



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**  
**Katedra biomedicínské techniky**

**Integrace EEG a fMRI u somnambulických jedinců**

**Integration of EEG and fMRI of somnambolic  
patients**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Vedoucí práce: Ing. Marek Piorecký, Ph.D.

**Bc. Filip Černý**

---

**Kladno 2021**

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Černý** Jméno: **Filip** Osobní číslo: **461605**  
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:

**Integrace EEG a fMRI u somnambulických jedinců**

Název diplomové práce anglicky:

**Integration of EEG and fMRI of somnambulatory patients**

Pokyny pro vypracování:

Navrhněte řetězec zpracování simultánních EEG a fMRI dat. Analyzujte v současnosti využívané metody předzpracování simultánně nahraných spánkových EEG - fMRI dat. Pomocí analýzy hlavních komponent extrahujete významné složky časových řad spektrálního výkonu 256(-ti) kanálového EEG. Časové řady komponent upravte pro jejich následné využití jako kovariáty v obecném lineárním modelu BOLD signálu z fMRI. Vytvořte statistický model souvislosti EEG komponent a BOLD signálu. Vyberte EEG komponenty, které souvisí s BOLD signálem a na základě dostupné literatury ověřte výsledky. Související EEG-fMRI komponenty interpretujte ve smyslu jejich prostorové charakteristiky.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Vinay K. Ingle, John G. Proakis, Digital signal processing using MATLAB, ed. Third edition, CENGAGE Learning, 2012, ISBN 978-1-111-42737-5
- [2] Vlastimil Koudelka, Jan Štrobl, Marek Piorecký, Martin Brunovský, Vladimír Krajča, Nonlinear Dimensionality Reduction and Feature Analysis for Artifact Component Identification in hdEEG Datasets, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018, ročník 68, číslo 2, 2018
- [3] Karin Rosenkranz, Louis Lemieux, Present and future of simultaneous EEG-fMRI, Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, ročník 23, číslo 5, 2010
- [4] M. J. ROSA, J. DAUNIZEAU, K. J. FRISTON, EEG-fMRI INTEGRATION: A CRITICAL REVIEW OF BIOPHYSICAL MODELING AND DATA ANALYSIS APPROACHES, Journal of Integrative Neuroscience, ročník 9, číslo 4, 2010

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

**Ing. Marek Piorecký, Ph.D.**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

**Ing. Jan Štrobl, Ing. Koudelka, Vlastimil, Ph.D.**

Datum zadání diplomové práce: **15.02.2021**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2022**

Doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.  
Digitálně podepsal Doc.  
Ing. Martin Rožánek, Ph.D.  
Datum: 2021.03.03 22:02:56  
+01'00'.....

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA  
Digitálně podepsal prof.  
MUDr. Jozef Rosina,  
Ph.D., MBA  
Datum: 2021.03.04  
11:59:50 +01'00'...

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA  
podpis děkana(ky)

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Integrace EEG a fMRI u somnambulických jedinců“ 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 dne 11. 5. 2021



**Bc. Filip Černý**

## Poděkování

Rád bych poděkoval vedoucímu své práce, Ing. Marku Pioreckému, Ph.D., za příkladné a pečlivé vedení po celou dobu tvorby této diplomové práce. Zároveň také děkuji Ing. Janu Štroblovi za přínosné konzultace a rady. Ing. Vlastimilu Koudelkovi, Ph.D., a MUDr. Martinu Brunovskému, Ph.D., děkuji za možnost odborné stáže v Národním ústavu duševního zdraví, která byla pro následné řešení této práce nedocenitelná. V neposlední řadě bych chtěl také poděkovat rodině a přítelkyni za trpělivou a pečlivou editaci práce a za podporu po dobu celého studia.

Tato práce vznikla za podpory grantu Studentské grantové soutěže (SGS) ČVUT, reg. č.: SGS21/140/OHK4/2T/17 s názvem Identifikace paternů mikrostavových událostí mozku v doménách EEG a fMRI.



# ABSTRAKT

## **Integrace EEG a fMRI u somnambulických jedinců:**

Integrace simultánně nahraných EEG-fMRI dat je moderní metodou analýzy mozkových procesů s vysokým časovým a prostorovým rozlišením. Často je volen asymetrický přístup integrace modalit, který předpokládá extrakci vzorů – kovariát z EEG. V současné době neexistuje všeobecně ustálená efektivní metodika extrakce kovariát, která by vedla k sjednocení a optimalizaci tohoto integračního přístupu. V této diplomové práci byl navržen a implementován řetězec integrace EEG-fMRI dat extrahující EEG kovariátu pomocí anatomické redukce dimenze doplněné o metodu průměrování a skupinové PCA (jPCA). Redukce anatomického prostoru zvyšuje senzitivitu kovariát a snižuje výpočetní náročnost analýzy. Analýza probíhala na klinických datech somnambulických pacientů (porucha spánku typu NREM parasomnie) a kontrolní skupiny. Z kvantitativního porovnání výsledků obou metod redukce dimenze poskytla metoda průměrování více aktivovaných regionů oproti metodě jPCA, která dokázala extrahovat specifitější typ aktivity. Kontrolní subjekty vykazovaly, u obou metodik, více pomalovlnné theta aktivity než pacienti s NREM parasomnií, jejichž spánkový mechanismus se zdál být narušen a jejichž aktivace se podobaly stavu bdění (Broadmannovy oblasti 37 a 19). U skupiny kontrolních subjektů byl pozorován vzor aktivací související s konsolidací myšlenek a sněním (Broadmannovy oblasti 2, 9, 38 a 40).

## **Klíčová slova**

EEG, fMRI, asymetrická integrace, redukce dimenze, NREM parasomnie

# **ABSTRACT**

## **Integration of EEG and fMRI of somnambolic patients:**

Integration of simultaneously acquired EEG-fMRI data is a modern method of brain activity research with superior temporal and spatial resolution. Often, asymmetric approach to modalities integration is used, which assumes extraction of patterns – covariates from EEG. An effective method of covariate extraction, which would lead to optimization and unification of the integration approach has still not been universally agreed upon. In this master's thesis an EEG-fMRI integration pipeline, extracting the EEG covariate by anatomical dimension reduction followed by Mean and group PCA (jPCA) dimension reductions has been implemented. Prior reduction of the anatomical space increases sensitivity and reduces computational complexity of the analysis. The analysis was performed on a clinical data set of somnambolic patients (type of NREM parasomnia sleep disorder) and control subjects. By quantitatively comparing the dimension reduction methods, the Mean method exhibited more activated regions than jPCA method, which was able to extract a more specific type of activity. Control subjects exhibited, in both methods, more slow-wave theta activity than NREM parasomnia patients, who's sleep mechanism seemed to be impaired and their activity resembled the awake state (Brodmann areas 37 and 19). In the group of control subjects the pattern of observed activations seemed to relate with processes of consolidation of thoughts and dreaming (Brodmann areas 2, 9, 38 and 40).

## **Key words**

EEG, fMRI, asymmetric integration, dimension reduction, NREM parasomnia

# Obsah

Seznam symbolů zkratk . . . . .	8
<b>1 Úvod . . . . .</b>	<b>11</b>
<b>2 Přehled současného stavu . . . . .</b>	<b>13</b>
<b>3 Cíle práce . . . . .</b>	<b>17</b>
<b>4 Metody . . . . .</b>	<b>18</b>
4.1 Datový soubor . . . . .	18
4.2 Software využitý pro analýzu dat . . . . .	19
4.3 EEG . . . . .	20
4.3.1 Předzpracování EEG dat . . . . .	20
4.3.2 Anatomická redukce dimenze EEG prostoru . . . . .	23
4.3.3 Modely tvorby kovariáty . . . . .	26
4.3.4 Výběr kovariát pro analýzu . . . . .	28
4.4 fMRI . . . . .	30
4.4.1 Předzpracování fMRI dat . . . . .	31
4.5 Integrace simultánně naměřených dat . . . . .	34
4.5.1 Obecný lineární model . . . . .	35
4.5.2 Statistické parametrické mapování . . . . .	37
<b>5 Výsledky . . . . .</b>	<b>38</b>
5.1 Řetězec zpracování dat . . . . .	38
5.2 Předzpracování EEG dat . . . . .	39
5.3 Předzpracování fMRI dat . . . . .	40
5.4 Anatomická redukce dimenze . . . . .	42
5.5 GLM model . . . . .	44
5.5.1 Spektrální beta kovariáta . . . . .	45
5.5.2 Spektrální beta kovariáta s informovanou kovariátou . . . . .	48
5.5.3 Spektrální theta kovariáta . . . . .	49
<b>6 Diskuse . . . . .</b>	<b>52</b>
<b>7 Závěr . . . . .</b>	<b>57</b>
Seznam použité literatury . . . . .	58
Příloha A: Signifikantní klastry . . . . .	64
Příloha B: Korelační analýza průměrovaných kovariát . . . . .	68

<b>Příloha C: Předzpracování fMRI dat . . . . .</b>	<b>69</b>
<b>Příloha D: Broadmannovy oblasti . . . . .</b>	<b>70</b>
<b>Příloha E: Skripty pro Matlab . . . . .</b>	<b>71</b>
<b>Příloha F: Abstrakt příspěvku pro konferenci BECB 2021 . . . . .</b>	<b>72</b>

# Seznam symbolů a zkratk

## Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
$B_0$	T	Stacionární magnetické pole MR.
$X$	-	Matice signálu z EEG elektrod.
$S$	-	Matice zdrojů signálu.
$A$	-	Směšovací matice.
$Z$	-	Odhad matice nezávislých zdrojů EEG signálu.
$W$	-	Matice vektorů inverzních vah ( $A^{-1}$ ).
$f$	Hz	Frekvence.
$\rho(x, y)$	-	Pearsonův korelační koeficient pro proměnné $x$ a $y$ .
$N$	-	Počet vzorků.
$\sigma_x$	-	Směrodatná odchylka veličiny $x$ .
$\mu_x$	-	Průměrná hodnota veličiny $x$ .
$M$	-	Korelační matice.
$\beta$	-	Koeficient sklonu regresní přímky vypočítaný při lineární regresní analýze.
$\varepsilon_i$	-	Reziduum, vypočtená chyba pozorovaného parametru od vypočítané regresní přímky.

## Seznam zkratk

Zkratka	Význam
A	Arousal. Paradigma, použité při skórování spánkových dat označující měření spánku.
AAS	Average artifact template subtraction. Typ metod pro filtraci artefaktů.
ANC	Adaptive noise cancellation. AAS typ filtrace artefaktů.
aOBS	Adaptive optimal basis set. AAS typ filtrace artefaktů.
BCG	Kardiobalisticý artefakt. Artefakt specifický pro simultánní EEG-fMRI měření.
BO	Broadmannova oblast. Způsob rozdělení mozkových regionů dle funkcí.
BOLD	Blood oxygen level dependent. Typ kontrastu získaný z měření pomocí fMRI.
CZRef	Referenční elektroda použité EEG čepice.
deoxyHb	Deoxyhemoglobin.
DM	Design matrix. Součást rovnice GLM modelu.

Zkratka	Význam
DMN	Default mode network. Klidová síť aktivity. Typicky pozorovaný klidový stav v EEG záznamu.
DP	Dolní propust. Základní typ frekvenčního filtru.
EEG	Elektroencefalografie. Metoda měření mozkové aktivity pomocí elektrod umístěných na skalpu pacienta.
EEG-fMRI	Simultánní nahrávání EEG a fMRI.
EKG	Elektrokardiografie. Metoda měření a záznamu srdeční aktivity.
EGI	Electrical Geodesics, Inc.. Firma vyrábějící EEG měřicí systémy.
FASTR	fMRI artifact slice template removal. Metoda filtrace artefaktu typu AAS.
FICS	Field Isolation Containment System. Systém stínění MR rušení při simultánním nahrávání.
fMRI	Zobrazování/nahrávání funkční magnetickou rezonancí.
FIR	Finite impulse response filtr. Spektrální filtr s konečnou odezvou.
GA	Gradientní artefakt. Artefakt specifický pro simultánní EEG-fMRI měření.
GES	Geodesic EEG system. MR kompatibilní EEG systém použitý při nahrávání dat.
GLM	General linear model. Obecný lineární model.
HA	Artefakt heliové pumpy. Artefakt specifický pro simultánní EEG-fMRI měření.
hdEEG	High density EEG. EEG měření při kterém je použito větší množství elektrod.
HRF	Hemodynamic response function. Funkce hemodynamické odezvy, kterou je konvolována spektrální EEG kovariáta.
IC	Independent component. Nezávislá komponenta z ICA analýzy.
ICA	Independent component analysis. Analýza nezávislých komponent.
MA	Moving average. Klouzavý průměr.
MR	Magnetická rezonance.
MNI	Montreal Neurological Institute. Standardní šablona mozku použita pro koregistraci a normalizaci mozků pacientů.
MRI	Zobrazování/nahrávání magnetickou rezonancí.
MTFFT	Multi taper Fast Fourier Transformation. Metoda spektrální analýzy pomocí rychlé Fourierovy transformace.
NUDZ	Národní ústav duševního zdraví.
NREM	Non rapid eye movement. Fáze spánku nezahrnující rychlé pohyby očí.

Zkratka	Význam
OBS	Optimal basis set. Metoda filtrace artefaktu typu AAS.
oxyHb	Oxyhemoglobin.
PC	Principal component. Hlavní komponenta získaná analýzou hlavních komponent.
PCA	Principal component analysis. Analýza hlavních komponent.
jPCA	Joint PCA. Analýza hlavních komponent provedená na spojeném datasetu.
REM	Rapid eye movement. Fáze spánku s rychlých pohybem očí.
SPM	Statistical Parametric Mapping. Statistické parametrické mapování. Metoda analýzy simultánních EEG-fMRI dat.
SPM12	Statistical Parametric Mapping 12. Toolbox pro Matlab využitý k analýze simultánních dat .
SNR	Signal-to-noise ratio. Poměr užitečného signálu a šumu. Parametr kvality fMRI dat.
T	Transition. Paradigma, použité při skórování spánkových dat označující prohlubování spánku.
T2*	Typ MRI kontrastu spojující transversální relaxaci spolu s lokálními změnami v magnetickém poli.
TR	Repetition time. Doba mezi záznamem dvou objemových snímků při MR měření.
W	Wake. Fáze měření, která byla označena jako bdění.

# 1 Úvod

Simultánní nahrávání mozkové aktivity metodami elektroencefalografie a funkční magnetické rezonance (EEG-fMRI) představuje moderní vědeckou disciplínu s rostoucím polem využití napříč obory, které se věnují studiu funkčních mozkových procesů člověka. Hlavní výhodou tohoto multimodálního přístupu je vzájemné vyřešení hlavního problému každé z modalit. U elektroencefalografických (EEG) dat se jedná o tzv. inverzní prostorový problém – jak lokalizovat počáteční místo (neuron) zodpovědný za potenciál naměřený na elektrodě, která je umístěna na skalpu hlavy. U dat z funkční magnetické rezonance (fMRI) mluvíme o inverzním časovém problému – jak určit posloupnost mozkových událostí v dlouhém záznamovém času jednoho objemového snímku. Simultánním nahráním dat z obou modalit, jejich synchronizací a vhodnou integrací lze získat komplementární soubory dat mozkové aktivity s vysokým rozlišením jak v časové, tak v prostorové oblasti, které jsou zároveň získány neinvazivním způsobem.

EEG spočívá v měření elektrických potenciálů pomocí elektrod ze skalpu pacienta a je již rutinní metodou pro výzkum mozkové aktivity. Pro získání robustnější sady dat s vyšším prostorovým rozlišením se nyní, oproti tradičnímu 20 kanálovému EEG, častěji uplatňuje metoda high density EEG (hdEEG). Toto měření využívá větší množství elektrod (až 256), zachycujících větší objem informací a může také pomoci s efektivnějším odstraněním artefaktů. fMRI je moderní diagnostická metoda využívána pro mapování mozkové aktivity. Jedná se o odnož klasického zobrazování magnetickou rezonancí (MRI), při které jsou zaznamenávány změny v lokálním metabolismu mozkových regionů. Krátkodobé lokální zvýšení mozkové aktivity zvýší nároky na zásobení energií (glukózou), která je přiváděna krevním oběhem. Tato zvýšená spotřeba energie způsobuje výkyvy v lokální koncentraci deoxy-hemoglobinu (deoxyHb) a oxyhemoglobinu (oxyHb), které jsou (z důvodu interakce s magnetickým polem) pomocí magnetické rezonance měřitelné. Variability energetických nároků mozkových regionů tedy ovlivní měřený signál, který je možné dále využít pro statistické mapování mozkové aktivity v čase. Tento způsob vzniku fMRI kontrastu se označuje jako blood oxygen level-dependent (BOLD) kontrast. [1]

Metod integrace simultánně nahraných EEG-fMRI existuje několik. V této práci je využit postup asymetrické integrace dat: EEG-informované fMRI analýzy. Tato konkrétní metoda využívá předzpracovaný soubor nahraných EEG dat k získání sady korelátů očekávané a pozorované mozkové aktivity pro každého ze subjektů. Koreláty jsou poté využity při sestavení statistického Obecného lineárního modelu (General linear model, GLM), který metodou lineární regrese určí možné zdroje naměřené aktivity [2]. Hlavním předpokladem metody je, že výskyt konkrétního příznaku v EEG záznamu bude s krátkým zpožděním korelovat s BOLD signálem,



jako zvýšený nárok na zásobení krví v některém regionu mozkového snímku z fMRI. Metodologie extrakce EEG kovariáty a její vliv na výsledky integrace simultánně nahraných dat jsou hlavním bodem technického zájmu této diplomové práce.

Tato diplomová práce vznikla jako součást výzkumu spánku a spánkových poruch pomocí analýzy dat simultánního EEG-fMRI záznamu probíhajícího v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech (NUDZ).

## 2 Přehled současného stavu

Analýza dat získaných simultánním měřením pomocí EEG a fMRI přináší kromě vysokého množství informací také nové technické výzvy pro předzpracování dat z hlediska minimalizace výskytu artefaktů v datech. Každá z modalit má své pro sebe typické artefakty, avšak kromě těchto artefaktů se v simultánním měření objevují též nové druhy artefaktů vzniklé ze vzájemné interakce obou modalit. Obecně platí, že výrazněji artefakty ovlivňují EEG záznam, kde svou amplitudou překrývají skalpový potenciál a to z důvodu vysokého magnetického pole generovaného cívkami magnetické rezonance [3]. Hlavními z artefaktů pozorovaných v EEG datech indukovaných magnetickou rezonancí jsou gradientní artefakt (GA) a kardiobalistickej artefakt (BCG), dále jsou přítomny také artefakty pocházející z vlivů prostředí, ve kterém probíhá měření. Příkladem těchto rušení je artefakt héliové pumpy (HA). [1]

Gradientní artefakt je vadou signálu objevující se v EEG záznamu při snímání v měnícím se magnetickém poli produkovaným gradientními cívkami magnetické rezonance. Jelikož gradientní cívky magnetické rezonance vytváří nehomogenitu magnetického pole v čase, na EEG elektrodách se v důsledku Faradayova zákona indukuje falešné napětí. Toto napětí dosahuje až stonásobku hodnot běžného EEG a v záznamu poté kompletně překrývá ostatní aktivitu. Zároveň se frekvenční pásmo tohoto artefaktu částečně překrývá s pásmem zájmu v EEG, což znemožňuje použití jednoduchých filtračních metod pro jeho odstranění. Pro efektivní odstranění GA bylo navrženo a implementováno více metod. Obecné přístupy pro korekci artefaktů jsou typicky rozdělené na metody average artifact template subtraction (AAS) a metody analýzy nezávislých komponent (ICA). [4]

Při filtraci GA je výhodou fakt, že jeho výskyt je pravidelný a dá se provázat s časem, během kterého magnetická rezonance pořídí jeden objemový snímek celého měření (repetition time, TR). Z tohoto důvodu je nezbytné zajištění přesné synchronizace mezi EEG a fMRI záznamem. Allen a kol. [5] vyvinuli metodu redukce GA typu AAS, jejímž principem je získání průměrného vzoru artefaktu z jeho každého výskytu v celém datasetu, pro každou z EEG elektrod. Získaný vzor gradientního artefaktu je poté odečten od výskytů v EEG záznamu. Rezidua artefaktu jsou následně odstraněna metodou adaptive noise cancellation (ANS). Tato metoda má pro simultánní EEG-fMRI studie značný význam z důvodu podstatného vyčištění EEG dat, její limitací však mohou být drobné pohyby, kterých se subjekt během měření dopouští, nebo které vznikají vibracemi přístroje a přidávají tak variabilitu do vzoru GA. De Munck a kol. [6] navrhli vylepšení metody, kdy jsou výskyty artefaktu spojeny do shluků (klastřů) dle svých podobností a vzor GA je poté vytvořen podle těchto klastřů spíše než pro každou elektrodu zvlášť. Niazy a kol. [7] vytvořili metodu typu AAS, kterou nazvali fMRI artifact slice template removal (FASTR), ta vytváří

vzory artefaktu v řezech pro každou EEG elektrodu. Řezy jsou sestaveny pomocí vypočítání lokálního klouzavého průměru (moving average, MA) a lineární kombinace bazových funkcí, popisujících variaci reziduí artefaktu, které jsou získány jako hlavní komponenty z analýzy hlavních komponent (PCA). Sestavené řezy jsou poté odečteny od originálních EEG dat. Tato metoda se označuje jako metoda optimal basis set (OBS). Odstranění GA pomocí metod ICA spočívá v nalezení komponent odpovídajících jeho aktivitě. Ve článku od Chaumon a kol. [8] jsou prezentovány metody výběru nezávislých komponent, spolu s automatizovaným procesem pro vytvoření správných komponent. Výhodou ICA metod je možnost jejich použití i při nepřesné synchronizaci EEG-fMRI měření. [4]

Zatímco GA reprezentuje znečištění signálu se silnou deterministickou složkou, která značně přispívá k jeho adekvátnímu potlačení, BCG představuje větší výzvu. Studie Mullinger a kol. [9] uvádí, že vznik BCG je zapříčiněn hlavně Halloovým napětím vzniklým v důsledku proudění elektricky vodivé krve poblíž EEG elektrod a drobnými pohyby hlavy pocházejícími ze srdečních pulzů. Tyto vlivy na EEG jsou v běžném měření zanedbatelné, ovšem v prostředí vysokého magnetického pole magnetické rezonance se amplituda těchto jevů zesiluje, přičemž platí, že čím silnější statické magnetické pole  $B_0$  je, tím víc se kardiobalistický artefakt v datech projevuje [4, 10]. I u tohoto artefaktu bylo implementováno více metod pro jeho odstranění a podobně jako u GA i zde se uplatňuje několik metod typu AAS a metody ICA. Pro použití AAS metod je využito paralelně nahraného elektrokardiografického (EKG) záznamu, díky němuž je upřesněn časový interval výskytu BCG oproti jeho odhadu. Zjištěné výskyty artefaktu jsou zprůměrovány do vzoru a ten je poté subtrahován z původního EEG signálu.

