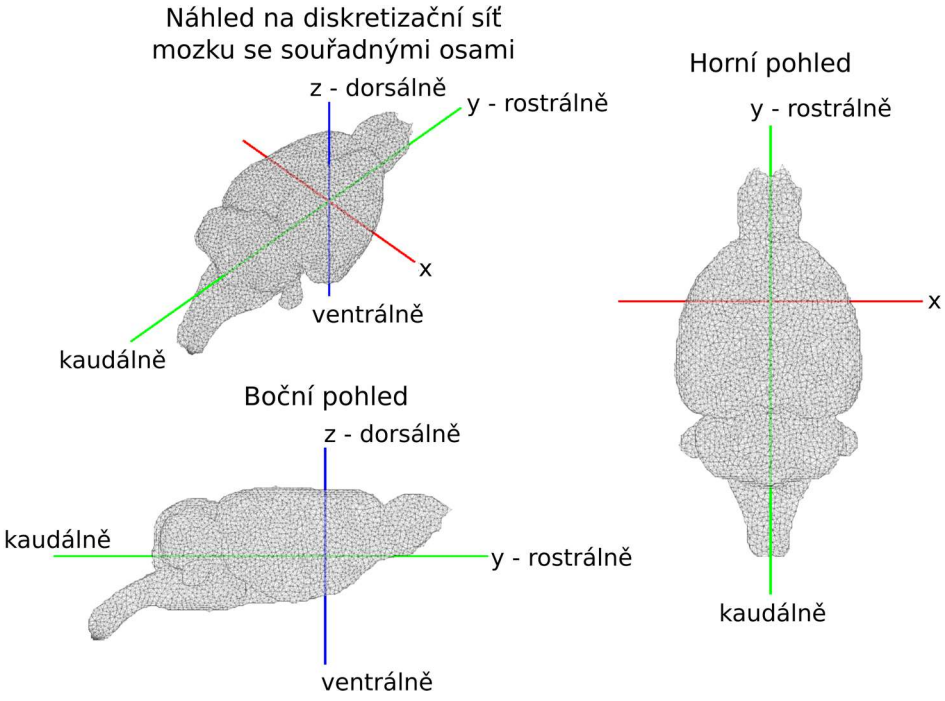
Protože prostor zdrojů mozkové aktivity byl omezen pouze na elektricky aktivní oblasti mozku, interpolovaná hodnota parametru pokrývá vždy pouze část řezu. Při zobrazení simulovaných zdrojů mozku je simulovaná část vyznačena červenou barvou, zatímco zbytek prostoru zdrojů mozkové aktivity barvou modrou.

3 Výsledky

V této kapitole jsou uvedeny výstupy z jednotlivých dílčích kroků lokalizace zdrojů EEG a jsou rozděleny do třech podkapitol. V první podkapitole se nachází výstupy z realizace přímé úlohy EEG neboli tvorba diskretizační sítě, prostoru zdrojů mozkové aktivity, koregistrace elektrod, ověření výpočetního modelu a elektrodového systému pomocí metody míry senzitivity elektrod. V následující podkapitole se pak nachází výsledky inverzní úlohy ze simulované mozkové aktivity pomocí metod minimalizace energie, zobrazování koherentních zdrojů a prostorové filtrace, společně s jejich porovnáním. Z důvodu velkého počtu výsledků inverzní úlohy zde nejsou uvedeny všechny, ale pouze vybrané, nejlépe zachycující povahu chování jednotlivých inverzních metod. V poslední podkapitole se nachází výstupy ze zpracování experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu a jeho statistické vyhodnocení neparametrickým permutačním testem. Kompletní výsledky inverzních úloh simulovaných i reálných dat jsou k dispozici na přiloženém DVD.

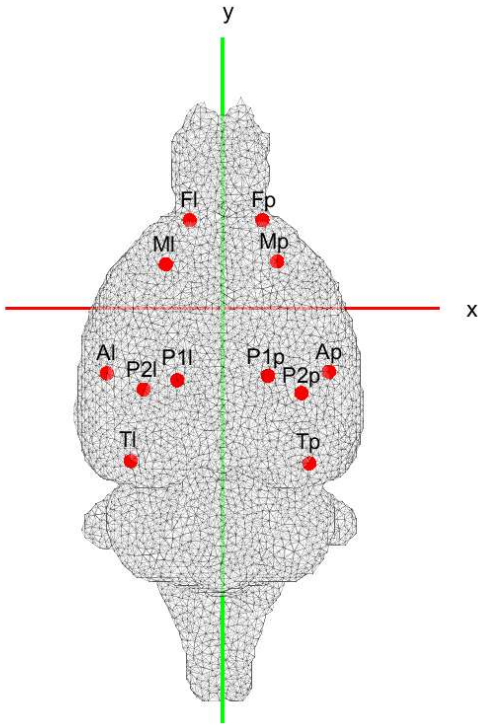
3.1 Realizace přímé úlohy EEG

Byla vytvořena diskretizační síť mozku potkana ze segmentace MRI snímku získaného z [29] s celkovým počtem 39084 uzlů, které tvoří 231967 čtyřstěnů. Diskretizační síť společně se souřadnicovým systémem a anatomickými směry je zobrazena na Obr. 3.1.



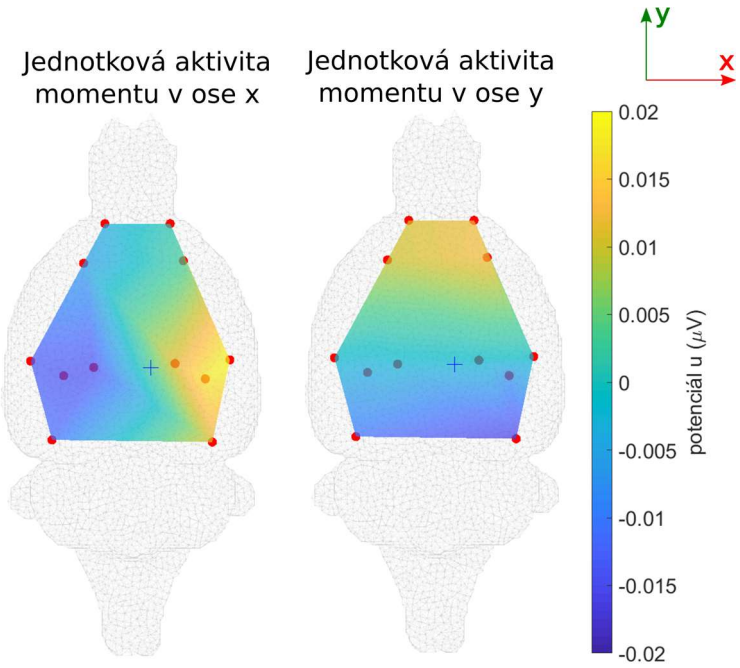
Obr. 3.1: Diskretizační síť mozku potkana společně se souřadnými osami a anatomickými směry.

Dále byly k diskretizační síti koregistrovány pozice 12 elektrod, jejichž souřadnice byly poskytnuty výzkumníky z Národního ústavu duševního zdraví a elektrody byly následně přiřazeny k nejbližšímu vrcholu diskretizační sítě od poskytnutých souřadnic, viz Obr. 3.2.



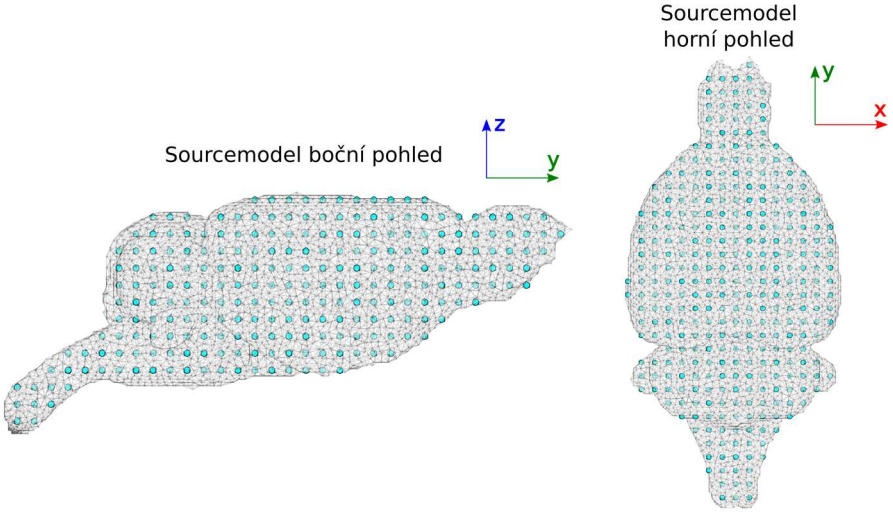
Obr. 3.2: Horní pohled na diskretizační síť mozku potkana s koregistrovanými elektrodami a jejich označením.

Byl vytvořen výpočetní model mozku, kdy celému objemu byla přiřazena jednotná vodivost 0,33 S/m. Pro ověření správnosti celého modelu byl do objemu umístěn dipól (x = 1 mm, y = -4 mm, z = 2 mm), vypočten dopředný model pro všech 12 elektrod a byla simulována jednotková aktivita momentu v různých směrech. Ukázka jednotkové aktivity momentu v ose x a y s interpolovaným rozložením potenciálu mezi elektrodami je na Obr. 3.3.



Obr. 3.3: Interpolované rozložení potenciálu mezi elektrodami při jednotkové aktivitě dipólového momentu v ose x a ose y dipólu označeného +.

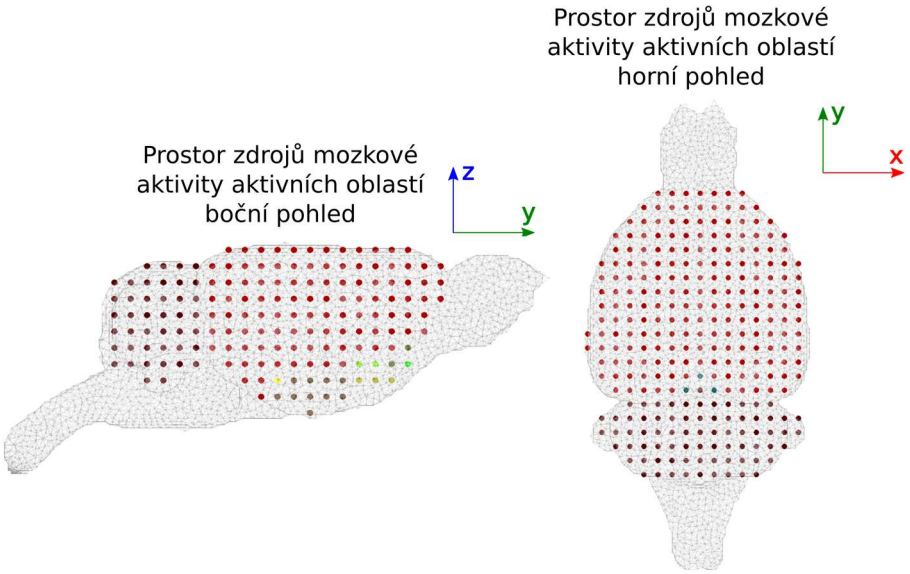
Do objemu mozku bylo umístěno celkem 2186 proudových dipólů do vrcholů pravidelné mřížky s délkou hrany 1 mm tvořící prostor zdrojů mozkové aktivity, viz Obr. 3.4.



Obr. 3.4: Proudové dipóly, tvořící prostor zdrojů mozkové aktivity, umístěné do vrcholů pravidelné mřížky s délkou hrany 1 mm.

Pomocí poskytnutého anatomického atlasu z [29] a informací o oblastech, které jsou považovány za generátory EEG, viz Tabulka 2.2, byl prostor zdrojů mozkové aktivity omezen pouze na proudové dipóly, které spadají do jedné z těchto anatomických oblastí.

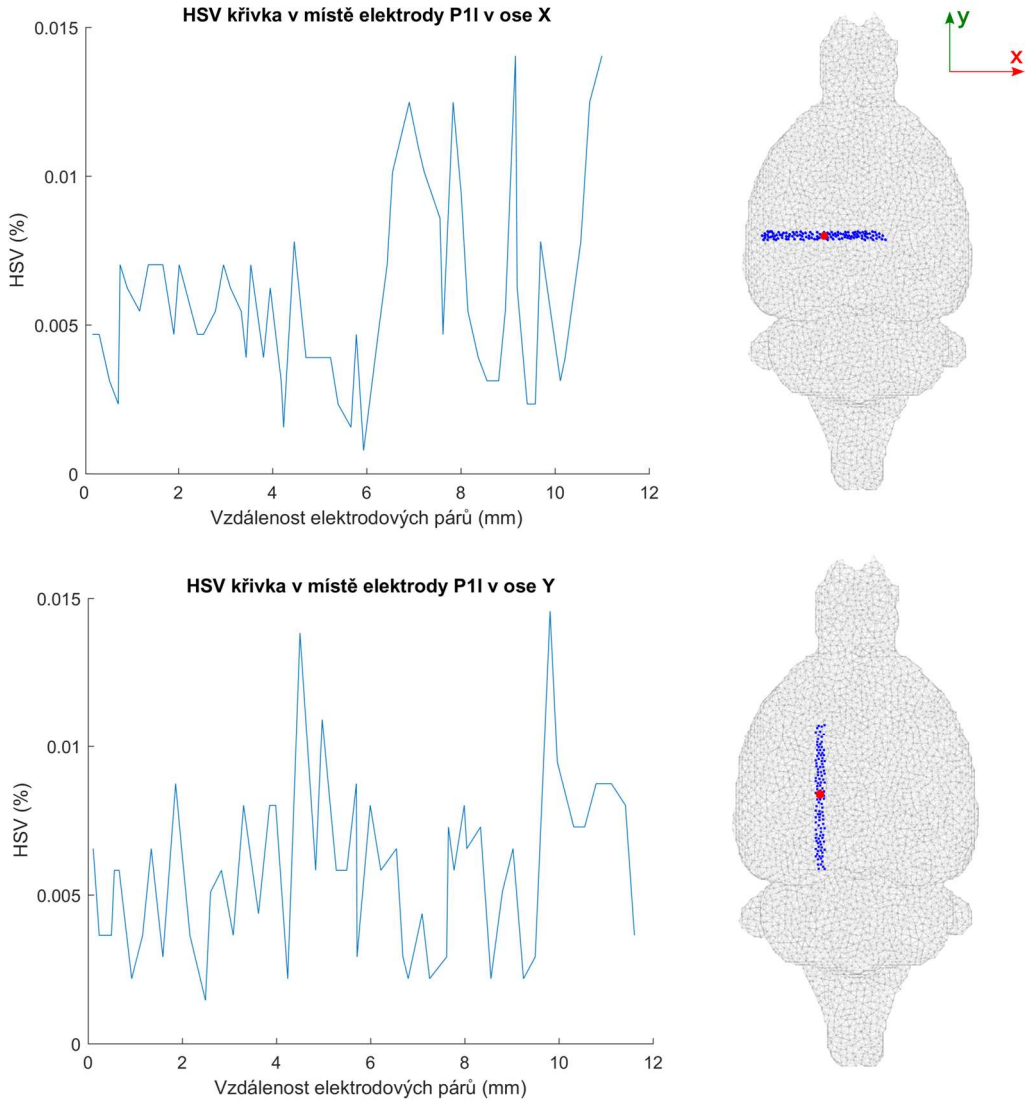
Omezený prostor zdrojů mozkové aktivity s 1557 barevně odlišenými proudovými dipóly podle anatomických oblastí je na Obr. 3.5.



