

**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ



**BAKALÁŘSKÁ
PRÁCE**

2021

**FÁDI
KANOUT**

Bakalářská práce



**ČESKÉ
VYSOKÉ
UČENÍ
TECHNICKÉ V PRAZE**

**Fakulta Elektrotechnická
Katedra obvodů**

**Efektivní konektivita intrakraniálního EEG při řešení
kognitivních úloh**

Effective connectivity in intracranial EEG signal during
cognitive tasks

Fádi Kanout

Vedoucí: **Mgr. Jiří Hammer, Ph.D.**

Konzultant: **Ing. Radek Janča, Ph.D.**

Obor: Lékařská elektronika a bioinformatika

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kanout** Jméno: **Fádi** Osobní číslo: **474585**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Efektivní konektivita intrakraniálního EEG při řešení kognitivních úloh

Název bakalářské práce anglicky:

Effective connectivity in intracranial EEG signal during cognitive tasks

Pokyny pro vypracování:

Změna v zaměření pozornosti na vnitřní a vnější "svět" je jedním ze základních kognitivních procesů v lidském mozku. V tomto procesu hrají klíčovou roli 3 neuronální sítě: (1) default mode network (DMN), aktivovaná při "nicnedělání" a při úlohách vyžadující vnitřní pozornost, (2) central-executive network (CEN), která je naopak aktivní při interakci s vnějším světem, a (3) saliency network (SN), která je zodpovědná za detekci významných vnějších i vnitřních podnětů. Základní hypotézou je, že SN funguje jako přepínač mezi intero- a exteroceptivním vnímáním, jemuž na neuronální úrovni odpovídají právě DMN a CEN. Cílem práce je objasnit vztahy mezi těmito sítěmi, s využitím analýz efektivní konektivity intrakraniálního EEG (iEEG) signálu, umožňujícího přímé měření těchto elektrofyziologické aktivity u pacientů s farmakorezistentní epilepsií.

- 1) Na základě aktivací iEEG kanálů identifikujte významně aktivované oblasti v mozku.
- 2) Lokalizujte dle anatomického atlasu tyto kontakty do funkčně specifických sítí (např.: DMN, CEN a SN).
- 3) Spočítejte efektivní konektivitu mezi kontakty ze sítě DMN a CEN/SN (např. metodou Granger causality).
- 4) Výsledky statisticky vyhodnoťte pomocí permutačního testu náhodného rozdělení dat.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Bressler, S.L., and Menon, V. (2010) Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. Trends Cogn Sci. 14(6):277-90.
- [2] Cavanagh, J.F., and Frank, M.J. (2014) Frontal theta as a mechanism for cognitive control. Trends Cogn Sci. 18(8):414-21.
- [3] Menon, V., and Uddin, L. (2010) Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. Brain Struct Funct. 214(5-6): 655-667.
- [4] Seth, A.K. (2010) A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. J Neurosci Methods. 186:262-273
- [5] He, B., Astolfi, L., Valdes-Sosa, P. A., Marinazzo, D., Palva, S. O., Benar, C.-G., Michel, C. M., & Koenig, T. (2019). Electrophysiological Brain Connectivity: Theory and Implementation. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 66(7), 2115-2137.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

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

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

Datum zadání bakalářské práce: **15.01.2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **21.05.2021**

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2022**

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

Datum převzetí zadání

Podpis studenta

Prohlášení

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

V Praze, dne 21.05.2021

Fádi Kanout

Poděkování

Mé velké díky patří Mgr. Jiřímu Hammerovi, Ph.D. a Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za výborné rady, vstřícný přístup, odborné vedení, a hlavně dostatek trpělivosti v průběhu zpracování této bakalářské práce.

Abstrakt

V lidském mozku je stále mnoho neobjasněných procesů, jedním z nich je dynamika pozornosti. Pozornost se dá zhruba rozdělit na externí, se kterou souvisí aktivace neuronové sítě Central Executive network (CEN), a interní, která souvisí s aktivitou Default Mode network (DMN). Dynamika těchto sítí byla zkoumána s pomocí unikátních záznamů intrakraniálního EEG (iEEG), měřeného v hloubce mozku u pacientů s farmakorezistentní epilepsií, kteří dobrovolně podstoupili kognitivní test zaměřený na změny pozornosti z vnitřní na vnější, a naopak. Pro objasnění dynamiky byla vyhodnocována efektivní konektivita mezi CEN a DMN. Pro tento účel byla zvolena metoda direct Directed Transfer function (dDTF). Nejdůležitějším zkoumaným úsekem iEEG signálu přitom byl čas přepnutí na druhý typ pozornosti.

Pro výzkum okolí tohoto časového úseku byl tedy navržen a rozšiřován algoritmus, který rozřadí zaznamenané iEEG signály do zkoumaných sítí, signály filtruje, segmentuje, rozdělí do frekvenčních pásem, a spočítá matice dDTF hodnot a výkonové spektrální hustoty pro jednotlivé pacienty. Tyto výsledky pak byly vyhodnocovány statistickými testy jako je z-test, U-test a korelace efektivní konektivity s energií.

V práci byly nalezeny a popsány signifikantní změny efektivní konektivity a energie mezi DMN a CEN v čase pro přenos v nižších frekvenčních pásmech do 25 Hz. Bylo zjištěno, že u těchto sítí skutečně dochází k měřitelnému rozdílu v toku informace během přepínání vnitřní a vnější pozornosti.

Klíčová slova: Default Mode network, Central Executive network, efektivní konektivita, změna vnější a vnitřní pozornosti, intrakraniální EEG

Vedoucí práce: Mgr. Jiří Hammer, Ph.D.

Konzultant: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Abstract

There are still many unexplained processes in the human brain, one of which is the dynamics of attention switching. Attention can be roughly divided into external, which is related to the activation of the Central Executive network (CEN), and internal, which is related to the activity of Default Mode network (DMN). The dynamics of these neural networks were examined using unique intracranial EEG (iEEG) recordings, that were measured in the depth of the brain in patients with drug-resistant epilepsy who underwent an experiment aimed to switch between internal and external attention. To clarify the dynamics, the effective connectivity between CEN and DMN was evaluated. The direct Directed Transfer function (dDTF) method was selected for this purpose. Using dDTF, the change in attention from internal to external, and vice versa, was investigated. The most important examined section of the iEEG signal was the time of switching to the other type of attention.

To investigate the time period around the attention switching, an algorithm was designed and extended that sorts the recorded iEEG signals into the investigated networks, filters, segments, divides the signals into frequency bands, and calculates matrices of dDTF values and power spectral densities (PSD) for individual patients. These results were then evaluated by statistical tests such as z-test, U-test and correlation of effective connectivity with energy.

Significant changes in effective connectivity and PSD between DMN and CEN in lower frequency bands up to 25 Hz were found and described in this work. These networks thus showed a measurable difference in the flow of information during the switching of internal and external attention.

Keywords: Default Mode network, Central Executive network, effective connectivity, external and internal attention switching, intracranial EEG

Title translation: Effective connectivity in intracranial EEG signal during cognitive tasks

Supervisor: Mgr. Jiří Hammer, Ph.D.

Consultant: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Obsah

Seznam použitých zkratk	13
Seznam obrázků	14
Seznam figur	14
Popis příloh	14
1 Úvod	15
1.1 Externí a interní pozornost lidského mozku	15
1.2 Mozkové okruhy (funkční sítě)	15
1.3 Epileptochirurgická léčba a intrakraniální EEG monitorace	16
1.3.1 Epileptické zóny	16
1.3.2 SEEG elektrody	17
1.3.3 Vlastnosti iEEG	18
1.3.4 MNI koordinační systém	18
1.4 Efektivní konektivita	18
1.5 Motivace	21
1.5.1 Testované hypotézy	21
2 Metody a data	23
2.1 iEEG data a pacienti	23
2.2 Měření dat: technické parametry, délka záznamu apod.	23
2.3 Testovací protokol	23
2.4 Výběr kanálů	25
2.5 Zpracování iEEG	25
2.5.1 Předzpracování (filtrace, segmentace)	26
2.5.2 Síťové parametry, implementace, síťové matice	27
2.5.3 Výkonová parametrizace	28
2.5.4 Stanovení signifikantních rozdílů mezi stimuly	28
2.6 Porovnání typů odpovědí	30

3	Výsledky	31
3.1	dDTF matice a efektivní konektivita mezi DMN a CEN.....	32
3.2	Přepínání DMN a CEN sítí při změně kognitivního úkolu	34
3.2.1	Porovnání mezi experimenty	37
3.3	Porovnání efektivní konektivity s energetickou změnou	39
4	Diskuze	43
4.1	Limitace	45
5	Závěr	47
6	Bibliografie	49
7	Přílohy A, B, C.....	51-58

Seznam použitých zkratek

iEEG	intrakraniální elektroencefalografie
dDTF	direct Directed Transfer function
DMN	Default Mode network
CEN	Central Executive network
SN	Saliency network
SNR	Signal to noise ratio
MVAR	Multivarietní autoregresivní model

Seznam obrázků

Obrázek 1: Koncept epileptických zón u lezionálních epilepsií	17
Obrázek 2: Koncept použité Dixi SEEG elektrody	17
Obrázek 3: Vývojový diagram algoritmu	26
Obrázek 4: Diagram výběru toku informace v dDTF matici	27
Obrázek 5: Popis výběru úseku pro výpočet parametrů μ a σ z-skóre	29

Seznam figur

Figure 1.4.1: Ilustrace efektivní konektivity z iEEG záznamu mozku myši	19
Figure 2.3.1: Testovací protokol v čase	23
Figure 2.3.2: Podrobný popis testovacího protokolu	24
Figure 3.1: dDTF matice znázorňující efektivní konektivitu dvou vybraných kanálů pacienta PR10...33	
Figure 3.2: Průměr dDTF přes šest pacientů a outflow informace mezi DMN a CEN	36
Figure 3.3: Výsledné p -hodnoty zobrazeny v čase po segmentech doby 0,6 vteřiny	38
Figure 3.4: Porovnání z-skóre energie a z-skóre dDTF hodnot	40
Figure 3.5: Průměr výkonové spektrální hustoty v dB pro DMN nebo CEN přes přiřazené kanály a šest pacientů	41
Figure 3.6: Schéma změny efektivní konektivity mezi DMN a CEN při změně pozornosti.....	42

Popis příloh

Přílohy A: z-skóre dDTF mezi DMN a CEN pro jednotlivé pacienty

Přílohy B: Výkonová spektrální hustota jednotlivých pacientů

Přílohy C: přiložené soubory: funkce použité k výpočtu v Matlab 2021a

1 Úvod

1.1 Externí a interní pozornost lidského mozku

Plynulé přepínání mezi interní a externí pozorností je důležitou funkcí lidského mozku. Dovoluje nám přizpůsobit naše chování neustále se měnícímu jak internímu (naše pocity, emoce, a vnitřní rozjímání), tak externímu prostředí (které vnímáme pomocí zraku, sluchu a dalších smyslů). Tato adaptace naší pozornosti nám umožňuje řešit různorodé problémy a kognitivní úkoly, které ovlivňují náš každodenní život. Nicméně dynamika neurální reprezentace přepínání vnitřní a vnější pozornosti v mozku zůstává stále neobjasněná.

Mezi sítě, které mají přímý vliv na přepínání pozornosti, patří DMN – Default Mode network, pro úlohy vyžadující vnitřní pozornost, CEN – Central Executive network, která je aktivní při interakci s vnějším světem, tedy externí pozornost, a SN – Salience network, zodpovědná za detekci významných vnějších a vnitřních podnětů. Co mají společné, jak se liší a jak jsou spolu během změny z externí na interní zaměření pozornosti (a naopak) propojeny? Práce je zaměřena na objasnění neurální dynamiky v lidském mozku během změny mezi interní a externí pozorností, a přenosu informace mezi těmito sítěmi během přepínání pozornosti. K řešení úlohy budou použity signály z devíti pacientů s farmakorezistentní epilepsií s implantovanými intrakraniálními EEG elektrodami [1] [2] [3].

1.2 Mozkové okruhy (funkční sítě)

V této práci jsem se zaměřil na zkoumané mozkové regiony v následujících dvou sítích: (1) Default Mode Network (DMN) a (2) Central Executive Network (CEN).

DMN je síť, která byla původně identifikována jako skupina anatomických oblastí, které se ko-aktivovaly při “nicnedělání”. Pozdější výzkum přiřadil i další funkční aktivity při interně zaměřené pozornosti. Anatomicky je rozdělena do tří hlavních struktur: ventrální mediální prefrontální kortex (VMPC), dorsální mediální parietální kortex (DMPC) a posteriorní cingulární kortex (PCC) [3].

CEN zachovává a manipuluje s informací v pracovní paměti. Je také zodpovědná za rozhodování a řešení problému. Zatímco u DMN můžeme pozorovat vyšší aktivitu u klidových bdělých stavů, CEN se aktivuje během kognitivně náročných úkolů. Mezi hlavní anatomické struktury Central Executive sítě v mozku patří dorsolaterální prefrontální kortex (PFC) a laterální posteriorní parietální kortex (PPC). Laterální PPC integruje senzory a interoceptivní informaci za účelem udržet trvalou pozornost. Dorsolaterální PFC manipuluje pracovní paměť a pro různé situace řeší možné výstupy chování. CEN je zodpovědná za efektivní regulaci emocí pro rozhodování při řešení problému. Hypoaktivita CEN je spojena s depresí a různými kognitivními poruchami [4].

1.3 Epileptochirurgická léčba a intrakraniální EEG monitorace

V této práci jsem využil data z intrakraniálního EEG měřeného pomocí zanořených elektrod u pacientů s epilepsií. Epilepsie je poměrně časté neurologické onemocnění – 8 až 9 případů na 1000 obyvatel. V České republice trpí některou formou epilepsie asi 70 000 lidí. Základem léčby je farmakologická terapie antiepileptiky (tato léčba je jen symptomatická). Antiepileptika nicméně neléčí její příčinu, nýbrž potlačují vznik epileptického záchvatu. Bohužel, u 25 % pacientů se nepodaří farmakologicky dosáhnout potlačení epilepsie. Tento typ epilepsie se nazývá farmakorezistentní epilepsie – její léčba probíhá epileptochirurgickými zákroky a lokalizace epileptogenního ložiska probíhá pomocí invazivní monitorace pacientů [5].

1.3.1 Epileptické zóny

Pro resekcční výkony bývá definováno několik kortikálních oblastí s různými funkcemi. Oblasti lze definovat následovně [6].

Epileptogenní zóna (EZ) je oblast, která iniciuje záchvat. Její odstranění nebo odpojení je nezbytné pro zastavení vzniku záchvatu. Její lokalita je určena po sběru informací získaných dostupnými technikami (např. chirurgická implantace elektrod na sledování iEEG signálu a další).

Iritační zóna (IZ) je definována jako kortikální oblast generující abnormální interiktální výboje. Oblast může přesahovat hranice epileptogenní zóny (většina případů), může být pouze její částí, nebo se nemusí vůbec vyskytovat. Její lokalitu a aktivitu získáváme z intrakraniálního EEG.

Zóna začátku záchvatu (SOZ – seizure onset zone) je zóna, kde se na informaci z EEG signálu, MEG anebo iktálního funkčního MRI objevují první záchvatové změny. Izolované odstranění zóny nezaručí operační úspěch, protože její úlohu mohou převzít okolní zóny.

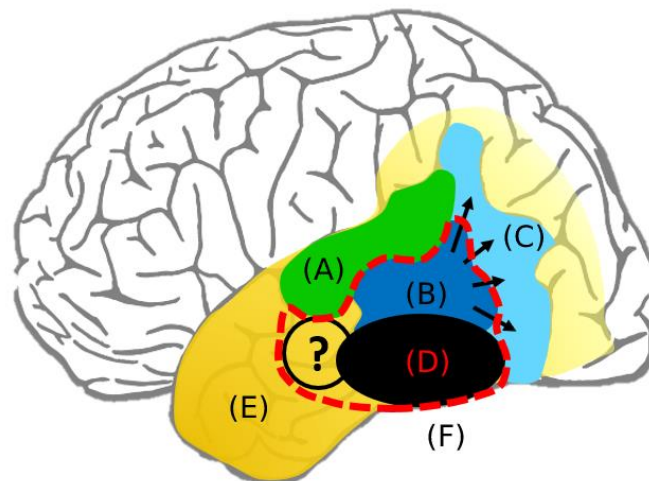
Epileptogenní léze je menší, strukturálně abnormální zóna, která způsobuje epileptické záchvaty. Může být zjevná na MRI. Kompletní odstranění léze vede k úspěšnému operačnímu zákroku.

Zóna funkčního deficitu je zodpovědná za neepileptickou interiktální dysfunkci. Ve většině případů přesahuje hranice epileptogenní zóny a lze ji detekovat i neurologickými či neuropsychologickými vyšetřeními.

Symptomatogenní zóna je oblastí, jejíž aktivace způsobí iktální příznaky (vnější projevy záchvatu). Může odpovídat oblasti iktálního začátku, ale může být i vzdálená, tedy aktivace dána šířením záchvatové aktivity asociačními vlákny z klinicky němé oblasti.

Poslední je elokventní kůra, která má zodpovědnost za určité významné funkce (např. řeč, motorika, zrak, sluch atd.). Lze ji nejlépe vyhledat pomocí elektrické stimulace. Při resekci epileptogenní zóny je velmi důležité se vyhnout poškození elokventní kůry, jinak by mohlo dojít k trvalým kognitivním či motorickým deficitům. Operace epilepsie se tedy zaměřuje na maximální kontrolu záchvatu při minimálních ztrátách na kognitivní funkci mozku [6].