Limitací přístupu je vysoká variabilita srdečního signálu v čase. Vhodnější je proto využití AAS metod typu OBS. Tato metoda vypočítává časovou PCA pro jednotlivé úseky signálu oddělené tepovou srdeční aktivitou. Výsledkem je množina bazových funkcí (basis set, BS), které obsahují informaci o výskytu BCG. Tato množina bází je poté z EEG signálu subtrahována [3, 7]. Výzkum vědeckého týmu Marino a kol. [11] se zabýval vylepšením OBS metody redukce BCG artefaktu. Metoda nazvaná adaptive Optimal basis set (aOBS) umožňuje získání přesnějšího souboru bází výskytu BCG kvůli přesnému zjištění zpoždění mezi srdeční aktivitou a pozorovaným výskytem BCG. Následná PCA analýza vytvoří přesnější soubor informací o rozptylu BCG než samotná OBS. Metoda je také schopna automaticky určit, které komponenty z PCA analýzy odpovídají BCG. V rámci studie byla tato metoda porovnána s dalšími metodami filtrace BCG (AAS, ICA, OBS) a byla prokázána její vyšší účinnost ve filtraci a zároveň nízká úroveň ztráty informace z původních dat (signal-to-noise ratio, SNR).

V EEG datech se také objevují artefakty spojené s provozním prostředím přístroje MR. Nejčastěji je to tzv. artefakt heliové pumpy, který vzniká v důsledku přívodu chladícího plynu do magnetické rezonance a způsobuje drobné vibrace celého přístroje [12]. V EEG datech je rozeznatelný jako vrchol (peak) ve spektrální oblasti mezi 50-100 Hz. Jelikož se jedná o pevně periodický artefakt, ideálními metodami pro jeho odstranění jsou AAS metody. Rothlübbers a kol. [12] vyvinuli AAS metodu subtrahce HA, schopnou zredukovat spektrální pík artefaktu o 95 %. Dalším často využívaným přístupem je také vypnutí heliového chlazení po dobu nahrávání dat. To však z přístrojových důvodů a z důvodu délky nahrávání často nebývá možné. Mezi další přístrojové vlivy mohou patřit ventilace pacienta nebo osvětlení v místnosti. Další artefakty, které je nutno brát v potaz, jsou ty běžné pro EEG. Zde patří pohyby obličejových svalů (pohyby obočí, mrkání, sakádické pohyby), nebo špatně připojené elektrody [4]. Pro filtraci těchto artefaktů se využívá zejména metody ICA, a to z důvodu jejich stacionarity. [8]

Na straně kvality fMRI dat je znečištění indukované EEG systémem výrazně nižší než v opačném případě. Velikost znečištění MR dat se udává jako poměr užitečného signálu a šumu (SNR). Hlavní vliv na obrazovou kvalitu MR dat je interakce EEG příslušenství s magnetickým polem uvnitř MR, přičemž se tento efekt zvyšuje se zvyšujícím se magnetickým polem [10]. Kabely vedoucí z EEG elektrod také negativně ovlivňují stacionaritu magnetického pole a degradují tak výslednou kvalitu obrazu. Konzistentnost gradientního magnetického pole je také degradována kvůli proudům indukovaným na vodivých částech EEG. Tento efekt je umocněn při měření s vyšším množstvím elektrod, jako je tomu u hdEEG [3]. Negativní vliv na SNR má i použití vodivého gelu pro lepší adhezi EEG elektrod na skalp pacienta [13]. Řešením těchto problémů jsou moderní fMRI-kompatibilní EEG helmy. Ačkoliv výše popsané interakce EEG systému s magnetickým polem mohou značně ovlivnit výsledné prostorové SNR snímku, vliv na časové SNR je minimální, což je pro analýzu BOLD fMRI dat hlavní složkou výzkumu [14, 15]. Na straně fMRI dat je dále nutná korekce fMRI specifických nepřesností nepocházejících z mozkové aktivity. Do této skupiny patří zejména korekce drobných pohybů hlavy během měření, geometrická zkreslení a časové korekce pořízení jednotlivých snímků [16]. Pro odstranění těchto rušivých jevů se nejčastěji používá regresní analýza, ve které je pro každý z jevů vytvořena sada regresorů jejich výskytu, která je poté v celkovém modelu z dat vynechána [17].

Využití simultánního měření EEG-fMRI pro analýzu spánkových dat je stěžejním bodem této práce. Dnes již existuje mnoho výzkumů využívajících tento multimodální přístup ke studiu spánkové problematiky. Kaufmann a kol. [18] se ve své studii zabývali funkční mozkovou konektivitou hypothalamu při fázích spánku bez rychlého pohybu očí (non rapid eye movement, NREM). Výsledky studie podávají informace o regionálních změnách v BOLD signálu ve fázích NREM spánku.

Porovnáním dat z jednotlivých fází NREM spánku byl detailně popsán pokles mozkové aktivity v mozkových regionech v závislosti na právě probíhající fázi spánku. S těmito informacemi byl navrhnut model procesu usínání a probouzení. Horvitz a kol. [19] se ve své studii věnovali rozdílu BOLD fluktuací mezi klidovým bděním a lehkým spánkem. Jejich zjištěním je pokračování bdělé BOLD fMRI aktivity několika mozkových regionů, nazývaných sítí základního stavu (default mode network, DMN), i ve fázi lehkého spánku, což naznačuje, že běžná aktivita v tomto regionu není typická pouze pro bdělý stav vědomí.

Metoda simultánního měření EEG-fMRI v posledních letech zaujala místo nejvhodnější neinvazivní metody výzkumu mozkových procesů a mozkové konektivity. Spolu s těmito výzkumy také vzrostlo množství studií prováděných na spánkových EEG-fMRI datech, jelikož tato metoda analýzy umožňuje zatím nejdetailnější pohled do tohoto komplikovaného a téměř neprobádaného stavu vědomí [4]. V současné době je NUDZ světově jediným pracovištěm, která se zabývá studiem pacientů trpících spánkovou NREM parasomnií (somnambuličtí pacienti) metodou simultánně nahraných EEG-fMRI.

Stále není ustanovený přesný metodický postup, jak simultánně nahraná spánková data analyzovat. V případě asymetrické metody EEG-informed fMRI se vede diskuze ohledně co nejefektivnější redukce dimenze EEG prostoru a extrakce kovariáty nejlépe odpovídající BOLD odpovědi. Velmi častá je extrakce výkonových spekter EEG signálu, které jsou různými úpravami poté využity jako regresory v obecném lineárním modelu (General linear model, GLM), kde je dále zkoumána interakce mezi regresory a BOLD signálem. Právě redukce dimenze výkonových spekter EEG signálu je hlavním předmětem zájmu této diplomové práce. De Munck a kol. [20] využili ve své studii GLM model pro současné porovnání vlivu několika spekter na korelace s BOLD signálem. Jejich závěrem je vysoká vzájemná korelace EEG frekvenčních pásem, kterou je nutné zahrnout při tvorbě statistického modelu BOLD signálu. Rosa a kol. [21] použili k redukci výkonového spektra průměrování frekvenčních komponent, což poskytlo, ve vztahu k BOLD signálu, lepší výsledky z hlediska fyziologické interpretace než porovnání frekvenčních pásem samostatně. Goldman a kol. [22] ve své studii anatomicky redukovali EEG prostor na okcipitální region. Ve výkonovém pásmu alfa spektra prokázali negativní korelaci EEG s naměřeným fMRI BOLD signálem, což je fyziologicky předpokládáno. [4]

Z literatury vyplývá, že problematika integrace EEG a fMRI BOLD dat je stále otevřená a není ustanoven optimální způsob extrakce EEG kovariáty. Je zde prostor pro implementaci nových přístupů k odhalení vztahu mezi EEG a BOLD odpovědí. Jako metoda redukce EEG prostoru se zdá být slibné redukování na anatomické regiony, v rámci kterých jsou analyzována výkonová spektra dat.

### 3 Cíle práce

Hlavním cílem této diplomové práce je kvantitativně a kvalitativně analyzovat metodiku zpracování simultánně nahraných EEG-fMRI dat. EEG prostor o vysokém rozlišení je redukován do několika úseků navrženou metodou anatomické redukce dimenze. Z takto redukováného prostoru je poté metodami průměrování a skupinové PCA analýzy získána sada kovariát pro tvorbu statistického modelu integrace EEG a fMRI dat. Výsledné statistické parametrické mapy jsou použity pro ověření navržené metodiky – z hlediska technického je kvantitativně a kvalitativně ověřen celý proces tvorby EEG kovariáty a přínos každé z navržených metod redukce dimenze. Z hlediska klinického je posuzována schopnost navržené analýzy nalézt aktivované mozkové regiony fyziologicky významné pro konkrétní popis spánkové poruchy – NREM parasomnie.

## 4 Metody

V rámci diplomové práce byl aplikován a testován specifický řetězec zpracování dat pro analýzu simultánně nahraného EEG a fMRI. Takovýto datový soubor představuje výzvu z hlediska technického předzpracování i následné analýzy. Tato kapitola obsahuje informace o EEG-fMRI experimentu provedeném v rámci spánkové studie v NUDZ na pacientech trpících NREM parasomnií. V kapitole je nejprve stručně popsán způsob měření dat pro experiment a technické zajištění měření (použité technologie a přístroje). Dále je kapitola rozdělena na tři stěžejní části: popis EEG záznamu a jeho úprava pro získání kovariátů; popis předzpracování fMRI záznamu a popis použité metody integrace obou modalit pro jejich následnou analýzu. Jádrem této diplomové práce je porovnání fúze metod redukce dimenze EEG prostoru na kovariáty využitých ve statistickém modelu pro analýzu korelací a antikorelací s fMRI BOLD signálem.

### 4.1 Datový soubor

Implementace navržené metodiky zpracování dat byla provedena na datovém souboru skupiny pacientů trpících NREM parasomnií (somnambuličtí pacienti). Data těchto pacientů byla naměřena v rámci studie probíhající v NUDZ, která byla realizována v letech 2017–2019. Datový soubor obsahuje sedm vybraných osob, ve věku 18-45 let, kteří souhlasili s vyšetřením magnetickou rezonancí. U těchto subjektů byla video-polysomnografickým vyšetřením na Oddělení spánkové medicíny NUDZ diagnostikována NREM parasomnie a zároveň nespádali do kategorie osob vyloučených omezujícími kritérii experimentu (těhotné ženy, klaustrofobici, osoby s feromagnetickými implantáty). K souboru pacientů trpících NREM parasomnií bylo dále naměřeno také osm zdravých subjektů (kontrolní skupina), jejichž profil byl zvolen tak, aby korespondoval s rozložením pohlaví a věku pacientů. Participanti experimentu byli seznámeni s průběhem měření a principem studie. Všichni účastníci také podepsali informovaný souhlas a dotazník týkající se vyšetření v MR a byli informováni o možnosti experimentu kdykoliv během jeho průběhu přerušit.

Simultánní měření spočívá v zaznamenávání několika modalit současně, čímž je získána komplexnější informace o pozorovaném systému. Při simultánním měření skupiny parasomníků bylo využito souběžného záznamu na 256 kanálovém EEG, měření v magnetické rezonanci a záznamu EKG naměřeného pro efektivní potlačení kardiobalistického artefaktu.

Pro měření EEG signálu v prostředí magnetické rezonance bylo nutné použít MR kompatibilní systémy, vyvinuté speciálně pro práci v silném magnetickém poli. Proto byl využit MR kompatibilní systém Geodesic EEG system 400 (GES 400)

od firmy Electrical Geodesics, Inc. (EGI). Tento systém se skládá ze zesilovače Net Amps 400, softwarového prostředku Net station pro operační systém iMAC a ze stínícího systému proti šumům z rezonance Field Isolation Containment System (FICS). Další komponentou EEG měření je samotná čepice. Tu rovněž vyrábí firma EGI a její název je MR HydroCel GSN. Čepice zaznamenává data z 256 kanálů. K zajištění časově stálých vlastností kontaktu elektrod se skalpem byl použit hydrogel. EEG čepice obsahuje pouze jednu referenční elektrodu (CZRef). Vyschnutí této elektrody může zkompromitovat celé měření, proto je nutné věnovat její instalaci větší pozornost. Měřicí vzorkovací frekvence EEG systému činila 1 kHz.

Sestava magnetické rezonance použitá při experimentu měla primární magnetické pole o magnetické indukci  $B_0 = 3$  T. Jednalo se o model Siemens Magnetom Trio od firmy Siemens Medical Solutions USA, Inc. Před spuštěním vyšetření byla nastavena sekvence T2\* určená jako nejlepší kontrast pro dané podmínky. Nastavení parametrů odpovídalo rutině využívané v rámci fMRI vyšetření v NUDZ a blíže je popsáno v kapitole 4.4.

## 4.2 Software využitý pro analýzu dat

Pro účel analýzy naměřených dat bylo využito několika programových prostředí. V první řadě byl využit program Matlab R2020a [23] včetně doplňujícího toolboxu Fieldtrip, vyvinutého pro analýzu biologických signálů [24]. Pro vytvoření parametrických map statistického obecného lineárního modelu byl využit Matlab toolbox Statistical Parametric Mapping (SPM) [25]. SPM obsahuje vlastní grafické rozhraní pro zobrazování výsledků parametrického mapování. Pro analýzu a vyhodnocení parametrických snímků bylo ovšem zvoleno použití Matlab toolboxu XjView, který umožňuje využití více atlasů mozku a lepší manipulaci s analýzou výsledných dat [26].

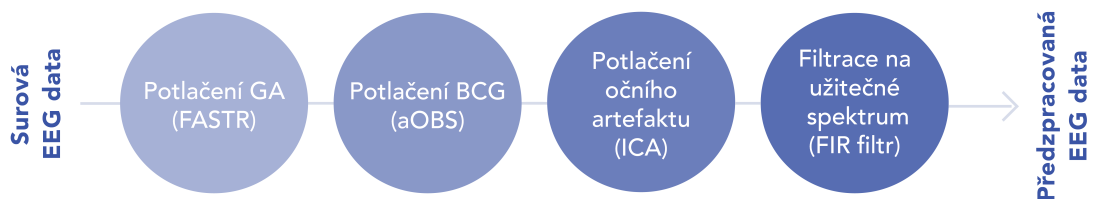


## 4.3 EEG

EEG je označení pro záznam elektrické aktivity mozku nahraný pomocí skupiny elektrod umístěných na skalpu pacienta. Elektrody zaznamenávají potenciál vzniklý v důsledku komunikačních procesů neuronů. Hodnoty naměřených potenciálů se pohybují v řádech jednotek až stovek mikrovoltů a nejvíce výkonu připadá na frekvence 0,5-30 Hz. V porovnání s jinými biologickými signály se jedná o nízkoamplitudový signál, což je způsobeno také tlumením signálu lebkou, mozkomíšním mokem a pokožkou. Z tohoto důvodu bývá fyziologické a patologické EEG často v záznamu skryto za různými artefakty a šumy, které je nejprve nutno potlačit vhodnými metodami redukce artefaktů.

### 4.3.1 Předzpracování EEG dat

EEG data jsou při simultánním měření zanesena množstvím artefaktů pocházejícím z fMRI prostředí (GA, BCG, HA), z pohybů očí a svalů a technických artefaktů (síťového rušení). Skutečný signál naměřený v důsledku mozkové aktivity neuronů uvnitř lebky dosahuje amplitud v řádech mikrovoltů a při simultánním měření je zcela skryt za silnými artefakty, což zamezuje jeho bezprostřední analýze. K předzpracování EEG dat pro tuto práci byl využit ověřený pipeline použitý při předzpracování hdEEG dat i v další studii [27]. Shrnutí dále popisovaných kroků je znázorněno v obrázku 4.1.



Obrázek 4.1: Shrnutí použitých kroků předzpracování EEG dat. Obrázek: Autor.

### Artefakty z MR prostředí v EEG

V první řadě byly potlačeny hlavní artefakty vzniklé působením magnetického pole rezonance – GA a BCG. GA byl potlačen metodou odstranění šablony řezu fMRI artefaktu (FASTR) navrženou Niazym a kol. [7]. Implementace metody zahr-

nuje čtyři kroky. První krok je uspořádání EEG dat dle výskytu artefaktu pro korigování odchylky v časování řezů. Tato korekce je provedena vyhledáním maximální korelace artefaktu v řezu s referenčním artefaktem, který je zjištěn z jeho prvního výskytu. Časová korekce řezů je nejprve provedena pouze pro první EEG kanál a poté rozšířena na ostatních  $N$  kanálech. V druhém kroku je odstraněna hlavní část GA odečtením jeho průměrné šablony z dat. Pro EEG kanál  $E$  s daty rozdělenými do  $Z$  segmentů tak, že  $k = 1, 2, 3 \dots Z$  je použito okno, které pokrývá artefakty od  $E_k - N/2$  do  $E_k + N/2$ . Z průměrů jednotlivých oken se poté vytvoří šablona  $A_k$ . Pro tuto šablonu je vypočítáno:

$$C_k = E_k - \alpha A_k \quad (4.1)$$

Kde  $C_k$  je segment EEG s odstraněnou GA šablonou a  $\alpha$  je směrnice přímky, minimalizující rozdíl mezi  $C_k$  a  $E_k$ , dle metody nejmenších čtverců. Ve třetím kroku jsou odstraněna rezidua GA, která v datech zůstala po odečtení vzoru artefaktu. To je provedeno metodou PCA, kdy první získané komponenty odpovídají největšímu rozptylu v datech, který je způsoben vysokými amplitudami reziduí GA. Tyto komponenty tvoří optimální základní sadu (OBS), která je odečtena od každého segmentu EEG dat. V posledním kroku jsou data filtrována DP filtrem 40 Hz a je použita metoda adaptivního odstranění šumu (ANC) pro odstranění zbývajících reziduí, kde referencí je odečtený šum, což snižuje pravděpodobnost odstranění užitečných informací z dat. Po odstranění GA byl signál pro účely snížení objemu datového souboru podvzorkován z 1 kHz na 250 Hz.

Dále byl potlačen kardiobalisticý artefakt. BCG je na rozdíl od GA periodický jen do jisté míry a jeho tvar se v průběhu měření může několikrát změnit, jeho průběh se liší také mezi jednotlivými subjekty. Zatím nejefektivnější potlačení BCG bylo zajištěno za pomoci metody adaptivního OBS [11], která adaptivně mění šablonu BCG. Metoda samotná sestává ze dvou kroků. V prvním kroku je z GA filtrovaných EEG dat zjištěn referenční vzor BCG (první komponenta PCA analýzy) a ze záznamu EKG elektrody jsou detekované QRS komplexy využity jako informace o srdečních cyklech. Tyto dva parametry dohromady poskytnou informaci o výskytech PA, a přitom dokáží zohlednit zpoždění záznamu tlukotu srdce mezi EKG a projevem v EEG. V druhém kroku aOBS algoritmu jsou data v rámci jednoho kanálu epochována dle záznamu výskytu artefaktu a v každé z epoch je za pomoci PCA vytvořen model PA. Modely artefaktů jsou následně poskládány za sebe a pokrývají tak celý časový záznam EEG. Tento vzor artefaktu je poté od EEG kanálu odečten. Celý krok je opakován pro každý z EEG kanálů.

Drobné pohyby (vibrace) bývají způsobeny také vlivy prostředí magnetické rezonance. Jedná se hlavně o ventilační systém uvnitř MR gantry a heliové chlazení

primárního magnetu MR (HA). Systém skeneru MR zpravidla umožňuje krátkodobé vypnutí jak ventilace, tak chlazení MR. Tím by bylo možno artefakt z měření eliminovat. S vypnutím ventilace se ovšem zhoršuje proudění vzduchu při měření, což snižuje komfort pacienta. Vypnutí He pumpy zase vyžaduje odbornou asistenci ze strany výrobce zařízení, jelikož se jedná o potenciálně destruktivní úkon pro MR. Navíc je při měření spánkových dat délka nahrávání zpravidla velmi dlouhá, a tak vypnutí obou modalit nepřichází v úvahu. V rámci měření v NUDZ byl proveden experiment s krátkodobým vypnutím ventilace a He pumpy na fantomu. Tím byl získán čistý signál HA bez fyziologického prostředí EEG. Pásmo artefaktu se nacházelo hlavně v oblasti gamma ( $>30$  Hz), což nezasahovalo do pásma zájmu analýzy spánkových dat.

### Artefakty EEG nezávislé na MR prostředí

Z artefaktů typických pro EEG modalitu byl potlačen oční artefakt. Ten je způsoben drobnými pohyby oblasti okolo očí a také mrkáním. Projevuje se hlavně ve frontální oblasti. Pro potlačení očního artefaktu byla využita metoda analýzy nezávislých komponent (Independent component analysis, ICA). Metoda ICA snižuje statistickou závislost signálů rozdělením původních dat na statisticky nezávislé komponenty. Tyto nezávislé komponenty poté reprezentují odlišné složky signálu, jako je BCG, síťový šum, nebo špatně připojená elektroda. Hlavním předpokladem metody ICA je, že EEG signál je lineární kombinací statisticky nezávislých zdrojů, to se dá vyjádřit rovnicí:

$$X = A \cdot S \quad (4.2)$$

Kde  $X$  reprezentuje matici signálů z EEG elektrod a  $S$  je matice zdrojů signálu.  $A$  je neznámá směšovací matice, zodpovědná za vytvoření lineární kombinace předchozích dvou matic, která je ICA analýzou odhadována. Po provedení odhadu je směšovací matice invertována a je proveden odhad matice nezávislých zdrojů ( $Z$ ).

$$Z = W \cdot X \quad (4.3)$$

Tyto zdroje jsou dále označovány jako nezávislé komponenty (IC).  $W$  je matice vektorů inverzních vah ( $A^{-1}$ ). Inverzní váhy obsahují informaci o prostorovém vzoru komponenty, zatímco časová informace se dá odvodit z matice  $S$ . Jednotlivé komponenty mohou pocházet z různých zdrojů signálu. Teoreticky tak některé komponenty zahrnují užitečný EEG signál a některé obsahují informaci o artefaktech. Právě rozpoznání artefaktových komponent a jejich potlačení je cílem ICA analýzy. Artefak-

tovou IC popisují v prostorové oblasti její inverzní váhy  $W$  a ve spektrální oblasti její matice  $S$ . Potlačení se provádí na základě nezávislosti signálové komponenty očního artefaktu. Označení komponent zodpovědných za oční artefakty probíhalo na základě časových řad a rozložení vah v prostoru na skalpu. Detekované shluky identifikované jako oční komponenty byly potlačeny.