Obr. 3.5: Omezený prostor zdrojů mozkové aktivity na anatomické oblasti generující signál EEG s barevně rozlišenými proudovými dipóly.

Pro každý z proudových dipólů omezeného prostoru zdrojů mozkové aktivity byl vypočten dopředný model nezbytný pro simulování mozkové aktivity a realizaci inverzní úlohy.

Pro metodiku ověření elektrodového systému z hlediska minimálních vzdáleností elektrod od sebe byla pro zvolenou elektrodu P11 vypočtena míra senzitivity elektrod ve směrech souřadných os x a y podle vzorce 2.20. Z hlediska potřeby umístění elektrodových párů blízko u sebe byla vytvořena diskretizační síť s jemnějším rozlišením o počtu vrcholů 330355, které tvoří 2049239 čtyřstěnů. Byl také vytvořen prostor zdrojů mozkové aktivity v pravidelné mřížce s délkou hrany 0,2 mm, který zlepšil rozlišení pro výpočet senzitivního objemu. Senzitivní objem byl aproximován poměrem dipólů, které mají senzitivitu větší než polovina maximální senzitivity a celkového počtu dipólů v objemu. Díky časové náročnosti výpočtu byl proveden pouze výpočet pro elektrodu P11 v osách x a y. Křivky míry senzitivity elektrod pro obě souřadné osy a vyznačení umístění elektrod použitých pro výpočet jsou na Obr. 3.6.



Obr. 3.6: Křivky míry senzitivity elektrod (HSV) pro elektrodové páry (modrá) na pozici elektrody P1l (červená) a vzdalující se ve směrech os x a y.

3.2 Testování inverzních metod pomocí simulovaných dat

Pro testování inverzních metod byla simulována aktivita v jednotlivých anatomických oblastech, označených za generátory signálu EEG, podle Tabulky 2.2 a ze získaného potenciálu na elektrodách pak byly zpětně odhadovány amplitudy momentu všech proudových dipólů v osách kartézského systému souřadnic. Odhadnutá aktivita reprezentovaná mírou neurální aktivity jednotlivých metod podle rovnic 2.22, 2.25 a 2.27 byla porovnána s mírou neurální aktivity simulované aktivity podle rovnice 2.29. Porovnání bylo provedeno pomocí korelace vždy simulované a odhadnuté aktivity jednotlivých inverzních metod. K ověření chování inverzních metod podle kvality dat byly k vypočtenému potenciálu na elektrodách přidány tři úrovně šumu, aby výsledné SNR bylo 100 dB, 25 dB a 15 dB, tedy data téměř bez šumu, běžná kvalita a velmi nekvalitní data.

3.2.1 Lokalizované simulované zdroje EEG pomocí inverzní metody minimalizace energie

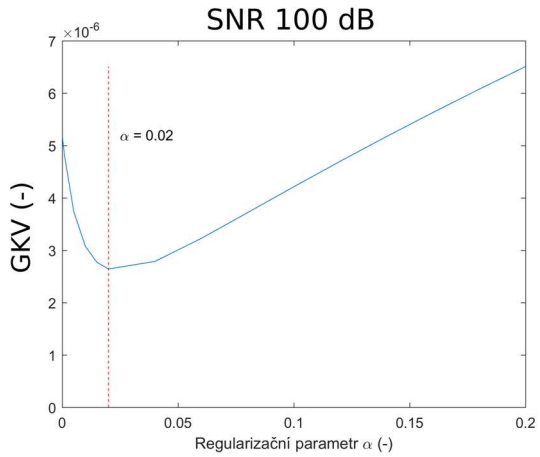
Pro lokalizaci zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie byly nejdříve pomocí generalizované křížové validace podle vzorce 2.18 vypočteny regularizační parametry α pro každou z elektricky aktivních anatomických oblastí a úrovní šumu SNR 100 dB, 25 dB a 15 dB, viz Tabulka 3.1, které byly použity pro výpočet inverzní úlohy metody minimalizace energie.

Tabulka 3.1: Vypočtené regularizační parametry α pomocí metody generalizované křížové validace pro 13 elektricky aktivních anatomických oblastí a tři úrovně SNR simulovaných dat 100 dB, 25 dB a 15 dB.

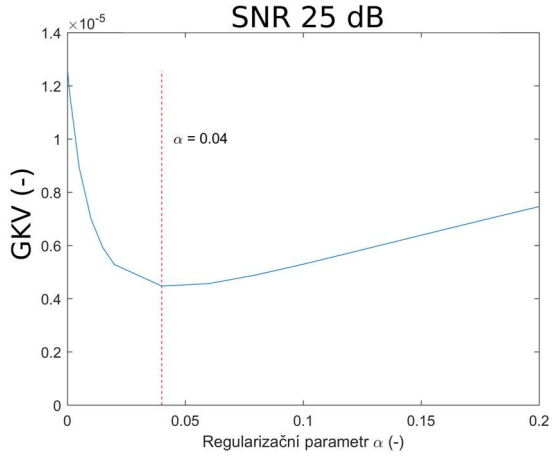
Anatomická oblast	Regularizační parametr α (-)		
	SNR 100 dB	SNR 25 dB	SNR 15 dB
Nucleus accumbens	0,040	0,060	0,140
Corpus amygdaloideum	0,040	0,040	0,060
Cerebellum	0,060	0,060	0,080
Neocortex	0,001	0,001	0,005
Globus pallidus	0,040	0,040	0,060
Formatio hippocampi	0,001	0,001	0,005
Hypothalamus	0,020	0,040	0,100
Diencephalon	0,010	0,010	0,040
Mesencephalon	0,010	0,040	0,060
Area praeoptica	0,040	0,020	0,120
Substantia nigra	0,080	0,040	0,120
Septum	0,040	0,010	0,080
Neostriatum	0,001	0,010	0,020

Regularizační parametry pro anatomickou oblast Bed nuclei stria terminalis nebyly určeny, protože oblast je příliš malá a nespadá tak do ní žádný proudový dipól prostoru zdrojů mozkové aktivity.

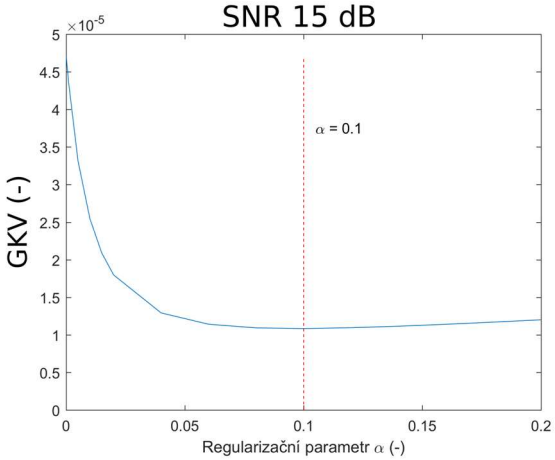
Pro ukázku chování křivky generalizované křížové validace v závislosti na SNR je na Obr. 3.7 křivka GKV pro anatomickou oblast Hypothalamus s vyznačením minima, které představuje nejvhodnější hodnotu regularizačního parametru α pro SNR 100 dB, na Obr. 3.8 pro SNR 25 dB a na Obr. 3.9 pro SNR 15 dB.



Obr. 3.7: Křivka generalizované křížové validace (GKV) pro metodu minimalizace energie a oblast Hypothalamus se SNR 100 dB simulovaných dat a s vyznačením minimální hodnoty křivky určující nejvhodnější regularizační parametr α podle této metody.

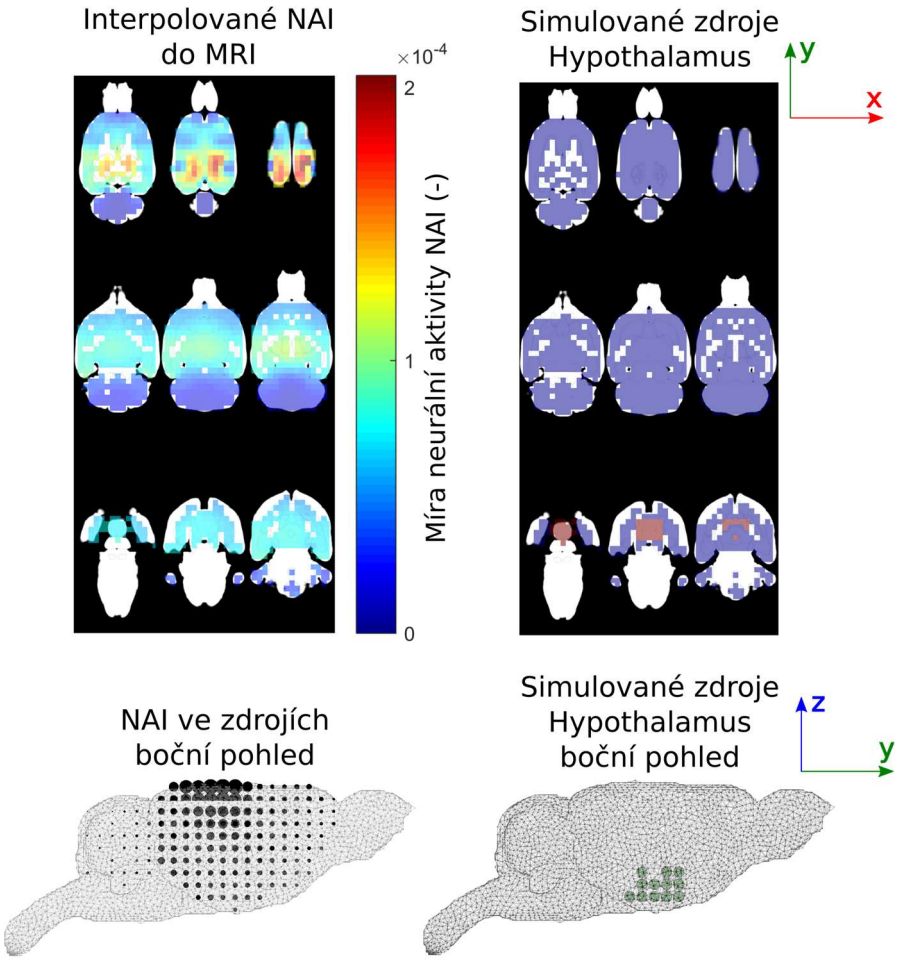


Obr. 3.8: Křivka generalizované křížové validace (GKV) pro metodu minimalizace energie a oblast Hypothalamus se SNR 25 dB simulovaných dat a s vyznačením minimální hodnoty křivky určující nejvhodnější regularizační parametr α podle této metody.



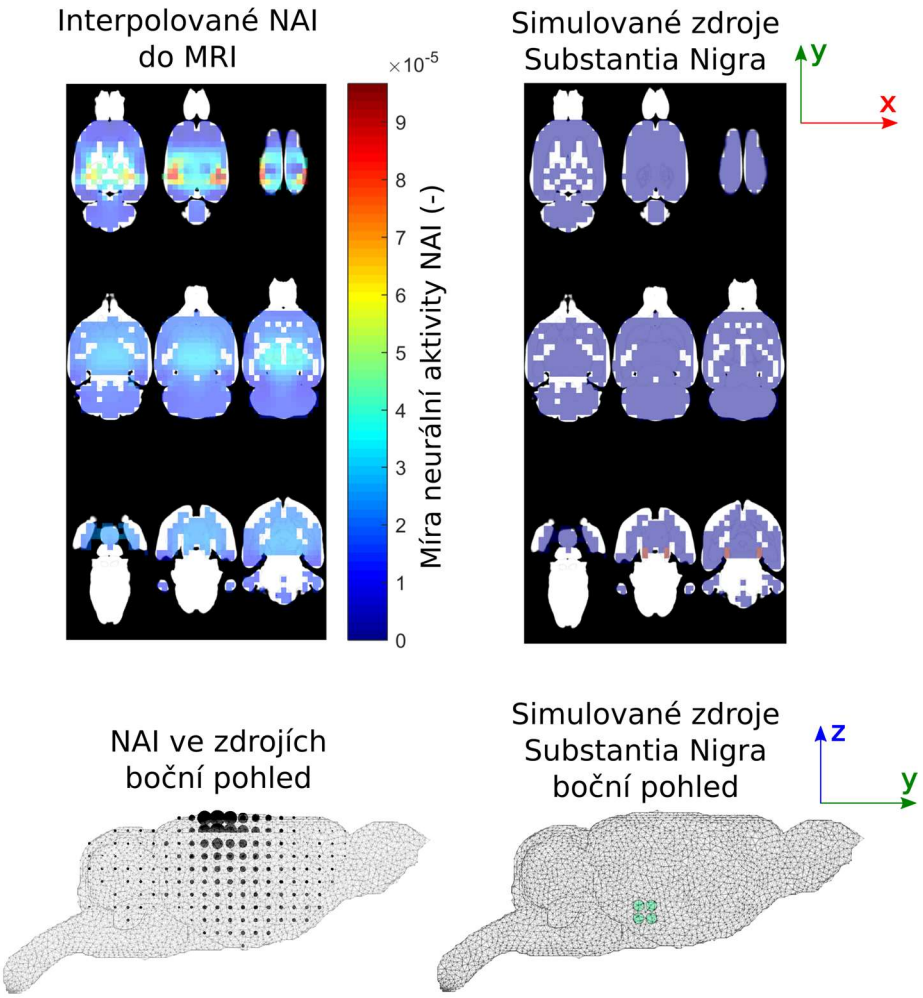
Obr. 3.9: Křivka generalizované křížové validace (GKV) pro metodu minimalizace energie a oblast Hypothalamus se SNR 15 dB simulovaných dat a s vyznačením minimální hodnoty křivky určující nejvhodnější regularizační parametr α podle této metody.

Byla vypočtena inverzní úloha ze simulované aktivity všech elektricky aktivních anatomických oblastí. Byla použita simulovaná data se SNR 100 dB, 25 dB a 15 dB. Aktivita každého dipólu v oblasti byla simulována dvousekundovým úsekem se vzorkovací frekvencí 1000 Hz a se směrem dipólového momentu rovnoběžného s osou z. Regularizační parametry byly voleny podle Tabulky 3.1. Pro ukázku zde jsou uvedeny lokalizace třech významných oblastí, kterými jsou Hypothalamus, Substantia Nigra a Mesencephalon. Nakonec je uvedena lokalizace zdrojů části Neocortex, kde často vzniká významná mozková aktivita při evokovaných potenciálech. Lokalizace zdrojů EEG simulované v oblasti Hypothalamus, která reprezentuje typem větší, jednotnou, hluboko uloženou anatomickou oblast, se SNR 100 dB je na Obr. 3.10.