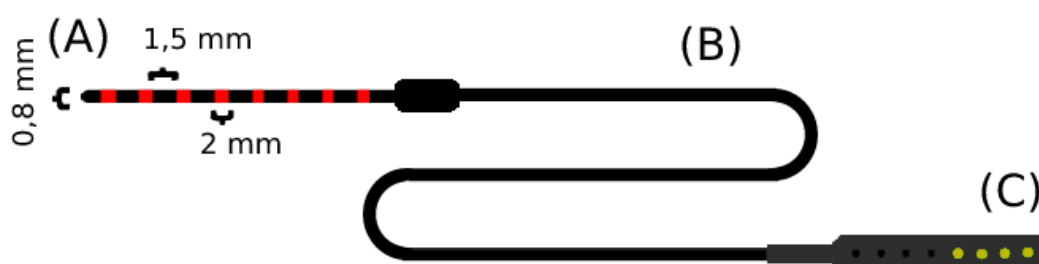
Obrázek 1: Koncept epileptických zón u lezionálních epilepsií [7]; (A) Elokventní zóna; (B) SOZ; (C) Symptomatogenní zóna; (D) Léze; (E) Iritační zóna; (F) Epileptogenní zóna



1.3.2 SEEG elektrody

SEEG elektrody (stereotakticky zavedené intro-cerebrální elektrody) – klinicky běžně používané pro prechirurgickou lokalizaci SOZ u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Výhodou SEEG elektrod je, že umožňují záznam i z obtížně přístupných podpovrchových kortikálních oblastí. Elektrody jsou intrakraniální, dlouhé, úzké a ohebné “jehlice“. Každá elektroda (DIXI Medical Instruments) měla průměr 0,8 mm a obsahovala osm až osmnáct 1,5 mm od sebe vzdálených kontaktů o délce 2 mm. Elektrody jsou zaváděny chirurgickým zákrokem, kterým je malý bodný řez. Podél elektrody jsou rozmístěny měřící kontakty, přes které jsou pacienti asi týden monitorováni a čekají na epileptický záchvat. Během této doby lze do iniciace záchvatu s pacienty provádět různé kognitivní testy [8].

Obrázek 2: Koncept použité Dixi SEEG elektrody; (A) Elektroda o průměru 0.8 mm s 5 až 18 měřícími kontakty o velikosti 2 mm (červeně) oddělené mezerami o délce 1,5 mm; (B) Celková délka 50 až 100 cm; (C) připojení k zesilovačům.



1.3.3 Vlastnosti iEEG

Intrakraniální elektroencefalografie (iEEG) je metoda zabývající se měřením změn elektrického potenciálu v čase uvnitř mozku. Tyto změny elektrického potenciálu jsou vyvolány mozkovou aktivitou. Vzorkovací frekvence měřených elektrod je omezena typem zesilovačů. Je běžné záznamy nahrávat s vzorkovací frekvencí 512 Hz a více. iEEG signály tedy nesou informaci v milisekundovém časovém rozlišení [9]. Kromě skvělého časového a spektrálního rozlišení je další velkou výhodou iEEG signálů relativně dobrý poměr signál/šum – tzv. SNR (signal-to-noise ratio), např. v porovnání s fMRI nebo skalpovým EEG.

Nevýhodou pak je pouze částečné pokrytí mozku, které se řídí výhradně klinickými potřebami pro lokalizaci epileptogenní aktivity a ze zřejmých etických důvodů nemůže mít souvislost s výzkumem kognitivních funkcí jako např. v této práci [10].

1.3.4 MNI koordinační systém

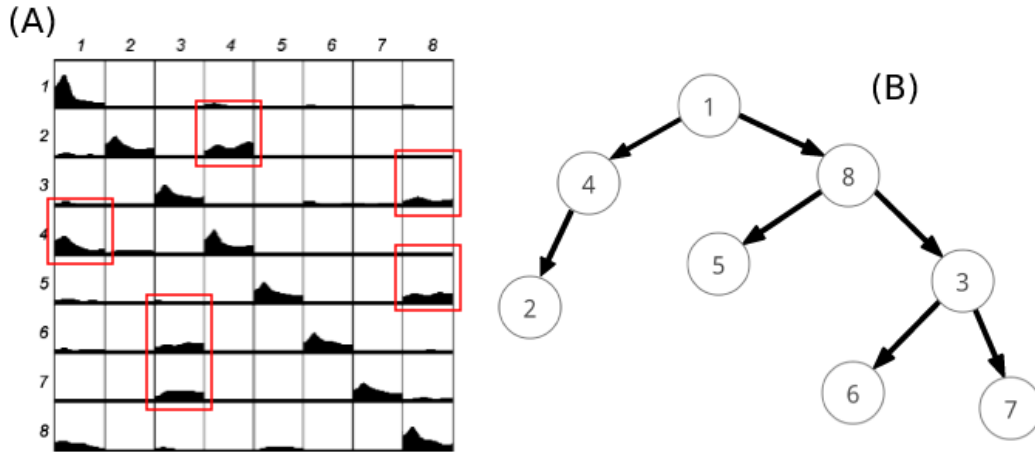
Kontakty SEEG elektrod jsou přesně lokalizovány v prostoru v mozku a koregistrovány se snímky MRI. Pro tento účel se využívá např. MNI koordinační systém, který byl definován v Montreal Neurological Institute. Mozek definovali pomocí série MRI skenů tak, aby reprezentoval co největší a variетní populaci. Skeny pak byly automaticky popsány tak, aby se shodovali se zprůměrovanými mozky, které byly manuálně popsány klinickým atlasem [11].

1.4 Efektivní konektivita

Efektivní konektivitu lze definovat jako vliv působení neurálního systému na druhý [12]. Oproti funkční nebo strukturální konektivě popisuje směrový přenos informace mezi měřenými mozkovými sítěmi a je závislá na aktivitě mozku. Může být vyhodnocena více metodami, jako je např. Granger Causality algoritmus, nebo výpočet direct Directed Transfer Function (dDTF) a další [13].

Pro ilustraci efektivní konektivity zde uvedu interpretaci konektivity zkoumané v mozku myši. Tato interpretace nijak nesouvisí s výsledky konektivity mezi DMN a CEN v lidském mozku a je uvedena pouze jako ilustrační příklad pro pochopení efektivní konektivity. Myším byly implantovány čtyři elektrody (oblasti implantace v mozku myši jsou nepodstatné pro následující popis) a iEEG záznamy jejich mozkové aktivity byly nahrány při chůzi na horizontální rovině s občasným zazněním zvonu za účelem vyvolání stresové aktivity. Díky efektivní konektivě pak byl nalezen směr a intenzita přenosu informace z nebo do definovaných oblastí. V této práci bude směr přenosu informace z definovaných oblastí označován jako „outflow“ a v opačném případě, půjde-li o směr toku informace do některé ze sítí, bude označován jako „inflow“. Ilustrace převzatých vypočítaných dDTF grafů a z nich vycházejících směrů přenosu informace viz figure 1.4.1 [14].

Figure 1.4.1 Ilustrace efektivní konektivity z iEEG záznamu mozku myši; **(A)** ilustrační hodnoty dDTF interpretující efektivní konektivitu mezi jednotlivými kanály v matici. **(B)** Postupný přenos informace postupující z kanálu 1 („outflow“). Obrázky slouží pouze jako koncept pro pochopení efektivní konektivity a nesouvisí s konektivitou mezi DMN a CEN v lidském mozku [14].



Pro metodiku této práce byla použita dDTF. Tato funkce je principiálně založena na multivarietním autoregresním modelu a její výpočet probíhá následovně [14]:

máme-li vektor segmentů k -kanálů v časovém okně $\mathbf{X}(t) = (X_1(t), X_2(t), X_3(t), \dots, X_k(t))$, pak může být signál (jeho segment) vyjádřen pomocí MVAR modelu jako:

$$\mathbf{X}(t) = \sum_{i=1}^p \mathbf{A}(i) \cdot \mathbf{X}(t-i) + \mathbf{E}(t) \quad [1.1]$$

, kde p je řád modelu, $\mathbf{A}(i)$ jsou koeficienty modelu a $\mathbf{E}(t)$ je vektor bílého šumu. Po převodu rovnice do frekvenční oblasti získáme:

$$\mathbf{X}(f) = \mathbf{A}^{-1}(f) \cdot \mathbf{E}(f) = \mathbf{H}(f) \cdot \mathbf{E}(f) \quad [1.2]$$

, kde $\mathbf{H}(f)$ je přenosová matice systému, f je frekvence a $\mathbf{E}(f)$ chyba odhadu.

DTF (Directed Transfer function) je navržena tak, aby bylo možné nalézt konektivitu dvou signálů v souvislosti s celým systémem (mezi všemi naměřenými kanály) [14].

Definice DTF je následující:

$$\delta_{ij}(f) = \sqrt{\frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^k |H_{im}(f)|^2}} \quad [1.3]$$

δ_{ij} značí přenos z kanálu $j \rightarrow i$, který je normován celkovým přenosem do i . Definičním oborem DTF je interval $(0; 1)$. Hodnoty blíží se 1 značí, že většina signálu i se skládá ze signálu j [7].

Pro celé zvolené frekvenční pásmo budeme Direct Transfer Function (značíme ffDTF) počítat jako:

$$\theta_{ij}(f) = \sqrt{\frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_f \sum_{m=1}^k |H_{im}(f)|^2}} \quad [1.4]$$

Tato sumace přes frekvenční pásmo zaručuje, že DTF bude normalizováno pro celé pásmo (jmenovatel nemění svou hodnotu s frekvencí). Aby byla možná rekonstrukce konektivity v daném systému zjednodušena, je potřeba znát jaká spojení jsou přímá – tzn. je signál z kanálu i předán do kanálu j sekvencí několika dalších přenosů přes jiné kanály, nebo je přímý? Pro vyřešení tohoto problému je pak do funkce zavedena koherence. Její hodnota je normalizovaná s definičním oborem od 0 do 1. Hodnoty blíží se 0 značí, že zde není přímá konektivita mezi kanály i a j [14].

Funkce je nazvána jako dDTF (direct Directed Transfer function) a je definována jako:

$$dDTF_{j \rightarrow i}(f) = \theta_{ij}(f) \cdot C_{ij}(f) \quad [1.5]$$

, kde $C_{ij}(f)$ je parciální koherence definována:

$$C_{ij}(f) = \frac{P_{ij}(f)}{\sqrt{P_{ii}(f)P_{jj}(f)}} \quad [1.6]$$

, kde $P_{ij}(f)$ je vzájemná výkonová hustota a $P_{ii}(f)$ je výkonová hustota.

Direct Directed Transfer function kombinuje informace z parciální koherence s informací o směrovém přenosu signálu [14].

1.5 Motivace

Pozornost v mozku se musí neustále přizpůsobovat a měnit své zaměření na nekončící úkoly každodenního života. Byly identifikovány dvě sítě, které zprostředkovávají zpracování pozornosti – DMN a CEN. Každá ze sítí je zaměřená na jiný typ pozornosti. DMN zpracovává vnitřní pozornost, CEN se zaměřuje na vnější pozornost a určitým způsobem se mezi sebou tyto sítě přepínají za účelem nalezení správného řešení pro danou situaci [3]. Avšak, jak mezi sebou tyto sítě přepínají nebylo dosud popsáno. Pomocí dDTF pro vyhodnocení efektivní konektivity mezi sítěmi a výpočtů pro stanovení energie sítí při přechodech těchto pozorností tedy popíši a prokáži, jak a kdy tyto změny probíhají a pokusím se potvrdit, že mezi DMN a CEN skutečně dochází k přepínání. Výsledky by měly napomoci lépe objasnit, jak tyto procesy v mozku fungují, a tyto znalosti mohou předcházet nevratným změnám při poškození těchto sítí při chirurgických zákrocích, kdy může dojít k jejich funkčním deficitům, a tím např. ke zhoršení práce s pamětí, soustředěnosti, riziku vzniku schizofrenie, autismu a dalších závažných psychiatrických onemocnění, nebo horší schopnosti řešit kognitivní úkoly.

1.5.1 Testované hypotézy

- Při přechodu z externí do interní pozornosti (a naopak) dochází k měřitelným změnám v iEEG aktivitě a efektivní konektivitě
- Přepínání mezi sítěmi je reprodukovatelné a charakteristické (společné) pro celou skupinu pacientů.

2 Metody a data

2.1 iEEG data a pacienti

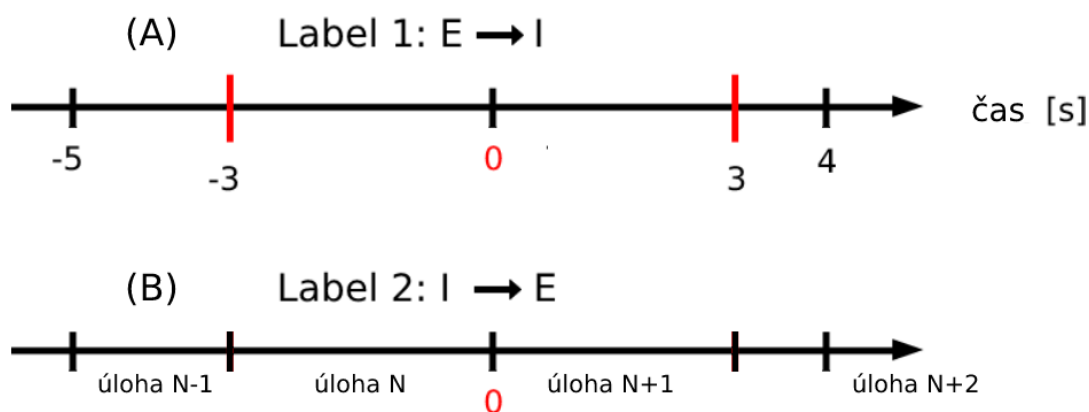
Data intrakraniálního EEG byla získána od 9 pacientů. Všichni pacienti měli diagnostikovanou farmakorezistentní epilepsii a data byla měřena před jakýmkoliv operačním zásahem do mozku. Pacienti se nacházeli v centru pro epilepsii fakultní nemocnice Motol (FN Motol) v Praze a série experimentů soustředěných na kognitivní funkce se zúčastnili dobrovolně. Studie byla schválena etickou komisí FN Motol. Pacientům nebyla diagnostikována žádná závažná oční vada.

2.2 Měření dat: technické parametry, délka záznamu apod.

Pacientům bylo nitrolebně implementováno 11 až 15 elektrod na pozice podezřele z vzniku epileptických záchvatů. Anatomické pozice byly vizuálně zkontrolovány zkušeným neurologem. Digitalizované pozice jednotlivých kontaktů byly převedeny do MNI (Montreal Neurological Institute) prostoru. Intrakraniální EEG signály byly nahrány video-EEG monitorovacím systémem (Natus Quantum). Vzorkovací frekvence, kterou byly signály nahrány byla 2048 Hz. Jako napěťové reference byly použity elektrody implantované v bílé hmotě. Každý pacient opakoval přepínání mezi vnitřní a vnější pozorností přibližně stokrát.

2.3 Testovací protokol

Figure 2.3.1 - Testovací protokol v čase; (A) úloha s označením „label 1“ značí přepnutí z externí do interní pozornosti v čase 0 s (E → I). Na ose jsou vyznačené důležité časové úseky; (B) úloha s označením „label 2“ značí přepnutí z interní do externí pozornosti v čase 0 s (I → E). Na ose jsou naznačeny sekvence úloh při testování pacientů.



Níže popsaného experimentálního paradigmatu se zúčastnili pacienti s vnořenými, nitrolebními elektrodami, které měřily intrakraniální EEG. Kognitivní testy byly zaměřeny na střídání vnitřní a vnější pozornosti. Úloha s označením E-Task vyžadovala vnější pozornost, úloha s označením I-Task vnitřní pozornost. V první úloze (E-Task) měli pacienti po dobu testu řešit zadaný problém např. vyhledávání maticově seřazených písmen. V případě úlohy I-Task byly pacientům pokládány otázky zaměřené na paměť, tzn. otázky typu „Co jste měli včera k večeři?“, nebo „Jedli jste včera jablko?“. Celý test je zaměřený hlavně na moment, kdy pacienti začnou řešit druhý typ úlohy, tj. přepnou z úlohy vyžadující extévní pozornost (E-Task) do úlohy vyžadující interní pozornost (I-Task), nebo naopak. K přepnutí na druhý typ úlohy tedy dochází v čase 0 (na monitoru se pacientům zobrazilo nové zadání). Po dobu před přepnutím zadání byl pacientům několikrát pokládán stejný typ úlohy (tedy sekvence zadání, které mohly mít rozdílné časové úseky). Pacienti „odpovídali“ zmáčknutím jednoho ze dvou tlačítek joysticku: ano / ne pro I-Task, nahoře / dole pro E-Task (podle toho, zda bylo nalezené písmenko „T“ v horní nebo dolní polovině obrazovky).

Naměřené iEEG signály byly označena číslem 1 nebo 2 podle typu experimentu. Označení „1“ značí přechod v čase 0 s z úlohy typu E do úlohy typu I. Označení „2“ značí přechod v čase 0 s z úlohy typu I do úlohy typu E. Typy experimentů jsou v datech označeny jako „labels“. Nejdůležitějším časovým úsekem je oblast přepnutí v čase 0. Pro každé opakování experimentu byla exportována 9-s epocha od -5 do 4 sekund. Výpočty efektivní konektivity tedy budou zaměřeny na časový úsek od -3 do 3 sekund. Tento úsek bude označován jako čas stimulu. Testovací protokol byl navržen Mgr. Jiřím Hammerem, Ph.D.