Dalším artefaktem zjištěným v EEG záznamu je pohybový artefakt. Ten byl studii prokázán jako možný zdroj falešných korelací mezi EEG a BOLD. [28] Efektivní potlačení tohoto artefaktu spočívá v měření referenčních signálů poblíž EEG elektrod. Tento krok však zatím není v rámci pipeline kompletní a je předmětem budoucího výzkumu.

Konečným krokem předzpracování EEG dat je filtrace signálu na užitečné spektrum. Užitečné spektrum bylo definováno tak, aby zahrnovalo čtyři základní EEG rytmy popsané v kapitole 4.4.1. Pro filtraci byl využit obousměrný filtr s konečnou impulzní odezvou (finite impulse response, FIR). Filtr byl typu pásmové propusti skládající se z horní a dolní propusti o mezních frekvencích 0.5 Hz a 30 Hz. Implementace filtru byla zajištěna pomocí funkce *ft\_preprocessing*, která je součástí Matlab toolboxu Fieldtrip.

### 4.3.2 Anatomická redukce dimenze EEG prostoru

EEG data jsou v surové formě velmi složitá pro analýzu. Jedním z důvodů je vysoká dimenze EEG prostoru. V případě použitého souboru (hdEEG) se jedná o 256 kanálů spánkových dat (délka až hodina a půl) o vzorkovací frekvenci 250 Hz pro 15 subjektů. Pro získání chtěné informace z EEG dat je tedy nutné vhodným způsobem snížit počet dimenzí EEG dat na jeden vektor. Způsobů, kterými lze přistoupit k redukci EEG dimenze, je více. V této diplomové práci je implementována metoda redukce dimenze z hlediska anatomického rozdělení elektrod na EEG čepici.

Použitá EEG čepice nahrává data souběžně z 256 elektrod, tvoří tedy hustou síť záznamů mozkové aktivity z prostoru celého skalpu. Z důvodu velkého množství informací se nabízí rozdělení celkového EEG prostoru na menší oblasti, ze kterých se poté extrahuje informace pro analýzu s fMRI daty. Rozdělení elektrod bylo navrženo dle základního anatomického rozdělení mozkových laloků. Výsledkem redukce dimenze je záznam obsahující data pouze z elektrod naměřených v tomto regionu.

V rámci experimentu bylo izolováno šest anatomických oblastí. Na obrázku 4.2 je ilustrován výběr elektrod čepice MR HydroCel GSN. V tabulce 4.1 je uvedena informace o počtu elektrod v každé ze skupin. Z měření byly vyřazeny elektrody z oblasti čelisti, jelikož signál jimi zaznamenaný může být často kontaminován svalovým artefaktem.

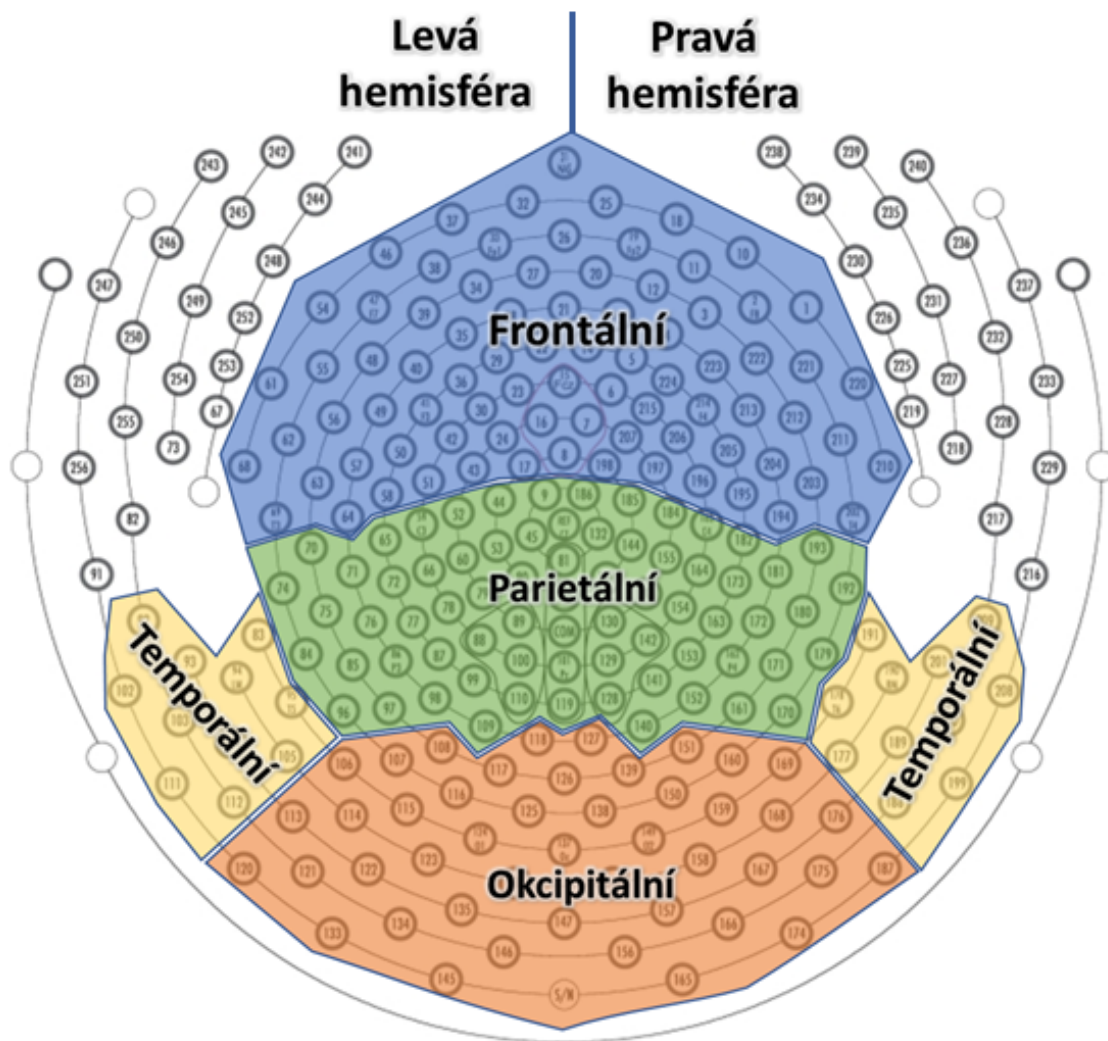
Tabulka 4.1: Počet EEG elektrod v jednotlivých anatomických skupinách pro redukci dimenze.

Označení regionu	Počet elektrod
Levá hemisféra	93
Pravá hemisféra	93
Frontální oblast	59
Temporální oblast	22
Okcipitální oblast	45
Parietální oblast	66

K implementaci anatomické redukce dimenze byl vytvořen skript v softwarovém prostředí Matlab. Do analýzy vstupovala předzpracovaná hdEEG data jednotlivých subjektů. Soubory byly načítány postupně pro každého subjektu. Datový soubor byl rozdělen na úseky (trials) o délce jedné sekundy, což odpovídá repetičnímu času (TR) magnetické rezonance. Jeden trial tak vždy obsahoval 250 vzorků. Dále byl EEG záznam zkrácen na délku záznamu fMRI synchronizací s časem první TR periody fMRI měření. V tomto bodě byl EEG prostor rozdělen na anatomické regiony.

V anatomických regionech byla následně provedena spektrální analýza EEG. Převedení dat z časové do spektrální (frekvenční) oblasti je nejčastější metodou analýzy EEG dat. Implementace metody je vhodná z důvodu velkého množství informací zahrnutých v EEG měření. Ve spektrálním prostoru se rozlišují čtyři základní pásma, nejběžněji se vyskytující v lidském EEG záznamu:

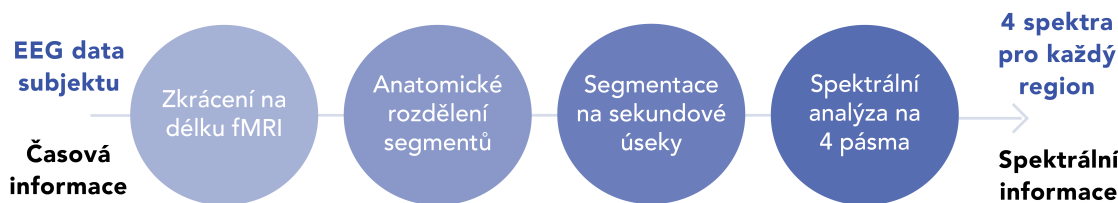
- Delta pásmo (0,5–4,0 Hz) reprezentuje pomalé vlny a je přítomno ve fázi hlubokého spánku. V bdělém stavu je jeho přítomnost známkou patologie. [29]
- Theta pásmo (4,0–8,0 Hz) se u dospělých lidí objevuje při usínání a v raných fázích spánku, většinou v temporální mozkové oblasti. [29]
- Alfa pásmo (8,0–13,0 Hz) reprezentuje hlavní složku bdělého EEG u dospělého člověka. Nejvíce viditelná je v okcipitální oblasti při klidovém stavu a zavřených očích. [29]
- Beta pásmo (13,0–30,0 Hz) je složka EEG vyskytující se v bdělém stavu při otevřených očích ve frontální a precentrální oblasti [29]. Nejvýraznější beta rytmus bývá pozorován v oblastí bazálních ganglií, ze kterých se propaguje do motorického kortexu, kde bývá označován jako Rolandický beta rytmus. [30]



Obrázek 4.2: Rozdělení anatomických regionů na EEG čepici MR HydroCel GSN. Převzato a upraveno z [31].

Spektrální analýza byla implementována pomocí toolboxu Fieldtrip [24] metodou rychlé Fourierovy transformace s více okny (multi taper Fast Fourier Transformation, MTFFFT). Jako vyhlazovací okno bylo zvoleno okno typu Slepian (dpss). Touto metodou byly získány čtyři výše uvedená základní EEG spektra. Po analýze byla spektra normalizována tak, aby se součet všech čtyř spekter v rámci jednoho anatomického regionu rovnal jedné. Tímto krokem byla zajištěna porovnatelnost spekter pro mezi-subjektovou analýzu srovnáním spektrálních výkonů EEG subjektů.

Spektrální analýza zredukovala původní 3D data na 2D data zahrnující pouze jednu číselnou hodnotu pro každý trial a kanál datového souboru. V dalším kroku bylo nutné dále zredukovat dimenzi EEG prostoru na vektor, který bude dále využit jako kovariáta pro informování fMRI analýzy.



Obrázek 4.3: Anatomická redukce dimenze v rámci jednoho subjektu. Obrázek: Autor.

### 4.3.3 Modely tvorby kovariáty

Spektrální analýza spojená s anatomickou redukcí dimenze popsaná v minulé kapitole poskytla pro každého subjektu 24 (šest anatomických oblastí ve čtyřech spektrálních pásmech) redukovaných souborů dat. V dalším kroku bylo navrženo několik modelů redukce prostoru EEG kanálů na 1D vektor o době délky nahrávání. Tento vektor následně reprezentoval kovariátu daného anatomického regionu a spektrálního pásma použitelnou ve statistickém obecném lineárním modelu. Rozdělení navržených metod redukce EEG prostoru na kovariáty je uvedeno v tabulce 4.2.

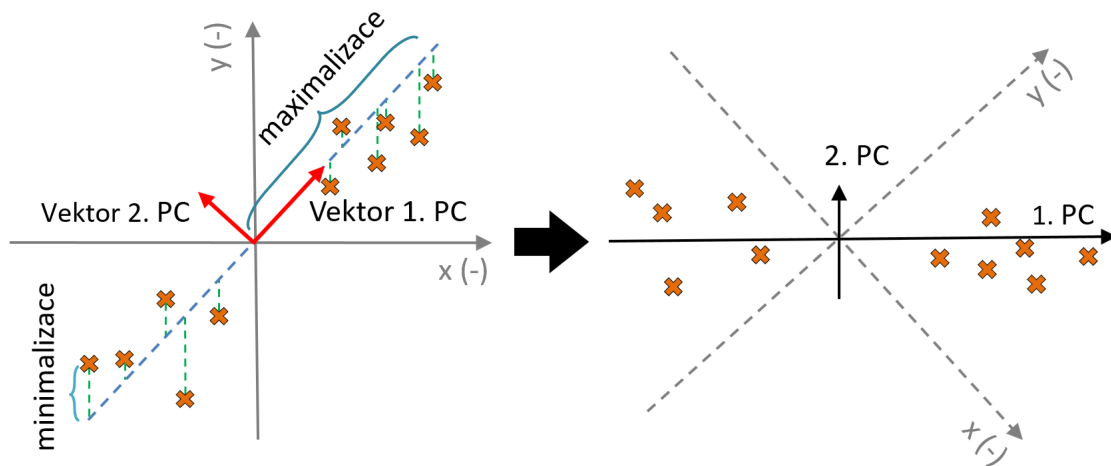
Tabulka 4.2: Navržené metody tvorby EEG kovariáty z anatomicky redukovaného prostoru EEG elektrod.

Modely pro tvorbu EEG kovariáty	
Průměrovaná neinformovaná kovariáta	Průměrovaná informovaná kovariáta
jPCA neinformovaná kovariáta	jPCA informovaná kovariáta

U metody průměrování (mean) je předpokládáno získání kovariáty schopné dobře vysvětlit naměřený BOLD signál a zvýraznit zjištěné korelace. Metoda průměrování je robustní metodou, po jejímž použití se v redukovaném prostoru v nějaké míře vyskytuje informace z každé elektrody. Zároveň však může vyhladit drobnější lokální změny, které následně ve výsledcích zaniknou.

Analýza hlavních komponent (Principal component analysis, PCA) je lineární metoda datové analýzy hojně využívaná při analýze EEG signálů a redukce dimenze EEG prostoru. Hlavní myšlenkou PCA analýzy je identifikace té části dat, která zahrnuje nejvíce nových informací. Tou je kombinace dat obsahující největší část

rozptylu souboru. Algoritmus PCA se snaží nalézt přímku (vektor směru první hlavní komponenty (1. PC)) mezi skupinou dat tak, aby byla minimalizována vzdálenost bodů od přímky (ve smyslu nejmenších čtverců) a maximalizována vzdálenost od počátku souřadného systému. Tento princip je znázorněn na obrázku 4.4. [32]



Obrázek 4.4: Znázornění metody PCA. V průběhu algoritmu je hledán směr největšího rozptylu dat, tak je určen vektor 1. PC. Poté je vytvořena druhá 2. PC, která je na 1. PC kolmá. Tyto dvě osy nyní tvoří souřadný systém nové soustavy souřadnic. Obrázek: Autor.

Vytvořením druhé PC, kolmé na vektor první PC je vytvořen nový souřadný systém. Z obrázku 4.4 je patrné, že směr první hlavní komponenty nyní zahrnuje většinu rozptylu souboru a směr druhé komponenty obsahuje výrazně nižší část rozptylu. Teoreticky lze vytvořit celou sadu hlavních komponent. S narůstajícím počtem komponent ovšem signifikantně klesá podíl celkového rozptylu dat, který obsahují. Redukce dimenze PCA analýzy tedy spočívá ve vybrání pouze první nebo několika prvních komponent pro následnou analýzu.

Skupinová PCA (joint PCA, jPCA) analýza umožňuje redukovat EEG dimenzi a zároveň vytvořit porovnatelný dataset z více subjektů. Metoda byla implementována pomocí skriptu vytvořeném v programu Matlab. V prvním kroku byla v rámci každého EEG kanálu od anatomicky redukovaných EEG záznamů subjektů odečtena střední hodnota. Tím byla střední hodnota každého subjektu srovnána na stejnou hladinu a bylo zamezeno vzniku falešného trendu. Následně byla data v rámci EEG kanálů pro všechny subjekty poskládána za sebe a funkcí `pca` byly vypočteny hlavní komponenty. Sloupce výsledné matice reprezentovaly každou z komponent. Pro následnou analýzu byl vybrán pouze první sloupec (1. PC), obsahující největší část rozptylu, následně byla data opět rozdělena na záznamy jednotlivých subjektů. Výsledkem analýzy byl vznik jPCA anatomicky redukovaných kovariát. Metoda



skupinové PCA má oproti průměrování menší schopnost vysvětlit BOLD signál, dokáže však, na rozdíl od průměrování, lépe zobrazit přelévání spektrálních výkonů (zvýrazní antikorelace s BOLD). Je tedy předpokládáno, že dokáže poskytnout jiný typ informace při informování BOLD signálu.

Informovanost kovariát použitá v modelu 3 a 4 je označení pro zahrnutí druhé, nespektrální kovariáty do stávajících GLM modelů. Tato kovariáta obsahuje informaci získanou z vizuální inspekce dat spánkovými lékaři v NUDZ. Spánkový cyklus, který se během noci několikrát opakuje, není homogenní, ale je tvořen z několika částí. Hlavními dvěma fázemi jsou fáze bez rychlého pohybu očí (non rapid eye movement, NREM) a fáze s rychlým pohybem očí (rapid eye movement, REM). NREM se dále dělí na 3 fáze (S1– S3) dle převládající EEG aktivity a stavu relaxace tělesných funkcí. V získaných klinických datech v rámci studie *Parasomnie* v NUDZ byly detekovány pouze fáze S1 NREM, S2 NREM a bdělost, mezi nimiž pacienti často přecházeli. Z tohoto důvodu bylo lékaři vytvořeno paradigma přechodu mezi spánkovými fázemi, označenými jako prohlubování (transition, T) a mělčení (arousal, A) spánku. Tyto momenty byly v záznamu oskórovány a byla z nich pro každý subjekt vytvořena nespektrální kovariáta v podobě logického vektoru jedniček a nul s pozitivní hodnotou v označených časových úsecích záznamu. Využitím druhé kovariáty pro tvorbu GLM modelu je blíže specifikován úsek záznamu, pro který jsou hledány korelace s BOLD signálem. Oproti neinformovanému modelu je statistika méně robustní, může ovšem poskytnout zpřesnění dříve zjištěných aktivovaných oblastí.

#### 4.3.4 Výběr kovariát pro analýzu

Po implementaci metod redukce dimenze bylo pro každý navržený model získáno 24 spektrálních kovariát pro jednoho subjektu. Takového množství informací představovalo vysoký nárok na výpočetní sílu a paměť při tvorbě GLM modelů. Zároveň bylo možné, že kovariáty obsahují velmi podobnou informaci a většina vytvořených GLM modelů by již pouze opakovala předchozí výsledky. Z tohoto důvodu bylo navrženo provedení korelační analýzy vzájemné vysvětlitelnosti jednotlivých kovariát. Statistická korelace poskytuje informaci o míře vztahu dvou náhodných veličin. Vztah se posuzuje dle vypočteného korelačního koeficientu v intervalu  $\langle -1; 1 \rangle$ . K posouzení korelace dvou kovariát byl využit Pearsonův korelační koeficient:

$$\rho(A, B) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{(A_n - \mu_A)}{\sigma_A} \frac{(B_n - \mu_B)}{\sigma_B}, \quad \rho(A, B) \in \langle -1; 1 \rangle \quad (4.4)$$

Kde  $\rho(X, Y)$  je hodnota Pearsonova korelačního koeficientu.  $N$  je počet vzorků (délka EEG záznamu).  $\sigma_A$  a  $\sigma_B$  jsou směrodatné odchylky každé z kovariát  $\mu_A$

a  $\mu_B$  jsou průměrné hodnoty záznamu. Vzhledem k velkému množství sledovaných kovariát byly výsledné hodnoty korelačních koeficientů zapsány do korelační matice ve tvaru:

$$M = \begin{pmatrix} 1 & \rho(B, A) & \rho(C, A) & \dots & \rho(i, A) \\ \rho(A, B) & 1 & \rho(C, B) & \dots & \rho(i, B) \\ \rho(A, C) & \rho(B, C) & 1 & \dots & \rho(i, C) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho(A, i) & \rho(B, i) & \rho(C, i) & \dots & 1 \end{pmatrix}$$

Kde  $i$  je počet kovariát v korelační matici. Analýza byla realizována ve výpočetním prostředí Matlab za využití funkce *corcoeff*. Pro přehlednost byly výsledky uspořádány v tabulkovém editoru Microsoft Excel. Protože byla předpokládána vysoká vzájemná vysvětlitelnost kovariát získaných metodou průměrování, byla korelační analýza provedena pouze na jPCA kovariátách. Kovariáty označené jako schopné poskytnout unikátní informaci v rámci jPCA analýzy, byly poté doplněny svými protějšky z průměrných kovariát.

Kovariáty redukované na formu sloupcového vektoru byly před implementací do GLM modelu konvolovány s kanonickou funkcí hemodynamické odezvy. Tímto krokem byl změněn tvar kovariáty na tvar podobnější fyziologickému BOLD, což napomáhá při mapování kovariancí EEG kovariáty s BOLD signálem. Po této úpravě reprezentovala kovariáta takzvaný predikovaný BOLD signál. Celý proces je znázorněn na obrázku 4.5.

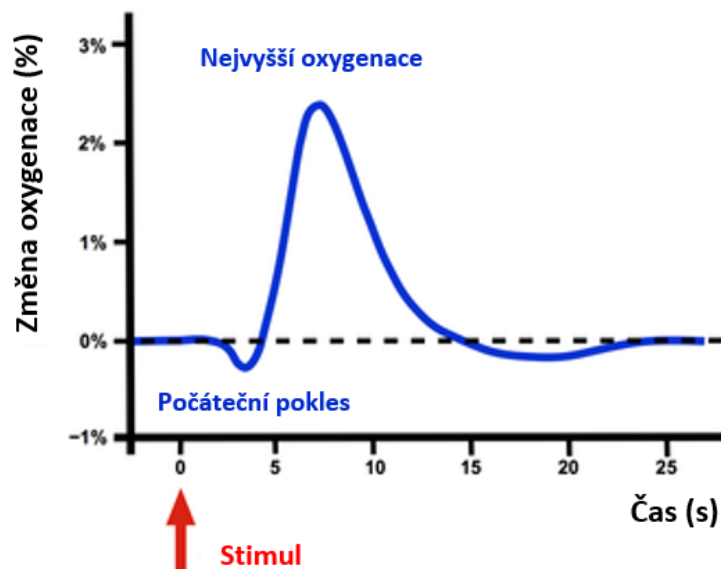


Obrázek 4.5: Schéma tvorby kovariáty pro použití v GLM modelu. Obrázek: Autor.