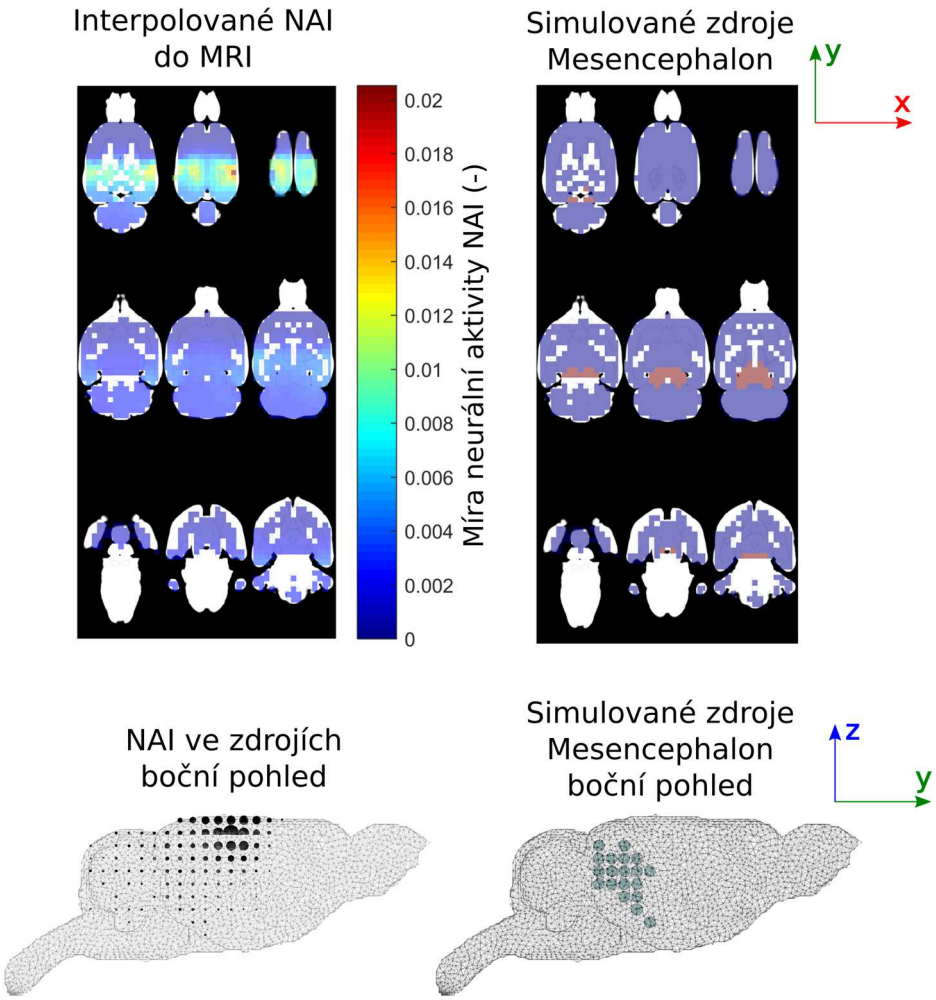
Obr. 3.10: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie simulováním aktivity v oblasti Hypothalamus, směrem momentu proudových dipólů v ose z a SNR 100 dB simulovaných dat.

Další anatomickou oblastí pro ukázku je Substantia Nigra, která představuje svým tvarem dvě menší oblasti uložené opět hlouběji v mozku. Lokalizace zdrojů EEG simulovaných zdrojů této oblasti a SNR 100 dB se nachází na Obr. 3.11.



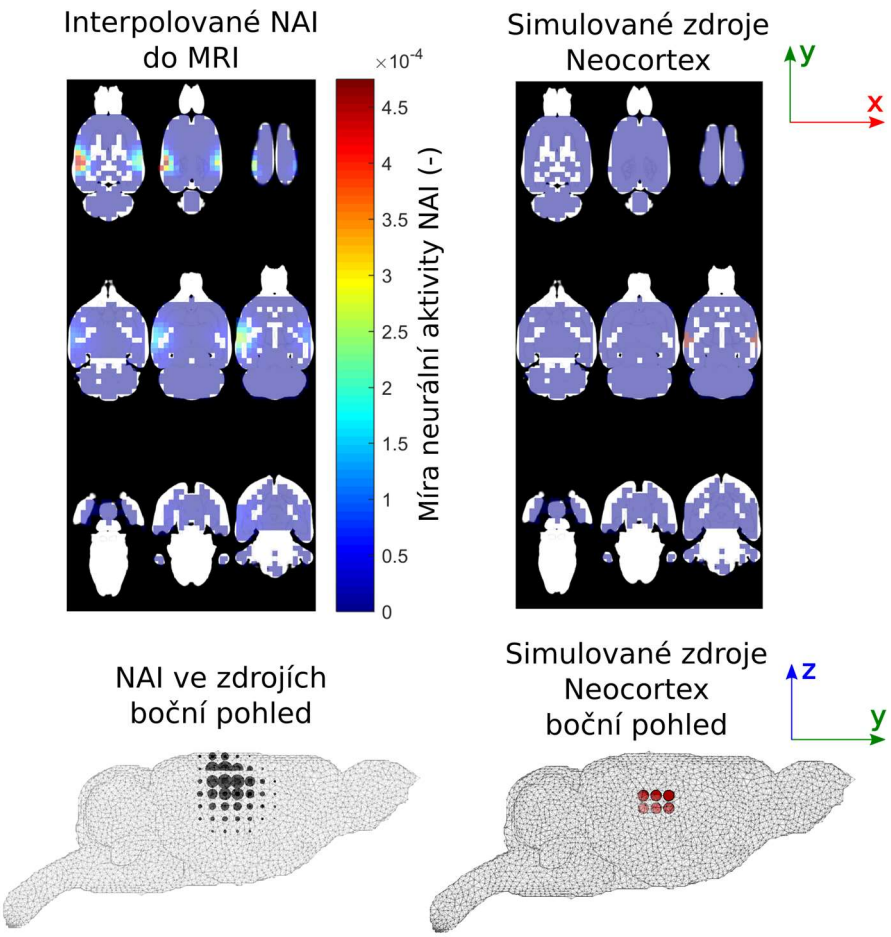
Obr. 3.11: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie simulováním aktivity oblasti Substantia Nigra, směrem momentu proudových dipólů v ose z a SNR 100 dB simulovaných dat.

Třetí anatomickou oblast tvoří Mesencephalon, jenž svým tvarem představuje větší strukturu uloženou blíže k elektrodám než Hypothalamus. Lokalizace zdrojů EEG simulovaných zdrojů této oblasti a SNR 100 dB se nachází na Obr. 3.12.



Obr. 3.12: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie simulováním aktivity oblasti Mesencephalon, směrem momentu proudových dipólů v ose z a SNR 100 dB simulovaných dat.

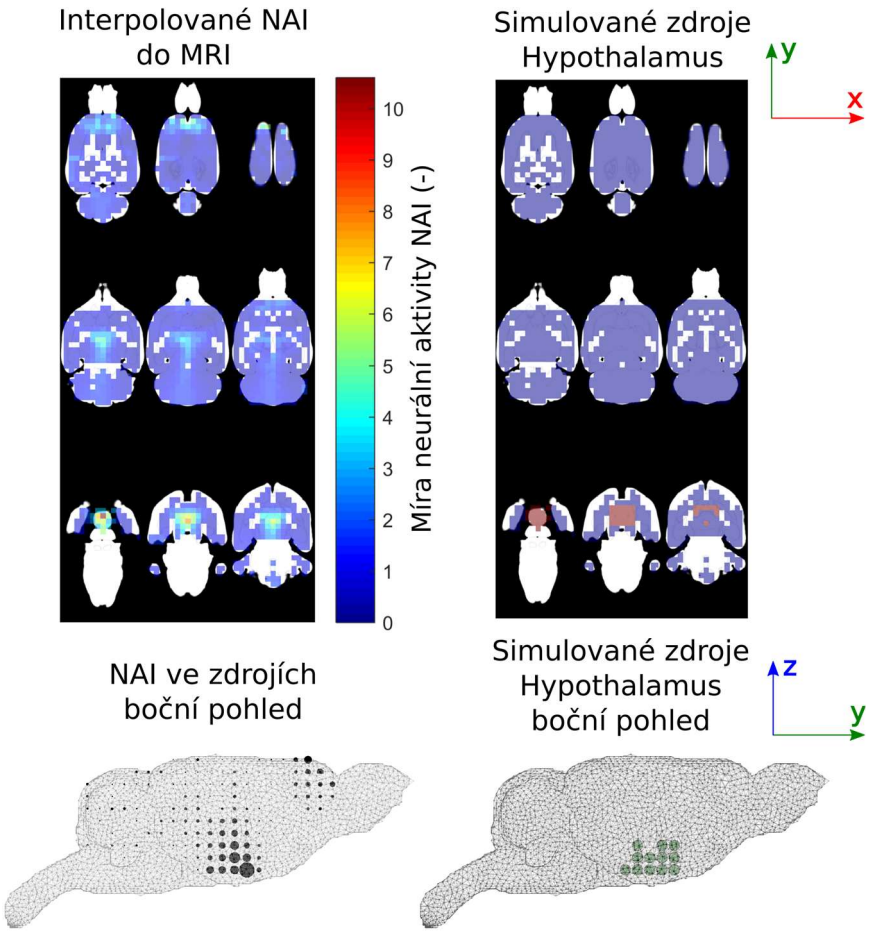
Poslední ukázkou je simulování aktivity části mozkové kůry (Neocortex), a to aktivitou ve dvou malých oblastech, kdy každou tvoří 10 proudových dipólů, nacházející se zrcadlově přes rovinu tvořenou souřadnými osami y a z v obou hemisférách. Pro přiblížení se reálným datům bylo SNR použitých dat k lokalizací zdrojů nastaveno na 25 dB. Výsledek lokalizace zdrojů aktivity v oblasti Neocortex je na Obr. 3.13.



Obr. 3.13: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody minimalizace energie simulováním aktivity části anatomické oblasti Neocortex (celkem 20 dipólů), směrem momentu proudových dipólů v ose z a SNR 25 dB simulovaných dat.

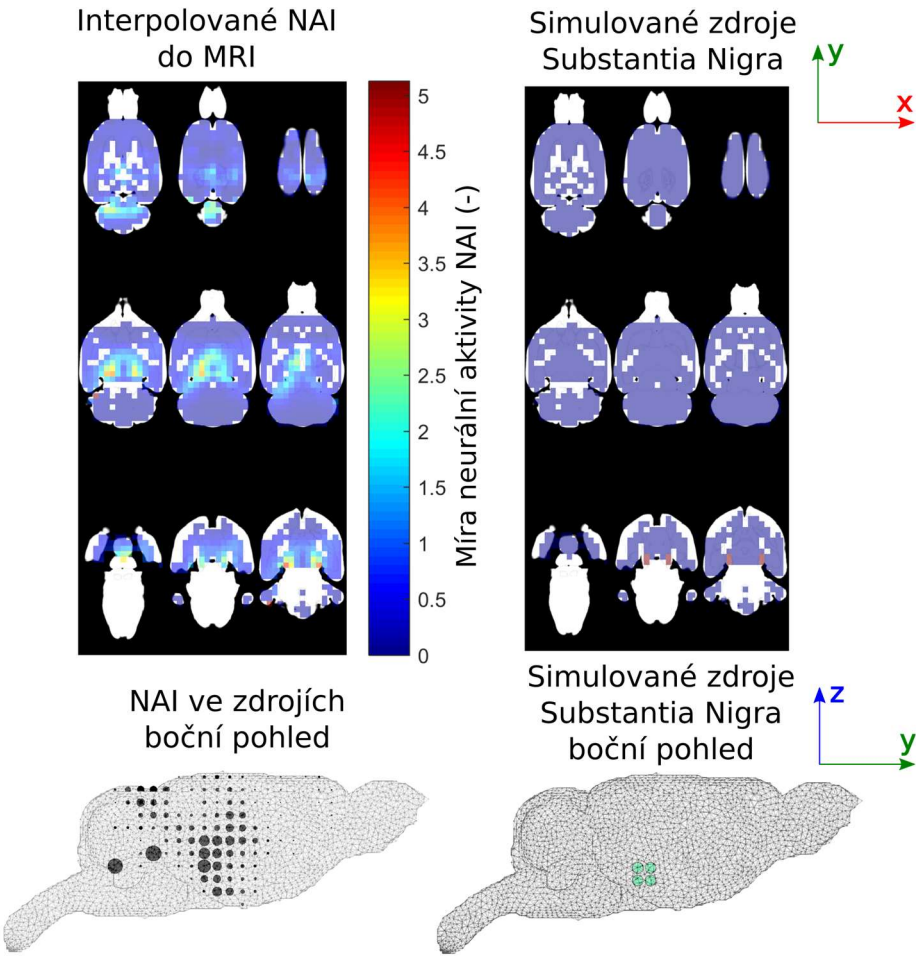
3.2.2 Lokalizované simulované zdroje EEG pomocí inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů

Byla provedena inverzní úloha ze simulované aktivity všech elektricky aktivních anatomických oblastí metodou zobrazování koherentních zdrojů. Byla použita simulovaná data se SNR 100 dB, 25 dB a 15 dB. Aktivita každého dipólu v oblasti byla simulována dvousekundovým úsekem se vzorkovací frekvencí 1000 Hz a se směrem dipólového momentu rovnoběžného s osou z. Jako regularizační parametry α byly zvoleny z literatury nejběžněji používané 0,01 a 0,05. Pro ukázku zde jsou uvedeny lokalizace dvou významných oblastí, kterými jsou Hypothalamus, Substantia Nigra. Nakonec je uvedena lokalizace zdrojů části oblasti Neocortex, kde často vzniká významná mozková aktivita při evokovaných potenciálech. Lokalizace zdrojů EEG simulované v oblasti Hypothalamus, která reprezentuje typem větší, jednotnou, hluboko uloženou anatomickou oblast, se SNR 100 dB a α 0,05 je na Obr. 3.14.



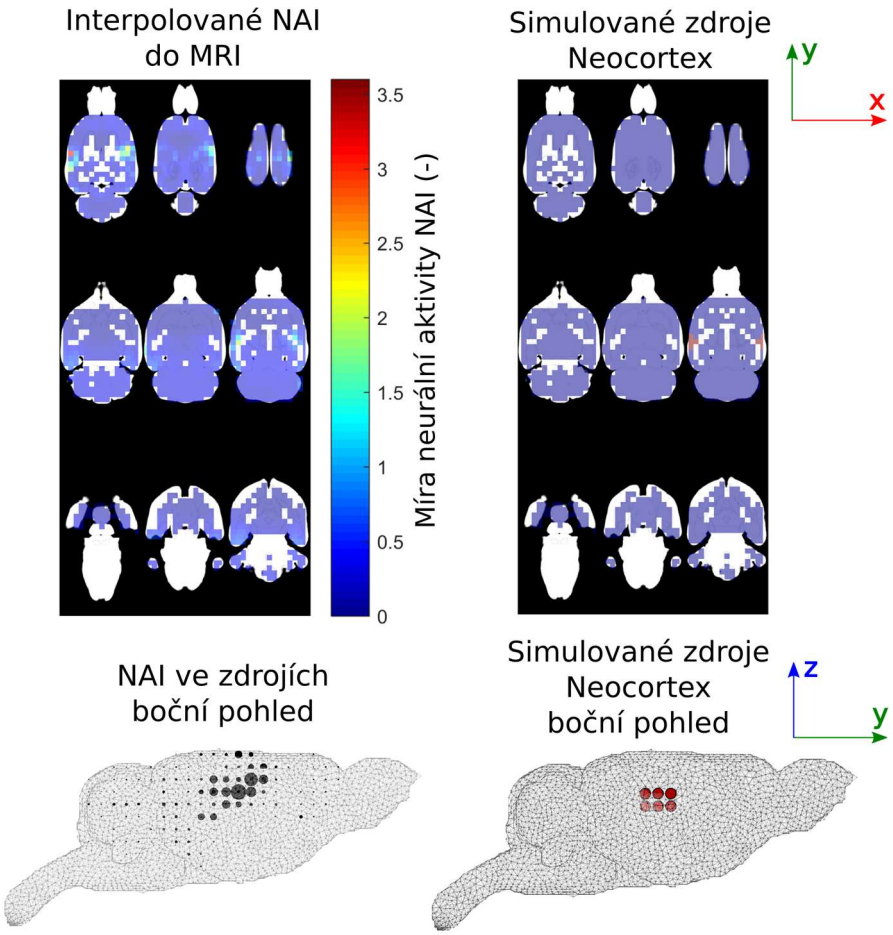
Obr. 3.14: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů simulováním aktivity oblasti Hypothalamus, směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 100 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05.