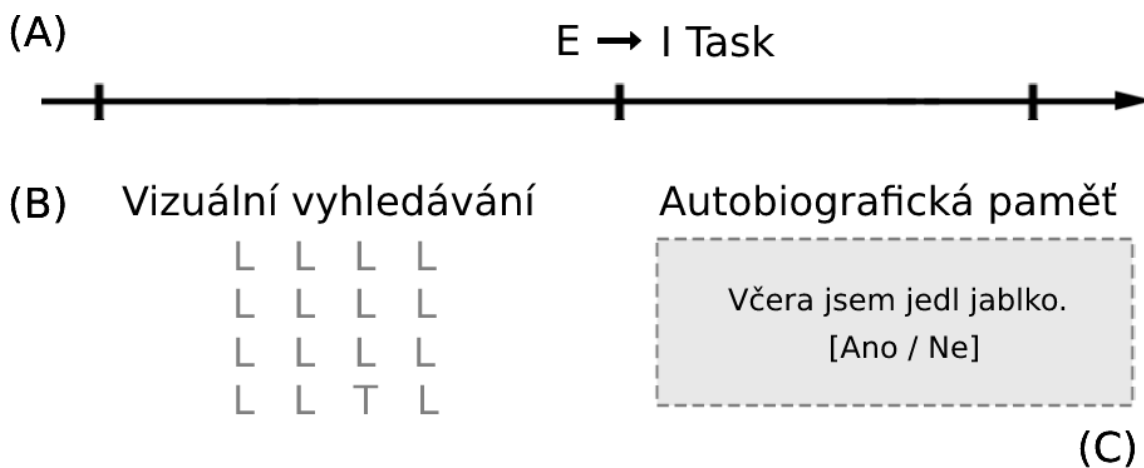


Figure 2.3.2 - Podrobný popis testovacího protokolu; (A) Úlohy jsou přepínány z těch, jenž vyžadují externí pozornosti (E-Task) – příklad úlohu (B) a těch jenž vyžadují interní pozornost (I-Task) – příklad úlohu nad (C). (B) Úkolem „Vizuální vyhledávání“ je, aby pacient našel písmeno „T“ mezi ostatními znaky. (C) Pacienti jsou dotázáni pro vyhodnocení správnosti tvrzení jako je „Včera jsem jedl jablko.“ Zaměření tohoto úlohu je na autobiografickou paměť, a tedy interní pozornost.

2.4 Výběr kanálů

Pro jednoho pacienta mohlo být nitrolebně implementováno několik elektrod. Elektrody byly schopné naměřit iEEG signály pro desítky až stovky kanálů. Pro orientaci mezi jednotlivými regiony v mozku a získání informace o výskytu příslušného kanálu byl použit MNI koordinační systém (atlas mozku vytvořený v Montreal Neurological Institute). K naměřeným iEEG signálům byla přiřazena třírozměrná MNI souřadnice o poloze nahrávacího kontaktu/kanálu. Souřadnice jsou uváděny v milimetrech. Díky těmto souřadnicím byly kanály rozděleny do několika funkčních sítí.

Protože stanovujeme efektivní konektivitu mezi DMN (Default Mode network) a CEN (Central Executive network), byly kanály zařazeny do těchto sítí podle jejich MNI koordinát s využitím atlasu publikovaném Yeo a další (2011) [15]. Pokud byl některý z kanálů umístěn mimo blízkou síť, byla od této sítě spočítána jeho vzdálenost a v případě, že síť patřila mezi vybrané sítě, byl kanál brán v úvahu pro další výpočty.

Z naměřených devíti pacientů byla dvě měření vyřazena při výběru kanálů. Pacienti PR3 a PR5 neměli implantované elektrody v jedné z měřených sítí – tento problém nastal většinou pro CEN. Jejich naměřené hodnoty iEEG signálu tedy nemohly nijak přispět k porovnání efektivní konektivity řešených sítí (konektivita mezi DMN a CEN).

Ze zmíněných dat byly také Dr. Hammerem vyřazeny kanály, které obsahovaly epileptickou aktivitu. Byly též vyřazeny kanály špatné kvality – tzn. data s příliš velkým zašuměním, nebo se špatným připojením.

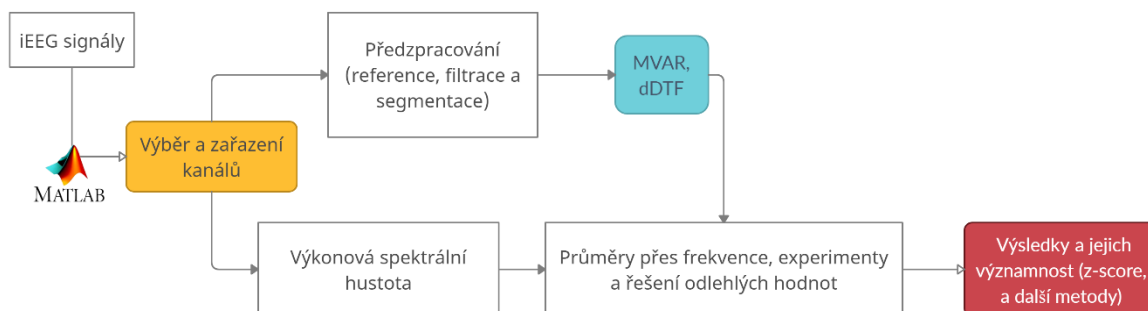
2.5 Zpracování iEEG

K vyšetření problematiky efektivní konektivity každé kombinace iEEG signálu naměřených pro jednotlivé kanály bylo přistoupeno přes počítání dDTF (direct Directed Transfer function) síťových matic.

Výpočet dDTF je založen na multivarietním autoregresivním modelu (MVAR model). Obecně tato metoda vyžaduje dlouhé segmenty signálu a velký řád MVAR modelu (řádově stovky) pro spolehlivý odhad přenosové funkce, ale pro zachycení rychlých změn a zachování frekvenčního rozlišení byla modifikována a urychlena Ing. Radkem Jančou, Ph.D. Řešení spočívá v tom, že matice byly počítány pro půlsekundové segmenty na úzkopásmových iEEG signálech.

Pro naměřené signály byla také provedena výkonová parametrizace pro možné sledování aktivity, souvislostí a případné potvrzení výsledků (kontrola dDTF s výkonem iEEG signálu).

Obrázek 3: Vývojový diagram algoritmu



2.5.1 Předzpracování (filtrace, segmentace)

Pro správný výpočet dDTF matic o nižších řádech MVAR modelu a zachovaném frekvenčním rozlišení byly iEEG signály upraveny několika kroky. Pro obě metody (výpočet dDTF a výkonová parametrizace) byly signály nejprve přepočítány k průměrné referenci pro odstranění souhlasného rušení. Následovala filtrace a segmentace signálu. Bylo vybráno 5 frekvenčních pásem, pro která byl signál filtrován Butterworthovou pásmovou propustí. Rozsahy frekvenčních pásem byly zvoleny následující: 2–12 Hz, 13–25 Hz, 26–50 Hz, 51–75 Hz, 76–99 Hz

Butterworthův filtr je filtr navržený tak, aby měl maximálně plochou velikost frekvenční odezvy v propustném pásmu. [16] Pro správnou filtraci v nižších pásmech byl tedy signál decimován v následujících poměrech: došlo-li k přesahu čtyřnásobku nejvyšší frekvence v počítaném frekvenčním pásmu nad polovinu vzorkovací frekvence, došlo k decimaci.

iEEG signál byl decimován decimacním faktorem R_d , kde f_s značí vzorkovací frekvenci a f_{max} nejvyšší frekvenci ve zvoleném pásmu.

$$R_d = \frac{f_s}{4 \cdot f_{max}} \quad [2.1]$$

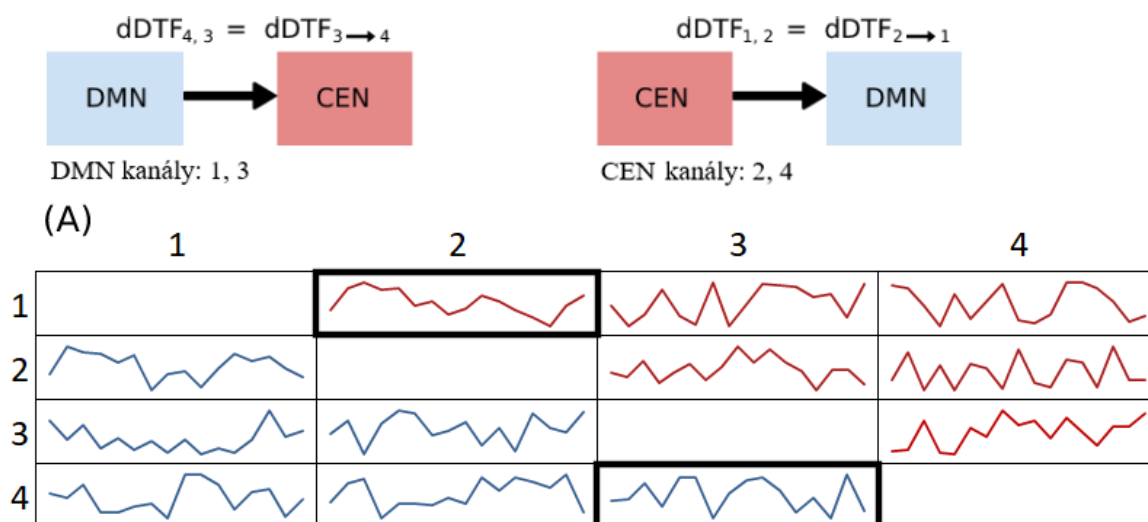
Přefiltrovaný signál byl segmentován půl vteřinovým oknem s 90 % překryvem. Protože se s decimací signálu mění počet prvků v počítané matici a tím klesá nebo roste počet segmentů, byla vytvořena časová osa pro segmenty signálu. Indexy segmentů pak byly vyhledávány přes časovou osu s časovým rozlišením 0,05 vteřiny a k pásmu přiřazenou vzorkovací frekvenci.

2.5.2 Síťové parametry, implementace, síťové matice

Po segmentaci a filtraci bylo možné počítat koeficienty přenosové funkce mezi jednotlivými kanály pomocí MVAR modelu. Protože má odhad řádu modelu pro každé frekvenční pásmo díky Kriteria Akaike informace (AIC) nízkou variabilitu (Janča a další, 2011) byl řád modelu nastaven na maximální hodnotu 20. Má-li dvojnásobek rozdílu maximální a minimální hodnoty zvoleného frekvenčního pásma nižší hodnotu, než 20, řád modelu může být a byl pro lepší výpočetní náročnost nastaven na tuto hodnotu. Výsledné hodnoty MVAR modelu (koeficienty IIR filtru, přenosové funkce a bílý šum) byly následně použity pro výpočet dDTF.

Spočítaná matice je poskládána tak, že první a druhá dimenze tvoří dDTF hodnoty každého iEEG signálu kanálu se signály všech zbylých kanálů (i sebe samým – tyto hodnoty však nejsou zobrazovány). Chceme-li se zaměřit na tok z DMN do CEN, vybíráme kanály z první a druhé dimenze podle následujícího diagramu se čtyřmi rozřazenými kanály jako příklad (viz obrázek 4). Třetí dimenze napočítaných výsledků dDTF je pro přiřazení jednotlivé frekvence, čtvrtá pro přiřazení segmentu iEEG signálu a pátá pro jednotlivé experimenty ($\mathbf{dDTF} \in \mathbb{R}^5$).

Obrázek 4: Diagram výběru toku informace v dDTF matici; (A) příklad dDTF matice v čase; Výběr probíhá následovně. Pozice v dDTF matici [4, 3] – 4 řádek a 3 sloupec je tok informace ve směru z DMN (kanál č. 3) do CEN (kanál č. 4) a pozice v matici [1, 2] je tok informace ve směru z CEN (kanál č. 2) do DMN (kanál č. 1).



Matice byla dále průměrována přes zvolená frekvenční pásma (viz 2.5.1) a všechna opakování experimentu. Odhad MVAR modelu nemusí vždy konvergovat, a to může vést k odchýleným hodnotám přenosu. Pro odstranění odchýlených hodnot dDTF byl při průměrování přes přiřazené experimenty odebrán první a poslední decil dat rozdílných od průměru.

2.5.3 Výkonová parametrizace

Pro lepší přehled a nalezení aktivních kanálů jsou iEEG signály v první řadě zobrazeny ve formě spektrogramu. Pro převod signálu do frekvenční oblasti bylo přistupováno přes FFT (Fast Fourier transform).

Parametry pro výpočet přes FFT jsou uvedeny v následujícím výčtu:

- Vzorkovací frekvence signálu 512 Hz, 2048 Hz nebo 8000 Hz
- Okno 0,5 sekundy
- Překryv: 90 %
- Váhování Hannovým oknem
- Doplnění nulami 2^n

Vypočítané spektrogramy byly průměrovány přes přiřazené experimenty, byly přepočítány na výkonovou spektrální hustotu a převedeny na dB. Výpočet probíhal jednotlivě pro každý kanál. K eliminaci artefaktů a ke zvýraznění užitečné složky iEEG signálu (tj. oblast od -3 do 3 sekund v časové ose signálu) bylo využito spektrální normalizace tzn. pro každou frekvenci bylo spočítáno průměrné pozadí výkonové spektrální hustoty, přičemž na jeho výpočet v čase byl zvolen takový referenční interval, kdy probíhal úsek experimentu zaměřeného na interní pozornost (metoda byla použita i pro statistické vyhodnocení a je podrobněji vysvětlena v kapitole 2.5.4). Tato hodnota pak byla odečtena od celkové výkonové spektrální hustoty.

Pro porovnání energie s efektivní konektivitou byla výkonová spektrální hustota průměrována podle kanálů zařazených do dané sítě (DMN a CEN) a následně přes všechny možné počítané pacienty.

2.5.4 Stanovení signifikantních rozdílů mezi stimuly

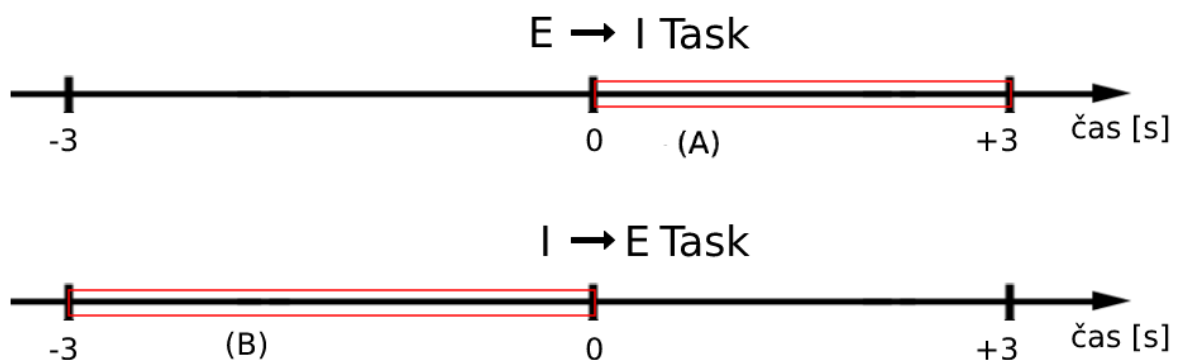
K určení signifikantních oblastí naměřených iEEG signálů ve frekvenční oblasti bylo přistoupeno přes z-skóre. Za signifikantní byly považovány výsledky testované na hladině významnosti $\alpha = 0,05$, tj. absolutní hodnoty z-skóre rovné nebo vyšší 1,95.

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma} \quad [2.2]$$

Vzorec popisuje výpočet z-skóre. Z-skóre poskytuje možnost standardizovat data vůči velkému rozsahu různých pokusů, a tak zobrazit důležité oblasti oproti celku [17]. Bylo počítáno následovně: parametr x značí hodnoty, pro které je z-skóre počítané. V případě této práce to byly výkonové spektrální hustoty jednotlivých frekvencí, nebo hodnoty dDTF zvolených frekvenčních pásem a segmentů. Parametr μ je průměrná hodnota a σ je směrodatná odchylka. Výběr parametrů pro výpočet z-skóre v úseku -3 s až +3 s definujeme následovně

(bude pro všechny další výpočty z-skóre stejný). Jako referenční úsek pro výpočet μ a σ byl zvolen úsek, kdy probíhal „I-Task“ (tedy úsek experimentu zaměřený na interní pozornost) pro oba typy experimentu. V případě experimentu zaměřeného na přechod z externí do interní pozornosti byl referenční úsek pro výpočet μ a σ s časem od 0 s do +3 s. V opačném případě při experimentu, který byl zaměřen na přechod z interní do externí pozornosti, byl referenčním úsekem pro výpočet μ a σ čas od -3 s do 0 s.

Obrázek 5: Popis výběru úseku pro výpočet parametrů μ a σ z-skóre (viz rovnice 2.4). Z-skóre je počítáno pro celý úsek od -3 s do 3 s. **(A)** Parametry μ a σ počítány z úseku od 0 s až 3 s pro experiment s přechodem z externí do interní pozornosti. **(B)** Parametry μ a σ počítány z úseku od -3 s až 0 s pro experiment s přechodem z interní do externí pozornosti.



Bylo vypočítáno z-skóre dDTF pro nalezení signifikantních relativních změn mezi kombinacemi kanálů v rámci jednoho typu experimentu. Hodnoty dDTF matice již byly průměrovány přes zvolená frekvenční pásma a z-skóre neprošlo dalším průměrováním. Na redukci šumu výsledného z-skóre byly hodnoty z-skóre dDTF matice filtrovány v čase mediánovým filtrem řádu 3.

Protože měli někteří pacienti naimplantované elektrody měřící až 71 aktivních kanálů v naší řešených sítích, a protože chceme znát konektivitu obou sítí reprezentovaných jako celek, byly dDTF hodnoty potřebně průměrovány další metodou. Přes atlasové rozřazení byly vybrány dDTF hodnoty znázorňující konektivitu ve směru z Default Mode network do Central Executive network (nebo naopak) a průměrování proběhlo přes tyto výběry (postup výběru hodnot v dDTF matici viz 2.5.2 a obrázek 4). Pro zprůměrované hodnoty dDTF znázorňující konektivitu celých sítí bylo opět dopočítáno z-skóre, které bylo pro názornost výsledků filtrováno mediánovým filtrem řádu 3 v čase.

Bylo vypočítáno z-skóre průměrné výkonové spektrální hustoty v dB přes pacienty pro síť DMN a CEN. Pro zobrazení z-skóre bylo opět vybráno 5 frekvenčních pásem, která budou dále analyzována. Byla zvolena stejná frekvenční pásma jako pro výpočet dDTF (viz. 2.5.1). Přes zvolená frekvenční pásma bylo napočítáno průměrné z-skóre a výsledek byl pro názornost zobrazen v jednom okně se z-skórem průměrných hodnot dDTF znázorňujících konektivitu celých sítí viz Figure 3.4.