## 4.4 fMRI

Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) je neinvazivní diagnostická metoda využívaná historicky zejména pro získání anatomických 3D snímků měkkých tkání. Funkční MRI (fMRI) naproti tomu slouží k zaznamenání funkčních procesů, zejména změny v proudění krve mozkem. Blood Oxygen Level Dependent fMRI (BOLD fMRI) je typem fMRI měření zaměřující se na zaznamenání změn koncentrace deoxyhemoglobinu v krvi. Prostorové rozlišení fMRI je mnohonásobně větší než u EEG a díky tomu může EEG informaci značně obohatit. Rozlišení závisí zejména na velikosti primárního magnetického pole  $B_0$ .

Pro pochopení vzniku BOLD signálu je nutno porozumět metabolickým procesům mozku. Všechny funkce neuronů (vysílání akčních potenciálů, regenerace, uvolňování a zpětné přijímání neurotransmiterů) vyžadují energii, která se do neuronů přivádí krevním řečištěm ve formě glukózy. Při zvýšené aktivaci mozkového regionu (například při pohybu ruky) dochází ke zvýšení nároku na dodávku glukózy v tomto regionu. To způsobuje krátkodobý nárůst v lokální koncentraci deoxyhemoglobinu (deoxyHb). Produkty zvýšené glykolýzy poblíž aktivovaného místa signalizují tělu zvýšený nárok na oxygenaci. Dochází k lokální dilataci cév a tím ke zvýšení průtoku krve, čímž se zajistí větší dodávka okysličené krve pokrývající zvýšený energetický nárok mozkového regionu. [33]



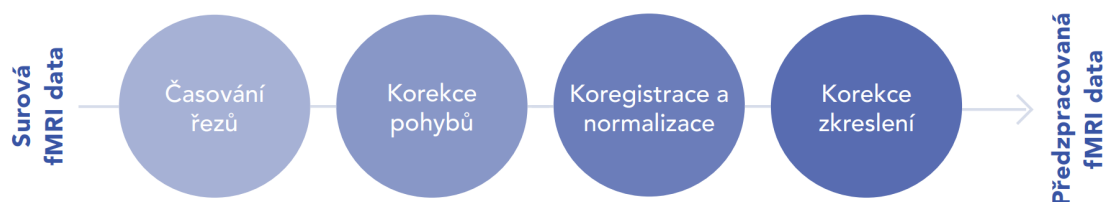
Obrázek 4.6: BOLD křivka zobrazující průběh změn oxygenace při stimulaci mozkového regionu. Převzato a upraveno z [34].

Funkcí tohoto procesu je takzvaná BOLD křivka (obrázek 4.6), která znázorňuje změny v lokální koncentraci kyslíku při krátkodobé aktivaci jednoho neuronu. BOLD křivka se skládá z počátečního poklesu oxygenace (iniciace stimulu) následovaného prudkým nárůstem oxygenace, trvající cca pět vteřin. Poté oxygenace opět klesá. Při běžné mozkové aktivitě ovšem neočekáváme pouze krátkodobou aktivaci, ale předpokládáme sčítání jednotlivých stimulů.

Z hlediska využití tohoto fenoménu pro výzkum neurálních procesů je důležitý fakt, že deoxyhemoglobin je na rozdíl od většiny ostatních tkání těla paramagnetický – lokálně zvyšuje intenzitu magnetického pole MRI (narušuje integritu primárního magnetického pole). Tyto nuance tvoří mikroskopické gradienty v magnetickém poli, které mají za následek zkrácení transversální relaxace  $T2^*$ .  $T2^*$  relaxace je typ kontrastu MRI spojující transversální relaxaci spolu se složkou lokálních změn magnetické susceptibility (kvůli koncentraci deoxyhemoglobinu). [35, 36]

#### 4.4.1 Předzpracování fMRI dat

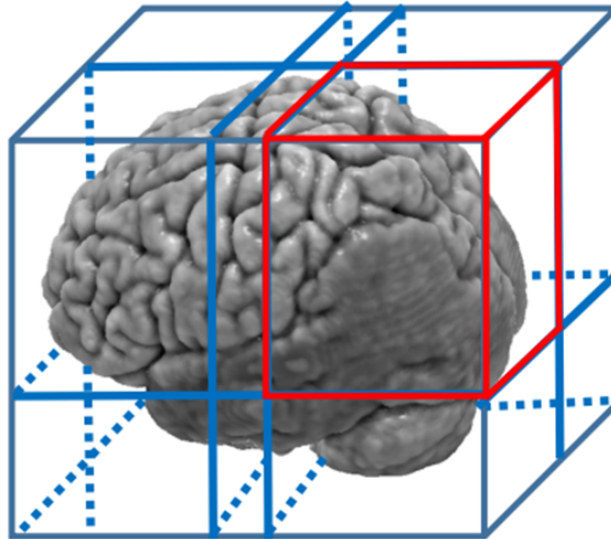
Podobně jako u EEG souboru dat je i fMRI soubor prvně nutné předzpracovat, aby byly potlačeny vlivy šumu, geometrická zkreslení a pohyby pacienta při měření, které by mohly poskytnout falešné korelace s BOLD signálem. Datový soubor z měření pro jednoho subjektu se skládá z 2D řezů, které poskládány na sebe poskytují 3D obraz. 2D řezy se skládají z voxelů, které si je možno představit jako časovou řadu změny BOLD signálu o délce trvání měření v MR. Stejně jako při předzpracování EEG dat i zde byla využita standardizovaná rutina předzpracování dat používaná v rámci výzkumných prací v NUDZ. Z této rutiny byly vybrány čtyři kroky, které byly následně použity pro předzpracování zkoumaného datasetu pacientů s NREM parasomnií a zdravých kontrolních subjektů. Schéma předzpracování fMRI dat je znázorněno na obrázku.



Obrázek 4.7: Řetězec shrnující kroky předzpracování surových fMRI dat. Obrázek: Autor.

Při měření subjektů v rámci fMRI je 3D objemový snímek získáván v sekvenci 2D řezů. Tyto 2D řezy jsou v rámci jednoho TR teoreticky získávány ve stejný čas, prakticky to tak ovšem nemusí být. To není pro další analýzu optimální, jelikož je žádoucí, aby voxely byly zaznamenány vždy ve stejný čas pro správnou souvislost se záznamem EEG. Aby jednotlivé voxely odpovídaly času svého TR, jsou interpolovány do referenčního času. Tím bývá nejčastěji první řez v daném TR. Interpolace spočívá v posunutí vzorků jak ve frekvenční, tak v časové doméně. Pro posun ve frekvenční doméně je provedena Fourierova transformace spektra vzorků a vynásobení lineárním fázovým inkrementem  $e^{-i\omega t}$ . Poté je inverzní Fourierovou transformací signál převeden zpět do časové domény.

Dále je nutné provést korekci pohybů. Artefakt vzniká z důvodu drobných vibrací vyskytujících se při měření, kdy mozek mění svoji polohu vůči skeneru. Může být ztracena informace, když se mozek přesune mezi zaměřenou oblast, nebo být zaměněná aktivita voxelu za jiný voxel. Cílem je upravit řadu obrazů tak, aby byl mozek ve stejné poloze vždy. Po sobě jdoucí snímky jsou spojeny do referenčního svazku, kterým je průměrný objemový snímek, nebo první objemový snímek. Pro ostatní snímky se identifikují parametry poskytující nejlepší shodu referenčního objemu. Shoda se posuzuje na základě podobnosti jasových intenzit voxelu s referenčním voxelem. Vypočtené parametry jsou vloženy jako regresory do GLM modelu. Celkem se jedná o šest parametrů – tři pro translační pohyb a tři pro pohyb rotační.



Obrázek 4.8: Ukázka rozdělení mozku na kvádr a subkvádry dle referenčních bodů. V rámci subkvádrů jsou mozky jednotlivých subjektů deformovány tak, aby odpovídaly standardizovaným velikostem mozku a bylo tak umožněno mezisubjektové porovnání. Obrázek převzat a upraven z [37].

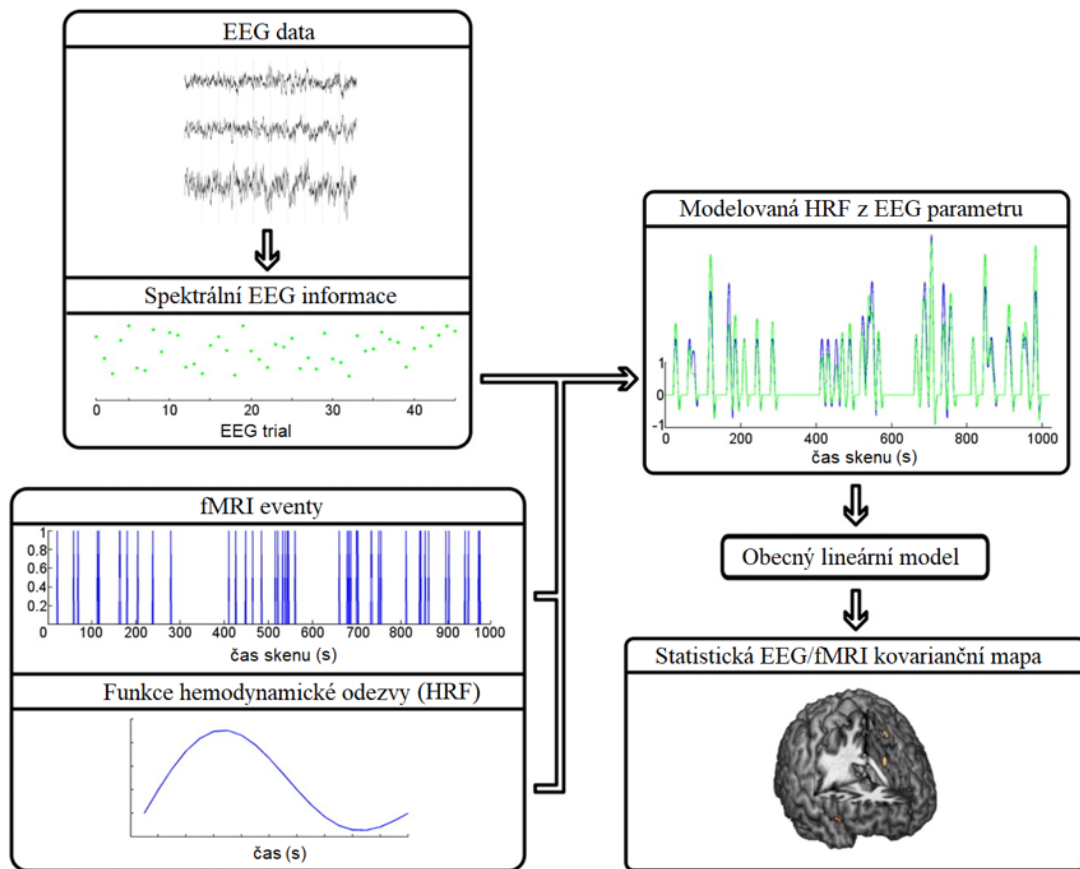
Na rozdíl od anatomických MRI obrazů, které mají vysoký kontrast jednotlivých tkání, jsou funkční obrazy rozmazané a geometricky zkreslené. Při koregistrační korekci je snaha o minimalizaci rozdílů obrazových parametrů mezi obrazy. Protože se mozek každého člověka liší ve velikosti a tvaru, je nutné převést velikosti mozku zkoumaných subjektů na standardizovaný mozek. Při koregistraci je na mozku vytvořena sada referenčních bodů (obrázek 4.8), podle kterých je vytvořen prostor rozdělený na subprostory, v rámci kterých jsou mozky upravovány na stejné rozměry.

Pro koregistraci byla využita šablona z Montreal Neurological Institute (MNI), vytvořená ze skenů 241 pacientů, které byly dále lékaři upraveny tak, aby odpovídaly orientačním bodům v Talaraich atlasu. Po koregistraci následuje normalizace, což je prostorová transformace, při které se koregistrované mozky převedou na společný normalizovaný prostor.

U fMRI dat jsou obrazy často zkresleny artefaktem, kdy jsou některé části prostoru zobrazeny jasněji než jiné. Jedná se o problém intenzity jasu, který vzniká z důvodu nerovnoměrné intenzity magnetického pole v prostoru. Pro korekci nerovnoměrností v jasové intenzitě je vytvořena mapa pole. Ta je získána ze dvou fMRI obrazů s jiným časem echa, které jsou od sebe odečteny. Při absolutní homogenitě magnetického pole by mapa pole byla rovnoměrně šedá. V opačném případě je získána mapa rozložení intenzity magnetického pole v prostoru. Aplikací korekčních algoritmů je vypočtené zkreslení odečteno od zkresleného obrazu.

## 4.5 Integrace simultánně naměřených dat

Metody integrace simultánně nahraných dat se v současné době rozdělují na dvě hlavní metody dle symetrie využití každé z modalit. Symetrická integrace využívá informaci z obou modalit současně a pomocí skupinové ICA se snaží v rámci skupiny subjektů najít podobné vzory. Z těchto nalezených vzorů jsou poté vytvořeny hlavní komponenty, které obsahují informaci o aktivacích neuronů v lokálních oblastech mozku. [1] Asymetrická integrace zaměřuje pouze na jednu z modalit, z níž se snaží získat informaci (kovariátu), která je poté korelována s výskyty jevu v modalitě druhé.



Obrázek 4.9: Schéma Asymetrické metody: EEG informed fMRI. Převzato a upraveno z [1].

V rámci této diplomové práce byla pro analýzu simultánně nahraných EEG-fMRI dat zvolena asymetrická metoda EEG informed fMRI. Tato metoda statisticky predikuje BOLD signál z EEG informace. Tato predikce je poté vylepšena přidáním informace z fMRI záznamu, který je díky vysokému prostorovému rozlišení vhodným doplňkem. Pro správné provedení analýzy je nutné zajistit co nejvyšší synchronizaci EEG časů s RF pulzy fMRI. Omezením pro klinickou interpretaci tohoto modelu je předpoklad, že EEG a fMRI signál mají stejný neuronální původ, což

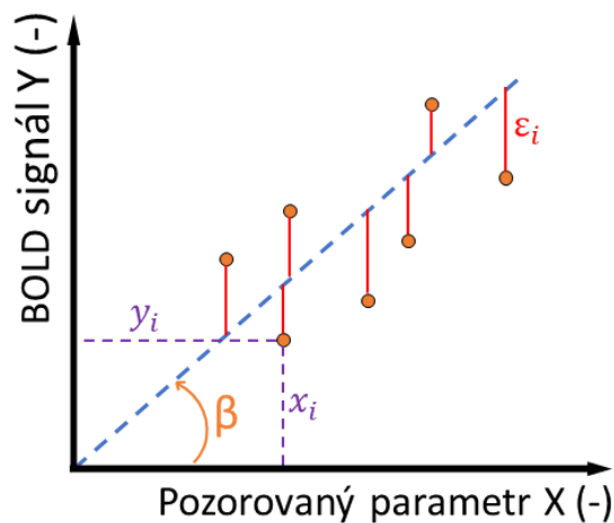
je diskutabilní. I tak je ovšem tato analýza považována mnoha studii za jednu z nejspolehlivějších a její výsledky za replikovatelné. [1]

#### 4.5.1 Obecný lineární model

Obecný lineární model (General linear model, GLM) je statistický model využívaný pro integraci informace z EEG a fMRI dat a pro tvorbu statistických parametrických map jejich korelací a antikorelací. V principu se jedná o vyjádření více základních regresních modelů. V regresní analýze (lineární regresi) je cílem proložit přímkou sadou experimentálních dat a to tak, že tato přímka nejlépe odpovídá trendu v datech (splňuje podmínku nejmenších čtverců). Pro popsání lineární regrese v rámci jednoho voxelu  $[x_i, y_i]$  použijeme vztah:

$$y_i = \beta x_i + \varepsilon_i \quad (4.5)$$

Kde  $y_i$  je závislá proměnná, v tomto případě průměrný BOLD signál, jehož odezvu se snažíme najít.  $x_i$  je nezávislá proměnná, vybraný parametr, jehož intenzitu v čase pozorujeme. Algoritmem nejmenších čtverců je určena přímka minimalizující vzdálenosti pozorovaných bodů od přímky. Při analýze jsou  $x_i$  a  $y_i$  známy,  $\beta$  a  $\varepsilon_i$  jsou dopočítávány.  $\beta$  je parametr určující sklon přímky.  $\varepsilon_i$  udává reziduum, vypočtenou chybu pozorovaného parametru od proložené přímky. Regresní analýza předpokládá že rezidua jsou náhodná a na sobě nezávislá, s pravděpodobností výskytu dle Gaussova rozložení a se střední hodnotou rovno nula. Vizualizace jednoduché lineární regrese je znázorněna na obrázku 4.10.

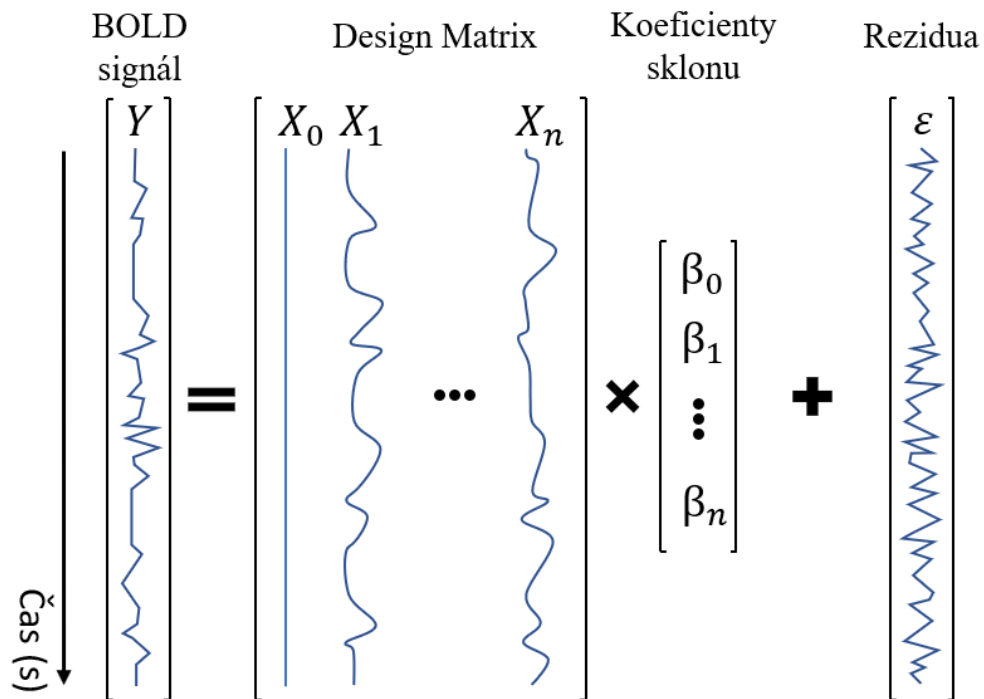


Obrázek 4.10: Lineární regrese znázorněna pro případ BOLD modelu. Obrázek: Autor.



Lineární regrese vytváří pro jeden voxel  $n$  rovnic 4.5, kdy počet rovnic  $n$  závisí na délce měření a době TR. Jiné vyjádření sady těchto rovnic je za pomoci matic – parametry  $Y$ ,  $X$  a  $\varepsilon$  lze zapsat jako sloupcové vektory. Rozšíření lineární regrese na GLM model je znázorněno na obrázku 4.11. K předpokladům uvedeným výše se v případě GLM přidává předpoklad nezávislosti signálů z každého voxelu.

Na obrázku 4.11 je zobrazena matice s parametry  $X_i$  (design matrix, DS) obsahující informace o experimentu. Sloupce matice se označují jako regresory/kovariáty a zachycují specifický podnět, který se v analýze snažíme v BOLD signálu nalézt, nebo parametr, který chceme potlačit. DS v první řadě obsahuje konstantní parametr (sloupcový vektor)  $X_0$  představující střední hodnotu, která je z dat odečtena. Následují hlavní parametry zahrnující kovariáty spojené s paradigmatickým experimentem. V případě této diplomové práce se jedná o kovariáty získané ze spektra EEG a kovariáty nespektrální z označených period prohlubování a mělčení spánku. Tyto kovariáty představují očekávaný průběh hemodynamické odezvy při aktivaci voxelu, díky tomuto podnětu.



Obrázek 4.11: Znázornění rovnice obecného lineárního modelu (GLM). Obrázek: Autor.

Připojeny jsou také regresory, které slouží k potlačení rušení a falešných korelací. Jedná se o regresor počátečního bdění na začátku měření a šest regresorů pohybového rušení získaných z předzpracování fMRI dat. Jedná se o tři vektory rotačního a tři vektory translačního pohybu. Pro každý parametr  $X_i$  je vypočítán

bod sloupcového vektoru  $\beta$ . Jednotlivé hodnoty tohoto vektoru zobrazují relativní příspěvek daného regresoru/kovariáty  $X_i$ . Vypočítané hodnoty parametrů z GLM modelu (parametry  $\beta$ ) se využívají ve statistických testech.

#### 4.5.2 Statistické parametrické mapování

V experimentech s fMRI daty je pro integraci s EEG daty nejběžněji využíváno statistické parametrické mapování (statistical parametric mapping, SPM), které umožňuje sestavení prostorových obrazů (map) z vypočtených statistických dat. Zobrazení výsledných map se typicky provádí na obrazech atlasových modelů mozku. Na těchto mapách jsou dále testovány navržené hypotézy o povaze naměřených dat.

Pro implementaci statistického parametrického mapování byl využit Matlab toolbox SPM12 [25] určený pro statistickou analýzu funkčních dat mozkové aktivity. SPM analýza funguje ve dvou úrovních. První úroveň statistiky (first level analýza) probíhá na úrovni jednoho subjektu. Pro každého subjektu je sestaven GLM model nahráním příslušného záznamu BOLD aktivity (fMRI záznam) a vytvořením Design matrix ze spektrální kovariáty (z EEG záznamu), regresoru počátečního bdění (z EEG záznamu) a pohybových regresorů (z předzpracování fMRI). Dále byl vytvořen kontrast, který určuje váhování jednotlivých kovariát/regresorů DM. Pro SPM je možno zvolit, zda použít distribuci funkce hustoty pravděpodobnosti T nebo F. Pro tento experiment bylo zvoleno rozložení podle distribuce T. Kontrastní hodnota byla nastavena na 1 pouze pro EEG kovariátu, ostatní regresory jsou váhovány kontrastem 0, což znamená, že jejich příspěvky jsou ve výsledcích potlačeny.