Následující anatomickou oblastí pro ukázku je stejně jako u předchozí inverzní metody Substantia Nigra. Lokalizace zdrojů EEG simulovaných zdrojů této oblasti se SNR 100 dB a regularizačním parametrem α 0,05 se nachází na Obr. 3.15.



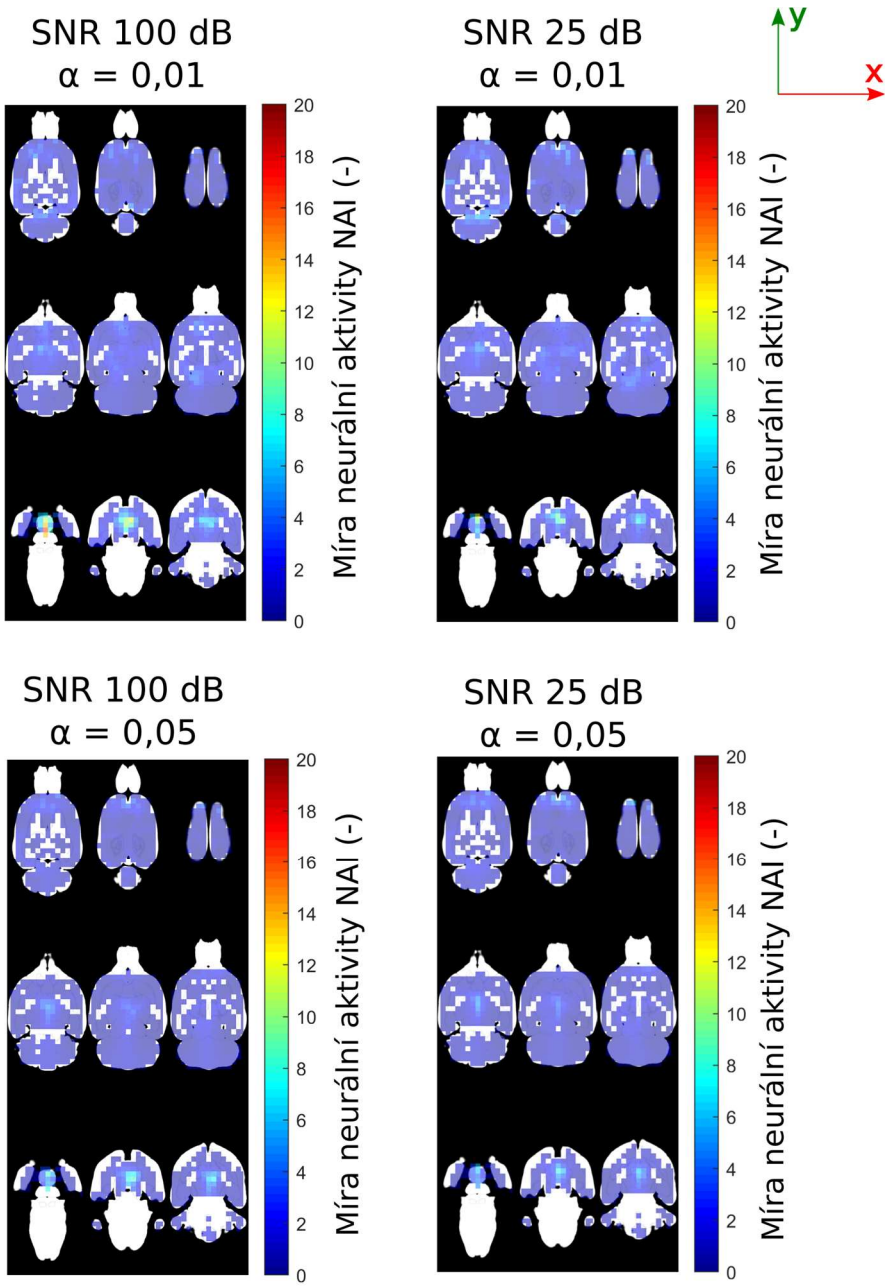
Obr. 3.15: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazováním koherentních zdrojů simulováním aktivity oblasti Substantia Nigra, směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 100 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05.

Stejně jako v přechozí metodě byla simulována aktivita části mozkové kůry (Neocortex), a to aktivitou ve dvou malých oblastech, kdy každou tvoří opět 10 proudových dipólů, nacházející se zrcadlově přes rovinu tvořenou souřadnými osami y a z v obou hemisférách. Výsledek lokalizace zdrojů aktivity v oblasti Neocortex se SNR 25 dB a regularizačním parametrem α 0,05 je na Obr. 3.16.



Obr. 3.16: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů simulováním aktivity části anatomické oblasti Neocortex (celkem 20 dipólů), směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 25 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05.

Pro znázornění chování řešení inverzní úlohy v závislosti na kvalitě dat (SNR) a regularizačního parametru α jsou na Obr. 3.17 opět výsledky lokalizace zdrojů EEG oblasti Hypothalamus v závislosti na zvoleném SNR 100 dB nebo 25 dB a regularizačního parametru α 0,05 a 0,01.

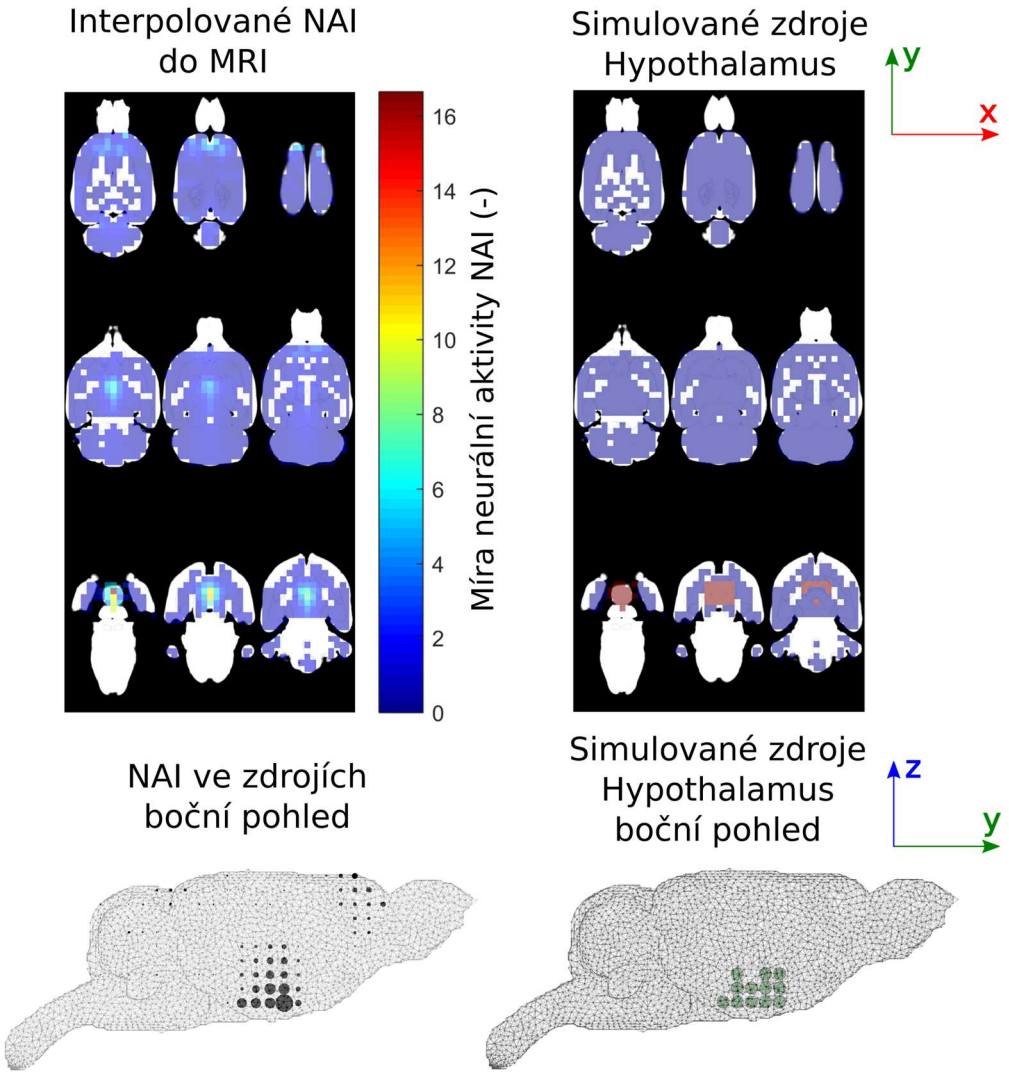


Obr. 3.17: Výsledek lokalizace zdrojů EEG simulované aktivity oblasti Hypothalamus pomocí metody zobrazování koherentních zdrojů v závislosti na SNR a regularizačním parametru α.

3.2.3 Lokalizované simulované zdroje EEG pomocí inverzní metody prostorového filtrování

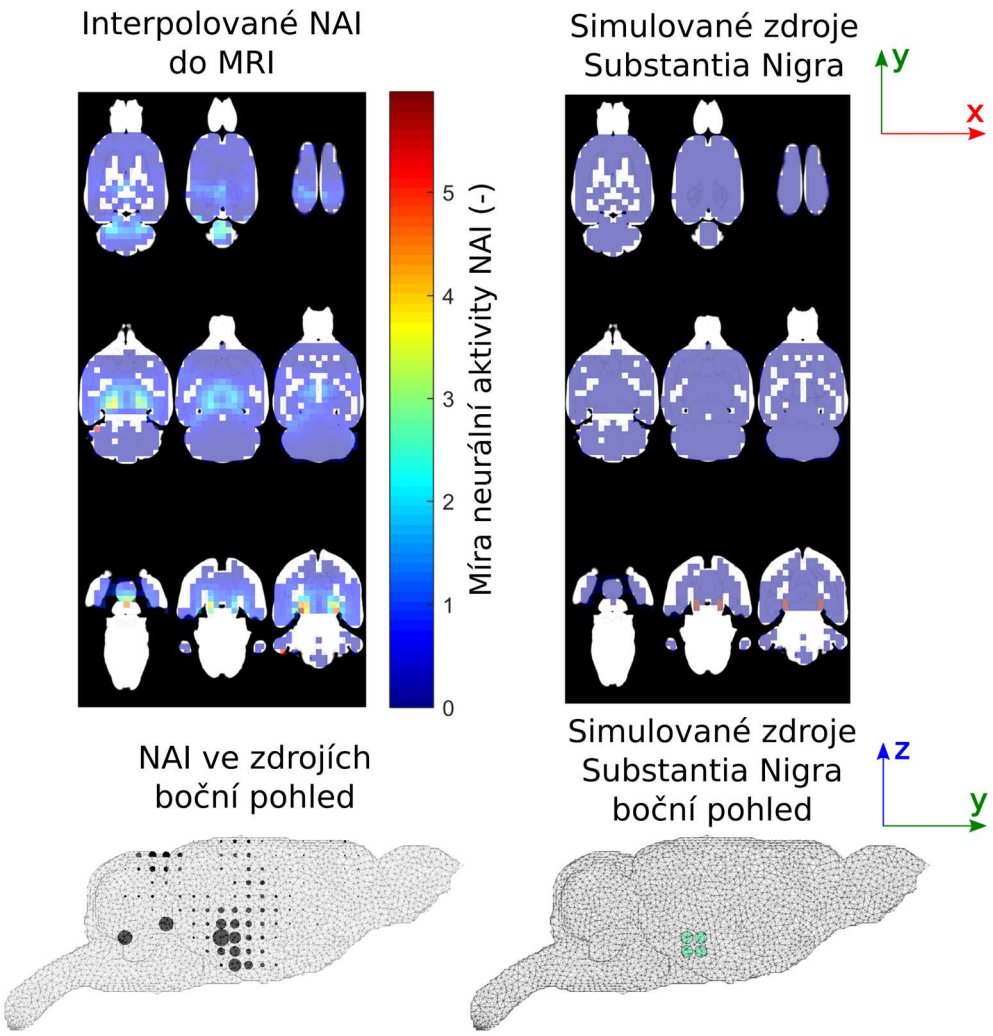
Byla provedena inverzní úloha ze simulované aktivity všech elektricky aktivních anatomických oblastí metodou prostorového filtrování. Stejně jako u předchozích metod byla použita simulovaná data se SNR 100 dB, 25 dB a 15 dB. Aktivita každého dipólu v oblasti byla simulována dvousekundovým úsekem se vzorkovací frekvencí 1000 Hz a se směrem dipólového momentu rovnoběžného s osou z. Jako regularizační parametry α byly zvoleny shodně s metodou zobrazování koherentních zdrojů 0,01 a 0,05. Pro ukázku zde jsou uvedeny lokalizace dvou významných oblastí, kterými jsou Hypothalamus,

Substantia Nigra. Nakonec je uvedena lokalizace zdrojů části oblasti Neocortex, kde často vzniká významná mozková aktivita při evokovaných potenciálech. Lokalizace zdrojů EEG simulované v oblasti Hypothalamus, která reprezentuje typem větší, jednotnou, hluboko uloženou anatomickou oblast, se SNR 100 dB a α 0,05 je na Obr. 3.18.



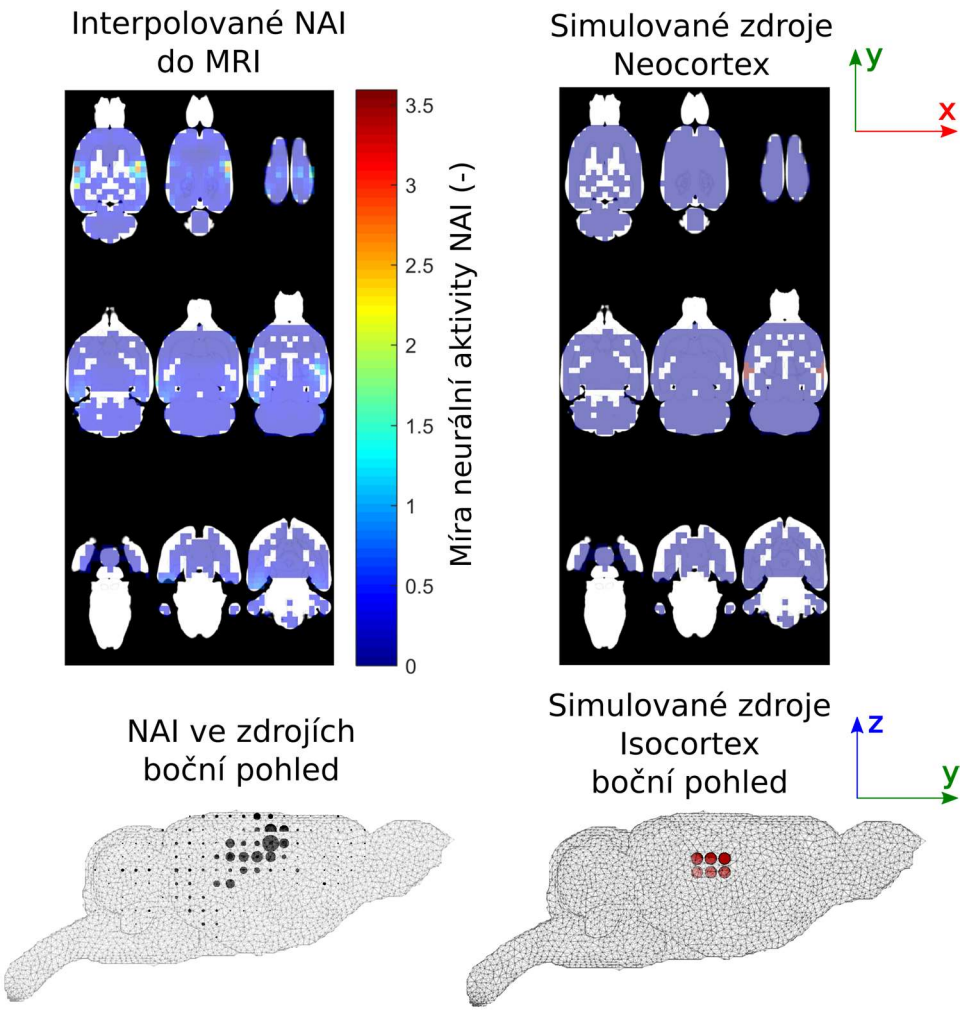
Obr. 3.18: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody prostorového filtrování simulováním aktivity oblasti Hypothalamus, směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 100 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05.