2.6 Porovnání typů odpovědí

Z výsledků dDTF bude řešena konektivita mezi jednotlivými kanály, budou pozorovány rozdíly konektivity mezi jednotlivými typy experimentů (tedy aktivace, deaktivace a jejich signifikance pro DMN nebo CEN u pacientů při přepnutí pozornosti okolo času 0 s na druhý typ) a budou řešeny rozdíly tohoto přepínání mezi samostatnými sítěmi. Výkonová parametrizace pak poslouží jako náhled na vybrané kanály. Pro porovnání konektivity s energií budou vypočítány p hodnoty korelace mezi konektivitou (outflow z DMN nebo CEN) s energií sítě, ve které tok informace začal. Porovnání proběhne přes zprůměrované hodnoty z-skóre dDTF a výkonové spektrální hustoty.

Pro stanovení statistického rozdílu změny konektivity mezi experimenty byl ze zprůměrovaných hodnot z-skóre dDTF síťových matic přes tok informace z DMN do CEN (nebo naopak) počítán Mann-Whitney U-test, který porovná pravděpodobnost, zda je daná hodnota z první populace větší než hodnota z druhé populace. Vypočítané dDTF hodnoty pro experiment s přechodem z externí do interní pozornosti porovná s dDTF hodnotami pro experiment s přechodem z interní do externí pozornosti [18]. Tím se ověří, zda se rozdíly mezi experimenty dostatečně liší (testováno na hladině významnosti $\alpha = 0,05$). *P*-hodnota byla počítána pro časové segmenty vypočítaných hodnot z-skóre dDTF pro jednotlivé pacienty a pro outflow ze sítě DMN do CEN (nebo naopak). Segmenty hodnot z-skóre o době 0,6 vteřiny byly v čase zprůměrovány a z těchto průměrů byl vytvořen vektor se složkami jednotlivých pacientů pro daný segment. Tento vektor byl pak Mann-Whitney U-testem porovnán s vektorem o složkách reprezentujících stejné pacienty a časový úsek, ale opačný přechod pozornosti.

3 Výsledky

Cílem práce bylo objasnit efektivní konektivitu mezi Default Mode network a Central Executive network. K jejímu vyhodnocení byla použita metoda přes výpočet dDTF a k určení statistické signifikance výsledků bylo přistoupeno přes výpočet z -skóre a p -hodnoty. Byly použity záznamy intrakraniálního EEG devíti pacientů, kteří podstoupili testy na plnění kognitivních úloh.

Experimenty byly rozděleny do dvou případů, ze kterých jsou informace iEEG signálu zpracovány. Experimenty byly označeny jako E-I Task nebo I-E Task. Označení „E-I Task“ přísluší experimentu s přechodem z úlohy E (úloha zaměřená na vnější pozornost) do I (úloha zaměřená na vnitřní pozornost) a „I-E Task“ pro přechod z úlohy I do E (viz kapitola 2.3).

Grafy jsou označeny počítaným frekvenčním pásmem, označením pacienta (testovaní pacienti jsou značeni symboly PR a číslem od 3 do 11) a typem experimentu. Jelikož nelze ovlivnit implantaci elektrod do mozku, nebylo u některých naměřených pacientů získáno dostatečné množství iEEG záznamu pro porovnání obou sítí (nedošlo k implantaci do řešeného typu sítě). Pacienti PR3 a PR5 tedy nebudou v některých grafech zobrazováni (viz kapitola 2.4).

Protože jsou výsledky často průměrovány přes kanály přiřazené do jedné ze dvou sítí, byla vytvořena následující tabulka pro jednotlivé pacienty, která znázorňuje přes kolik a kam přiřazených kanálů byly výsledné hodnoty průměrovány.

Tabulka 1: Přehled přiřazeného počtu kanálů do Default Mode network nebo Central Executive network pro jednotlivé pacienty.

Pacient:	Počet měřených kanálů v DMN	Počet měřených kanálů v CEN
PR4	26	13
PR6	27	15
PR8	30	20
PR9	46	25
PR10	17	13
PR11	14	5

3.1 dDTF matice a efektivní konektivita mezi DMN a CEN

Změna toku informace mezi sítěmi DMN a CEN byla vyhodnocena pomocí efektivní konektivity dle metodiky popsané v kapitole 2.5.2 a 2.5.4. Pro popis změny byla hodnocena relativní změna konektivity při přepnutí ze stavu před jedním typem úlohy (čas -3 s až 0 s) ku reakci na druhý typ úlohy (čas 0 s až +3 s). Referencí pro výpočet z-skóre na určení relativní změny konektivity byl časový úsek, kdy probíhalo řešení úlohy zaměřené na interní pozornost.

Matice z-skóre spočítaného z matice dDTF hodnot, slouží na vyhodnocení signifikance změny konektivity po čase 0 s (čas přepnutí úlohy). Matice pro daného pacienta znázorňuje konektivitu mezi jednotlivými kanály v čase, počítané frekvenční pásmo a typ experimentu. Pro ilustraci efektivní konektivity mezi jednotlivými kanály DMN a CEN pomocí dDTF matice byl vybrán pacient PR10, u kterého dosahovala změna nejvyššího z-skóre (viz Figure 3.1). Byly vybrány kanály se signifikantním nárůstem nebo poklesem konektivity mezi DMN a CEN v nejnižším frekvenčním pásmu 2-12 Hz. Toto pásmo dosahovalo nejsignifikantnějších a nejmýtižnějších výsledků – tzn. z-skóre od -5 do 5 bez větší fluktuace hodnot.

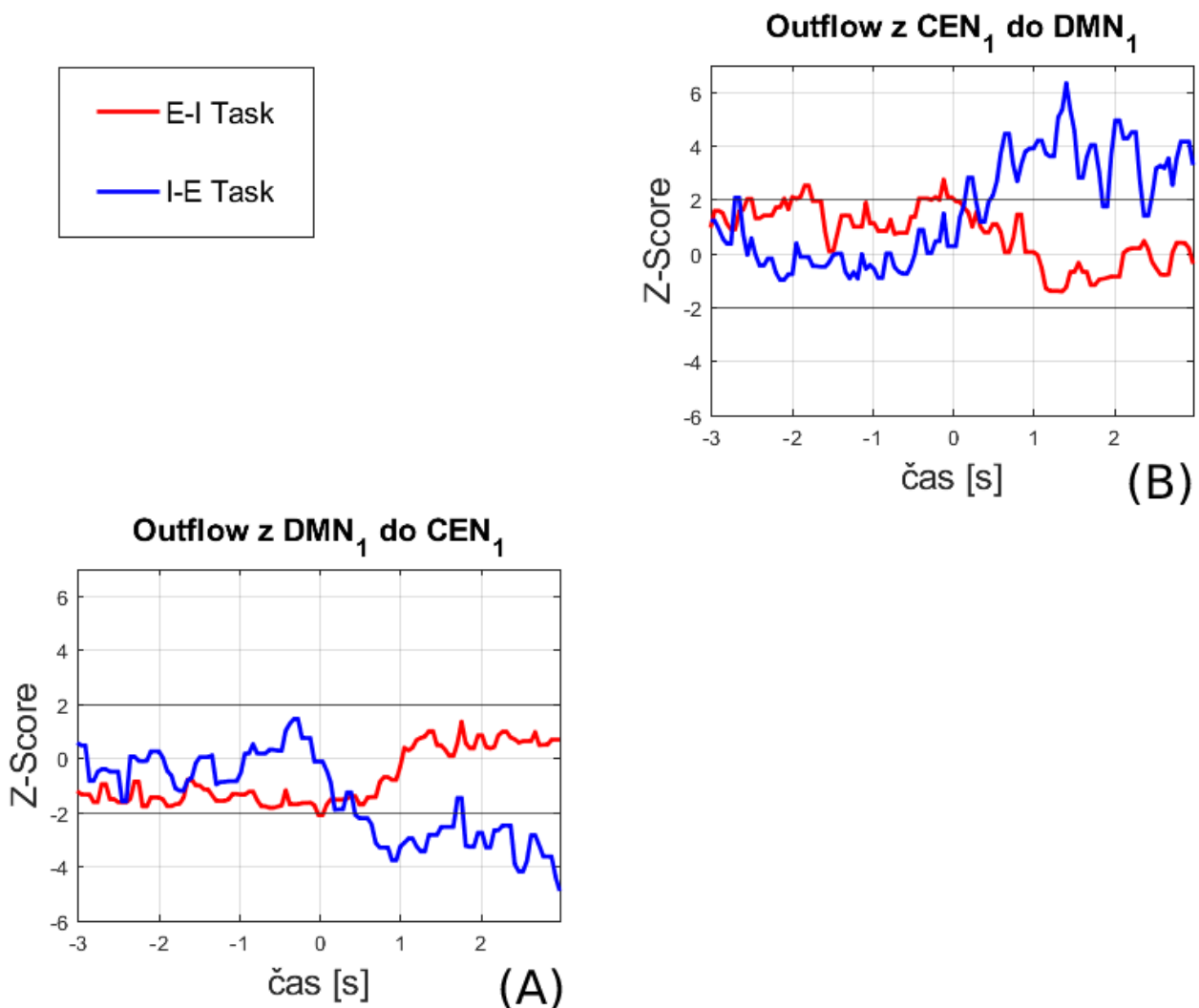
Pro vyhodnocení změny efektivní konektivity ve frekvenčním pásmu od 2 Hz do 12 Hz a pacienta PR10 byly pozorovány tyto hodnoty z-skóre v čase. Seznam je rozdělen pro směr toku informace z DMN do CEN (nebo naopak) a typy experimentu, tj. E-I Task nebo I-E Task:

- Tok informace z DMN do CEN:
 - E-I Task: ef. konektivita narůstá po čase 0 s ze signifikantních hodnot z-skóre -2 pro časový úsek od -3 s do 0 s. (viz Figure 3.1 A)
 - I-E Task: ef. konektivita signifikantně klesá od času -0,3 s (z-skóre +4) do 2,5 s, kdy je hodnota z-skóre -5. (viz Figure 3.1 A)

- Tok informace z CEN do DMN:
 - E-I Task: ef. konektivita klesá po čase 0 s ze signifikantních hodnot z-skóre +2 pro časový úsek od -3 s do 0 s. (viz Figure 3.1 C)
 - I-E Task: ef. konektivita signifikantně narůstá od času -0,5 s (z-skóre -1,7) do 1,5 s, kdy je hodnota z-skóre +5. (viz Figure 3.1 C)

Figure 3.1: dDTF matice znázorňující efektivní konektivitu dvou vybraných kanálů pacienta PR10. Kanály byly rozřazeny mezi síť DMN nebo CEN a jsou pro ilustraci pojmenovány jen podle toho, jakou síť představují (DMN₁, CEN₁). Grafy jsou zobrazeny pro frekvenční pásmo 2-12 Hz. Osa y znázorňuje z-skóre a osa x čas [s]. **(B)** Na pozicích matice 1,2 (tzn. první řádek a druhý sloupec) je tok informace z kanálů CEN₁ do DMN₁ (k interpretaci dDTF matice viz kapitola 2.5.2) Konektivita (interpretováno z-skórem a dDTF hodnotami) pro E-I Task (červená křivka), tedy přechod z vnější do vnitřní pozornosti, zde klesá. Naopak konektivita při přechodu z vnitřní do vnější pozornosti (modrá křivka – I-E Task) stoupá. **(A)** Pokud se zaměříme na graf v levé spodní části matice, je na něm vidět pokles konektivivity z DMN₁ do CEN₁ při přechodu z vnitřní do vnější pozornosti (modrá křivka – I-E Task). Po toku informace z DMN do CEN při přechodu z vnější do vnitřní pozornosti konektivita stoupá.

dDTF (Z-score) - Frekvenční rozsah: 2 - 12 Hz, Pacient: PR10



3.2 Přepínání DMN a CEN sítí při změně kognitivního úkolu

V dalším kroku byly změny konektivity průměrovány přes kanály reprezentující tok informace buď z DMN do CEN nebo z CEN do DMN pro šest pacientů. Statistické vyhodnocení, zda byly výsledné hodnoty z-skóre signifikantně rozdílné mezi oběma typy experimentu, proběhlo přes výpočet p -hodnoty Mann-Whitney testem.

Změna trendu konektivity byla v čase přepnutí úlohy 0 s nejvíce zřetelná v nižších frekvenčních pásmech (do 25 Hz). K nejvýraznějším změnám konektivity docházelo ve frekvenčním pásmu od 2 Hz do 12 Hz (rozdíl minimálních a maximálních hodnot z-skóre $r = 6$). Hladina významnosti relativní změny konektivity byla nastavena na $\alpha = 0,05$ (tedy z-skóre $\pm 1,95$). Z výsledků je patrné a důležité podotknout, že se sítě vůči sobě chovají komplementárně, tedy trend konektivity ve směru toku informace z CEN do DMN vzrůstá v případě I-E Tasku, nebo klesá při E-I Tasku, a naopak trend konektivity ve směru toku informace z DMN do CEN vzrůstá při E-I Tasku, nebo klesá v případě I-E Tasku. Tyto trendy jsou pro průměrné vyhodnocení změny efektivní konektivity přes pacienty podrobněji popsány v následujícím seznamu rozděleného pro počítané frekvenční pásmo, přenos informace z DMN do CEN (nebo naopak) a přechod z externí do interní pozornosti (nebo naopak). Ilustrace trendu konektivity je znázorněna ve Figure 3.3.

Změny efektivní konektivity vyhodnocené testy z-skóre ve frekvenčním pásmu od 2 Hz do 12 Hz:

→ Tok informace z DMN do CEN:

- E-I Task: došlo k nárůstu konektivity po změně pozornosti (viz Figure 3.2 A, červená křivka)
 - detailní popis: $t = (-3 \text{ s}, -1 \text{ s})$: hodnoty z-skóre nejprve kolísají na prahu hladiny významnosti $\alpha = 0,05$ (z-skóre -2 ± 1)
 - $t = (-1 \text{ s}, 0,5 \text{ s})$ náhlý pokles konektivity (z-skóre $-4,5 \pm 3$)
 - $t > -0,25 \text{ s}$: signifikantní nárůst, který pokračuje přepnutím úlohy v čase 0 s do fluktuační z-skóre mezi $0 \pm 0,5$ a $+1 \pm 1$

- I-E Task: došlo k poklesu konektivity po změně pozornosti (viz Figure 3.2 A, modrá křivka)
 - detailní popis: $t = (-3 \text{ s}, -2 \text{ s})$ nárůst konektivity (z-skóre $2 \pm 0,5$)
 - $t = -1 \text{ s}$: náhlý pokles
 - $t = (0 \text{ s}, 2 \text{ s})$: signifikantní pokles po přepnutí úlohy (z-skóre $-3,5 \pm 2,5$)

→ Tok informace z CEN do DMN:

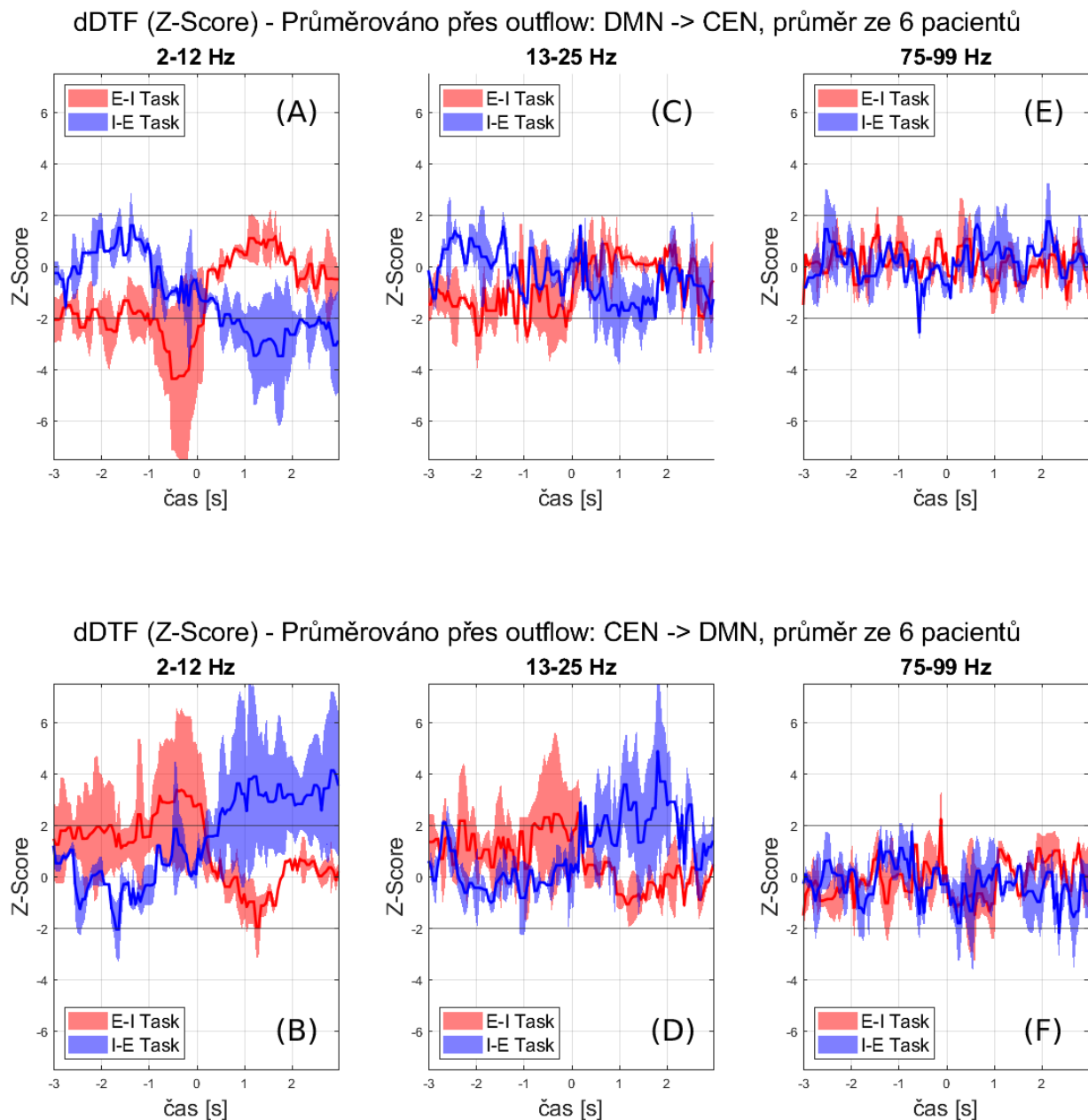
- E-I Task: došlo k poklesu konektivity po změně pozornosti (viz Figure 3.2 B, červená křivka)
 - detailní popis: $t = (-3 \text{ s}, -1 \text{ s})$: hodnoty z-skóre nejprve kolísají na prahu hladiny významnosti $\alpha = 0,05$ (z-skóre 2 ± 2)
 - $t = (-1 \text{ s}, 0,5 \text{ s})$: náhlý nárůst konektivity (z-skóre $3,8 \pm 3$)
 - $t = (0 \text{ s}, 1,5 \text{ s})$: signifikantní pokles po přepnutí úlohy (z-skóre -2 ± 1)

- I-E Task: došlo k nárůstu konektivity po změně pozornosti (viz Figure 3.2 B, modrá křivka)
 - detailní popis: $t = (-3 \text{ s}, -1,5 \text{ s})$ pokles konektivity (z-skóre -2 ± 1)
 - $t = (-1,5 \text{ s}, -0,5 \text{ s})$: postupný vzrůst (z-skóre 2 ± 2)
 - $t > -0,5 \text{ s}$: náhlý pokles, který pokračuje přepnutím úlohy v čase 0 s signifikantním nárůstem (z-skóre 4 ± 3)

Trend konektivity pro frekvenční pásmo 13-25 Hz byl obdobný jako pro frekvenční pásmo 2-12 Hz (Fig. 3.2 E, F), přičemž změny efektivní konektivity nedosahovali tak významných hodnot (kromě konektivity při I-E Tasku z CEN do DMN). Neobjevovali se náhlé poklesy nebo nárůsty před přepnutím úlohy a docházelo k vyšší fluktuaci hodnot z-skóre.