Druhá úroveň statistiky probíhá napříč subjekty pro celý datový soubor. Do této analýzy vstupují výsledné koeficienty z první úrovně statistiky každého subjektu. V této úrovni se provádí statistické testování parametrickým T testem každého voxelu a výsledky jsou korigovány korekcí vícečetného srovnání. Jelikož je každý mozek anatomicky mírně odlišný, jsou data aproximována na předdefinovaný obraz mozku (např. Talairachův atlas).

Výsledky analýzy jsou na mapách prezentovány barevným zvýrazněním voxelů, které byly určeny jako statisticky významné. Barva aktivovaného voxelu závisí na velikosti T hodnoty daného voxelu. Hladina významnosti a korekce vícečetného srovnání ovlivňuje podíl falešně pozitivních a falešně negativních voxelů ve výsledcích (statistické chyby I. a II. druhu). K znázornění výsledků byl využit Matlab toolbox XjView [26], který umožňuje dynamické nastavování hladiny významnosti, nalézání společných oblastí mezi více skupinami snímků a změnu anatomických atlasů.

## 5 Výsledky

Tato kapitola podrobně prezentuje hlavní výsledky diplomové práce. V první části je předložen řetězec asymetrické integrace EEG-fMRI dat využívající navrženou metodu anatomické redukce EEG dimenze. Výsledky jsou prezentovány postupně, v souladu s pořadím uvedeném v řetězci zpracování dat.

Při posuzování aktivací v klinické části je používán termín Broadmannova oblast (BO), což je způsob rozdělení mozkové kůry na 52 funkčních regionů, definovaný Korbinianem Broadmannem. Ilustrace tohoto rozdělení je umístěna v příloze D. Klinická část analýzy byla vyhodnocována ve spolupráci s lékařem v oboru neurologie.

### 5.1 Řetězec zpracování dat

Do analýzy vstupoval dataset sedmi pacientů trpících parasomnií a osmi kontrolních zdravých subjektů. Data byla analyzována v rámci výzkumu *Parasomnie* v NUDZ. Záznamy zároveň obsahovaly informaci o fázích prohlubování a mělčení spánku, jež vizuální kontrolou dat sestavili, nezávisle na sobě, doktoři z NUDZ. V první fázi analýzy byly předzpracovány jak EEG, tak fMRI data. Metody využitě k předzpracování dat odpovídaly pipeline používané v rámci NUDZ a popsané v kapitole 4. Výsledky předzpracování jsou uvedeny v následující kapitole. Po předzpracování EEG záznamu byla data využita ke tvorbě kovariát anatomickou redukcí dimenze. Korelační analýzou byly vybrány kovariáty, které by mohly poskytnout nejlepší informaci o technické a klinické stránce analýzy. Zvolené kovariáty a regresory byly dále použity při vytvoření statistického GLM modelu pro každého subjektu. Výsledky analýzy byly poté napříč subjekty porovnány ve skupinové analýze.



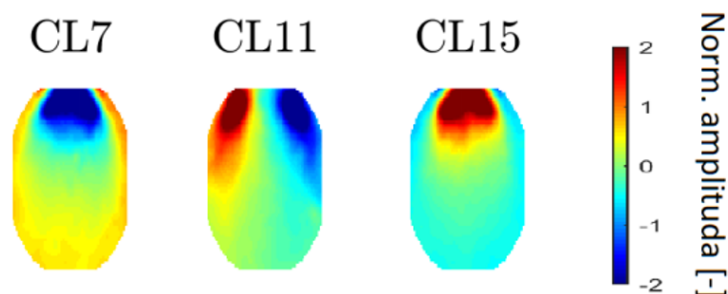
Obrázek 5.1: Řetězec zpracování simultánních EEG-fMRI dat. Obrázek: Autor.

## 5.2 Předzpracování EEG dat

Naměřená surová EEG data byla silně zarušena artefakty typickými pro simultánní EEG-fMRI měření, popsány v kapitole 4.3.1. Implementace metod pro předzpracování probíhala v prostředí Matlab a volně dostupných toolboxech fieldtrip, EEGLab a AFNI.

V první části byla EEG data vyčištěna od artefaktů indukovaných z přítomnosti vysokého magnetického pole. GA v datech o frekvenci vzorků 1 000 Hz byl potlačen metodou FASTR, u tohoto artefaktu značně usnadňuje filtraci jeho periodický výskyt. Kontrola odstranění GA probíhala vizuálně, kdy v datech po filtraci nebyly pozorovány vysokoamplitudové projevy GA. Studie [27] provedená na stejném datovém souboru odhalila pomocí ICA drobná rezidua GA zasahující do pásma gamma, které je mimo zájem této studie. Data byla dále z důvodu snížení množství dat podvzorkována z 1 kHz na 250 Hz. Metodou aOBS byl následně potlačen BCG. U aOBS metody bylo v prvním kroku nutno označit úseky dummy skenů na začátku záznamu. Úsek byl označen zvláště pro každého subjektu vizuální kontrolou dat. Metoda dále automaticky identifikovala špatné úseky časových řad dle míry rozptylu Tuckeyho metodou, následně tyto úseky odstranila a interpolovala průměrem ze sousedních bodů.

V dalším kroku byl signál filtrován na užitečné spektrum pro analýzu spánkových dat, které bylo stanoveno na 0,5-30 Hz. Pro filtrování byl využit toolbox fieldtrip a funkce *ft\_preprocessing*. V posledním kroku byly potlačeny rezidua fyziologických artefaktů, zejména očního artefaktu. Metodou ICA byly zjištěny komponenty obsahující vzor očního artefaktu (obrázek 5.2), které byly následně potlačeny.

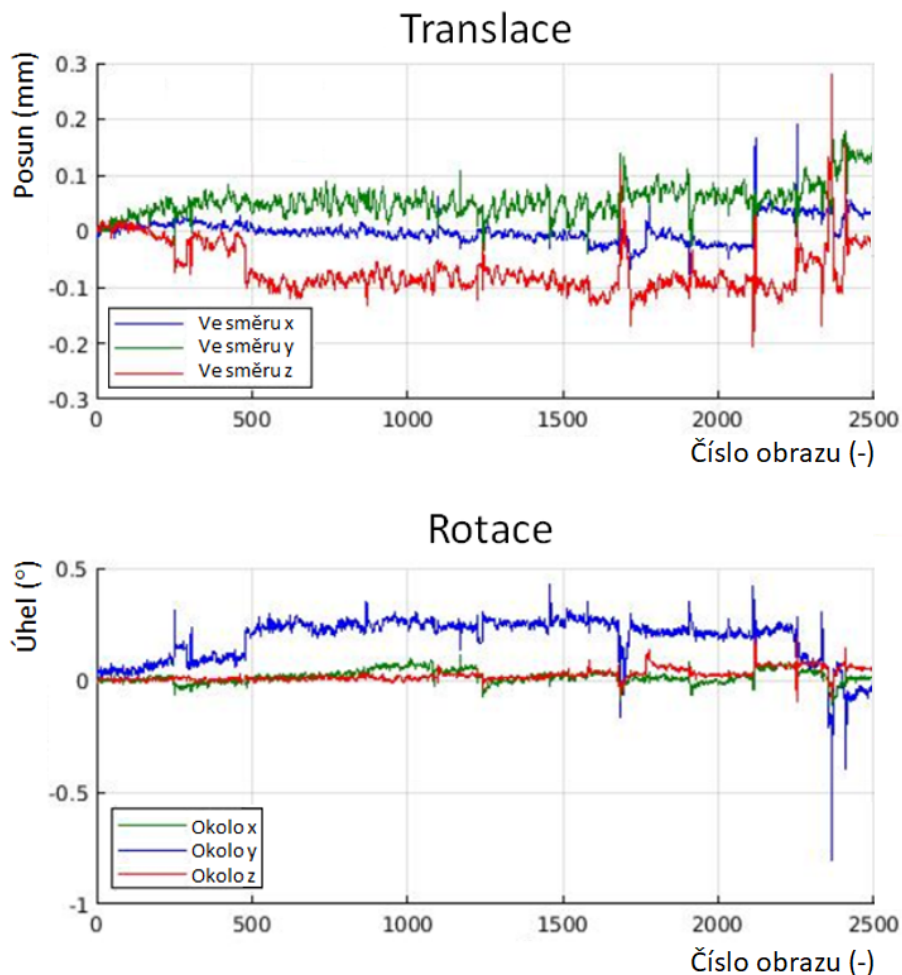


Obrázek 5.2: Komponenty ICA, zobrazeny jako topomapy, zahrnující oční artefakt, který se projevuje jako změna amplitudy v čelní oblasti, která postupně mizí. CL7 je komponenta pohybu očí nahoru, komponenta CL15 ilustruje pohyb očí dolů, komponenta CL11 ukazuje topomapy pohybu očí do stran. Obrázek převzat z [27] a upraven.

Studie [27] provedená na stejném datovém souboru uvádí možnou přítomnost reziduí očního artefaktu v pásmu delta. Toto pásmo ovšem není předmětem zájmu této práce, proto dále nebyla možným reziduíům věnována pozornost. Podobný závěr poskytla studie i o reziduíích dalších artefaktů, jako je artefakt heliové pumpy a pohybový artefakt.

### 5.3 Předzpracování fMRI dat

Předzpracování datového souboru z fMRI postupovalo dle pipeline popsané v kapitole 4.4.1. Nejprve byla implementovaná korekce časování fMRI řezů. Nepřesnosti, vzniklé z důvodu nezaznamenání BOLD signálu ve stejný moment napříč mozkem, byly interpolovány do stejného časového bodu na počátku daného TR. Úprava byla implementována funkcí 3dTshift ze softwarového toolboxu AFNI [38].

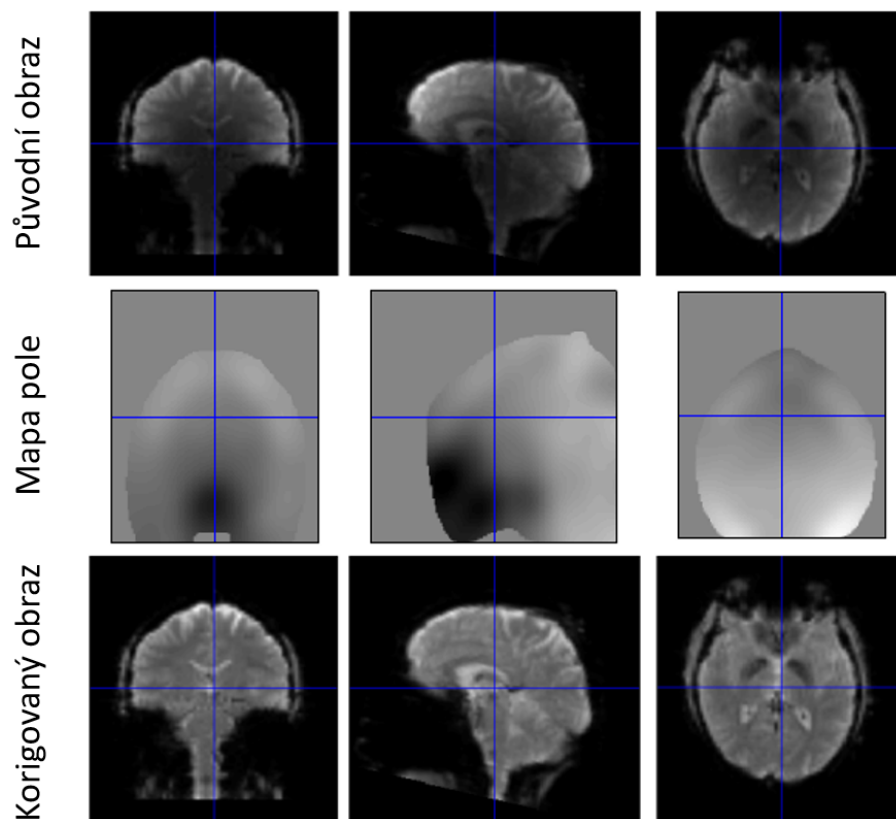


Obrázek 5.3: Parametry korekce pohybů pro jednoho ze subjektů. Obsahuje základní směry pohybu tuhého tělesa – tři parametry pro translaci a tři pro rotaci. Vytvořeno pomocí SPM12.

V dalším kroku byla provedena korekce pohybů subjektu během měření (obrázek 5.3). K implementaci byl využit toolbox SPM12. V nastavení parametrů byl zvolen adresář se soubory jednotlivých řezů a jako reference pro zaznamenání odchylek byl zvolen průměrný řez. Ostatní parametry byly ponechány v přednastavené formě. SPM po provedení korekce pohybů ukládá získané parametry do textových souborů, které jsou následně využity při sestavování GLM modelu, jako regresory pohybu.

Dalším krokem předzpracování fMRI dat je koregistrace a normalizace. fMRI snímky mozku každého subjektu byly převedeny do standardní šablony mozku z MNI. To bylo realizováno vytvořením subkvádrů mozku z referenčních bodů, které si software SPM12 našel. Mozky subjektů jsou poté v rámci subkvádrů formovány tak, aby odpovídaly šablonovému mozku.

V posledním bodě předzpracování fMRI dat byla provedena korekce zkreslení. Na základě rozdílů map jasového pole dvou obrazů s rozdílným časem echa byly korigovány nehomogenity v jasových úrovních (obrázek 5.4). Metoda byla rovněž implementována pomocí SPM12 na obrazech normalizovaných šablonou MNI. Parametry nastavení jednotlivých kroků předzpracování v toolboxu SPM12 jsou uvedeny v příloze C.

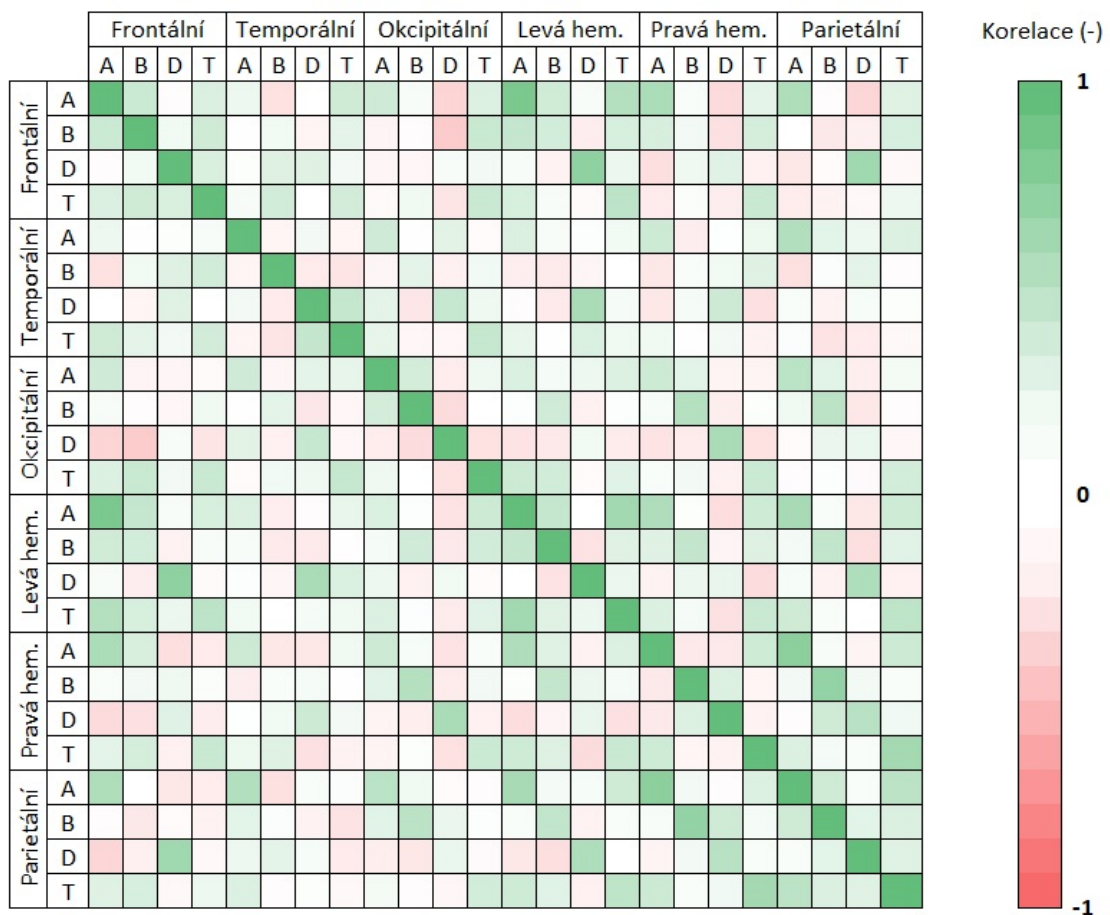


Obrázek 5.4: Ilustrace korekce jasové úrovně fMRI obrazů vytvořením mapy pole a odečtením této mapy od původních obrazů. Vytvořeno pomocí SPM12.

## 5.4 Anatomická redukce dimenze

Anatomická redukce dimenze byla aplikována na předzpracovaná EEG data. Metodou bylo získáno 24 spektrálních kovariát (šest anatomických regionů a v každém čtyři frekvenční pásma) pro každého subjektu, a to jak pro metodu průměrování, tak pro metodu jPCA (celkem 720 kovariát).

V prvé řadě bylo pro ověření správnosti postupu předzpracování EEG dat a funkčnosti navržené metodiky zvoleno vybrání kovariáty s nejnižší mírou korelace s ostatními pásmy a regiony uvnitř subjektu. Jedná se tedy o kovariátu reprezentující ryze technickou stránku navržené metodiky. Za tímto účelem byla provedena korelační analýza popsaná v kapitole 4.3.4. Z výsledků byla vybrána kovariáta frekvenčního pásma beta v okcipitálním regionu, která vykazovala nejnižší míru korelace napříč subjekty (obrázek 5.5).



Obrázek 5.5: Ilustrace průměrných Pearsonových korelačních koeficientů pro beta jPCA kovariáty šesti anatomických regionů a čtyř spektrálních pásem (A- alfa, B- beta, D- delta, T- theta).

Za druhé byla mezi kovariátami hledána ta, na které bude možno posoudit přítomnost znaků NREM parasomnie a porovnat aktivované regiony s aktivacemi u zdravých subjektů. V tomto případě se jedná o klinickou kovariátu. Jelikož vizuální kontrola spánkového EEG neodhalila přítomnost hlubokého spánku u měřených subjektů a pozorovala spíše změny mezi bdělostí a brzkými stádii spánkového cyklu, bylo zvoleno frekvenční pásmo theta. Byla provedena korelační analýza, zde ovšem byla hledána vysoká míra pozitivních korelací theta pásma s ostatními pásmy a regiony. Vysoká míra korelace se vyskytovala ve frontálním, parietálním a okcipitálním regionu, a to jak u kontrol, tak u pacientů. Z důvodu návaznosti analýzy na již zvolenou beta kovariátu byla theta kovariáta vybrána rovněž z okcipitálního pásma.

Korelační analýza provedená na průměrovaných kovariátách ukázala silnou míru korelace mezi většinou frekvenčních pásem a regionů (viz příloha B). Z tohoto důvodu byl výše popsán postup proveden na jPCA kovariátách a průměrované kovariáty byly poté symetricky doplněny. Dále byly do analýzy přidány kovariáty s informací o probíhajícím přechodu mezi fázemi spánku. Informace o prohlubování a mělčení pochází z vizuálního skórování spánkových dat a měla potenciál specifikovat časové intervaly, ve kterých byla očekávána mozková aktivita. V tabulce 5.1 jsou podrobně uvedeny délky jednotlivých kovariát GLM modelů.

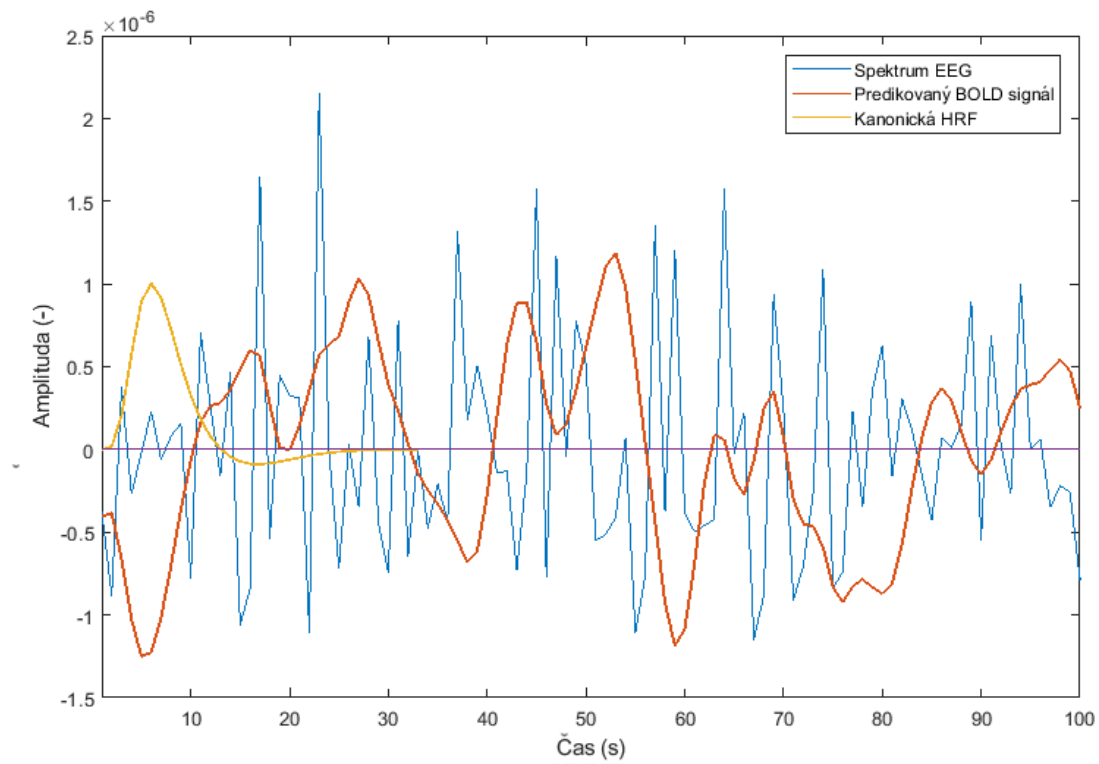
Tabulka 5.1: Specifikace délky měření (délka spektrální kovariáty) a délek regresorů (počáteční bdění, mělčení a prohlubování spánku) použitých při sestavování GLM modelu pro skupinu kontrolních subjektů (n=8, horní část) a pacientů (n=7, spodní část).