Následující anatomickou oblastí pro ukázku je stejně jako u předchozích metod Substantia Nigra. Lokalizace zdrojů EEG simulovaných zdrojů této oblasti se SNR 100 dB a regularizačním parametrem α 0,05 se nachází na Obr. 3.19.



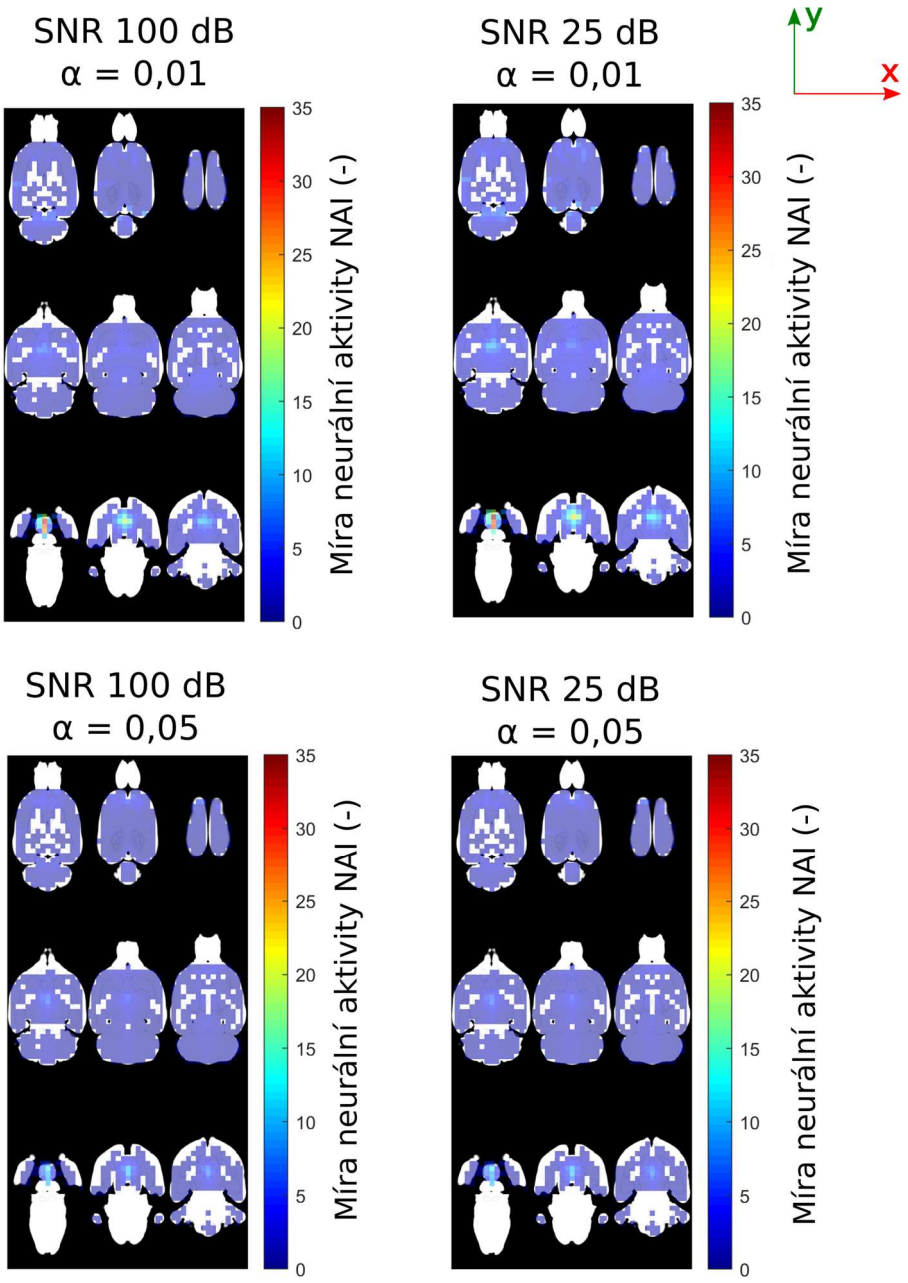
Obr. 3.19: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody prostorového filtrování simulováním aktivity oblasti Substantia Nigra, směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 100 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05.

Shodně s předchozími metodami byla simulována aktivita části mozkové kůry (Neocortex), a to aktivitou ve dvou malých oblastech, kdy každou tvoří opět 10 proudových dipólů, nacházející se zrcadlově přes rovinu tvořenou souřadnými osami y a z v obou hemisférách. Výsledek lokalizace zdrojů aktivity v oblasti Neocortex se SNR 25 dB a regularizačním parametrem α 0,05 je na Obr. 3.20.



Obr. 3.20: Výsledek lokalizace zdrojů EEG pomocí metody prostorového filtrování simulováním aktivity části anatomické oblasti Neocortex (celkem 20 dipólů), směrem momentu proudových dipólů v ose z, SNR 25 dB simulovaných dat a regularizačním parametrem α 0,05.

Pro znázornění chování řešení inverzní úlohy v závislosti na kvalitě dat (SNR) a regularizačního parametru α jsou na Obr. 3.21 opět výsledky lokalizace zdrojů EEG oblasti Hypothalamus v závislosti na zvoleném SNR 100 dB nebo 25 dB a regularizačního parametru α 0,05 a 0,01.

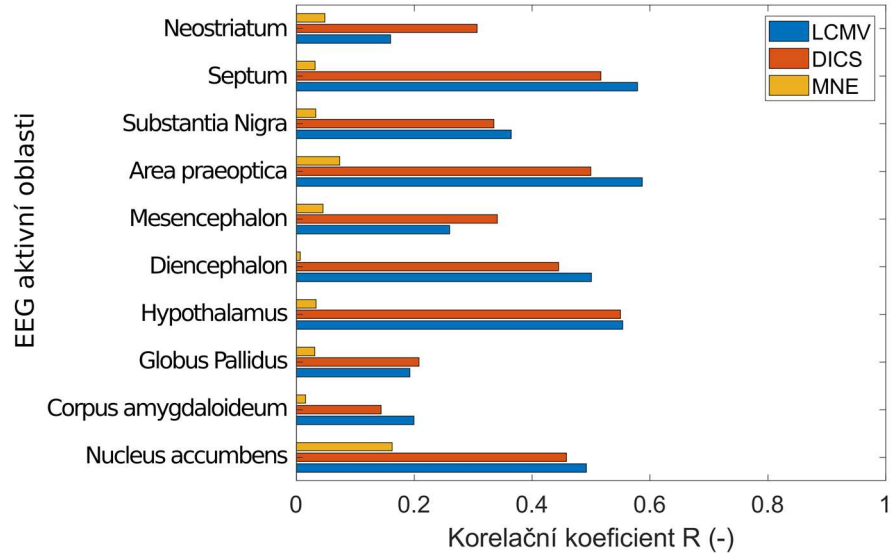


Obr. 3.21: Výsledek lokalizace zdrojů EEG simulované aktivity oblasti Hypothalamus pomocí metody prostorového filtrování v závislosti na SNR a regularizačním parametru α.

3.2.4 Porovnání metod minimalizace energie, zobrazování koherentních zdrojů a prostorového filtrování pomocí korelace

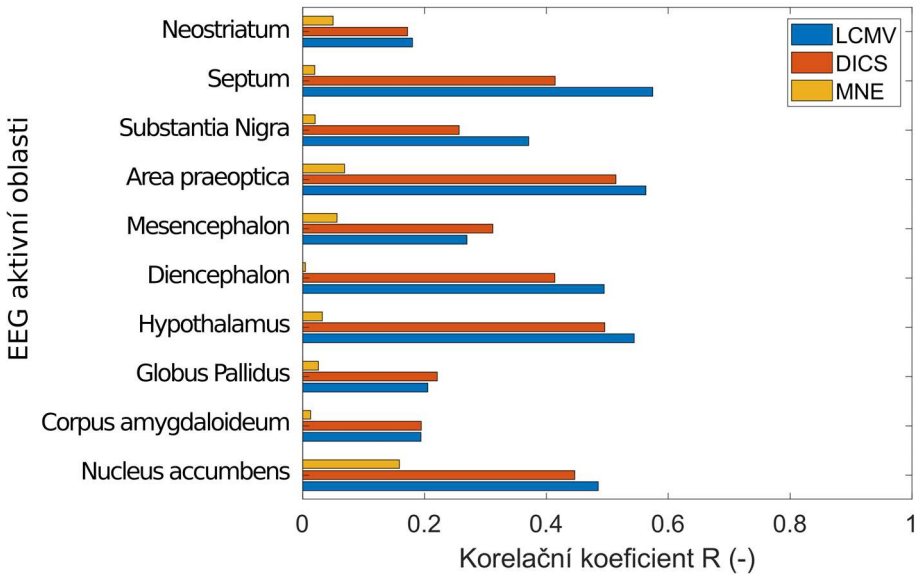
Pro porovnání kvality výsledku lokalizace zdrojů EEG podle jednotlivých inverzních metod byl zvolen výpočet výběrového Pearsonova korelačního koeficientu. U každé z inverzních metod byla počítána korelace výsledku inverzní úlohy ve formě míry neurální aktivity s mírou neurální aktivity simulované aktivity v jednotlivých proudových dipólech. Pro metody zobrazování koherentních zdrojů a prostorového filtrování byly v této části zvoleny regularizační parametry α 0,05 a u metody minimalizace energie se opět vycházelo z Tabulky 3.1. Korelace výsledků inverzní úlohy pro všechny inverzní

metody simulace mozkové aktivity v anatomických oblastech, kde je předpokládána aktivita celé oblasti, je pro SNR 100 dB na Obr. 3.22.



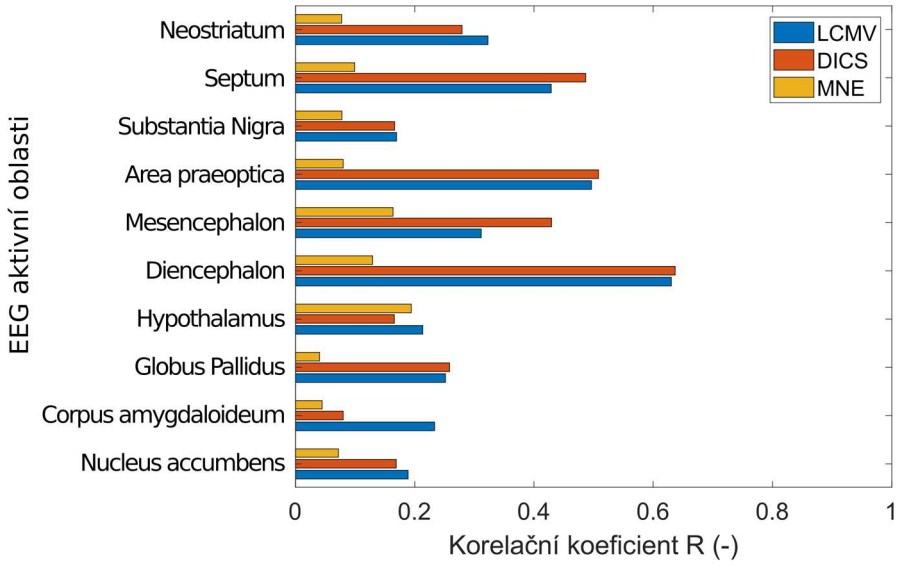
Obr. 3.22: Korelační koeficient R pro výsledky lokalizace zdrojů simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 100 dB, kde se předpokládá aktivita celé oblasti.

Použitím dat s menším SNR 25 dB se korelace výsledků inverzní úlohy ve stejných anatomických oblastech změnila následujícím způsobem, viz Obr. 3.23.



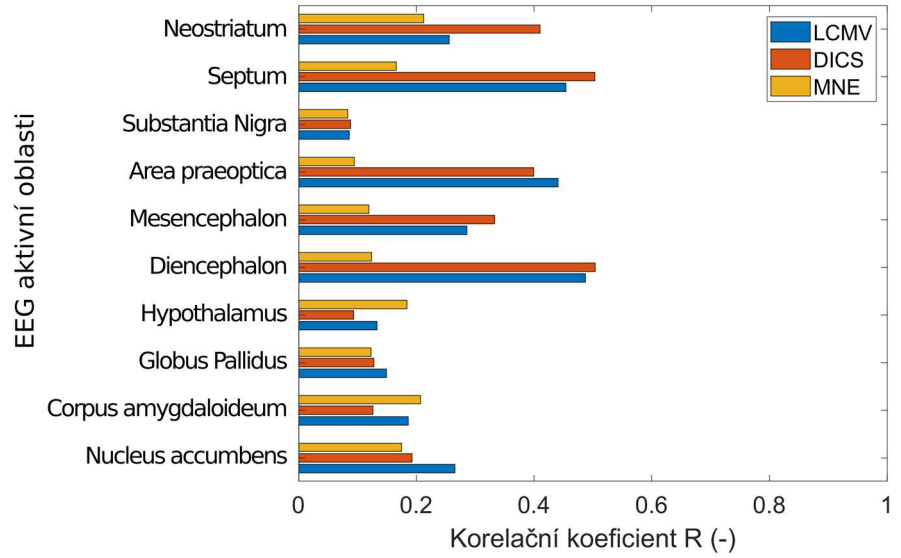
Obr. 3.23: Korelační koeficient R pro výsledky lokalizace zdrojů simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB, kde se předpokládá aktivita celé oblasti.

Korelace výsledků inverzní úlohy pro všechny inverzní metody simulace mozkové aktivity v anatomických oblastech se SNR 100 dB a simulací momentu ve směru osy x je na Obr. 3.24.