Ve vyšších frekvencích od 25 Hz do 99 Hz nedosahovalo z-skóre pro přechod z vnější do vnitřní pozornosti signifikantních hodnot po téměř celém časovém úseku (Fig. 3.2 E, F). Hladiny významnosti dosáhly výkyvy, které odpovídaly hodnotě z-skóre 2 ± 1 a nastaly v čase 0 s pro outflow informace z CEN do DMN nebo hodnotě z-skóre $-2 \pm 0,2$ v čase $-0,5 \text{ s}$ pro outflow z DMN do CEN. Zdali jsou tyto výsledky signifikantní je tématem diskuse.

Figure 3.2 Průměr dDTF přes šest pacientů a outflow informace mezi DMN a CEN. V grafech jsou na ose y zobrazovány hodnoty z-skóre, které byly filtrovány mediánovým filtrem (\pm směrodatná odchylka). Na ose x je čas [s]. E-I Task (tedy experiment pro přechod z externí do interní pozornosti) je značen červenou a I-E Task (přechod z interní do externí pozornosti) modrou křivkou. Jsou vyznačené prahy pro hodnoty z-skóre ± 2 na znázornění signifikance výsledků. Vrchní grafy znázorňují vypočítané dDTF hodnoty (tedy efektivní konektivitu) pro tok informace z DMN do CEN, spodní z CEN do DMN. Jsou zobrazeny výsledky pro frekvenční pásma 2-12 Hz (A, B), 13-25 Hz (C, D) a 75-99 Hz (E, F). K výrazným změnám konektivity docházelo hlavně v nižších frekvenčních pásmech do 25 Hz.



3.2.1 Porovnání mezi experimenty

Pomocí z-skóre dDTF hodnot bylo vyhodnoceno, jak jsou jednotlivé výsledky signifikantní v rámci toku informace v daném směru mezi Default Mode Network a Central Executive Network a můžeme sledovat, zda konektivita v daném směru vzrůstala nebo klesala. Abychom však byli schopni říct, jestli jsou výsledky signifikantní mezi jednotlivými typy experimentu – jsou-li dané změny mezi experimenty dostatečně rozdílné, byly hodnoty dDTF matice přes směr toku informace z DMN do CEN (nebo naopak) testovány Mann-Whitney U-testem a byla vypočítána p -hodnota (testované hodnoty z populace obou experimentů pro všechny řešené pacienty). Hladina významnosti byla nastavena na $\alpha = 0,05$.

Pro outflow informace z DMN do CEN byly rozdíly signifikantní ($p < 0,05$; U-test) téměř pro celý časový úsek od -3 s do 3 s ve frekvenčním pásmu od 2 Hz do 12 Hz a od 13 Hz do 25 Hz. Pro frekvenční pásmo od 13 Hz do 25 Hz nebyl signifikantní úsek od -1,2 s do 0,6 s a úsek od 1,8 s do 3 s. Statisticky signifikantních rozdílů dosáhlo po čase přepnutí od 0,6 s do 1,2 s i frekvenční pásmo od 26 Hz do 50 Hz.

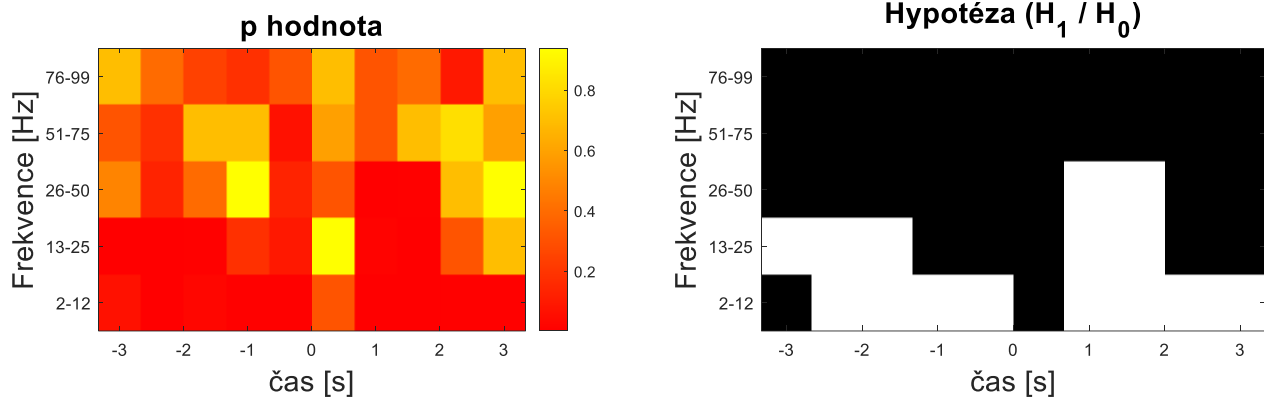
Pro outflow informace z CEN do DMN nebyl pro frekvenční úsek od 2 Hz do 12 Hz signifikantní úsek od -3 s do -1,2 s a úsek od doby přepnutí 0 s po 0,6 s ($p > 0,05$; U-test). Pro frekvenční pásmo od 13 Hz do 25 Hz byl rozdíl významný od -2,4 s do -1,8 s a úseky od 1,2 s do 2,4 s. Frekvenční pásmo od 26 Hz do 50 Hz mělo signifikantní rozdíly od -2,4 s do -1,2 s a od 1,8 s do 2,4 s ($p < 0,05$; U-test).

Pro vyšší frekvenční pásma (50-99 Hz) neměly významný rozdíl žádné časové úseky v obou případech toku informace ($p > 0,05$; U-Test).

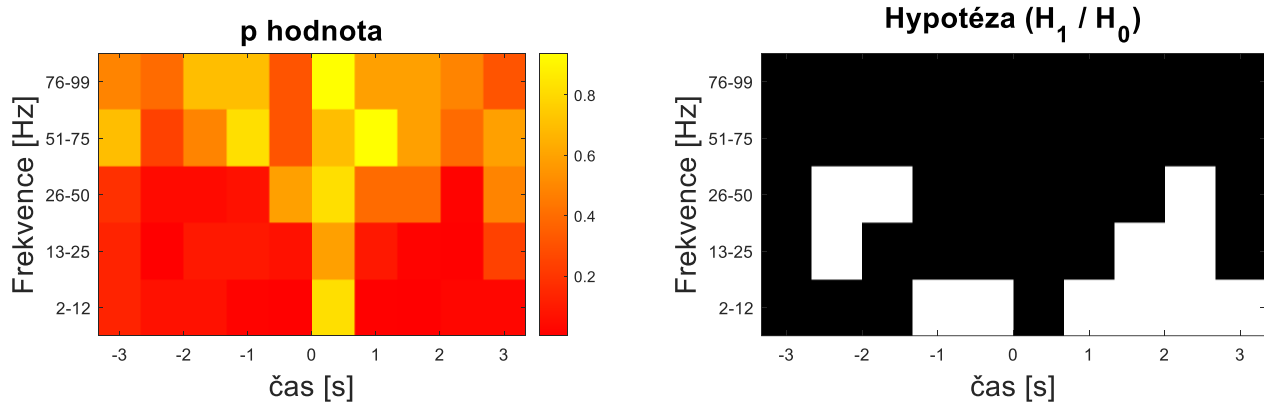
Důležitým poznatkem je, že čas těsně po přepnutí úlohy (v měřítku tohoto výpočtu je to čas od 0 s do 0,6 s) má nesignifikantní rozdíly konektivity mezi experimenty pro oba směry konektivity mezi sítěmi po celém frekvenčním pásmu. Výsledky p -hodnot a evaluace hypotézy v čase po segmentech 0,6 vteřiny jsou uvedeny ve Figure 3.3.

Figure 3.3: Výsledné p -hodnoty zobrazeny v čase po segmentech doby 0,6 vteřiny. Počítáno pro šest pacientů. Outflow informace z DMN do CEN je uveden v grafech nahoře a outflow informace z CEN do DMN dole. Pro lepší zobrazení jsou uvedeny výsledky hypotézy (H_1 – hodnoty mezi experimenty jsou dostatečně rozdílné $p < 0,05$ nebo H_0 – jsou stejné $p > 0.05$; U-test). Potvrzení nulové hypotézy H_0 je uvedeno černou barvou, její zamítnutí je vyznačeno bílou barvou H_1 . Zobrazeny jsou výsledky pro všechna počítaná frekvenční pásma (viz kapitola 2.5.1).

p hodnota & Hypotéza. Porovnání E-I a I-E experimentu (pro 6 pacientů); Outflow: DMN -> CEN



p hodnota & Hypotéza. Porovnání E-I a I-E experimentu (pro 6 pacientů); Outflow: CEN -> DMN



3.3 Porovnání efektivní konektivity s energetickou změnou

Pro popis souvislosti mezi efektivní konektivitou a energií jednotlivých kanálů bylo opět přistoupeno přes z-skóre. Energie byla popsána výkonovou spektrální hustotou v dB. Výsledky jsou uvedeny pro výkonové spektrální hustoty zprůměrované pro danou síť (do DMN nebo CEN přes přiřazené kanály a pacienty) a jsou porovnané s konektivitou zprůměrovanou přes pacienty a příslušný outflow informace mezi sítěmi.

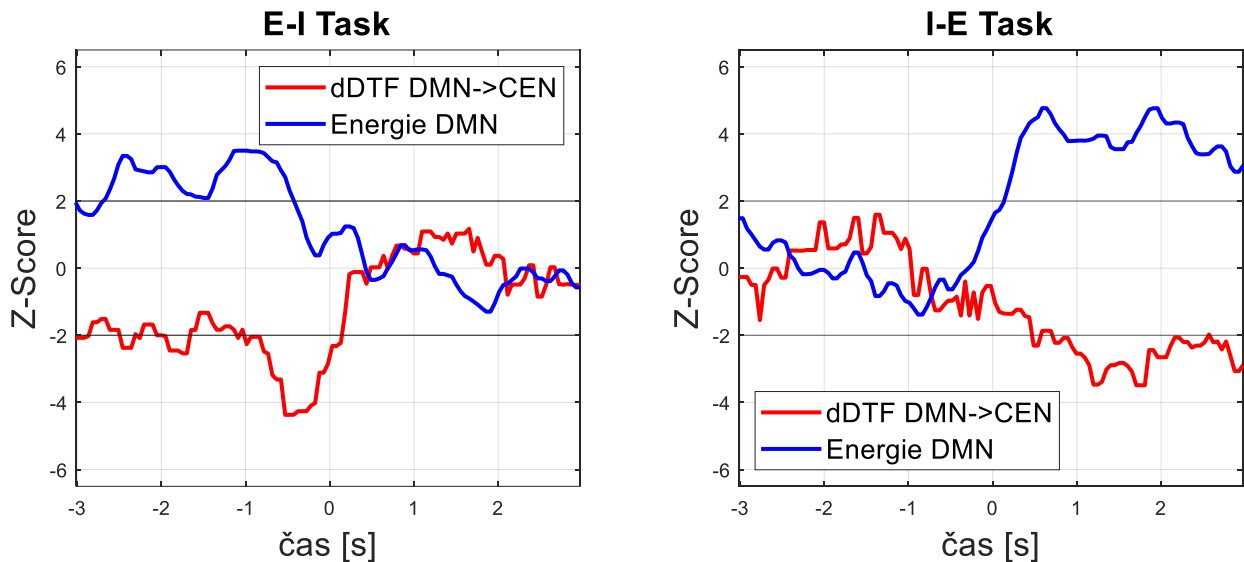
Výsledky výkonové spektrální hustoty jsou následující. V případě sítě DMN, došlo k nárůstu energie o 1 dB ve frekvencích do 30 Hz. Tento nárůst nastal pro oba typy experimentu. Pro E-I Task k němu došlo v čase před přepnutím úlohy (tedy 0 s) a pro I-E Task k němu došlo v čase po přepnutí úlohy. V případě CEN, pro E-I Task došlo k náhlému poklesu energie o 1 dB v čase přepnutí úlohy pro frekvence do 45 Hz a následnému mírnému nárůstu po přepnutí v čase jedné vteřiny (o 0,6 dB) ve frekvencích do 30 Hz. Pro I-E Task došlo k poklesu o 0,7 dB v čase přepnutí jen pro frekvence do 10 Hz a 8 Hz v čase po jedné vteřině. V čase 0 s až 1 s došlo k mírnému nárůstu o 0,5 dB pro frekvence od 8 Hz do 20 Hz. Průměrné výkonové spektrální hustoty jsou zobrazeny ve Figure 3.5.

V případě porovnání průměrných hodnot z-skóre energie a z-skóre dDTF je možné pro jednotlivé typy experimentu ve frekvenčním pásmu od 2 Hz do 12 Hz pozorovat antikorelaci těchto křivek v čase. Pokud se zaměříme na energii sítě DMN a outflow informace z DMN do CEN, tak křivka z-skóre energie DMN pro I-E Task roste po čase přepnutí 0 s (hodnoty z-skóre kolísající kolem 0 před přepnutím úlohy a narostou do z-skóre 5 po přepnutí), a naopak, konektivita v tomto směru klesá. Korelační koeficient těchto křivek je -0,85 ($p < 0,001$; Pearsonova korelace). Hodnoty z-skóre energie DMN v čase, která klesá pro E-I Task po čase přepnutí 0 s (z-skóre 4 před přepnutím úlohy do 0 po přepnutí úlohy) koreluje s korelačním koeficientem -0,69 ($p < 0,001$; Pearsonova korelace) s konektivitou, která v tomto typu experimentu (E-I Task) po přepnutí postupně narůstá.

V případě energie sítě CEN a toku informace z CEN do DMN má křivka z-skóre energie pro E-I Task korelační koeficient -0,82 ($p < 0,001$; Pearsonova korelace) s křivkou z-skóre dDTF. Signifikance změny energie v CEN se pohybuje od z-skóre -2 (předchází nulové z-skóre do času -1 s) v čase před přepnutím úlohy do z-skóre 1,8 v čase po přepnutí úlohy – postupně tedy při přepínání úlohy narůstá. Konektivita pro I-E Task v případě toku informace z CEN do DMN koreluje se z-skóre energie CEN (I-E Task) s korelačním koeficientem -0,56 ($p < 0,001$; Pearsonova korelace). Změny energie CEN nedosahují signifikantních hodnot (z-skóre kolísá mezi -1 a 1). Výsledky porovnání energie s efektivní konektivitou jsou podrobně zobrazeny ve Figure 3.4.