Číslo (-)	<i>S</i> Spektrální (s)	<i>W</i> bdění (s)	<i>A</i> mělčení (s)	<i>T</i> prohlubování (s)
1	2 543	20	331	187
2	4 099	17	38	30
3	4 099	25	17	42
4	4 101	25	39	208
5	4 121	30	44	31
6	2 726	27	89	85
7	4 102	30	44	716
8	4 119	25	16	22
1	4 106	20	31	26
2	3 983	20	84	115
3	3 166	16	20	143
4	3 634	18	32	76
5	3 077	20	37	70
6	4 104	21	70	76
7	4 101	17	31	16



## 5.5 GLM model

Metoda anatomické redukce dimenze EEG prostoru a následná korelační analýza určila kovariáty vstupující do GLM modelu. Byly získány beta a theta kovariáty pro každého subjektu z datového souboru. Kovariáty byly před zařazením do GLM modelu konvolovány s kanonickou HRF funkcí. Tato konvoluce mění tvar kovariáty z původního vysokofrekvenčního spektra na signál s nižší frekvencí (podobnější BOLD signálu). Tato úprava napomáhá při mapování kovariancí EEG kovariáty s BOLD signálem viz obrázek 5.6.



Obrázek 5.6: Znárodnění konvoluce redukované spektrální informace EEG s kanonickou HRF. Konvolucí vzniká signál podobný standartní BOLD odpovědi. Vytvořeno a zobrazeno pomocí Matlab 2015a.

Takto upravené kovariáty byly použity při vytváření GLM modelů první úrovně (uvnitř subjektu). K realizaci analýzy byl vytvořen skript v softwarovém prostředí Matlab a toolboxu SPM12. SPM12 obsahuje grafické rozhraní pro vytvoření procesu analýzy simultánních EEG-fMRI dat, pro urychlení byl vytvořen skript (batch), který umožnil uskutečnění analýzy celého souboru současně. Pro každou spektrální kovariátu (beta/theta), skupinu (kontrolní subjekty/pacienti) a metodu redukce dimenze (průměrování/jPCA) byl sestaven jeden batch.

Po provedení analýzy první úrovně byly pro každý model získány vypočtené parametry beta koeficientů z rovnice 4.5. Tyto koeficienty jsou využity při tvorbě batch pro druhou úroveň statistiky (napříč subjekty). Skupinová analýza byla rozdělena na dvě části – posouzení kvality technického postupu, odstranění artefaktů a zobrazení čistých dat (spektrální beta kovariáta) a posouzení klinické části, tedy schopnosti rozeznat příznaky NREM parasomnie (spektrální theta kovariáta).

### 5.5.1 Spektrální beta kovariáta

Na výsledcích analýzy spektrální beta kovariáty byla kvantitativně zhodnocena schopnost použitých metod redukce dimenze zobrazit skupiny aktivovaných regionů. Analyzována byla pouze skupina kontrolních subjektů. GLM modely byly vytvořeny pro redukce dimenze průměrování a jPCA. Pro testování vlivu zvýšení specifity kovariáty byl ještě každý z modelů doplněn o nespektrální kovariátu mělčení nebo prohlubování spánku. Nejprve byl posouzen rozdíl v množství událostí v samotné EEG kovariátě po redukci dimenze a konvolucí s HRF. Byl tedy zjišťován rozdíl v potenciálu metodik průměrování a jPCA vytvořit kovariátu s dostatečným počtem podnětů. Výsledky analýzy (viz tabulka 5.2) ukázaly téměř totožný počet detekovaných událostí u obou metod napříč subjekty.

Tabulka 5.2: Porovnání počtu detekovaných událostí v EEG kovariátě napříč subjekty (n=8).

Metoda redukce dimenze	Průměrný počet událostí (-)	Směrodatná odchylka (-)
Průměrování	344	56
jPCA	344	58

Následně byly EEG kovariáty integrovány s fMRI daty sestavením odpovídajících GLM modelů. Metoda průměrování vykreslila více signifikantních voxelů a nadlimitních klastrů voxelů než metoda jPCA, a to jak při nízkém prahu korekce minimálním počtem voxelů v klastru, tak při prahu vysokém (viz tabulka 5.3).

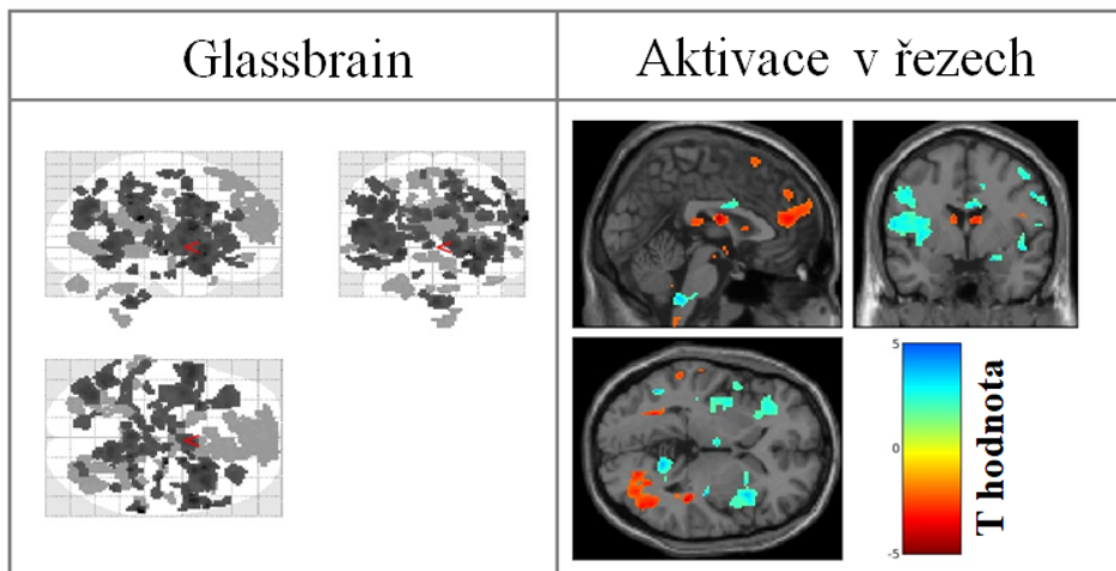
Výsledky mapování signifikantně aktivovaných regionů jsou prezentovány ve formě dvou typů zobrazení. Glassbrain zobrazuje všechny aktivace v rámci jedné z os, tím je vizualizována celková hustota aktivací. Obraz aktivací v řezech nabízí detailnější pohled na aktivované klastry a umožňuje uživateli vybírat klastry pro bližší analýzu. V grafickém rozhraní toolboxu XjView byla u parametrů obrazů vždy nastavena hodnota minimálního počtu voxelů v klastru na 20, interval spolehlivosti (p hodnota) na 5 % a meze zobrazených T hodnot na interval (-5; 5).

Tabulka 5.3: Srovnání metod redukce dimenze dle počtu zvýrazněných klastrů v závislosti na prahu počtu voxelů v klastru.

Metoda redukce dimenze	Počet klastrů ( $min_v = 20$ )	Počet klastrů ( $min_v = 150$ )
Průměrování	60	16
jPCA	30	6

Metoda průměrování vykreslila více signifikantních voxelů a nadlimitních klastrů voxelů než metoda jPCA (viz tabulka 5.3) a to jak při nízkém prahu korekce minimálním počtem voxelů v klastru, tak při prahu vysokém.

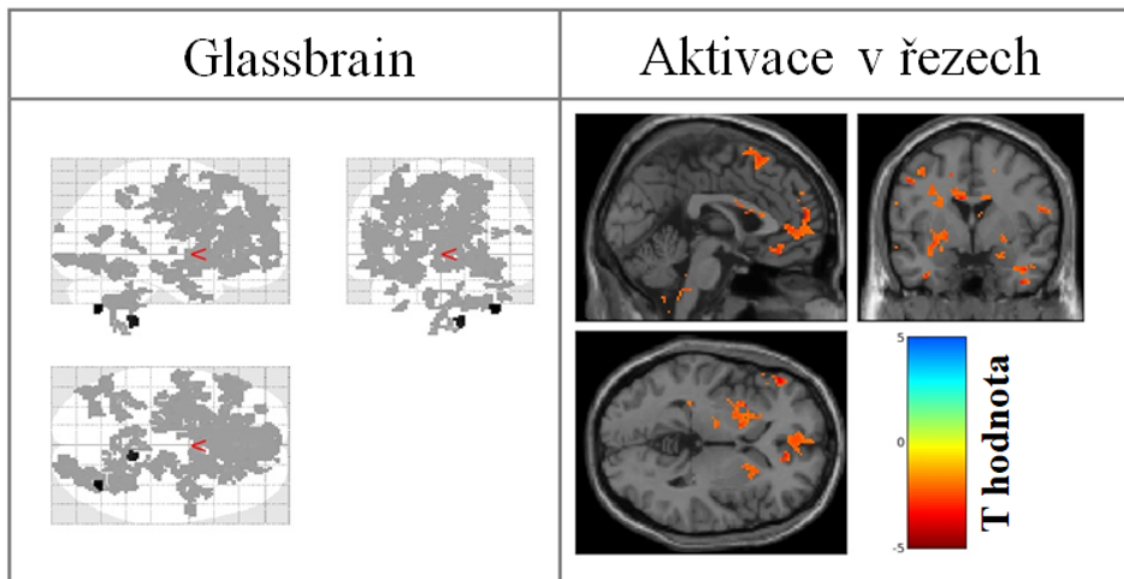
Na statistických parametrických mapách byly u metody průměrování zjištěny pozitivní korelace s BOLD signálem v oblasti precentrálního gyrusu v levé i pravé hemisféře (bilaterální) s větší aktivací v levé hemisféře. Negativní korelace s BOLD signálem se projevily v oblasti bazálních ganglií (putamen, nucleus caudatus) a ve středu frontální oblasti (BO 10). Nalezené korelace a antikorelace odpovídají oblastem v literatuře [30, 39] asociovanými s beta aktivitou (bazální ganglia, precentrální gyrus).



Obrázek 5.7: Skupinová analýza beta kovariáty okcipitální oblasti pro kontrolní skupinu ( $n=8$ ) metodou redukce dimenze průměrováním. Na hladině významnosti 5% s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView.

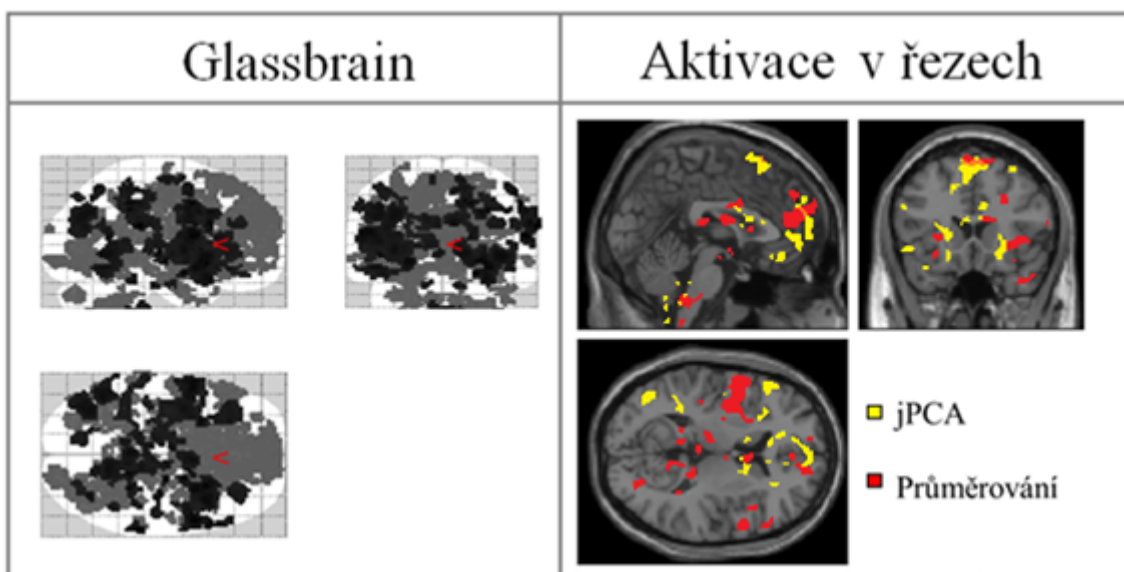
Metoda redukce jPCA poskytla menší množství aktivací než metoda průměrování. Ve výsledcích převažovaly negativní korelace spektrální kovariáty s BOLD signálem. Negativní aktivace se z většiny nacházely v oblasti precentrální a frontální

oblasti koncového mozku. Podobně jako u průměrování byla pozorována aktivace v oblasti bazálních ganglií. Celková lokalizace signifikantních klastrů beta kovariáty v precentrální a frontální oblasti odpovídá literatuře [30] [39].



Obrázek 5.8: Skupinová analýza beta kovariáty okcipitální oblasti pro kontrolní skupinu (n=8) metodou redukce dimenze jPCA. Na hladině významnosti 5% s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView.

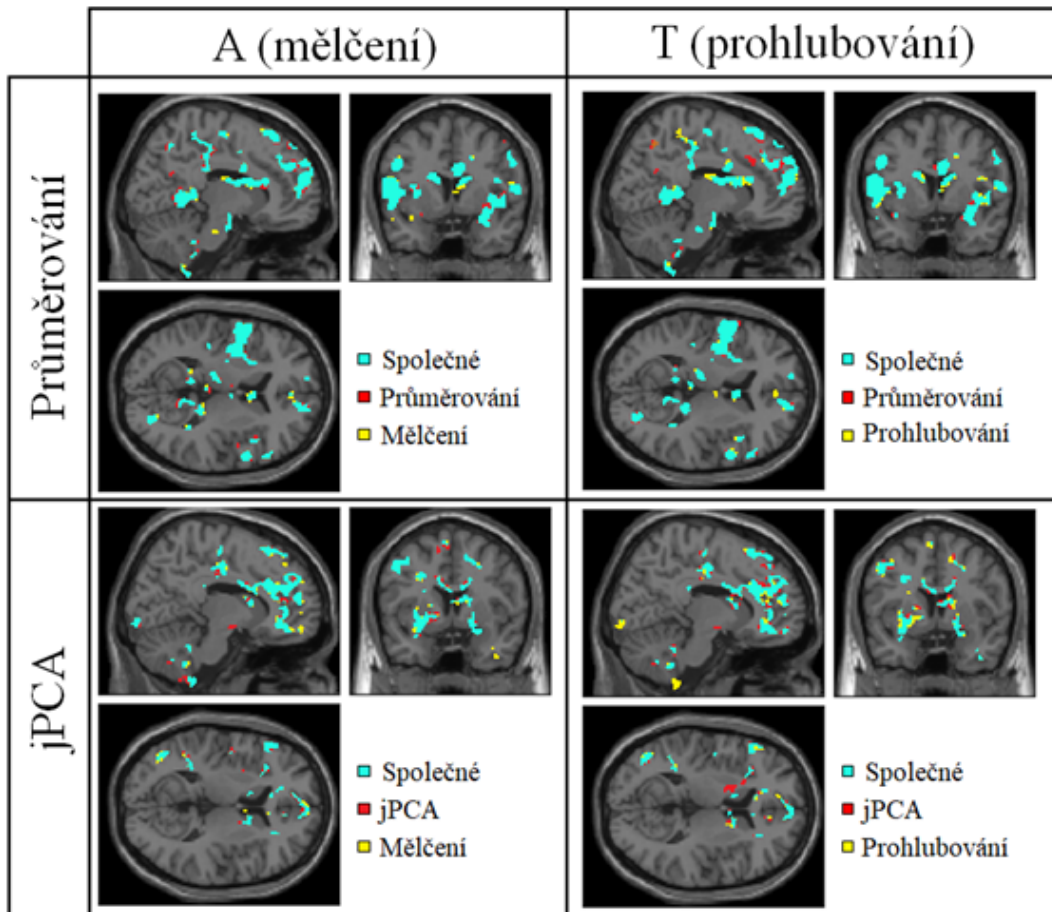
Kombinací obou metod redukce dimenze vznikla mapa zobrazující překrývající se aktivované regiony. Z obrázku 5.8 je patrné, že každá z metod poskytuje jiné výsledky, které se ovšem nacházejí v obecně podobných mozkových regionech.



Obrázek 5.9: Porovnání výsledných aktivit obou metod redukce dimenze v jenom snímku. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView, upraveno.

### 5.5.2 Spektrální beta kovariáta s informovanou kovariátou

V dalším bodě analýzy beta kovariát byly do stávajících GLM modelů přidány nespektrální kovariáty mělčení a prohlubování spánku. Ty jsou reprezentovány logickým vektorem jedniček a nul s pravdivou hodnotou při přítomnosti pozorovaného příznaku spánku. Přidání těchto kovariát snížilo celkovou robustnost statistického modelu, zároveň však zvýšilo specificitu metodiky a tudíž mohly být zvýrazněny aktivace nových regionů, které byly v měřítku celkové délky měření potlačeny.



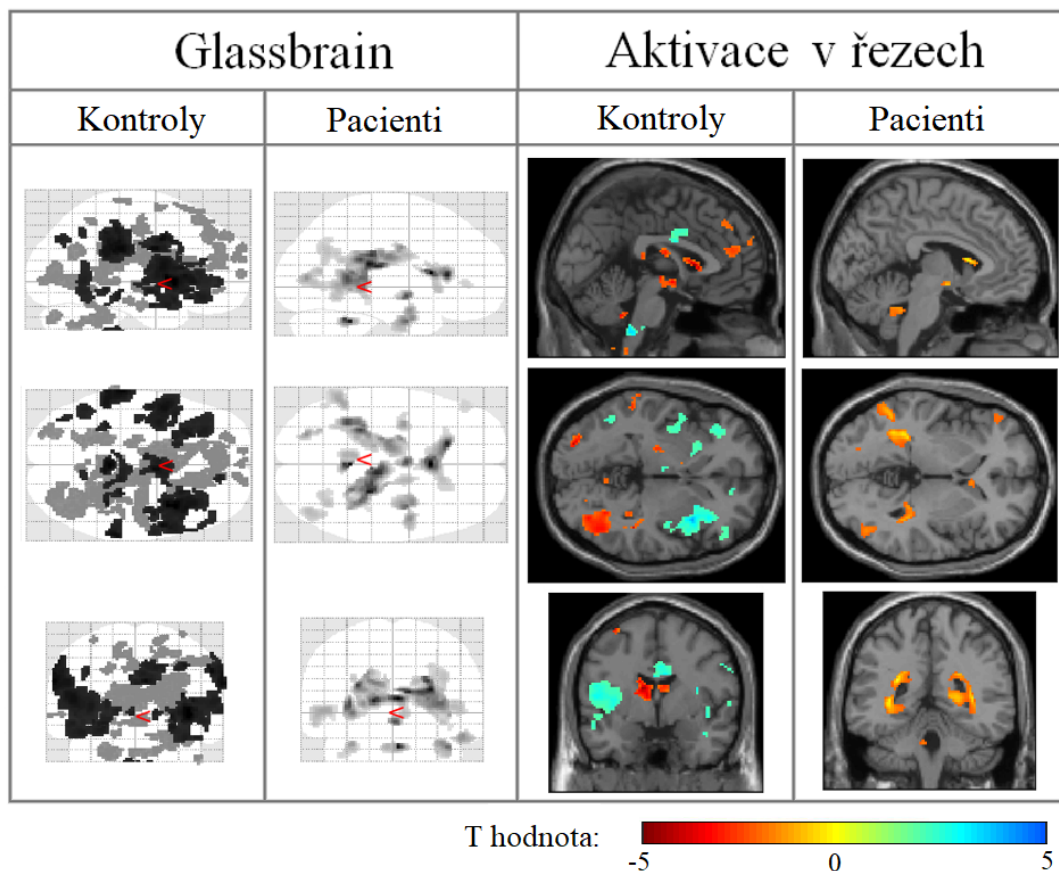
Obrázek 5.10: Překryv modelů bez a s informovanou kovariátou pro kontrolní subjekty (n=8). Na hladině významnosti 5% s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView, upraveno.

Spektrální a nespektrální kovariáty byly mezi sebou váhovány kontrastem  $[0, 5; 0, 5]$ . Výsledky analýzy (obrázek 5.10) ukázaly rozdíly v aktivovaných regionech mezi analýzou s nespektrální kovariátou a bez ní. Největší rozdíl byl pozorován u modelu jPCA redukce dimenze a prohlubování spánku, kdy byly zvýrazněny nové regiony v okcipitálním pásmu a v mozečku, které bez nespektrální kovariáty zvýrazněny nebyly. V ostatních modelech bylo pozorováno spíše rozšíření nebo zmenšení již aktivovaných regionů. Přidání nespektrální kovariáty tedy poskytlo doplněk ke stávajícím

spektrálním GLM modelům. Rozdíly ovšem nebyly tak signifikantní jako rozdíly mezi metodami průměrování a jPCA a to ani v případě, že bylo váhování kontrastů změněno ve smyslu většího důrazu na informovanou kovariátu. S ohledem na toto zjištění nebyly tyto modely dále využity pro analýzu klinické kovariáty theta.