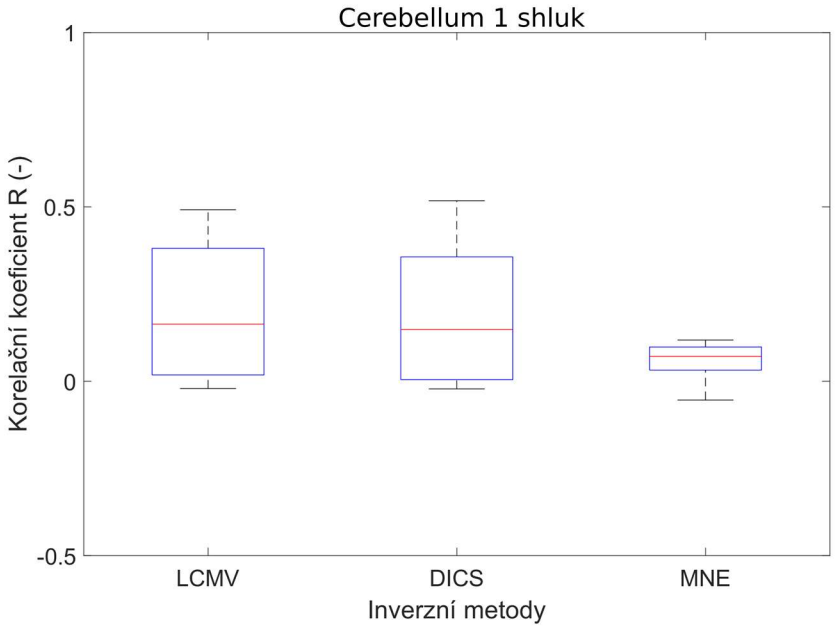
Obr. 3.24: Korelační koeficient R pro výsledky lokalizace zdrojů simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 100 dB v ose x, kde se předpokládá aktivita celé oblasti.

Korelace výsledků inverzní úlohy pro všechny inverzní metody simulace mozkové aktivity v anatomických oblastech se SNR 100 dB a simulací momentu ve směru osy y je na Obr. 3.25.



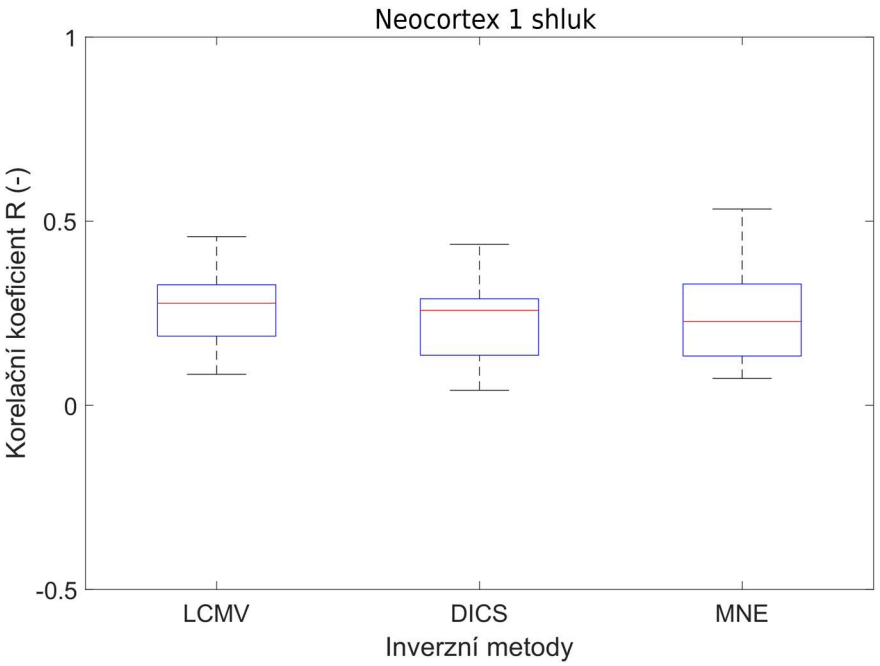
Obr. 3.25: Korelační koeficient R pro výsledky lokalizace zdrojů simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 100 dB v ose y, kde se předpokládá aktivita celé oblasti.

Pro tři největší anatomické oblasti mozku potkana, kterými jsou Neocortex, Cerebellum a Formatio hippocampi, nebyla pro porovnání simulována aktivita v celé oblasti, ale pouze ve shlucích proudových dipólů o určité velikosti. Nejdříve byla v každé z těchto tří oblastí simulována aktivita formou jednoho celistvého shluku dipólů o počtu 20. Celkem bylo provedeno 20 realizací simulované aktivity shluků na náhodných místech v dané anatomické oblasti. Úroveň šumu u simulovaných dat byla SNR 25 dB a aktivita každého z proudových dipólů byla simulována momentem v ose z. Výsledek korelací pro oblast Cerebellum pro 20 realizací simulované aktivity ve formě shrnujícího krabicového grafu pro metody prostorového filtrování, zobrazování koherentních zdrojů a minimalizace energie je na Obr. 3.26.



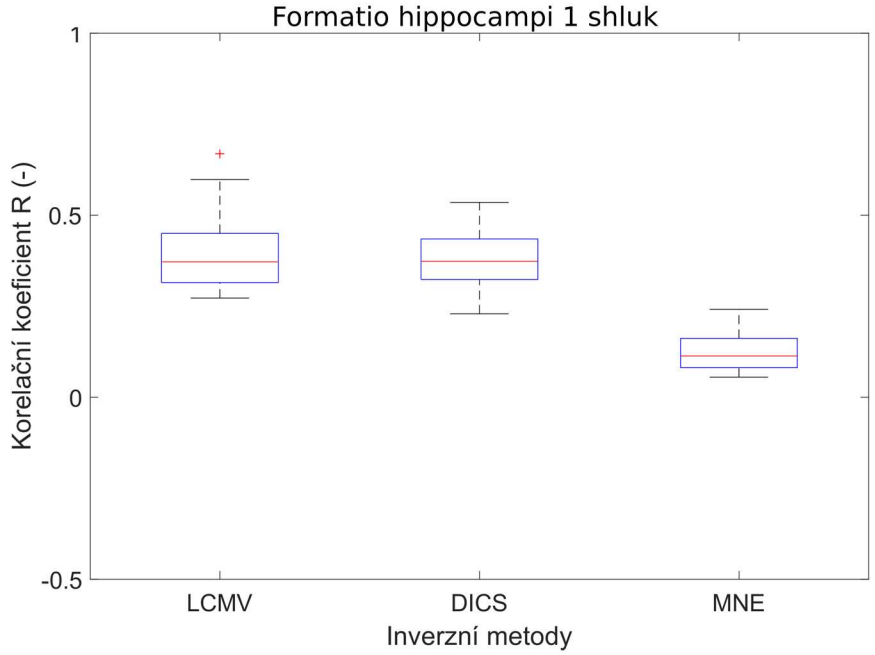
Obr. 3.26: Výsledek korelací pro oblast Cerebellum pro 20 realizací simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu.

Pro oblast Neocortex je shrnující krabicový graf 20 realizací náhodné simulované aktivity shluků na Obr. 3.27.



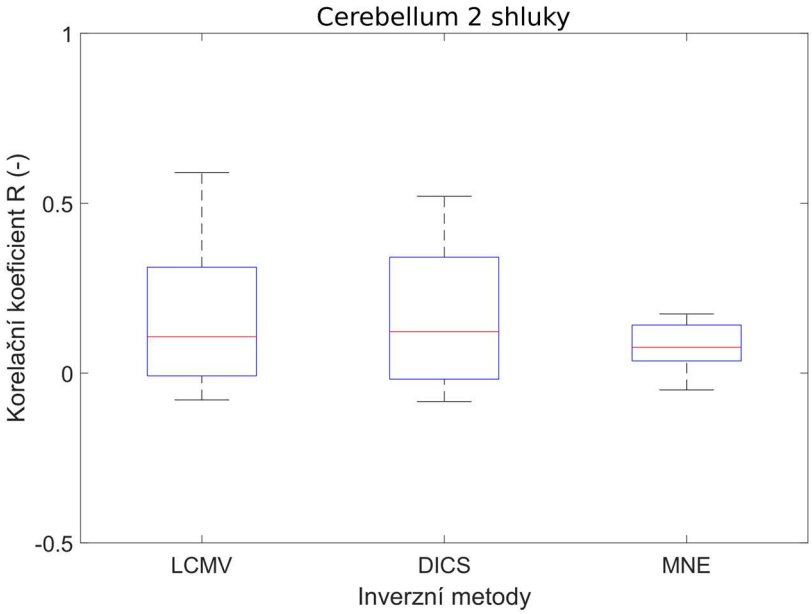
Obr. 3.27: Výsledek korelací pro oblast Neocortex pro 20 realizací simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu.

Pro oblast Formatio hippocampi je pak krabicový graf s výsledky korelací na Obr. 3.28.



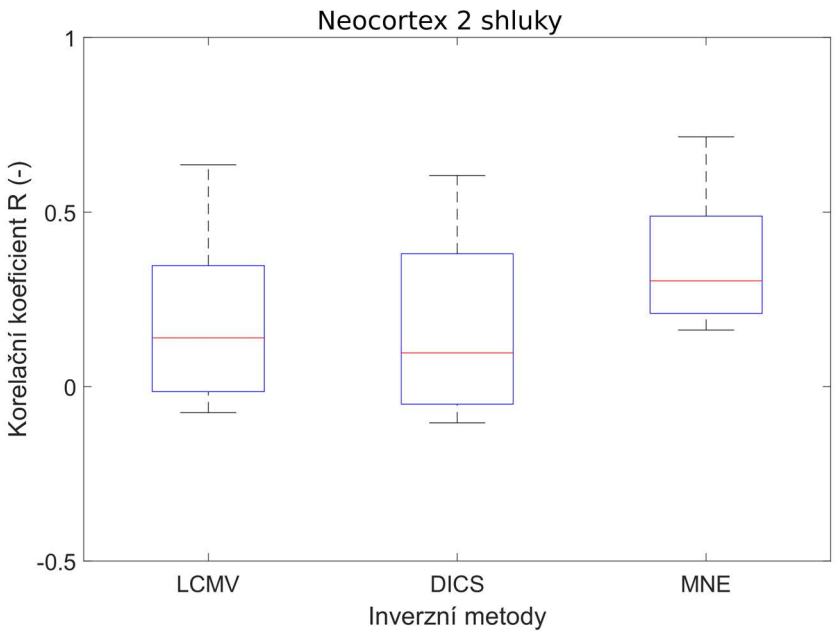
Obr. 3.28: Výsledek korelací pro oblast Formatio hippocampi pro 20 realizací simulované aktivity inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu.

Protože se obvykle předpokládá u souměrných anatomických oblastí v pravé i levé hemisféře souměrná mozková aktivita, byla místo jednoho shluku simulována aktivita dvou souměrných shluků podle roviny tvořené osami y a z. Stejně jako v předchozím případě bylo provedeno 20 realizací simulované aktivity a stejné ostatní nastavení. Výsledek korelací pro oblast Cerebellum je opět ve formě krabicového grafu na Obr. 3.29.



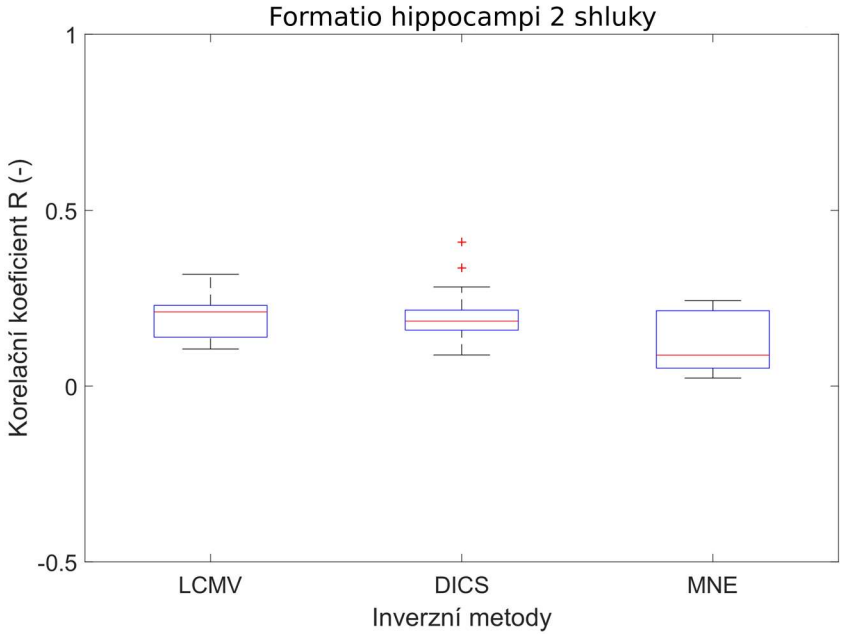
Obr. 3.29: Výsledek korelací pro oblast Cerebellum pro 20 realizací simulované aktivity ve dvou shlucích inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu.

Pro oblast Neocortex je shrnující krabicový graf 20 realizací náhodné simulované aktivity souměrných shluků na Obr. 3.30.



Obr. 3.30: Výsledek korelací pro oblast Neocortex pro 20 realizací simulované aktivity ve dvou shlucích inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu.

Pro oblast Formatio hippocampi je pak krabicový graf s výsledky korelací na Obr. 3.31.

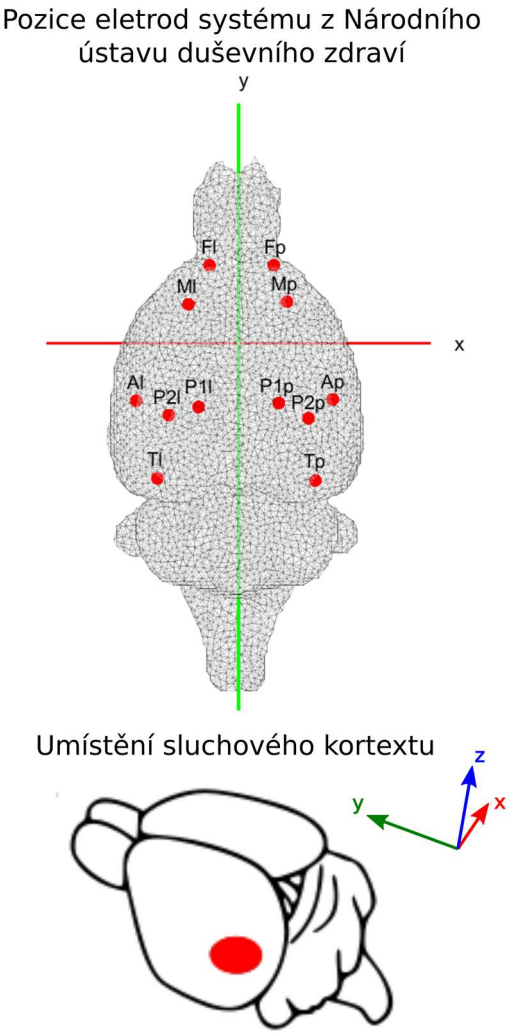


Obr. 3.31: Výsledek korelací pro oblast Formatio hippocampi pro 20 realizací simulované aktivity ve 2 shlucích inverzních metod minimalizace energie (MNE), prostorového filtrování (LCMV) a zobrazování koherentních zdrojů (DICS) se SNR 25 dB ve formě shrnujícího krabicového grafu.