Figure 3.4: Porovnání z-skóre energie a z-skóre dDTF hodnot. Výsledky frekvenčního pásma 2 Hz až 12 Hz. Vlevo jsou zobrazeny hodnoty z-skóre pro přechod z externí do interní pozornosti (E-I Task). Na pravé straně jsou zobrazeny hodnoty z-skóre pro přechod z interní do externí pozornosti (I-E Task). Osa y znázorňuje z-skóre a osa x znázorňuje čas [s]. Vrchní grafy popisují outflow z DMN do CEN a energii sítě DMN. Spodní grafy popisují outflow z CEN do DMN a energii sítě CEN. Červená křivka popisuje konektivitu v daném směru v čase a modrá energie dané sítě v čase (DMN nahoře, CEN dole).

dDTF Outflow: DMN -> CEN & Energie DMN, Frekvence 2 Hz - 12 Hz



dDTF Outflow: CEN -> DMN & Energie CEN, Frekvence 2 Hz - 12 Hz

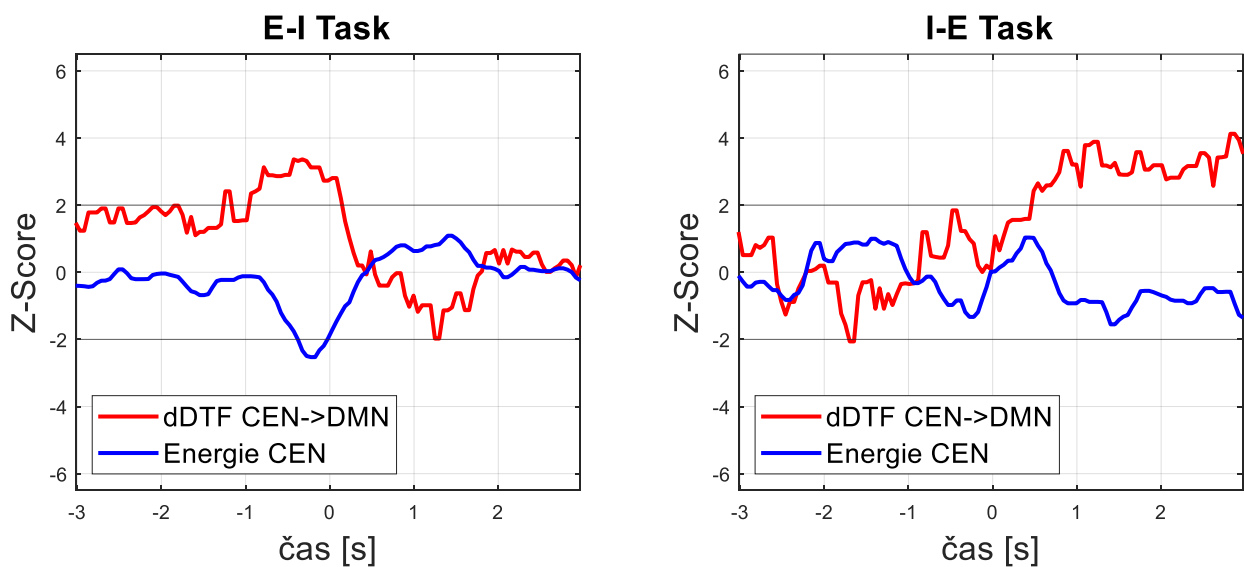


Figure 3.5: Průměr výkonové spektrální hustoty v dB pro DMN nebo CEN přes přiřazené kanály a šest pacientů. Vlevo je průměr pro síť DMN, vpravo pro CEN. Osa y značí frekvenci [Hz] a osa x čas [s]. Spektrogramy nahoře jsou pro přechod z externí do interní pozornosti (E-I Task) a dole pro přechod z interní do externí pozornosti (I-E Task).

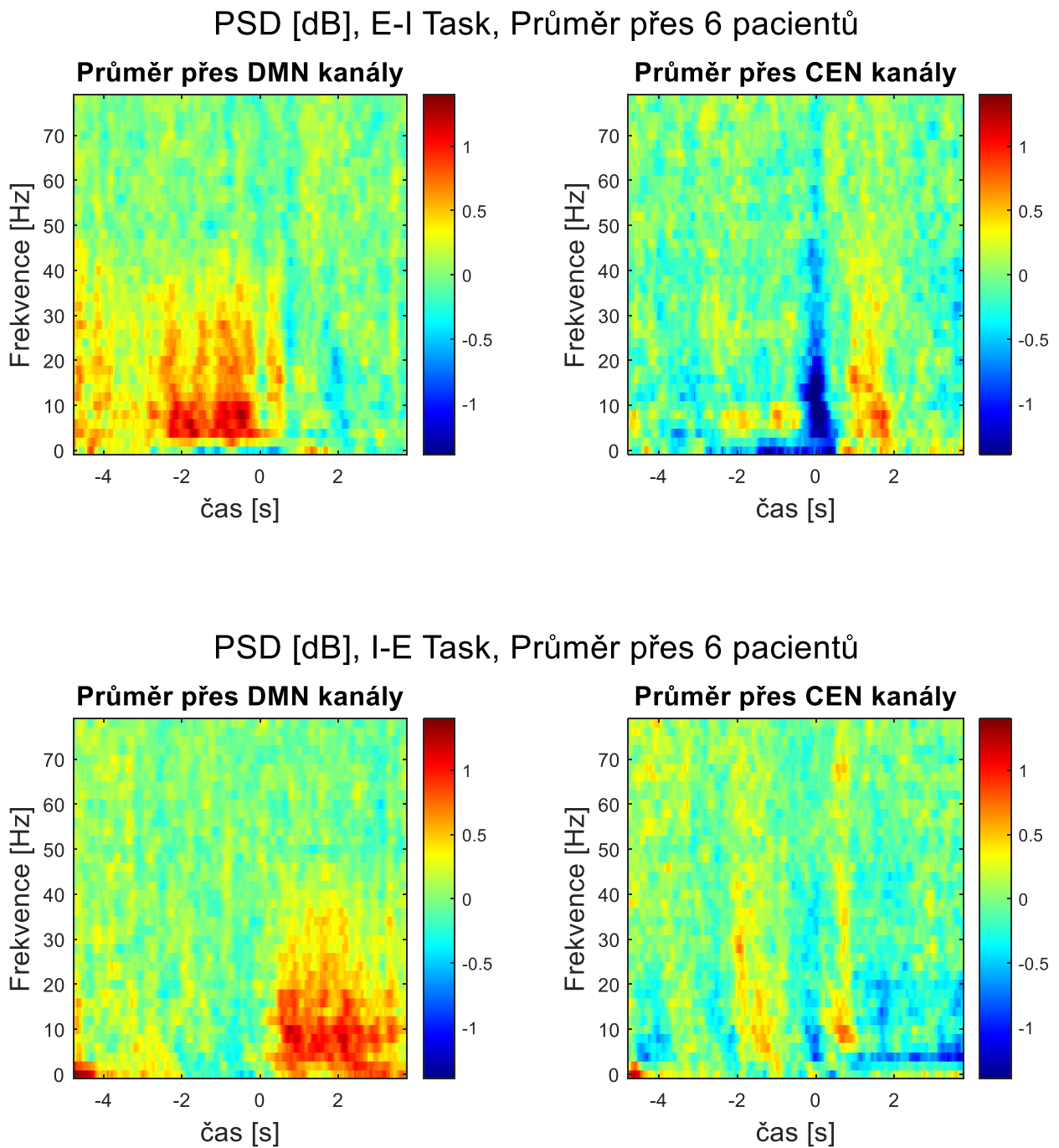
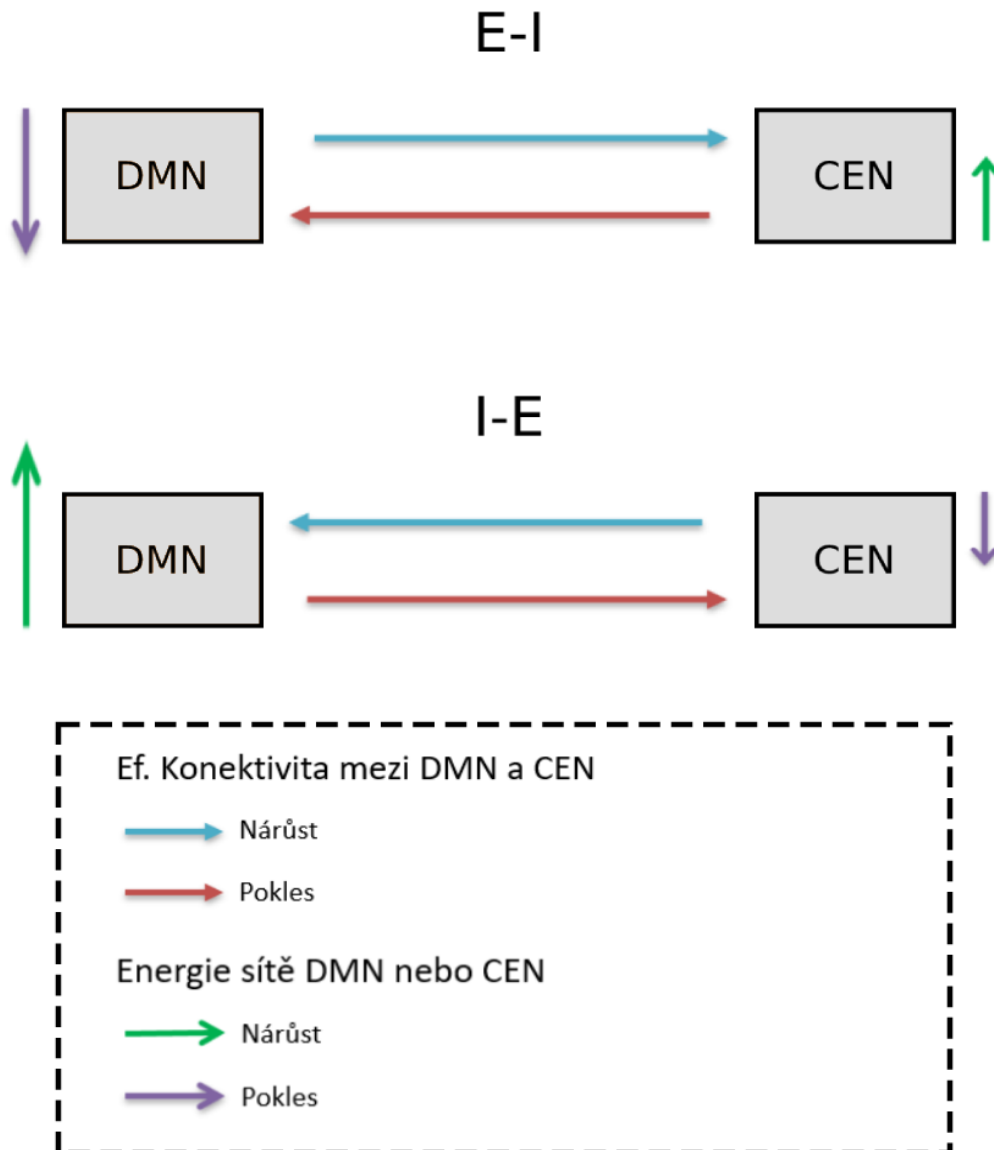


Figure 3.6: Schéma změny efektivní konektivity mezi DMN a CEN při změně pozornosti. Schéma vychází z výše uvedených výsledků. Označení CEN značí Central Executive network a DMN značí Default Mode network. Schéma je ilustrační a vyznačuje nárůst (modrá šipka) nebo pokles (červená šipka) konektivity po přepnutí úlohy v daném směru toku informace (značeno směrem šipky) pro jednotlivé experimenty (E-I Task nebo I-E Task) společně s nárůstem nebo poklesem energie dané sítě (zelená šipka značí nárůst, fialová značí pokles), u které je také velikostí šipky vyznačena signifikance tohoto poklesu nebo vzrůstu.



4 Diskuze

Tématem této práce bylo zaměřit se na změnu lidské pozornosti při vnímání vnějšího a vnitřního prostředí. V mozku jsou informace z těchto prostředí zpracovány dvěma rozsáhlými sítěmi. Default Mode network (DMN), která je zaměřená na vnitřní pozornost a Central Executive network (CEN), která je zaměřená na interakci s vnějším světem. Dynamika, komunikace a propojení mezi těmito sítěmi jsou stále neobjasněná témata [3] [4]. S využitím technik efektivní konektivity jsme se tedy zaměřili na objektivní popis přepojování sítí během změny pozornosti. Pro výpočet efektivní konektivity byla použita direct Directed transfer function (dDTF) [7]. Záznamy iEEG signálů, na kterých byla konektivita vyhodnocována, byly pořízeny u šesti pacientů s farmakorezistentní epilepsií, kteří během monitorace plnili v rámci kognitivních testů úkoly zaměřené na přepínání vnitřní a vnější pozornosti. Přepínání pozornosti bylo nejdůležitějším časovým úsekem iEEG signálu pro řešení problematiky.

Podarilo se nalézt signifikantní relativní změny konektivity mezi DMN a CEN. Tento výsledek byl významný pouze pro nižší frekvenční pásma (2-25 Hz) a byl charakteristický pro šest řešených pacientů. Ve vyšších pásmech (25-99 Hz) hodnoty konektivity a její signifikance změny v čase sice po malých časových úsecích v řádu milisekund dosáhli dané hladiny významnosti, ale po vyhodnocení rozdílnosti mezi provedenými typy experimentu přes pacienty byla tato pásma vyhodnocena jako neprůkazná. Fluktuační krátkých signifikantních změn tedy mohla být způsobena šumem, nebo odchýlením MVAR modelu – korekce na vícenásobné testování hypotéz nebyly provedeny a v budoucnu bude vhodné je zavést (např. False Discovery rate).

Efektivní konektivitu můžeme řešit pro oba směry přenosu mezi sítěmi a v práci je vyhodnocena jak pro outflow z DMN do CEN, tak pro outflow z CEN do DMN. Výsledky jsme prokázali, že sítě komunikují komplementárně, avšak interpretace dynamiky těchto sítí je trochu složitější. V následující interpretaci předpokládáme, že síť DMN zpracovává úkoly vnitřní pozornosti a CEN úkoly vnější pozornosti [3]. V případě, že experiment začíná úkolem, na který má být síť zaměřena, pak zde dochází ke komunikaci (konektivitě) po směru aktivní sítě i se sítí druhou. Po přepnutí úlohy na druhý typ se tento přenos zastaví a síť se v tomto směru odizoluje. Pokud experiment začíná tak, že síť daný úkol zpracovává nemá, pak ke konektivitě s druhou sítí nedochází. Avšak, po přepnutí úlohy na typ, na který má být nyní zaměřena, začne vzrůstat konektivita i se sítí druhou (zaměřenou na opačný typ pozornosti). Zdá se tedy, že se sítě při zpracování úkolu ovlivňují (ve výše popsaném směru toku informace) a dochází k přenosu informace v nižším frekvenčním pásmu – tedy konektivitě mezi sítěmi. Je také zřejmé, že mezi sítěmi DMN a CEN dochází k přepínání – to bylo potvrzeno i testováním hypotézy, zda jsou výsledky signifikantně rozdílné. Významná byla v čase experimentu opět nižší frekvenční pásma, kromě časového úseku těsně po přepnutí úlohy, kdy jsou rozdíly nesignifikantní. To je způsobeno právě přepínáním konektivity a prolínáním křivek z-skóre mezi experimenty. Toto překlopení trvá po dobu 0,6 s (limitováno rozlišením metody).

Na přepínání mezi DMN a CEN se velmi pravděpodobně podílí i tzv. Saliency Network (SN), která může přepínání mezi DMN a CEN řídit [19]. V budoucnu by tedy bylo významné zaměřit se i na tuto síť, bohužel v této práci již nebyl kvůli výpočetní náročnosti, složitosti implementace a interpretace dDTF výsledků prostor tuto síť detailněji rozebírat.

Pokud jde o vztah konektivity mezi sítěmi a energií DMN nebo CEN, je z výsledků patrná signifikantní negativní korelace křivek v nižších frekvenčních pásmech (růst energie \approx pokles konektivity, a opačně). Dá se předpokládat, že síť začne mít vyšší energii v případě, že bude aktivována pro řešení úkolu zaměřeného na “svůj” typ pozornosti. Tedy DMN bude mít vyšší energii, bude-li zpracovávat úkol zaměřený na vnitřní pozornost a obdobně pro CEN. V práci byl ovšem pozorován jev spíše opačný, tj. DMN měla vyšší energii během E-Tasku, kdy by měla být neaktivní, ale výhradně pro nižší frekvenční pásma. V elektrofyziologii mozku často dochází k jevu, kdy při aktivaci sítě je pozorována zvýšená energie u vysokých frekvencích (nad 50 Hz) a současněmu poklesu energie v nižších frekvencích. Naopak, pokud je daná neuronová síť neaktivní, bývá pozorována deaktivace ve vyšších frekvencích a aktivace ve frekvencích nižších (pod 50 Hz) – tzv. resting rhythms [20]. Tedy, nárůst energie DMN během E-Tasku (tj. úlohy, kterou síť nemá řešit) v nižších frekvencích může paradoxně být ukazatelem její deaktivace (utlumení sítě doprovázené nárůstem pomalé aktivity). V budoucnu by tedy bylo vhodné zaměřit se i na vyšší frekvenční pásma, která jsou pro aktivaci oblastí více specifická.

Z výsledků porovnání energie s konektivitou v nižších frekvenčních pásmech však lze interpretovat následující. V momentě, kdy síť řeší “svůj” úkol a vzrůstá konektivita i do druhé sítě (viz odstavec výše), zvýší se v nižších frekvenčních pásmech i energie sítě, se kterou síť komunikuje (tedy sítě, která daný úkol řešit nemá), a naopak, v případě, že dojde k přepnutí úlohy a síť přestane daný úkol zpracovávat, dojde k poklesu energie sítě druhé. Pokud tedy rozvineme myšlenku, kdy jsme po interpretaci konektivity stanovili, že se sítě navzájem ovlivňují i po přepnutí na druhý typ úlohy, a propojíme ji se změnami energie, pak je možné usoudit, že se sítě komunikací v nižších frekvencích navzájem inhibují tak, aby nebyla vyrušována síť řešící “svůj” úkol.

Pro příklad, pokud pacient hledá písmenko „T“ mezi dalšími písmenky, měl by se mozek, konkrétněji síť CEN, zaměřit na vnější pozornost a omezit pozornost na své vnitřní prostředí, neboť to by mohlo narušovat jeho soustředění a v extrémním případě znemožnit splnění cíle (najít písmenko T). Podle výše uvedené interpretace by pak CEN měla mít vyšší konektivitu s DMN ve směru toku informace z CEN do DMN a konektivita ve směru toku informace z DMN do CEN by neměla být žádná (CEN se snaží inhibovat DMN a ne naopak). Energie DMN v nižších frekvencích by pak měla být vyšší, protože to může značit její deaktivaci a opět snahu sítě CEN o inhibování DMN – což souhlasí (viz Figure 3.6).

4.1 Limitace

Důsledkem toho, že byla měření iEEG signálů prováděna mezi pacienty s farmakorezistentní epilepsií a elektrody nemohou být implantovány pro účely tohoto experimentu, ale za primárním účelem mapování epileptické sítě, nebylo Yeo atlasem možné vždy přiřadit dostatečné množství kanálů do zkoumaných sítí. Z původních devíti naměřených iEEG záznamů tedy byly dva záznamy vyřazeny.

Výpočet efektivní konektivity pomocí dDTF je velmi citlivý na kvalitu dat a v případě, že se v naměřených iEEG signálech objeví mezi dvojicí kanálů výrazně korelované úseky, dojde k selhání výpočtu MVAR modelu. U jednoho pacienta se signály nepodařilo dostatečně očistit, odhad přenosu selhal a pacient musel být také vyřazen.