### 5.5.3 Spektrální theta kovariáta

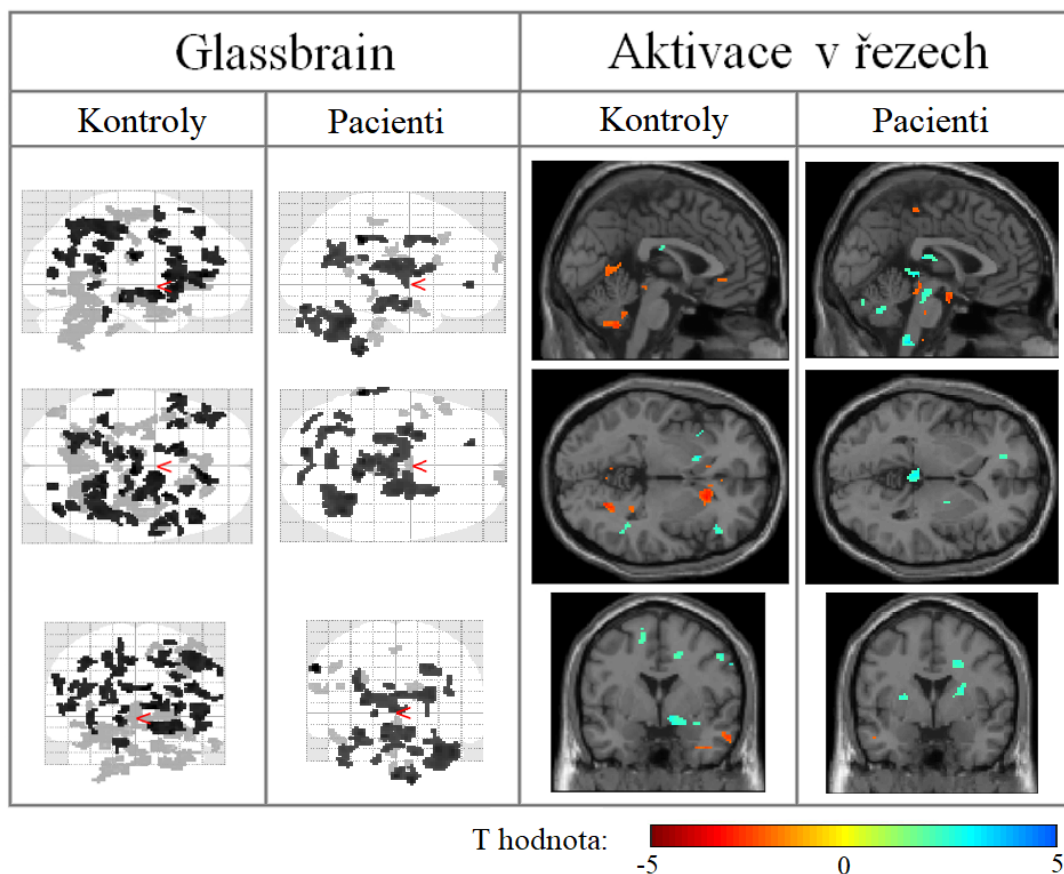
Spektrální theta kovariáta byla využita k analýze klinické stránky přínosu navržené metodiky. Na výsledných obrazech byly hledány příznaky theta rytmu a rozdíly v jeho projevech mezi skupinou zdravých kontrol a pacienty s NREM parasomnií. Theta rytmus se u zdravého člověka nejčastěji vyskytuje při stavu únavy, usínání a při prvních spánkových fázích. Bývá lokalizován do temporální oblasti, bilaterálně v obou hemisférách a do hipokampu [40]. Příznaky NREM parasomnie byla v nedávné studii [41] lokalizovány do regionů cingulárního a vizuálního kortexu (BO 31 a BO 18), části parietálního regionu (BO 7) a také oblasti precuneus. Kromě aktivací v cingulárním gyru u obou skupin, nebyly aktivace v těchto oblastech nalezeny. Byly ovšem nalezeny aktivace v jiných regionech souvisejících se spánkem.



Obrázek 5.11: Skupinová analýza theta kovariáty okcipitální oblasti pro redukcii dimenze průměrováním. Na hladině významnosti 5 % s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView.



Pro metodu průměrování převažovaly v obrazech kontrolních subjektů pozitivní korelace. Na hladině významnosti 5 % byl identifikován pozitivně korelovaný, bilaterální klastr na hranici temporální a frontální oblasti. Tyto oblasti jsou v literatuře spojovány s původem theta rytmu [40]. Dále byly pozorovány aktivace v oblastech souvisejících s projevy usínání a snění. Jedná se o oblasti BO 9 související s krátkodobou pamětí, BO 2 (somatosensorický kortex), BO 38 související se sémantickou pamětí a BO 40 spojovanou s pocitem empatie. U obou skupin byly nalezeny aktivace v oblasti thalamu, což je z hlediska fyziologického správně, jelikož thalamus vykonává funkci prostředníka při změnách mezi mozkovými stavy (bdění/spánek).



Obrázek 5.12: Skupinová analýza theta kovariáty okcipitální oblasti pro redukcí dimenze jPCA. Na hladině významnosti 5 % s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView.

U skupiny parasomníků byly statisticky signifikantní pouze negativní korelace. Jako relevantní byly zhodnoceny aktivace v BO 37, což je oblast vizuálního rozoznávání tváří a BO 19 reprezentující vizuální vnímání v prostoru. Tyto oblasti byly aktivnější oproti fyziologickému spánku. Kvantitativně bylo více aktivací pozorováno u skupiny kontrolních subjektů. To může ukazovat vyšší zastoupení theta rytmu a fyziologicky očekávaný stav při usínání spojeném se spánkovou deprivací.

Absence theta rytmu u pacientů naznačuje problém s navozováním spánku, který je jedním z příznaků NREM parasomnie. U obou skupin byla přítomna výrazná bilaterální symetrie aktivací, patrná zejména v řezech frontální a transversální rovinou. U kontrolních subjektů (temporální a parietální lalok), byla u symetrických aktivací patrná větší míra aktivity v pravé hemisféře.

Výsledky získané redukcí dimenze jPCA ukázaly (podobně jako u beta kovariáty) méně aktivací než metoda průměrování. Pro skupinu kontrol byly z hlediska fyziologické theta aktivity pozorovány pozitivně korelované, bilaterální klastry v parietální oblasti a BO 40. Bilaterální negativně korelované klastry byly pozorovány v oblasti limbického systému a hipokampu. Pro skupinu pacientů převažovaly pozitivní korelace, které se u metody průměrování neprojeví vůbec. Hlavní klastr pozitivních korelací se nacházel ve středním mozku a zasahoval do oblasti thalamu, nucleus a putamen. Stejně jako u metody průměrování bylo i u jPCA více aktivací zaznamenáno u kontrolních subjektů.



## 6 Diskuse

Hlavním cílem této diplomové práce bylo aplikovat a systematicky zhodnotit asymetrický přístup integrace EEG a fMRI BOLD signálu. Analyzovaný datový soubor obsahoval sedm pacientů s diagnostikovanou NREM parasomnií a osm kontrolních subjektů. Integrace byla provedena za použití asymetrické metody EEG-informed fMRI, která pro vysvětlení souvislostí EEG a BOLD signálů využívá informace z redukovaného EEG prostoru. Pro prvotní redukci dimenze EEG prostoru byla navržena a implementována metoda anatomické redukce dimenze, rozdělující prostor 256 kanálové hdEEG čepice na regiony dle přibližných hranic mozkových laloků a hemisfér (frontální, parietální, okcipitální, temporální a levá/pravá hemisféra). V segmentovaných regionech byla provedena spektrální analýza na základní EEG frekvenční pásma (alfa, beta, delta, theta) pomocí FFT. Získané spektrální prostory byly poté redukovány na 1D vektor spektrální informace o délce měření, a to metodami průměrování a PCA napříč subjekty (jPCA). Metodami redukce dimenze byl získán velký počet (720) vektorů spektrální informace. Z důvodu časové náročnosti analýzy každého z vektorů a množství stejné informace v datech byla provedena korelační analýza mezi kovariátami. Z výsledků korelační analýzy jPCA kovariát byly vybrány vektory spektrální informace beta a theta pásma z prostoru okcipitálního regionu. Následně byly z vybraných kovariát sestaveny statistické GLM modely, na kterých byla kvantitativně a kvalitativně posouzena schopnost dané kovariáty poskytnout relevantní výsledky.

Anatomická redukce dimenze rozdělila prostor 256 EEG kanálů na šest regionů. Kovariáta každého z regionů obsahuje odlišné váhy informací o aktivovaných mozkových regionech. Výsledky korelační analýzy u metody průměrování ukázaly vysokou míru korelací (vždy  $> 0,9$ , viz příloha B) mezi frekvenčními pásmy a anatomickými regiony. To může být přisouzeno povaze metodiky průměrování, která může potlačovat a vyhlazovat malé změny ve spektrální informaci, ale zároveň také zvýraznit trend patrný ve více kanálech. V průměrovaných datech jsou do jisté míry zahrnuty i informace z elektrod sousedících regionů, což má také vliv na míru korelace kovariát. Kovariáty získané metodou jPCA oproti tomu ukázaly korelace v plném rozsahu intervalu korelačního koeficientu. Korelační analýza spektrálních výkonů EEG je často využívanou metodou pro porovnání vzájemného vztahu spekter různých mozkových regionů [42, 43]. V případě použití anatomické redukce dimenze se její implementace jeví jako vhodná alternativa k sestavování velkého množství GLM modelů, které je náročné jak časově, tak výpočetně. Z výsledků korelační analýzy bylo zjištěno, že kovariáta spektrálního pásma beta vykazovala napříč regiony nejmenší míru korelací ve vztahu k ostatním frekvenčním pásmům. Beta kovariáta okcipitálního regionu tak byla zvolena jako reprezentativní pro posouzení technické správnosti navržené metodiky, a to z důvodu nízkých korelací s ostatními

regiony (může obsahovat méně vzorů podobných s ostatními regiony, které mohou reprezentovat rezidua artefaktů nebo šum). K beta kovariátě byla v okcipitálním pásmu doplněna kovariáta theta pásma, která vykazovala vyšší míru pozitivních korelací s ostatními regiony a jejíž pásmo souvisí s pásmem lehkého spánku zajímavého pro analýzu NREM parasomnických pacientů. K vybraným jPCA kovariátám byly symetricky doplněny odpovídající kovariáty redukované metodou průměrování.

Vybrané kovariáty beta a theta spektrálního výkonu byly použity pro sestavení statistických GLM modelů. Ty byly sestaveny nejprve uvnitř voxelů každého subjektu (statistika první úrovně), kde vypočítané beta koeficienty reflektují v každém voxelu vztah EEG-fMRI modalit. Následně byla napříč subjekty počítána statistika druhé úrovně, kde byly hledány opakující se vzory aktivací mezi GLM modely první úrovně. Modely byly sestaveny zvlášť pro každou metodu redukce dimenze, v rámci nichž byly vytvořeny samostatně posuzované modely pro pacienty a pro kontrolní subjekty (jednovýběrový t-test, alfa 0,05, rozsah t-hodnot (-5;+5)). Na modelech vytvořených ze spektrálních beta kovariát byla kvantitativně a kvalitativně zkoumána schopnost implementovaného řetězce poskytnout relevantní výsledky. Na spektrální theta kovariátě byly hledány klinické příznaky NREM parasomnie a fyziologicky zajímavé neurální vzory aktivací.

Posouzení bylo realizováno na třech úrovních. V první byl zkoumán počet potenciálních událostí vyskytujících se v kovariátě před integrací s fMRI daty. Druhá zkoumala počet aktivovaných klastrů nad nastaveným minimálním limitem voxelů získaných v každé z metodik. Za třetí bylo přihlédnuto k parametrickým mozkovým mapám a lokalizaci aktivovaných regionů v prostoru mozku. Zde byly hledány aktivace v oblastech fyziologicky souvisejících s danou spektrální aktivitou. Počet událostí vyskytujících se v beta spektrální kovariátě byl mezi metodami redukce dimenze (průměrování/jPCA) téměř stejný. Počet klastrů nad minimální hranicí počtů voxelů se ovšem mezi metodami výrazně lišil. To značí, že ačkoliv je v samotných kovariátách přibližně stejný potenciál z hlediska detekovaného počtu událostí, každá z nich má původ v jiné aktivitě a každá z metod je citlivá na jiný typ aktivity. Více signifikantních klastrů bylo jak při prahu 20 voxelů, tak 150 voxelů, pozorováno u metody průměrování. Tento jev byl přisouzen větší robustnosti metody průměrování, která kovariátu počítá z každé elektrody v rámci anatomického regionu. Teoreticky tak může kovariáta zahrnout velký objem informace. Oproti tomu kovariáta získaná metodou jPCA váhuje vliv elektrod dle velikosti rozptylu. Následným výběrem první komponenty může být signifikantně potlačen vliv většiny aktivity a zvýrazněna určitá dominantní aktivita. Průměrování může naopak po redukci zahrnout větší množství aktivit, což se ve statistických mapách projevuje více aktivovanými regiony napříč mozkiem. Specificita jPCA metody by měla naopak vést ke zvýraznění jedné konkrétní aktivity. Tato hypotéza o specificitě jPCA redukce dimenze a metodě průměrování zahrnující více informace je tedy podpořena výsledky počtů signi-

fikantních klastrů. Dalšími důkazy této hypotézy jsou statistické parametrické mapy aktivací v mozku. Metoda průměrování zvýraznila větší množství aktivovaných regionů, které byly distribuovány přes větší oblast mozku. jPCA metoda oproti tomu ukázala aktivace lokalizované zejména v prostoru frontálního a precentrálního regionu. Z hlediska kvantitativní analýzy lze tvrdit, že obě použité metodiky redukce dimenze poskytly rozdílné a unikátní výsledky, ačkoliv metoda průměrování má vyšší schopnost vysvětlení BOLD signálu než metoda jPCA. Separace hdEEG prostoru na anatomické regiony před implementací známějších metod redukce dimenze je nově navrženým přístupem k extrakci spektrálních EEG kovariát. Nejlépe je vliv tohoto kroku ilustrován v porovnání se studií [44], kde byly rovněž použity metody průměrování a jPCA bez předchozího použití anatomické redukce dimenze.

Beta kovariáta byla vytvořena z celé délky datového záznamu, bez části počátečního bdění. Jedná se tedy o data nekorigovaná z hlediska momentálního stavu vědomí. Ke zvýšení specifity analýzy byla do modelů zakomponována paradigma mluvení a prohlubování spánku. Skórováním záznamů spánkového EEG byly odborníky v NUDZ zjištěny úseky záznamu, ve kterých subjekt přecházel mezi dvěma spánkovými fázemi. Tyto úseky byly zaznamenány a přidány do individuálních GLM modelů. Předpokladem bylo, že zvýšení důležitosti části záznamu poskytne nové aktivace, které sice budou z hlediska statistiky méně robustní, ovšem mohou obsahovat specifičtější informaci ke spánkové problematice. Výsledky analýzy se výrazně nelišily od modelů bez paradigmatu mluvení/prohlubování. Spíše, než získání nových aktivací, byly již stávající aktivované regiony rozšířeny nebo zmenšeny. Metodika tedy ukázala potenciál rozšíření stávajících výsledků, ale její přínos k celkovým aktivacím byl nízký. Ačkoliv v této práci již dále nebylo s nespektrálními kovariátami operováno, pro budoucí studie může být slibné zabývat se integrací mezi spektrálními a nespektrálními kovariátami, jelikož zde existuje potenciál pro sestavení specifičtějších statistických modelů.

Z hlediska kvalitativní analýzy byla posuzována schopnost extrahované kovariáty poskytnout aktivace, které se dají vztáhnout k popsáním fyziologickým mozkovým procesům. Zdroj fyziologické beta aktivity je v literatuře lokalizován do oblasti bazálních ganglií (regiony putamen a nucleus caudatus) a oblasti motorického kortexu (rolandický beta rytmus) [30, 39]. Negativní korelace v oblasti bazálních ganglií byly pozorovány jak u metody průměrování, tak u jPCA. Aktivace poblíž motorického kortexu byly zaznamenány u metody průměrování pozitivními korelacemi. Byla také pozorována symetričnost aktivací v obou hemisférách, která snižuje pravděpodobnost falešných korelací.

Metodiky průměrování a jPCA ukázaly vysokou schopnost pro vysvětlení BOLD signálu. Obě byly využity pro sestavení GLM modelů spektrální kovariáty theta. Ve výsledcích byly ověřovány schopnosti každé z metodik odhalit aktivace související

s theta rytmem a z klinické části byly hledány příznaky NREM parasomnie. Metoda průměrování i jPCA odhalila více aktivací u kontrolní skupiny oproti skupině pacientů. Zároveň bylo více aktivací vždy na straně metody průměrování. U obou skupin byly při metodě průměrování detekovány bilaterálně symetrické aktivace. Zisk bilaterálně symetrických aktivací je v literatuře považován za výsledek validující neurální původ nalezených aktivací [45, 46, 47]. U skupiny NREM parasomníků byly bilaterálně symetrické aktivace v obou hemisférách téměř totožné, s podobným počtem signifikantních voxelů na obou stranách. U kontrolních subjektů bylo zaznamenáno více aktivity na straně pravé hemisféry v temporálním a parietálním laloku (viz příloha A). Symetrických aktivací v levé hemisféře bylo méně, jejich lokalizace ovšem odpovídala aktivitě v pravé hemisféře.

Ve spolupráci s lékařem v oboru neurologie byly ve výsledcích pacientů hledány příznaky NREM parasomnie a další odchylky od fyziologického spánku. U metody průměrování byly u obou skupin zaznamenány aktivace v oblastech cingulárního gyru a thalamu. Aktivace thalamu je z hlediska fyziologického očekávaná, jelikož thalamus vykonává v mozku funkci přepínání mezi různými stavy vědomí (bdění/spánek) [48]. U skupiny kontrol se další aktivace nacházely v oblasti krátkodobé paměti (BO 9) v somatosensorickém kortexu (BO 2), v oblasti sémantické paměti (BO 38) a oblasti pocitu empatie (BO 40). Komplexnějším rozbořením vzoru těchto aktivací vznikla hypotéza o probíhajícím procesu snění (konsolidace myšlenek a zpracovávání krátkodobých vzpomínek) u kontrol. V tomto případě by se jednalo o očekávaný stav vědomí subjektů, usínajících po spánkové deprivaci v MR. U parasomnických pacientů byly pozorovány aktivace v odlišných regionech, a to zejména v oblastech vizuálního kortexu (BO 19) a fusiform gyru (BO 37). Aktivované oblasti u pacientů poukazují na setrvání některých částí mozku ve stavu, který napovídá spíše bdění než procesu usínání či spánku. Mohou tak značit problém s mechanismem navozování spánku. Dalším argumentem pro tuto hypotézu je množství aktivací u obou skupin. Kontrolní subjekty měly vyšší zastoupení theta aktivity v poměru k ostatním výkonovým pásmům než pacienti s parasomnií a to i v případě použití metodiky jPCA. Podobným kvantitativním rozdělením aktivací v jPCA modelech a modelech průměrování lze tvrdit, že množství odhalených aktivací nesouvisí s vypovídající schopností kovariát, ale s rozdělením poměrů spektrálních výkonů theta pásma mezi kontrolami a pacienty.

V předchozích studiích, zabývajících se extrakcí EEG kovariáty, byla použita široká škála metod redukce dimenze – přímé průměrování výkonů spektrálních pásem [21, 22], celkový výkon spekter [49], lineární kombinace pásem do jednoho GLM modelu [50], jPCA [44] a další. V současné době není ustanoven jasný způsob extrakce kovariáty pro integraci simultánních dat, což vytváří problém při porovnávání výsledků jednotlivých studií. V této diplomové práci byla představena a popsána robustní a přesně definovaná metodika celého procesu extrakce spektrální ko-

variáty a integrace EEG-fMRI dat. Metoda je jednoduše implementovatelná a díky anatomické redukci dimenze méně výpočetně náročná. Porovnáním kvantitativních a kvalitativních výsledků dvou rozdílných modelů tvorby EEG kovariáty byl znázorněn vliv použité metodiky na zisk informací o neurální aktivitě. V budoucích studiích by bylo přínosné zaměřit se na robustní porovnání většího množství metod extrakce spektrální EEG kovariáty na rozsáhlejším datasetu, obsahujícím širší spektrum spánkových poruch.

## 7 Závěr

V rámci této diplomové práce byly kvalitativně a kvantitativně analyzovány výsledky navržené metodiky zpracování simultánně naměřených EEG-fMRI dat pomocí metody anatomické redukce dimenze EEG prostoru a asymetrického přístupu k simultánní analýze. Navržená metodika zpracování dat byla validována a ověřena při analýze spektrální kovariáty beta. Implementace anatomické redukce hdEEG prostoru spolu s korelační analýzou spektrální informace byla ověřena jako vhodný krok před implementací dalších redukčních algoritmů. Z následně použitých metod redukce dimenze byla metoda průměrování určena jako metoda schopnější více vysvětlit BOLD signál a metoda jPCA jako metoda vhodnější pro extrakci EEG kovariát se specifitější informací mozkových aktivací. Kvalitativně byly jak u beta a u theta spektrálních kovariát pozorovány signifikantně aktivované regiony, dle literatury související s původem daných spekter. Doplnění modelů o nespektrální kovariáty mělčení a prohlubování spánku, neposkytlo signifikantní změnu v aktivacích, rozšířilo ovšem již zjištěné aktivace. Na spektrální theta kovariátě byly u skupiny kontrol nalezeny vzory aktivací podobné stavu snění. U pacientů s NREM parasomnií byly naopak zjištěny příznaky bdělosti a nižšího zastoupení pomalovlnných spánkových rytmů.

## Seznam použité literatury

1. HUSTER, R. J.; DEBENER, S.; EICHELE, T.; HERRMANN, C. S. Methods for Simultaneous EEG-fMRI: An Introductory Review. *Journal of Neuroscience*. 2012, roč. 32, č. 18, s. 6053–6060. ISSN 0270-6474. Dostupné z DOI: [10.1523/JNEUROSCI.0447-12.2012](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0447-12.2012).
2. MONTI, M. Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Review of the GLM Approach. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2011, roč. 5. ISSN 16625161. Dostupné z DOI: [10.3389/fnhum.2011.00028](https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00028).
3. MULLINGER, K.; BOWTELL, R. Combining EEG and fMRI. *Magnetic Resonance Neuroimaging*. 2011, s. 303–326. ISBN 978-1-61737-991-8. Dostupné z DOI: [10.1007/978-1-61737-992-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-61737-992-5_15).
4. ABREU, R.; LEAL, A.; FIGUEIREDO, P. EEG-Informed fMRI: A Review of Data Analysis Methods. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2018, roč. 12. ISSN 1662-5161. Dostupné z DOI: [10.3389/fnhum.2018.00029](https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00029).
5. ALLEN, P. J.; JOSEPHS, O.; TURNER, R. A Method for Removing Imaging Artifact from Continuous EEG Recorded during Functional MRI. *NeuroImage*. 2000, roč. 12, č. 2, s. 230–239. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [10.1006/nimg.2000.0599](https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0599).
6. MUNCK, J. C. de; HOUDT, P. J. van; GONÇALVES, S. I.; WEGEN, E. van; OSSENBLOK, P. P.W. Novel artefact removal algorithms for co-registered EEG/fMRI based on selective averaging and subtraction. *NeuroImage*. 2013, roč. 64, s. 407–415. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [10.1016/j.neuroimage.2012.09.022](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.022).
7. NIAZY, R.K.; BECKMANN, C.F.; IANNETTI, G.D.; BRADY, J.M.; SMITH, S.M. Removal of fMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. *NeuroImage*. 2005, roč. 28, č. 3, s. 720–737. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [10.1016/j.neuroimage.2005.06.067](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.067).
8. CHAUMON, M.; BISHOP, D. V.M.; BUSCH, N. A. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *Journal of Neuroscience Methods*. 2015, roč. 250, s. 47–63. ISSN 01650270. Dostupné z DOI: [10.1016/j.jneumeth.2015.02.025](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.02.025).
9. MULLINGER, K. J.; HAVENHAND, J.; BOWTELL, R. Identifying the sources of the pulse artefact in EEG recordings made inside an MR scanner. *NeuroImage*. 2013, roč. 71, s. 75–83. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [10.1016/j.neuroimage.2012.12.070](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.070).