3.3 Vyhodnocení inverzní úlohy EEG experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu

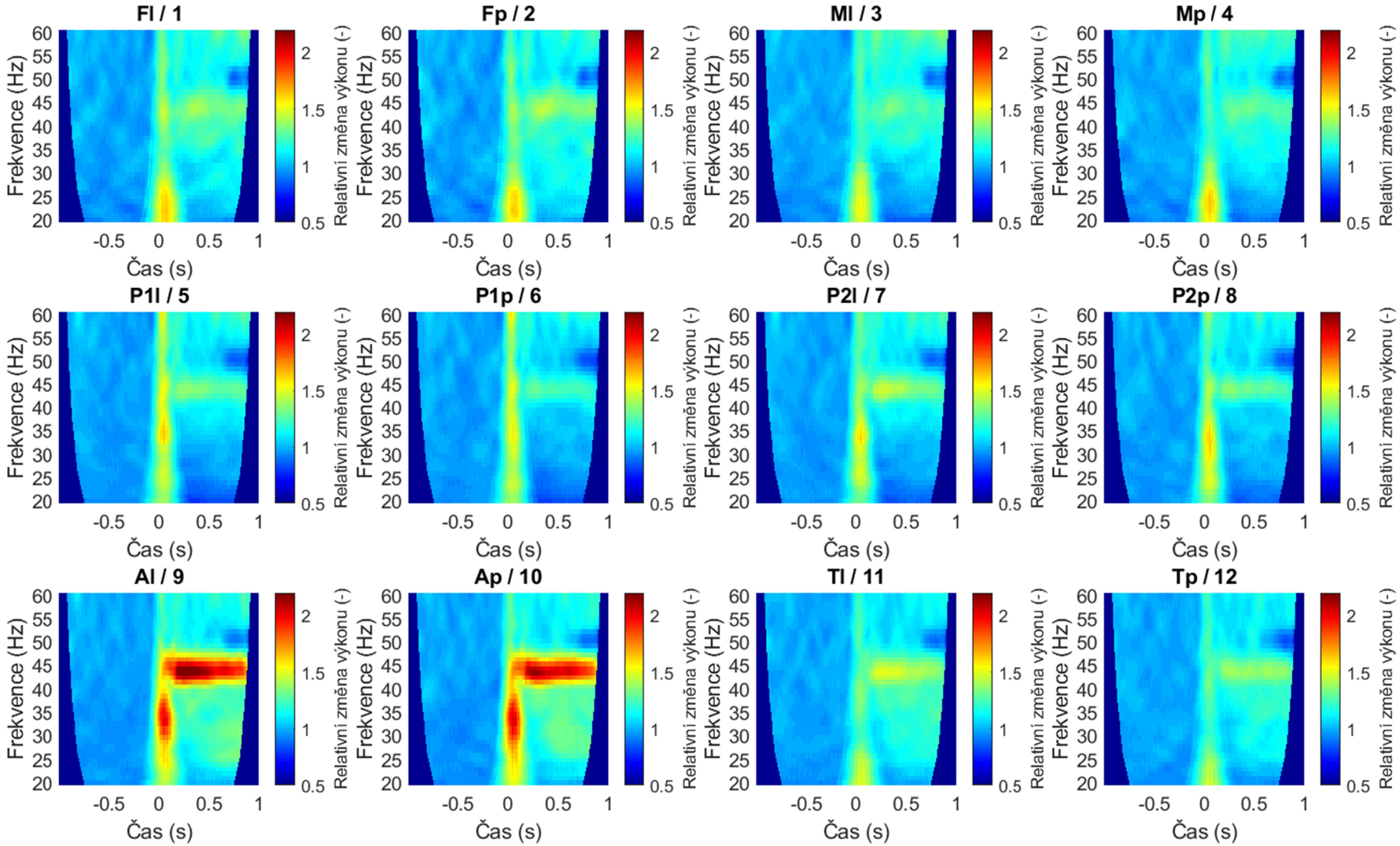
Pro vyhodnocení experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu byla vybrána inverzní metoda zobrazování koherentních zdrojů. Tato inverzní metoda poskytovala sice o něco méně kvalitní výsledky lokalizovaných zdrojů simulovaných dat než metoda prostorového filtrování, avšak jako vstup používá již zpracovaná data ve frekvenční oblasti v podobě kros-spektrální matice. Použití zpracovaných dat ve frekvenční oblasti bylo pro vyhodnocení experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu výhodné, protože jeho projev je v úzkém frekvenčním pásmu.

Postup zpracování EEG záznamů odpovídá popisu v metodách. Hodnota z-skóre definující hranici pro detekci svalového artefaktu ve frekvenčním pásmu 110 Hz až 140 Hz byla nastavena na hodnotu 4. Rozsah maximální kladné a záporné hodnoty (peak-to-peak) pro zamítnutí dvousekundového úseku byla nastavena na 550 μV. Z celkového počtu 8520 úseků bylo tímto postupem označeno jako bez artefaktů celkem 2168 úseků, které byly použity pro další zpracování. Pro ověření efektu ASSR experimentu byla vytvořena časově-frekvenční charakteristika pro každou z elektrod zprůměrováním všech 2168 dvousekundových úseků v časově frekvenční oblasti. Pro lepší představu je zde opět uveden obrázek s názvy a rozmístěním elektrod použitého systému z Národního ústavu duševního zdraví a zároveň schématický obrázek s přibližným umístěním sluchového kortexu v mozku potkana, viz Obr. 3.32.



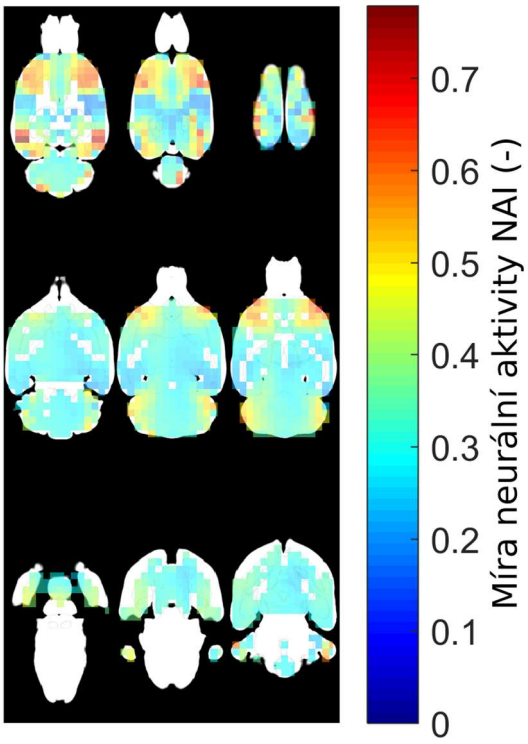
Obr. 3.32: Pozice elektrod systému z Národního ústavu duševního zdraví a přibližné umístění sluchového kortexu v mozku potkana.

Na Obr. 3.33 se pak nachází zprůměrované časově-frekvenční charakteristiky pro každou z 12 elektrod přes všechny dvousekundové úseky s relativně vyjádřenou změnou výkonu v jednotlivých frekvenčních pásmech vzhledem k sekundovému úseku před stimulací.



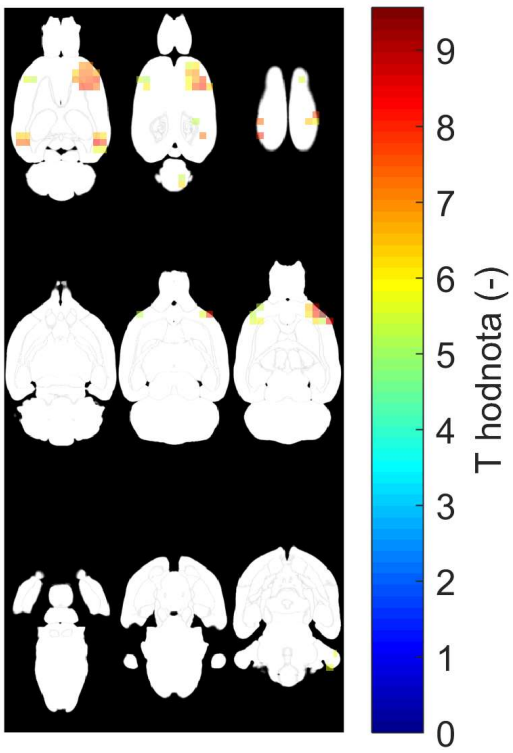
Obr. 3.33: Zprůměrované časově-frekvenční charakteristiky pro každou z 12 elektrod přes všechny úseky s relativně vyjádřenou změnou výkonu v jednotlivých frekvenčních pásmech, s rozlišením 1 Hz, vzhledem k sekundovému úseku před stimulací.

Podle postupu popsaného v metodách a shrnutého na Obr. 2.22 byly lokalizovány zdroje EEG ASSR experimentu z použitých dvousekundových úseků. Výsledek lokalizace je na Obr. 3.34.



Obr. 3.34: Lokalizované zdroje EEG ASSR experimentu pomocí inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů. Použitá data pro lokalizace zdrojů vznikla zprůměrováním všech úseků ve frekvenční oblasti na frekvenci 43 Hz a použitím regularizačního parametru α 0,05.

Pro statistické vyhodnocení byla realizována lokalizace zdrojů pro dvousekundové úseky ze záznamu každého z potkanů a následně byla vytvořena druhá sada dat, zprůměrováním míry neurální aktivity přes všechny dipóly pro každou lokalizaci zdrojů, čímž vznikly dvě sady dat pro statistické vyhodnocení. V permutačním testu bylo provedeno celkem 1000 iterací a pro přiřazení dipólů do významných shluků podle T hodnot byla zvolena hladina významnosti α_{permut} 0,00001 a výsledná hladina významnosti pro určení významně zesílených shluků $\alpha_{cluster}$ byla zvolena 0,003. Určením významně zesílených shluků vznikla maska v prostoru zdrojů. Na Obr. 3.35 jsou zobrazeny právě pouze významně aktivované zdroje EEG podle této statistické metody.



Obr. 3.35: Významně aktivované zdroje EEG se zobrazenou T hodnotou při ASSR experimentu určené permutačním testem s hladinou významnosti pro přiřazení dipólu do shluku α_{permut} 0,00001 a hladinou významnosti $\alpha_{cluster}$ 0,003.

4 Diskuse

Hlavním výstupem diplomové práce je navrhnutá a implementovaná metodika řešení lokalizace zdrojů EEG u potkanů kmene Wistar do programového prostředí MATLAB, která zahrnovala realizaci přímé úlohy, implementaci a porovnání inverzních metod s následným použitím zpracované metodiky na vyhodnocení reálných dat experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu u potkanů. Metodika řešení byla navržena s ohledem na zaměření použitého ECoG elektrodového systému na translační výzkum v Národním ústavu duševního zdraví.

Pro otestování lokalizace zdrojů EEG na tomto modelu byly vybrány inverzní metody minimalizace energie (MNE), zobrazování koherentních zdrojů (DICS) a prostorového filtrování (LCMV), používané v běžné praxi u lidí. Simulovaná aktivita momentu každého proudového dipólu pomocí bílého šumu s normálním rozdělením a jejich váhovaný součet pomocí matice dopředného modelu k získání hodnoty potenciálu na elektrodách je běžně používaný postup pro simulování mozkové aktivity. Stejně tak je běžným postupem přidání nezávislého rušivého šumu k průběhu potenciálu na každé elektrodě opět ve formě bílého šumu s normálním rozdělením pro získání simulovaných dat s různým odstupem signálu od šumu.

Pro lokalizaci zdrojů metodou minimalizace energie bylo možné pomocí generalizované křížové validace určit nejvhodnější regularizační parametr α pro každou z anatomických oblastí a každou ze třech simulovaných kvalit dat (SNR 100 dB, 25 dB a 15 dB). Pro každou anatomickou oblast se nejvhodnější regularizační parametr α lišil. Obecně bylo možné vysledovat, že směrem k elektrodám se u anatomických oblastí parametr α snižoval, stejně tak jako se zvyšující se kvalitou dat. Druhý uvedený jev odpovídá předpokladu, kdy je potřeba větší regularizace u méně kvalitních dat, aby bylo výsledné řešení stabilní, avšak při ztrátě prostorového rozlišení. Výsledné lokalizované zdroje různých oblastí metodou minimalizace energie i přes normalizaci dopředného modelu, přiřazující větší váhu hlubším zdrojům, byly v prostoru znatelně posunuté v ose z směrem k elektrodám. Tento jev ještě zesílilo právě rozmístění elektrod pouze na horní straně mozku. Pro hlouběji lokalizované zdroje vykazuje tato metoda větší chybu, než u zdrojů povrchových. Nejlépe pak tato metoda lokalizuje zdroje, pokud je směr dipólového momentu u všech zdrojů orientován v ose y. Naopak nejhůře lokalizuje zdroje se směrem dipólového momentu v ose z, avšak ani v jednom případě není korelace lokalizovaných zdrojů se zdroji simulovanými větší než 0,2. Tato skutečnost značí velmi nízkou lineární závislost. Pro takto navrhnutý elektrodový systém tedy tato metoda vhodná není.

Lokalizace simulovaných zdrojů pomocí metod zobrazování koherentních zdrojů a prostorového filtrování, založených na prostorové filtraci, byla přesnější. Obě tyto

metody jsou schopné lokalizovat i zdroje hlouběji uložené v mozku, i když mírné posunutí řešení v ose z směrem k elektrodám patrné je, viz Obr. 3.14 a Obr. 3.18. Pokud se jedná tvarem o homogenní oblast, je řešení odhadováno do středu této oblasti. Obě metody také dokáží lokalizovat aktivitu bilaterálně uložených anatomických oblastí, avšak nesmí být průběhy momentů zdrojů korelované. Pokud jsou zdroje korelované, dochází k odhadu řešení přibližně mezi tyto dvě oblasti a metoda je tak nefunkční. Pro obě z těchto metod je typické, že se při lokalizaci objevují silné falešně pozitivní zdroje blízko povrchu. Tento jev může být způsoben kvalitou dopředného modelu. Hodnotu regularizačního parametru α nebylo možné generalizovanou křížovou validací určit, a proto byly testovány dvě obvyklé hodnoty 0,05 a 0,01. Regularizační parametr α má u těchto metod stejný význam jako u metody minimalizace energie. Přispívá ke stabilitě řešení při použití méně kvalitních dat, avšak za snížení prostorové rozlišovací schopnosti. Hodnoty korelací pro různé anatomické oblasti se lišily, avšak u některých bylo dosaženo i hodnoty 0,5, což je střední míra lineární závislosti. U anatomických oblastí, ve kterých byla simulována aktivita po částech, pak při bilaterálně simulovaných zdrojích byla hodnota korelace při některých realizacích rovna nule nebo dokonce záporná. Tento jev poukazuje právě na korelované průběhy momentů, a tudíž špatnou lokalizaci zdrojů. Změna směru dipólového momentu simulovaných zdrojů na lokalizaci různých anatomických oblastí vliv měla. Z výsledků však není patrný jasný trend či souvislost.

Pro vyhodnocení dat experimentu sluchového ustáleného evokovaného potenciálu (ASSR) byla vybrána metoda zobrazování koherentních zdrojů, která byla upřednostněna před metodou prostorového filtrování z důvodu lepšího využití u experimentů, jejichž měřitelný vliv na EEG záznam je definován v úzkém frekvenčním pásmu. Hraniční hodnoty u třístupňové detekce artefaktů byly nastaveny přísněji z důvodu velkého počtu dvousekundových úseků. Zprůměrované časově-frekvenční charakteristiky přes všechny dvousekundové úseky samy o sobě zobrazují vliv sluchové stimulace při ASSR experimentu, kdy elektrody nejblíže sluchovému kortexu Al a Ap mají v úseku stimulace největší relativní změnu výkonu vzhledem k úseku před stimulací ve frekvenčním pásmu kolem 43 Hz, viz Obr. 3.33. Ze samotné lokalizace zdrojů jsou pak již patrné výrazně aktivované zdroje právě v oblasti sluchového kortexu, ale také v oblasti kortexu motorického. Zvolený neparametrický permutační statistický test pro vyhodnocení významně aktivovaných míst v mozku při sluchové stimulaci byl zvolen v souladu s používaným statistickým vyhodnocením záznamů EEG. Vytvořená maska významně zesílených shluků zdrojů zobrazuje dva bilaterálně umístěné shluky v oblasti Neocortex, nacházející se v oblasti sluchového kortexu. Místo lokalizace v oblasti sluchového kortexu bylo potvrzeno po konzultaci s výzkumníky z Národního ústavu duševního zdraví. Zároveň se v přední části oblasti Neocortex v motorické oblasti nachází také bilaterálně dva významně aktivované shluky zdrojů, které by mohly souviset s volným pohybem potkanů v době experimentu a významné stresové zátěži, které byli potkani v průběhu experimentu vystaveni.