Efektivní konektivitu lze počítat i dalšími metodami, jako jsou DTF, Grangerova kauzalita, parciální směrová koherence apod., nicméně dle [14] se pro daný úkol jeví dDTF jako nejvhodnější. Nicméně do budoucna by bylo zajímavé a užitečné porovnat výsledky i z těchto algoritmů.

Protože byla v metodice použita segmentace půl sekundovým oknem nemusí být zřetelná změna trendu konektivity přímo v čase 0 s a může se lišit o 250 ms – to však nijak neovlivňuje interpretaci výsledků této práce.

Ačkoliv v rámci výpočtu z-skóre a párového testování komplementarity konektivity mezi sítěmi docházelo z principu k mnohonásobnému statistickému testování, jeho korekce nebyla provedena a v budoucnu bude vhodné např. korekci False Discovery rate provést. Primárním cílem práce bylo vyvinutí metodiky, prokázání schopnosti detekovat a popsat změny efektivní konektivity na omezeném souboru šesti pacientů. Statisticky detailní zpracování bude v budoucnu řádně provedeno až na širším souboru pacientů.

5 Závěr

Byl napsán a rozšiřován algoritmus na výpočet efektivní konektivity z intrakraniálních EEG záznamů pomocí *direct directed transfer function* a výkonové spektrální hustoty. Následné statistické vyhodnocení těchto parametrů popsalo změny během přechodu z externí do interní pozornosti a z interní do externí pozornosti. Byly nalezeny a popsány signifikantní změny konektivity a energie mezi Default Mode network a Central Executive network v čase pro přenos v nižších frekvenčních pásmech do 25 Hz, které potvrdilo přepínání jednotlivých sítí. Vyvinutá metodika prokázala schopnost popsat dynamiku neurálních sítí, čímž v budoucnu pomůže porozumění kognitivních procesů v lidském mozku.

6 Bibliografie

1. *The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery-Results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy.* **Christoph Helmstaedter, Inga, Petzold et al.** 8 : Epilepsia, 2011.
2. *Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children.* **U. Gleissner, R. Sassen et al.** 12: Brain, 2005, Sv. 128.
3. *The Brain's Default Mode Network.* **Raichle, M. E.** 38: Annual Review of Neuroscience, 2015, Sv. 433-447.
4. **Borders, Ashley.** *Rumination, cognition, and the brain: Rumination and Related Constructs*, 2020. 9780128125458.
5. *Léčba farmakorezistentní epilepsie.* **Robert, Kuba.**: Praktické lékařství (B2), 2012, Sv. 71-75.
6. *Pokroky v diagnostice dětských epileptochirurgických kandidátům.* **Mudr. Pavel Kršek, Michal Tichý et al.** 4: Neurologie pro praxi, Sv. 188-189.
7. **Janča, Radek.** *Efektivní (směrová) konektivita – přednáška: modelování a analýza mozkové aktivity:* ČVUT FEL, 2020.
8. *Invasive Brain-Computer Interfaces for Functional Restoration. Neuromodulation.* **Ajiboye, A. B. a Kirsch, R. F.:** Elsevier Science Publishing Co Inc, 2018, Sv. 379–391.
9. *Intracranial EEG and human brain mapping.* **J. Ph Lachaux, D. Rudrauf et al.** 97: Journal of Physiology Paris, 2003, Sv. 4-6.
10. *Promises and limitations of human intracranial electroencephalography.* **Josef Parvizi, Sabine Kastner.** 4: Nature Neuroscience, 2018.
11. **Matthew Brett.** BrainMap. [Online] 5. srpen 1999. [Citace: 25. duben 2021.] <https://brainmap.org/training/BrettTransform.html>.
12. *Functional and Effective Connectivity: A Review.* **Friston, K. J.** 1: Brain Connectivity, 2011, Sv. 13-36.
13. *A systematic framework for functional connectivity measures.* **Huifang E. Wang, Christian G. Bénar et al.** 8: Frontiers in Neuroscience, 2014.
14. *Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (dDTF) method.* **KORZENIEWSKA, Anna, Małgorzata MAŃCZAK, Maciej KAMIŃSKI, Katarzyna J. BLINOWSKA a Stefan KASICKI:** Journal of Neuroscience Methods, 2003, Sv. 195-207. 0165-0270.
15. **Thomas Yeo B. T., Krienen Fenna M. , Sepulcre Jorge, Sabuncu Mert R., Lashkari Danial, Hollinshead Marisa, Roffman Joshua L., Smoller Jordan W., Zöllei Lilla, Polimeni Jonathan R., Fisch Bruce, Liu Hesheng, Buckner Randy L.** *The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity:* Journal of Neurophysiology, 106, 2011. 00223077.
16. *On the Theory of Filter Amplifiers.* **Butterworth, S.** 7: In Wireless Engineer, 1930, Sv. 536-541.

17. *Analysis of Microarray Data Using Z Score Transformation.* **CHEADLE, Chris, Marquis P. VAWTER, William J. FREED a Kevin G. BECKER.** 5: The Journal of Molecular Diagnostics, 2003, Sv. 1525-1578.
18. **Gibbons, J. D., and S. Chakraborti.** *Nonparametric Statistical Inference, 5th Ed.* Boca Raton : Chapman & Hall/CRC Press, 2011.
19. *Saliency Network.* **Menon V., Toga A:** Elsevier, 2015, Sv. 597-611.
20. **Miller, Kai J.** *Broadband changes in the cortical surface potential track activation of functionally diverse neuronal populations:* NeuroImage 85, 2014. 10959572.

7 Přílohy

A

Figure 7.3: Pacient PR4; dDTF průměrováno přes tok informace mezi sítěmi Default Mode Network (DMN) a Central Executive Network (CEN). Frekvenční pásma: 2-12 Hz, 13-25 Hz a 75-99 Hz; osa y značí z-skóre osa x čas [s], E-I Task – červená křivka, I-E Task – modrá křivka

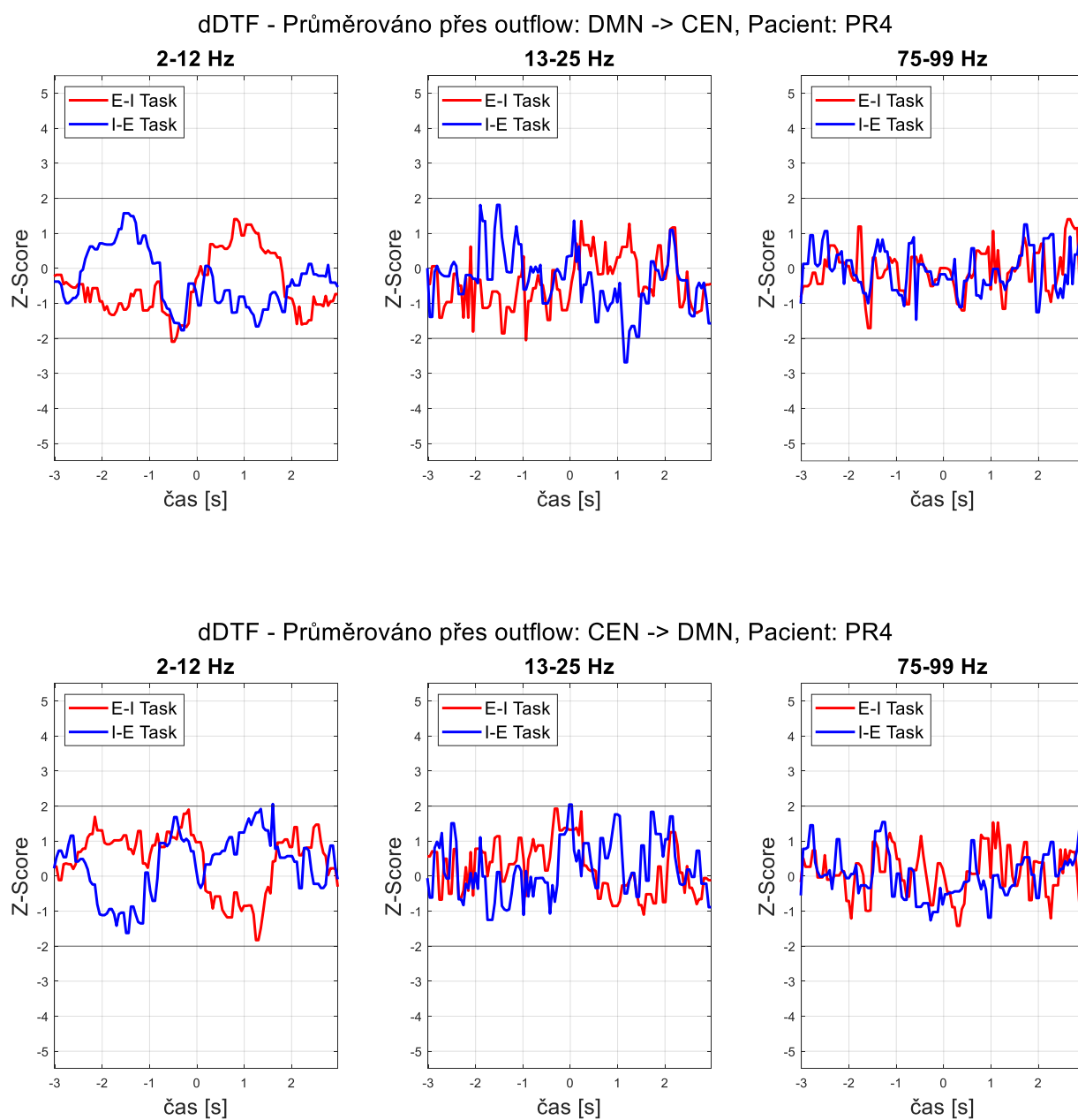


Figure 7.4: Pacient PR8; dDTF průměrováno přes tok informace mezi sítěmi Default Mode Network (DMN) a Central Executive Network (CEN). Frekvenční pásma: 2-12 Hz, 13-25 Hz a 75-99 Hz; osa y značí z-skóre osa x čas [s], E-I Task – červená křivka, I-E Task – modrá křivka

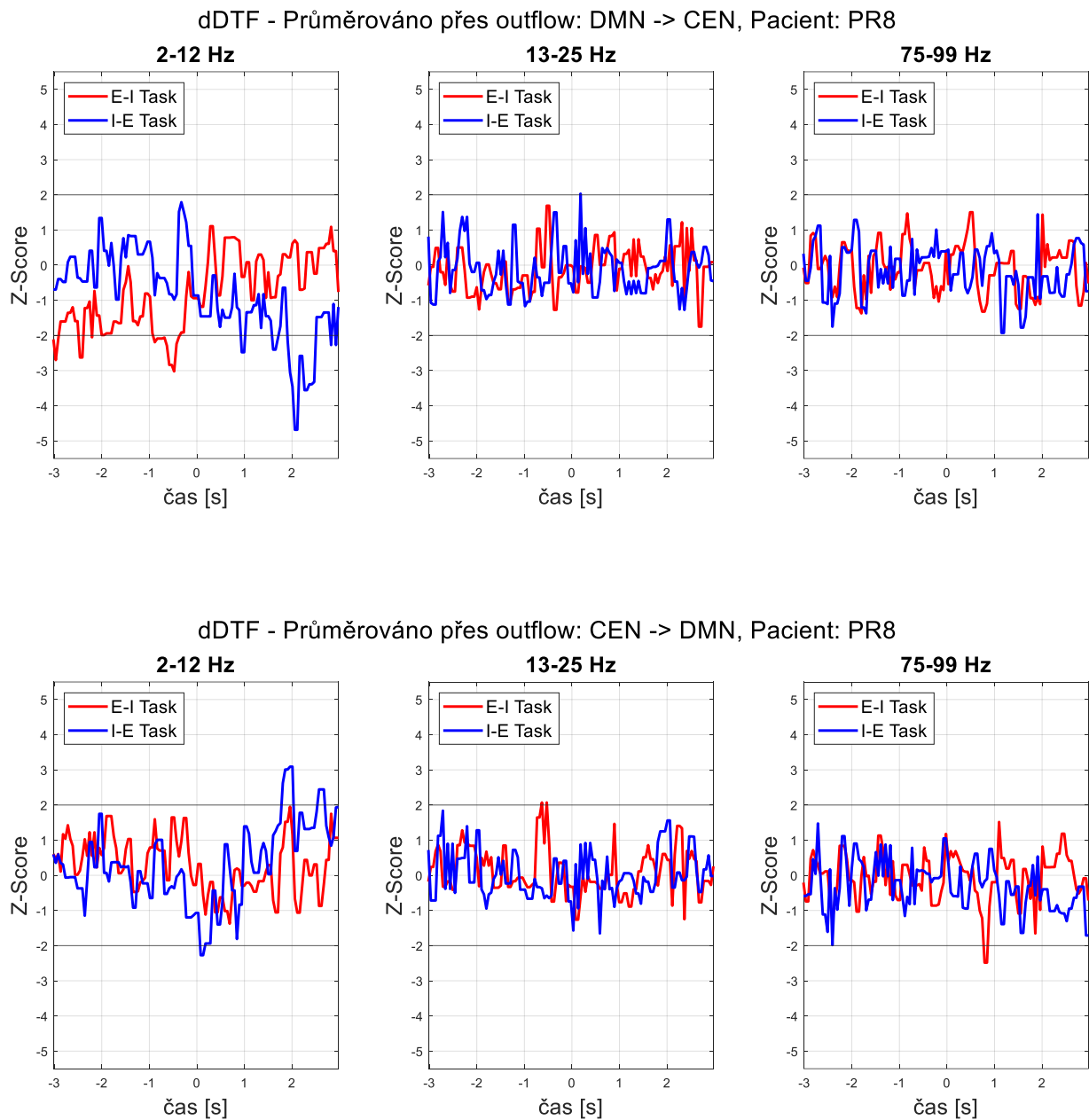


Figure 7.5: Pacient PR9; dDTF průměrováno přes tok informace mezi sítěmi Default Mode Network (DMN) a Central Executive Network (CEN). Frekvenční pásma: 2-12 Hz, 13-25 Hz a 75-99 Hz; osa y značí z-skóre osa x čas [s], osa x: čas [-3s až 3s], E-I Task – červená křivka, I-E Task – modrá křivka

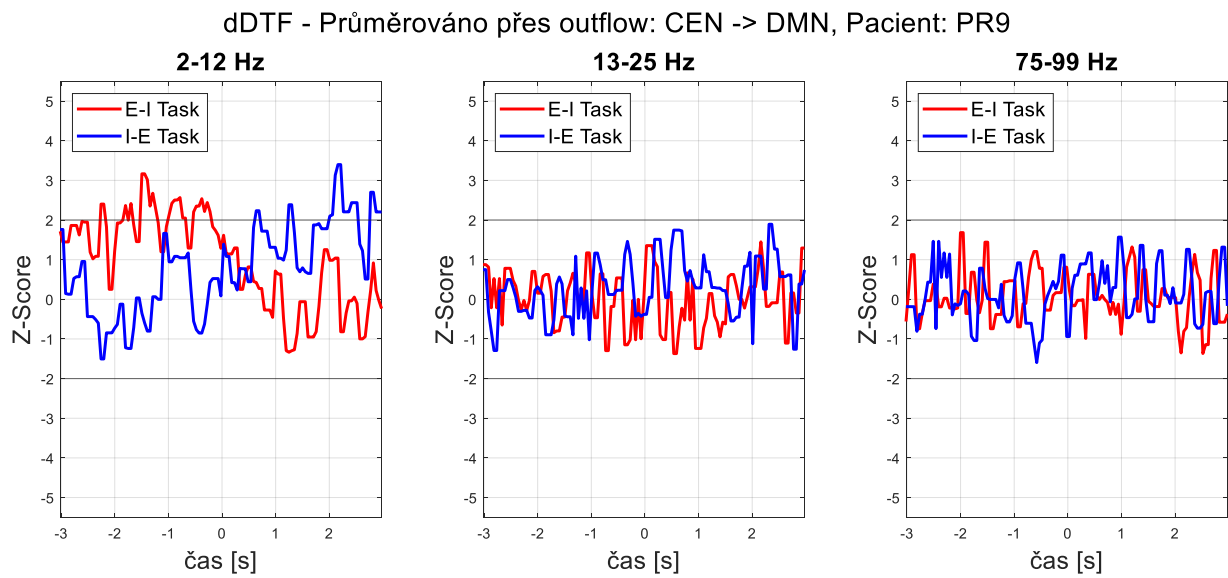
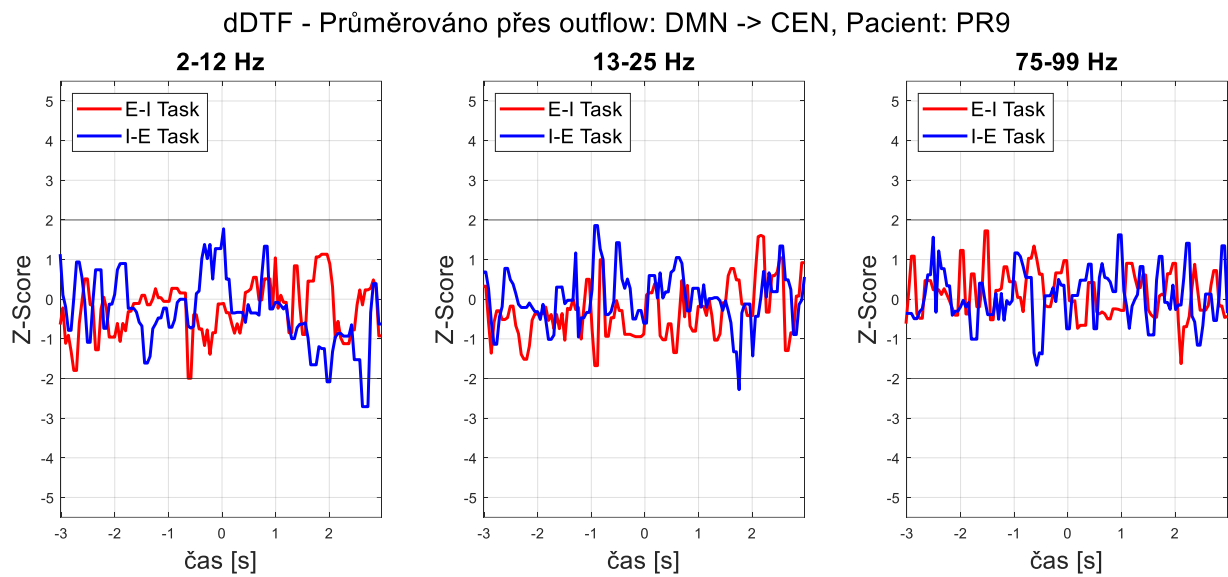


Figure 7.6: Pacient PR10; dDTF průměrováno přes tok informace mezi sítěmi Default Mode Network (DMN) a Central Executive Network (CEN). Frekvenční pásma: 2-12 Hz, 13-25 Hz a 75-99 Hz; osa y značí z-skóre osa x čas [s], E-I Task – červená křivka, I-E Task – modrá křivka

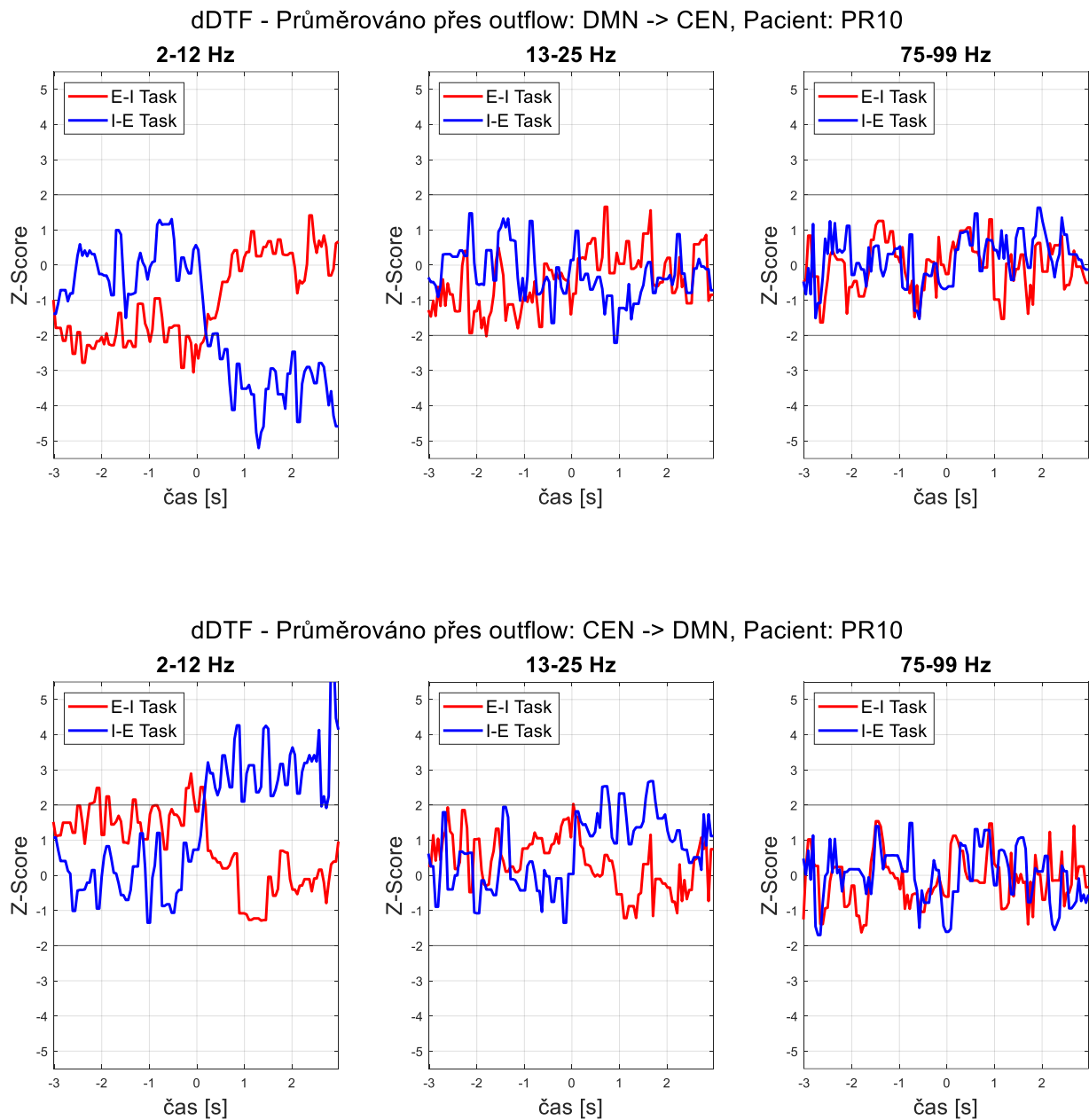
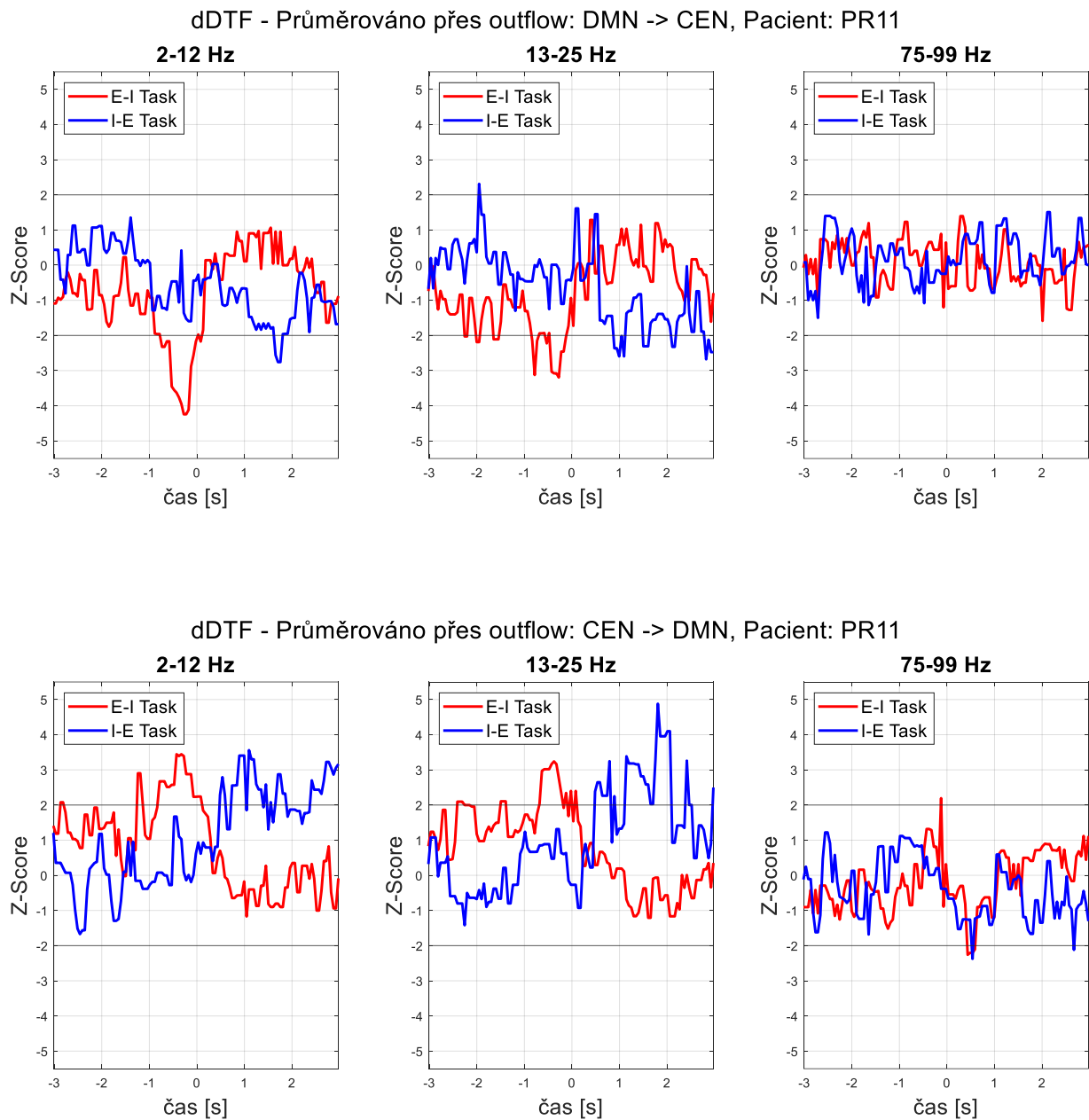


Figure 7.7: Pacient PR11; dDTF průměrováno přes tok informace mezi sítěmi Default Mode Network (DMN) a Central Executive Network (CEN). Frekvenční pásma: 2-12 Hz, 13-25 Hz a 75-99 Hz; osa y značí z-skóre osa x čas [s], E-I Task – červená křivka, I-E Task – modrá křivka



B

Figure 7.12: Výkonová spektrální hustota zprůměrovaná přes výkon jednotlivých kanálů přiřazených do DMN (vlevo) nebo CEN (vpravo); experiment typu E-I Task; pacienti PR4, PR8, PR9, PR10 a PR11; osa y značí frekvence [Hz] a osa x čas [s]

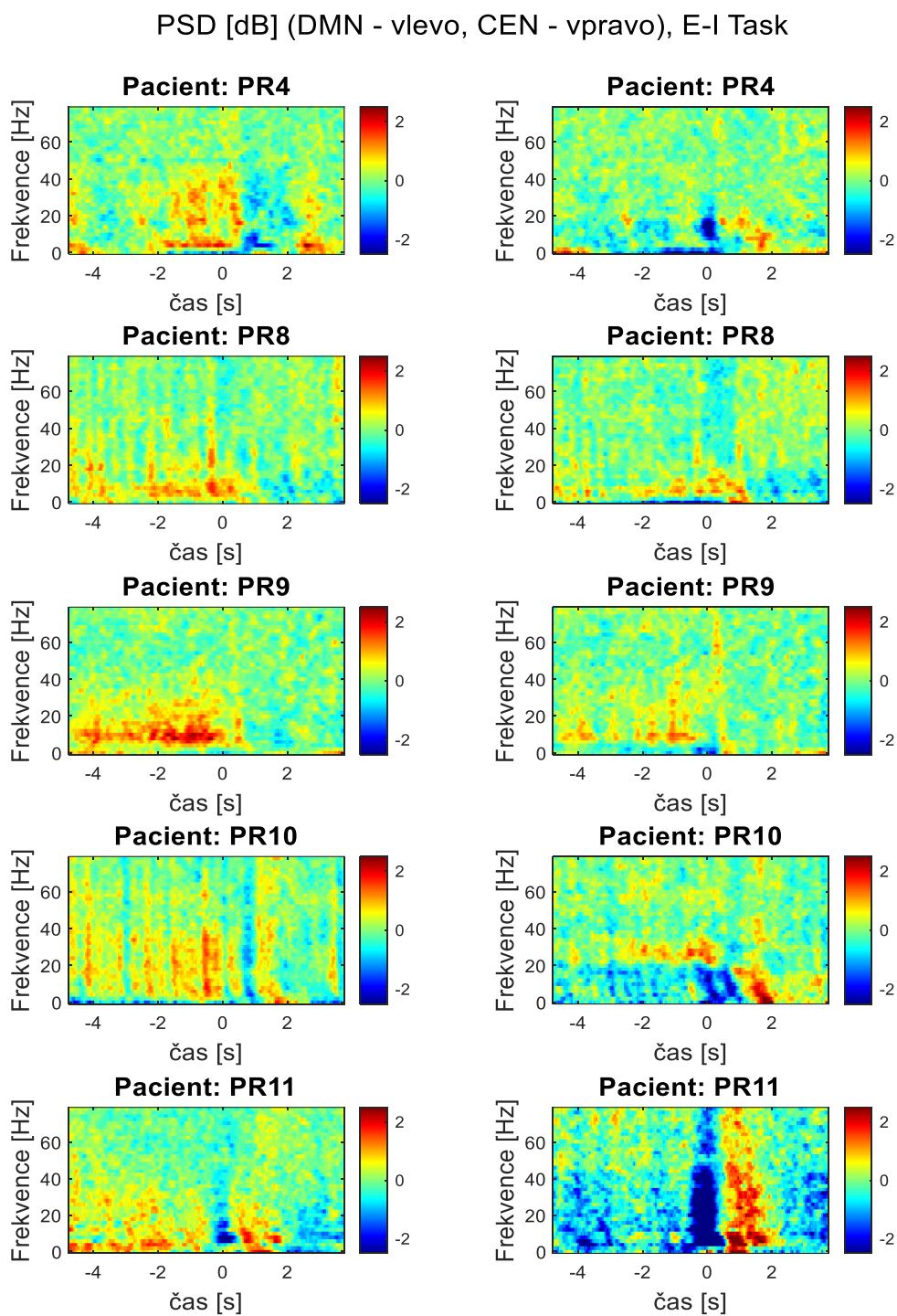
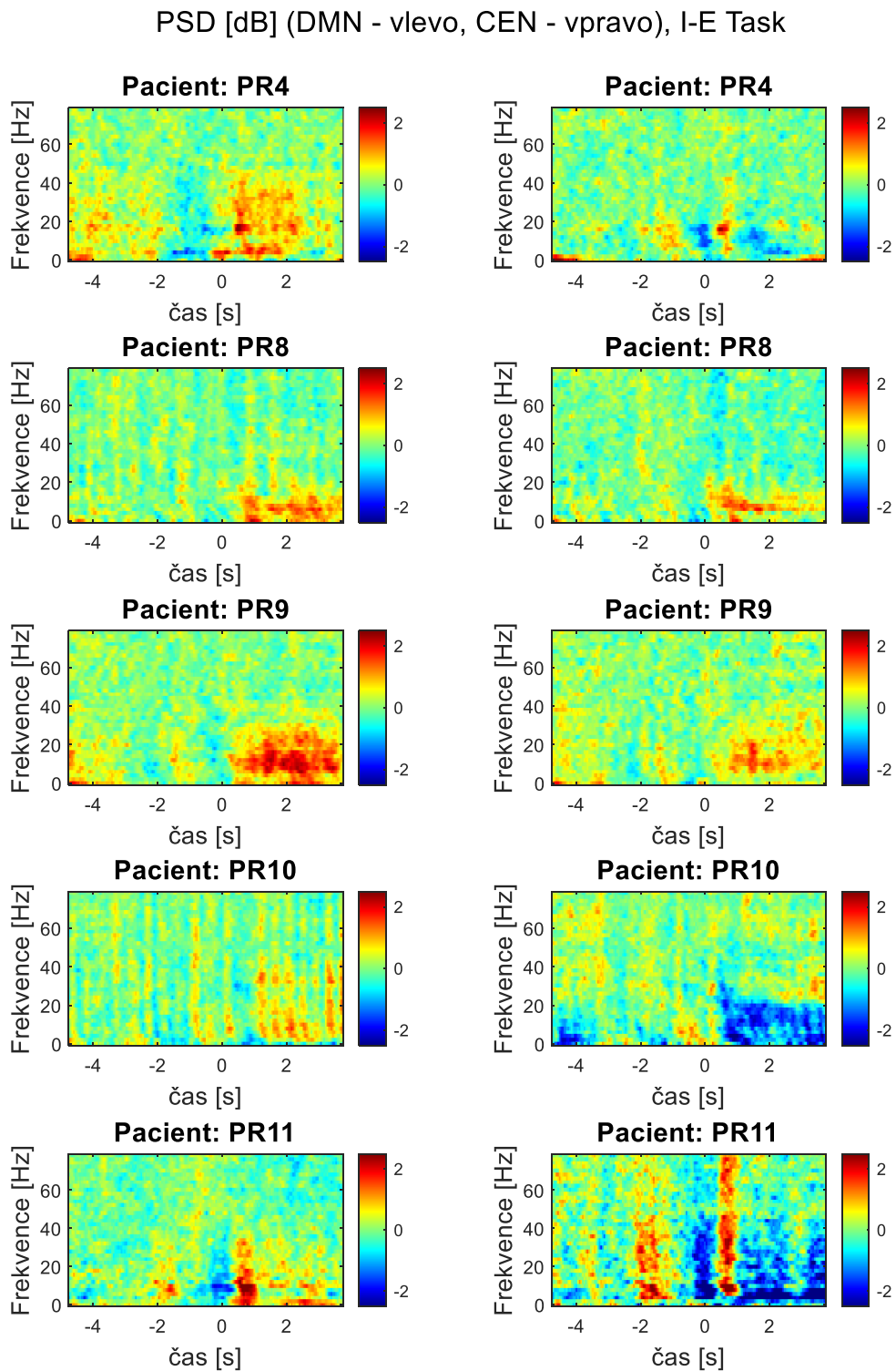


Figure 7.13: Výkonová spektrální hustota zprůměrovaná přes výkon jednotlivých kanálů přiřazených do DMN (vlevo) nebo CEN (vpravo); experiment typu I-E Task; pacienti PR4, PR8, PR9, PR10 a PR11; osa y značí frekvence [Hz] a osa x čas [s]



C

Přiložené soubory:

Kód v Matlab 2021a a popis nejdůležitějších funkcí:

- dDTF_connectivity_main.m a compute_DTF.m.....výpočet *dDTF* matic
 - mvar_simplified.m odhad MVAR modelu
 - high_order_resample.mdecimace signálu
 - compute_z_score_DTF.mz-skóre *dDTF* matic
 - mean_dDTF_results_by_network2.mdalší statistické testy pro průměr přes pacienty
 - potřebné další funkce ve složce 'dDTF'

- psd_main.m výpočet výkonové spektrální hustoty
 - compute_cwt.m výpočet CWT
 - whitening.modečtení baseline
 - compute_mean_freq_z_score.m z-skóre zvolených frekvenčních pásem PSD
 - potřebné další funkce ve složce 'PSD'