Z hlediska budoucího vylepšení elektrodového systému byla důležitá informace o minimální vzdálenosti elektrod od sebe, kdy pro tento účel byla implementována metoda míry senzitivity elektrod (HSV). Bohužel ze získaných křivek HSV nebylo možné určit žádnou ideální vzdálenost elektrod od sebe. Jedním z důvodů, proč průběh křivky HSV neodpovídal předpokladu, může být příliš blízké umístění elektrod ke zdrojům, kde byla počítána senzitivita a docházelo tak k numerickým chybám. Výsledné křivky HSV této práce byly porovnány s analyticky získanými HSV křivkami aproximací části mozku, kde se nacházela elektroda P1l, koulí v článku [39]. Bylo zjištěno, že minimální vzdálenost elektrod od sebe podle této metody nemá teoreticky žádný limit a že chování křivek HSV se zhoršuje při umístění zdrojů blíže k sobě, jak při analytickém, tak i při numerickém řešení prezentovaném v této práci. Pro další vyhodnocování rozmístění elektrod na povrchu mozku potkana by bylo vhodné zvolit odlišnou metodu, která by poskytovala důvěryhodnější výsledky.

Výhodou použitého elektrodového systému je v porovnání s povrchovým snímáním EEG menší šum, který by způsobovala propagace elektromagnetického pole skrz lebku a kůži. Avšak zavádění elektrod na povrch mozku potkana není jednoduchá záležitost a lze to učinit pouze na několika místech lebky bez porušení fungování přilehlých svalů a nervů. Z tohoto důvodu se celý systém skládá pouze z 12 aktivních elektrod, které navíc neobklopují mozek ze stran, ale jsou situovány v horní části, kam se zatím operativně bez většího poškození okolních tkání bylo možné dostat.

V jednotlivých krocích lokalizace zdrojů EEG byly zaváděny různé předpoklady a zjednodušení v souladu s běžnou praxí, které jsou nezbytné především pro výpočetní zvládnutelnost celé úlohy, avšak obecně snižují kvalitu výsledné lokalizace. Jedním z příkladů je použití jediného MRI snímku mozku potkana při vyhodnocování reálných dat ASSR experimentu. Mozek každého potkana se objemem i tvarem samozřejmě liší a i operativní umístění elektrod nemusí být pokaždé shodné. Získání individuálních MRI snímků mozku každého subjektu by však bylo po časové stránce velmi náročné a pravděpodobně by vzhledem k této náročnosti nepřineslo dostatečné zvýšení kvality lokalizace zdrojů.

Vytvořený model mozku se skládal pouze z jediné vrstvy s homogenní a izotropní elektrickou vodivostí. Elektrody byly sice zaváděny až na povrch mozku, avšak nelze vyloučit, že by ostatními přiléhajícími částmi neprotékal žádný proud, který by neměl vliv na výsledný naměřený potenciál na elektrodách. Bylo by tedy vhodné v modelu uvažovat i vrstvu mozkomíšního moku a lebky. Zároveň by bylo žádoucí uvažovat alespoň u vrstvy lebky elektrickou vodivost izotropní.

Pro zvýšení kvality lokalizace zdrojů bylo z důvodu nedourčenosti úlohy žádoucí omezit prostor zdrojů mozkové aktivity z hlediska počtu dipólů, proto byly proudové dipóly umístěny pouze do anatomických oblastí, kde se předpokládá elektrická aktivita. Pro další snížení nedourčenosti úlohy by bylo také vhodné nastavit fixní směr dipólového

momentu ze znalosti struktury jednotlivých anatomických oblastí. Například v oblasti Neocortex by směr dipólového momentu byl nastaven vzhledem ke znalosti uspořádání pyramidových neuronů v radiálním směru, tedy směru kolmém k povrchu lebky. Protože však získání informace o směru momentu proudových dipólů není z literatury snadné, nebyl při výpočtu průběhu dipólových momentů jednotlivými inverzními metodami fixní směr dipólového momentu uvažován, ale byla odhadována amplituda dipólového momentu vždy do všech třech složek ve směru kartézské soustavy souřadnic. Z hlediska rozložení proudových dipólů do pravidelné mřížky s rozměrem 1 mm se tato vzdálenost jevila jako dostatečná a dalším snížením vzdálenosti by se výpočetní náročnost v jednotlivých krocích lokalizace zdrojů zvýšila natolik, že by bylo obtížné otestovat vytvořenou metodiku v daném rozsahu. Samotné modelování proudového dipólu metodou St. Venant v kombinaci s metodou konečných prvků je standartní postup modelování mozkové aktivity a výpočtů dopředného modelu u reálných geometrií hlavy.

Obecně lze říci, že pomocí představené metodiky lze realizovat lokalizaci zdrojů EEG u potkanů, avšak je potřeba se pro budoucí využití pokusit umístit na povrch mozku hustší síť elektrod, speciálně se zaměřením na postranní části mozku, což by zvýšilo přesnost lokalizace. Zároveň by kvalitu lokalizace zlepšilo také zpřesnění dopředného modelu použitím vícevrstvého modelu mozku a lepší definování pozic a směru momentů proudových dipólů v prostoru zdrojů mozkové aktivity. Těmito vylepšeními by pak mohlo být dosaženo dostatečné kvality lokalizace zdrojů EEG pro vyhodnocení reálných experimentů ve výzkumných organizacích s přínosem užitečných výsledků pro translační výzkum.

5 Závěr

Cílem diplomové práce bylo vytvoření modulu v programovém prostředí MATLAB, realizující výpočet zdrojů elektrické aktivity v mozku potkana kmene Wistar s elektrodovým systémem pro ECoG z Národního ústavu duševního zdraví. Implementovaná metodika řešení v modulu měla obsahovat otestování a porovnání několika inverzních metod používaných v běžné praxi u lidí na simulovaných datech a dále pak vyhodnocení dat reálného experimentu.

Nejdříve byla realizována přímá úloha EEG vytvořením výpočetního modelu mozku, koregistrací pozic 12 elektrod systému z Národního ústavu duševního zdraví a definováním prostoru zdrojů mozkové aktivity. Dopředný model (leadfield) založený na Poissonově rovnici byl vypočten metodou konečných prvků.

Pro otestování lokalizace zdrojů byly zvoleny tři inverzní metody, a to metoda minimalizace energie (MNE), metoda zobrazování koherentních zdrojů (DICS) a metoda prostorového filtrování (LCMV). Byly testovány jak různé směry průběhu dipólových momentů v souřadných osách x,y,z, tak i různá kvalita dat přidáním nezávislého rušivého šumu k potenciálu na elektrodách (SNR 100 dB, 25 dB a 15 dB).

Z korelace simulované a odhadnuté mozkové aktivity podle jednotlivých inverzních metod vyplynulo, že inverzní metody zobrazování koherentních zdrojů a prostorového filtrování jsou pro lokalizaci zdrojů EEG vhodnější než metoda minimalizace energie.

Pro otestování celé metodiky lokalizace zdrojů na reálných datech byl použit experiment sluchového ustáleného evokovaného potenciálu. Jako inverzní metoda pro tento experiment byla použita metoda zobrazování koherentních zdrojů. Nalezené významně aktivované oblasti po konzultaci s výzkumníky z Národního ústavu duševního zdraví svým umístěním odpovídají sluchové části oblasti Neocortex a části motorické. U nalezené aktivované motorické části se zároveň jedná o originální nález, který je v současné době diskutován ve smyslu jeho publikování v odborném časopise.

Představená metodika lokalizace zdrojů EEG u potkanů v této práci byla prezentována na mezinárodní konferenci o výpočetní technice, elektromagnetismu a strojové inteligenci (CEMi) ve městě Stellenbosch (Jihoafrická republika), viz příspěvek na konferenci [39]. Z dosažených výsledků práce vyplývá, že touto metodikou lze zdroje EEG v mozku potkana lokalizovat, avšak je potřeba dále pracovat na zvýšení přesnosti. Při dalším vylepšení jak elektrodového systému, tak některých prvků modelu pro odhad elektrické aktivity mozku potkana by se mohlo jednat o velmi užitečný nástroj zobrazování mozkové aktivity translačního výzkumu pro výzkumníky studující fungování mozku nebo vyvíjení nových léčiv, což byl důvod vzniku této práce.

Seznam použité literatury

[1] HALLEZ, Hans, et al. Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2007, 4.1: 46.

[2] FABER, Josef. *Elektroencefalografie a psychofyziologie*. ISV, 2001.

[3] COHEN, Mike X. *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press, 2014.

[4] AHLFORS, Seppo P., et al. *Sensitivity of MEG and EEG to source orientation*. Brain topography, 2010, 23.3: 227-232.

[5] CHLEBUS, Pavel, et al. *Funkční magnetická rezonance-úvod do problematiky*. Neurologie pro praxi, 2006, 6.3: 133-139.

[6] ELLENBROEK, Bart; YOUN, Jiun. *Rodent models in neuroscience research: is it a rat race?.* Disease models & mechanisms, 2016, 9.10: 1079-1087.

[7] LÖSCHER, Wolfgang, et al. *Does prolonged implantation of depth electrodes predispose the brain to kindling?.* Brain research, 1995, 697.1-2: 197-204.

[8] LEE, Chungki, et al. *Dipole source localization of mouse electroencephalogram using the fieldtrip toolbox*. PloS one, 2013, 8.11: e79442.

[9] PÁLENÍČEK, Tomáš, et al. *Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics*. Neuropsychobiology, 2011, 63.4: 202-218.

[10] GRECH, Roberta, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2008, 5.1: 25.

[11] Bae J, Deshmukh A, Song Y, Riera J. Brain source imaging in preclinical rat models of focal epilepsy using high-resolution EEG recordings. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 2015, 6.6:e52700.

[12] HERCULANO-HOUZEL, Suzana, et al. *Mammalian brains are made of these: a dataset of the numbers and densities of neuronal and nonneuronal cells in the brain of glires, primates, scandentia, eulipotyphlans, afrotherians and artiodactyls, and their relationship with body mass.* Brain, Behavior and Evolution, 2015, 86.3-4: 145-163.

[13] RAMÍREZ, Rey R.; WIPF, David; BAILLET, Sylvain. Neuroelectromagnetic source imaging of brain dynamics. *Computational Neuroscience. Springer*, New York, NY, 2010. p. 127-155.

[14] GULRAJANI, Ramesh M. *Bioelectricity and biomagnetism*. J. Wiley, 1998.

[15] NIEDERMEYER, Ernst; DA SILVA, FH Lopes (ed.). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[16] BAILLET, Sylvain; MOSHER, John C.; LEAHY, Richard M. Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal processing magazine*, 2001, 18.6: 14-30.

[17] SCHAUL, Neil. *The fundamental neural mechanisms of electroencephalography*. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 1998, 106.2: 101-107.

[18] OOSTENVELD, Robert, et al. *FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data*. Computational intelligence and neuroscience, 2011, 2011: 1.

[19] PLONSEY, Robert; HEPPNER, Dennis B. *Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems*. The Bulletin of mathematical biophysics, 1967, 29.4: 657-664.

[20] PLONSEY, Robert. Bioelectric phenomena. *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, 2001.VANRUMSTE, Bart. EEG dipole source analysis in a realistic head model. 2002. PhD Thesis. Ghent University.

[21] VANRUMSTE, Bart. *EEG dipole source analysis in a realistic head model*. 2002. PhD Thesis. Ghent University.

[22] WHITTINGSTALL, Kevin, et al. *Effects of dipole position, orientation and noise on the accuracy of EEG source localization*. Biomedical engineering online, 2003, 2.1: 14.

[23] GRECH, Roberta, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2008, 5.1: 25.

[24] HANSEN, Per Christian. *Discrete inverse problems: insight and algorithms*. Siam, 2010.

[25] PASCUAL-MARQUI, Roberto Domingo. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International journal of bioelectromagnetism*, 1999, 1.1: 75-86.

[26] GROß, Joachim, et al. *Dynamic imaging of coherent sources: studying neural interactions in the human brain*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001, 98.2: 694-699.

[27] VAN VEEN, Barry D., et al. *Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering*. IEEE Transactions on biomedical engineering, 1997, 44.9: 867-880.

[28] HANSEN, Per Christian. *Regularization tools: a Matlab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems*. Numerical algorithms, 1994, 6.1: 1-35.

[29] CALABRESE, Evan, et al. *A quantitative magnetic resonance histology atlas of postnatal rat brain development with regional estimates of growth and variability*. Neuroimage, 2013, 71: 196-206.

[30] VORWERK, Johannes, et al. *The FieldTrip-SimBio pipeline for EEG forward solutions*. Biomedical engineering online, 2018, 17.1: 37.

[31] MEDANI, Takfarinas; LAUTRU, David; REN, Zhuoxiang. *Study of modeling of current dipoles in the finite element method for eeg forward problem*. In: Conference NUMELEC 2012. 2012.

[32] MALMIVUO, Jaakko; SUIHKO, Veikko; ESKOLA, Hannu. *Sensitivity distributions of EEG and MEG measurements. IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1997, 44.3: 196-208.

[33] VALDÉS-HERNÁNDEZ, Pedro A., et al. *Validating non-invasive EEG source imaging using optimal electrode configurations on a representative rat head model*. Brain topography, 2016, 1-26.

[34] LIN, Fa-Hsuan, et al. *Assessing and improving the spatial accuracy in MEG source localization by depth-weighted minimum-norm estimates*. Neuroimage, 2006, 31.1: 160-171.

[35] MITRA, Partha P.; PESARAN, Bijan. Analysis of dynamic brain imaging data. Biophysical journal, 1999, 76.2: 691-708.

[36] POPOV, Tzvetan; OOSTENVELD, Robert; SCHOFFELEN, Jan M. *FieldTrip Made Easy: An Analysis Protocol for Group Analysis of the Auditory Steady State Brain Response in Time, Frequency, and Space*. Frontiers in neuroscience, 2018, 12.

[37] MAYA-VETENCOURT, José Fernando; CALEO, Matteo. *Experience-Dependent Plasticity in the Central Nervous System*. In: Neurosciences-From Molecule to Behavior: a university textbook. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, 2013. p. 553-576.

[38] MARIS, Eric; OOSTENVELD, Robert. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*, 2007, 164.1: 177-190.

[39] KOUDELKA, VLASTIMIL, et al. *Electrical Source Imaging in Rats: Cortical EEG Performance and Limitations*. 2018 International Workshop on Computing, Electromagnetics, and Machine Intelligence (CEMi). IEEE, 2018.

Příloha A: Obsah přiloženého DVD

- Klíčová slova v čj i aj (klicova_slova.pdf)
- Abstrakt česky (abstrakt_cesky.pdf)
- Abstrakt anglicky (abstrakt_anglicky.pdf)
- Naskenované zadání diplomové práce (zadani_diplomove_prace.pdf)
- Diplomová práce (17PMBDP_434172_Stanislav_Jiricek.pdf)
- Složka s výsledky diplomové práce (RESULTS)
    - Struktura složky popsána v readme.txt
- Složka s vytvořeným softwarem pro metodické zpracování diplomové práce (SW)
    - Struktura složky popsána v readme.txt