10. JORGE, J.; GROUILLER, F.; GRUETTER, R.; ZWAAG, W.; FIGUEIREDO, P. Towards high-quality simultaneous EEG-fMRI at 7 T: Detection and reduction of EEG artifacts due to head motion. *NeuroImage*. 2015, roč. 120, s. 143–153. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [10.1016/j.neuroimage.2015.07.020](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.020).
11. MARINO, M.; LIU, Q.; KOUDELKA, V.; PORCARO, C.; HLINKA, J.; WENDEROTH, N.; MANTINI, D. Adaptive optimal basis set for BCG artifact removal in simultaneous EEG-fMRI. *Scientific Reports*. 2018, roč. 8, č. 1. ISSN 2045-2322. Dostupné z DOI: [10.1038/s41598-018-27187-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-27187-6).
12. ROTHLÜBBERS, S.; RELVAS, V.; LEAL, A.; MURTA, T.; LEMIEUX, L.; FIGUEIREDO, P. Characterisation and Reduction of the EEG Artefact Caused by the Helium Cooling Pump in the MR Environment: Validation in Epilepsy Patient Data. *Brain Topography*. 2015, roč. 28, č. 2, s. 208–220. ISSN 0896-0267. Dostupné z DOI: [10.1007/s10548-014-0408-0](https://doi.org/10.1007/s10548-014-0408-0).
13. KRAKOW, K.; ALLEN, P.J.; SYMMS, M.R.; LEMIEUX, L.; JOSEPHS, O.; FISH, D.R. EEG recording during fMRI experiments: Image quality. *Human brain mapping*. 2000, roč. 10, č. 1, s. 10–15. Dostupné z DOI: [10.1002/\(sici\)1097-0193\(200005\)10:1<10::aid-hbm20>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0193(200005)10:1<10::aid-hbm20>3.0.co;2-t).
14. KLEIN, C.; HÄNGGI, J.; LUECHINGER, R.; JÄNCKE, L. MRI with and without a high-density EEG cap—what makes the difference? *NeuroImage*. 2015, roč. 106, s. 189–197. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [10.1016/j.neuroimage.2014.11.053](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.053).
15. LUO, Q.; GLOVER, G. H. Influence of dense-array EEG cap on fMRI signal. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2012, roč. 68, č. 3, s. 807–815. ISSN 07403194. Dostupné z DOI: [10.1002/mrm.23299](https://doi.org/10.1002/mrm.23299).
16. DUYN, J. H. EEG-fMRI Methods for the Study of Brain Networks during Sleep. *Frontiers in Neurology*. 2012, roč. 3. ISSN 1664-2295. Dostupné z DOI: [10.3389/fneur.2012.00100](https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00100).
17. BIANCIARDI, M.; FUKUNAGA, M.; GELDEREN, P. van; HOROVITZ, S. G.; ZWART, J. A. de; SHMUELI, K.; DUYN, J. H. Sources of functional magnetic resonance imaging signal fluctuations in the human brain at rest: a 7 T study. *Magnetic Resonance Imaging*. 2009, roč. 27, č. 8, s. 1019–1029. ISSN 0730725X. Dostupné z DOI: [10.1016/j.mri.2009.02.004](https://doi.org/10.1016/j.mri.2009.02.004).
18. KAUFMANN, C.; WEHRLE, R.; WETTER, T.C.; HOLSBOER, F.; AUER, D.P.; POLLMÄCHER, T.; CZISCH, M. Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study. *Brain*. 2006, roč. 129, č. 3, s. 655–667. Dostupné z DOI: [doi.org/10.1093/brain/awh686](https://doi.org/10.1093/brain/awh686).



19. HOROVITZ, S. G.; FUKUNAGA, M.; ZWART, J. A. de; GELDEREN, P.; FULTON, S. C.; BALKIN, T. J.; DUYN, J. H. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study. *Human Brain Mapping*. 2008, roč. 29, č. 6, s. 671–682. ISSN 10659471. Dostupné z DOI: [⟨10.1002/hbm.20428⟩](https://doi.org/10.1002/hbm.20428).
20. MUNCK, J.C. de; GONÇALVES, S.I.; MAMMOLITI, R.; HEETHAAR, R.M.; SILVA, F.H. Lopes da. Interactions between different EEG frequency bands and their effect on alpha-fMRI correlations. *NeuroImage*. 2009, roč. 47, č. 1, s. 69–76. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [⟨10.1016/j.neuroimage.2009.04.029⟩](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.029).
21. ROSA, M.J.; KILNER, J.; BLANKENBURG, F.; JOSEPHS, O.; PENNY, W. Estimating the transfer function from neuronal activity to BOLD using simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*. 2010, roč. 49, č. 2, s. 1496–1509. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [⟨10.1016/j.neuroimage.2009.09.011⟩](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.011).
22. GOLDMAN, R. I.; STERN, J. M.; ENGEL, J.; COHEN, M. S. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *NeuroReport*. 2002, roč. 13, č. 18, s. 2487–2492. ISSN 0959-4965. Dostupné z DOI: [⟨10.1097/00001756-200212200-00022⟩](https://doi.org/10.1097/00001756-200212200-00022).
23. *Matlab R2020a*. USA: The MathWorks, Inc., 2020. Dostupné také z: [⟨https://www.mathworks.com/products/new\\_products/release2020a.html⟩](https://www.mathworks.com/products/new_products/release2020a.html).
24. *Fieldtrip*. Nijmegen, Netherlands, 2020. Dostupné také z: [⟨https://www.fieldtriptoolbox.org/⟩](https://www.fieldtriptoolbox.org/).
25. *SPM12*. London, UK: UCL Queen Square Institute of Neurology, [n.d.]. Dostupné také z: [⟨https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/⟩](https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/).
26. *Xjview*. Stanford University: Stork, 2020. Dostupné také z: [⟨https://www.alivelearn.net/xjview/⟩](https://www.alivelearn.net/xjview/).
27. PIORECKY, M.; KOUDELKA, V.; STROBL, J.; BRUNOVSKY, M.; KRAJČA, V. Artifacts in Simultaneous hdEEG/fMRI Imaging: A Nonlinear Dimensionality Reduction Approach. *Sensors*. 2019, roč. 19, č. 20. ISSN 1424-8220. Dostupné z DOI: [⟨10.3390/s19204454⟩](https://doi.org/10.3390/s19204454).
28. FELLNER, M-C.; VOLBERG, G.; MULLINGER, K.J.; GOLDHACKER, M.; WIMBER, M.; GREENLEE, M.W.; HANSLMAYR, S. Spurious correlations in simultaneous EEG-fMRI driven by in-scanner movement. *NeuroImage*. 2016, roč. 133, s. 354–366. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [⟨10.1016/j.neuroimage.2016.03.031⟩](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.031).
29. KRAJČA, V.; LHOTSKÁ, L.; RIEGER, J. Zpracování dlouhodobých EEG záznamů. *Advances in Electrical and Electronic Engineering*. 2005, roč. 4, č. 3, s. 151–156. ISSN 1336-1376. Dostupné také z: [⟨http://dspace.vsb.cz/bitstream/handle/10084/83686/AEEE-2005-4-3-151-%20rieger.pdf?sequence=1%5C&isAllowed=y⟩](http://dspace.vsb.cz/bitstream/handle/10084/83686/AEEE-2005-4-3-151-%20rieger.pdf?sequence=1%5C&isAllowed=y).

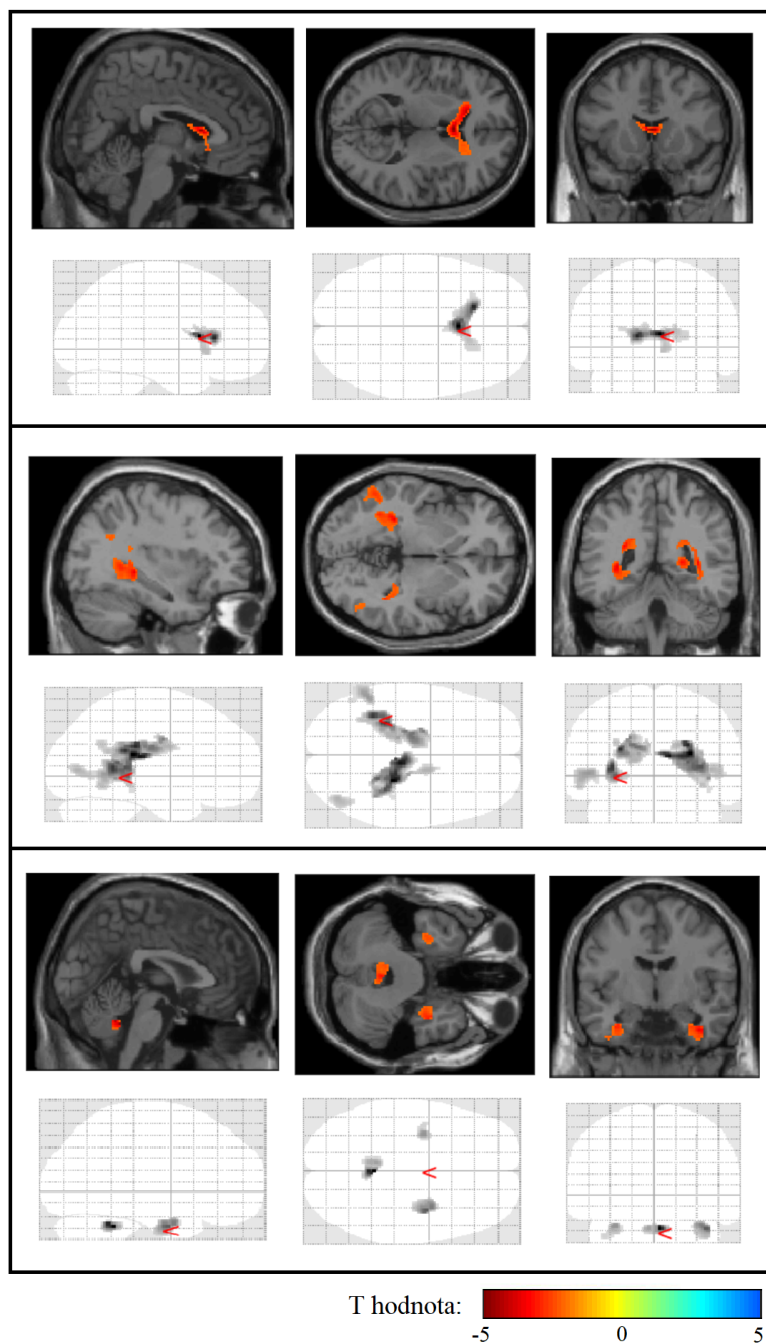
30. KROPOTOV, J. D. Beta and Gamma Rhythms. *Functional Neuromarkers for Psychiatry*. 2016, s. 107–119. ISBN 9780124105133. Dostupné z DOI: [⟨10.1016/B978-0-12-410513-3.00009-7⟩](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410513-3.00009-7).
31. LUU, Phan; JIANG, Zhongqing; POULSEN, Catherine; MATTSON, Chelsea; SMITH, Anne; TUCKER, Don. Learning and the Development of Contexts for Action. *Frontiers in human neuroscience*. 2011, roč. 5, s. 159. Dostupné z DOI: [⟨10.3389/fnhum.2011.00159⟩](https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00159).
32. RENCHER, A. C. Principal Component Analysis. In: *Methods of Multivariate Analysis*. 12. vyd. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2002, s. 380–407. ISBN 0471418897. Dostupné z DOI: [⟨10.1002/0471271357.ch12⟩](https://doi.org/10.1002/0471271357.ch12).
33. GLOVER, G. H. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2011, roč. 22, č. 2, s. 133–139. ISSN 10423680. Dostupné z DOI: [⟨10.1016/j.nec.2010.11.001⟩](https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001).
34. *BOLD Hemodynamic Response Function (HRF) following a single brief stimulus*. Elster: AD Elster, 2020. Dostupné také z: [⟨http://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/7115861.png?347⟩](http://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/7115861.png?347).
35. PAOLO, V. Integration of multimodal neuroimaging methods: a rationale for clinical applications of simultaneous EEG-fMRI. *Functional Neurology*. 2015. ISSN 0393-5264. Dostupné z DOI: [⟨10.11138/FNeur/2015.30.1.009⟩](https://doi.org/10.11138/FNeur/2015.30.1.009).
36. CHLEBUS, P.; MIKL, M.; BRÁZDIL, M. *Funkční magnetická rezonance- Úvod do problematiky*. Brno, 2019.
37. *Clinical Toolbox for SPM Images*. Copyright ©NITRC, 2007. Dostupné také z: [⟨https://www.nitrc.org/projects/clinicaltbx/⟩](https://www.nitrc.org/projects/clinicaltbx/).
38. COX, R. W. AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages. *Computers and Biomedical Research*. 1996, roč. 29, č. 3, s. 162–173. ISSN 00104809. Dostupné z DOI: [⟨10.1006/cbmr.1996.0014⟩](https://doi.org/10.1006/cbmr.1996.0014).
39. RITTER, P.; MOOSMANN, M.; VILLRINGER, A. Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Human Brain Mapping*. 2009, roč. 30, č. 4, s. 1168–1187. ISSN 10659471. Dostupné z DOI: [⟨10.1002/hbm.20585⟩](https://doi.org/10.1002/hbm.20585).
40. MARI-ACEVEDO, J.; YELVINGTON, K.; TATUM, W. O. Normal EEG variants. *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects*. 2019, s. 143–160. ISBN 9780444640321. Dostupné z DOI: [⟨10.1016/B978-0-444-64032-1.00009-6⟩](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00009-6).
41. CASTELNOVO, A.; RIEDNER, B. A.; SMITH, R. F.; TONONI, G.; BOLY, M.; BENCA, R. M. Scalp and Source Power Topography in Sleepwalking and Sleep Terrors: A High-Density EEG Study. *Sleep*. 2016, roč. 39, č. 10, s. 1815–1825. ISSN 0161-8105. Dostupné z DOI: [⟨10.5665/sleep.6162⟩](https://doi.org/10.5665/sleep.6162).

42. CORSI-CABRERA, M.; GUEVARA, M. A.; ARCE, C.; RAMOS, J. Inter and intrahemispheric EEG correlation as a function of sleep cycles. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1996, roč. 20, č. 3, s. 387–405. ISSN 02785846. Dostupné z DOI: [10.1016/0278-5846\(96\)00004-8](https://doi.org/10.1016/0278-5846(96)00004-8).
43. HARMONY, T.; HINOJOSA, G.; MAROSI, E.; BECKER, J.; RODRIGUEZ, M.; REYES, A.; ROCHA, C. Correlation Between Eeg Spectral Parameters and an Educational Evaluation. *International Journal of Neuroscience*. 2009, roč. 54, č. 1-2, s. 147–155. ISSN 0020-7454. Dostupné z DOI: [10.3109/0020745-9008986630](https://doi.org/10.3109/0020745-9008986630).
44. PIORECKÝ, M. *Analýza dat simultánního nahrávání EEG a fMRI*. Kladno, 2020. Disertace. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.
45. LAUFS, H.; KLEINSCHMIDT, A.; BEYERLE, A.; EGER, E.; SALEK-HADDADI, A.; PREIBISCH, C.; KRAKOW, K. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage*. 2003, roč. 19, č. 4, s. 1463–1476. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [10.1016/S1053-8119\(03\)00286-6](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00286-6).
46. YAMAZOE, T.; DUBEAU, F.; ELLENRIEDER, N. von; ZAZUBOVITS, N.; GOTMAN, J. Co-existence of idiopathic generalized and focal epilepsy suggested by simultaneous EEG-fMRI: a case report. *Epileptic Disorders*. 2020, roč. 22, č. 6, s. 797–801. ISSN 1294-9361. Dostupné z DOI: [10.1684/epd.2020.1225](https://doi.org/10.1684/epd.2020.1225).
47. HAMANDI, K.; SALEK-HADDADI, A.; LAUFS, H.; LISTON, A.; FRISTON, K.; FISH, D. R.; DUNCAN, J. S.; LEMIEUX, L. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *NeuroImage*. 2006, roč. 31, č. 4, s. 1700–1710. ISSN 10538119. Dostupné z DOI: [10.1016/j.neuroimage.2006.02.016](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.016).
48. GENT, T. C.; BANDARABADI, M.; HERRERA, C. G.; ADAMANTIDIS, A. R. Thalamic dual control of sleep and wakefulness. *Nature Neuroscience* [online]. 2018, roč. 21, č. 7, s. 974–984 [cit. 2021-05-05]. ISSN 1097-6256. Dostupné z DOI: [10.1038/s41593-018-0164-7](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0164-7).
49. WAN, X.; RIERA, J.; IWATA, K.; TAKAHASHI, M.; WAKABAYASHI, T.; KAWASHIMA, R. The neural basis of the hemodynamic response nonlinearity in human primary visual cortex: Implications for neurovascular coupling mechanism. *NeuroImage*. 2006, roč. 32, č. 2, s. 616–625. ISSN 1053-8119. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.040>.
50. GOENSE, J. B.M.; LOGOTHETIS, N. K. Neurophysiology of the BOLD fMRI Signal in Awake Monkeys. *Current Biology*. 2008, roč. 18, č. 9, s. 631–640. ISSN 09609822. Dostupné z DOI: [10.1016/j.cub.2008.03.054](https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.03.054).

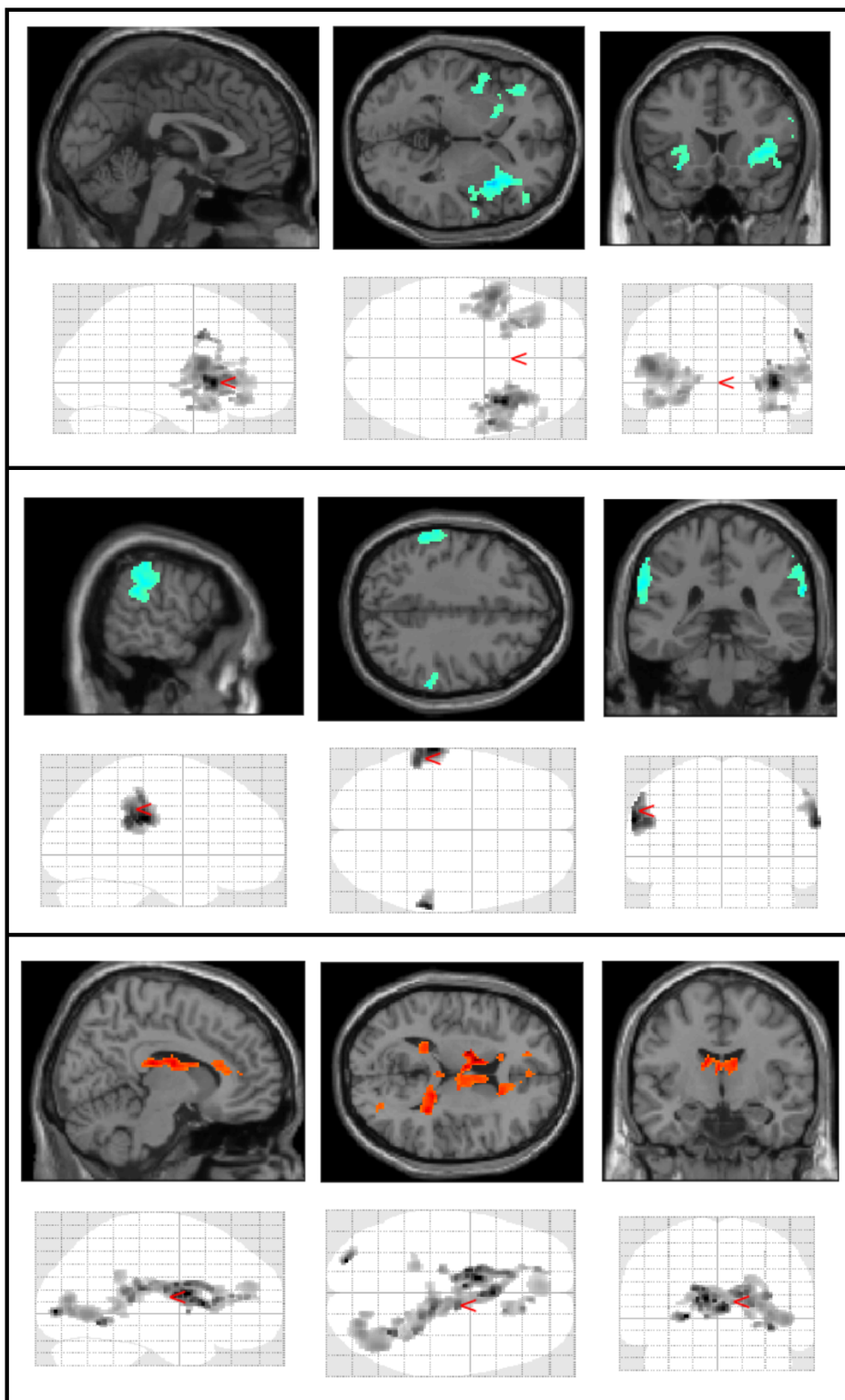
51. GRAY, H. *Gray's Anatomy*. 20. vyd. Philadelphia a New York: Lea a Febiger, 1918.

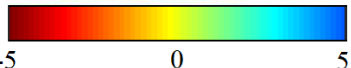
## Příloha A: Signifikantní klastry

Tato kapitola obsahuje ilustrace vybraných signifikantních klastrů získaných ze spektrální kovariáty theta. Právě tyto klastry byly využity pro posouzení klinického přínosu použití navržené metodiky anatomické redukce dimenze EEG prostoru při asymetrické integraci EEG-fMRI dat. Obrázky v plné kvalitě jsou umístěny také na přiloženém CD.

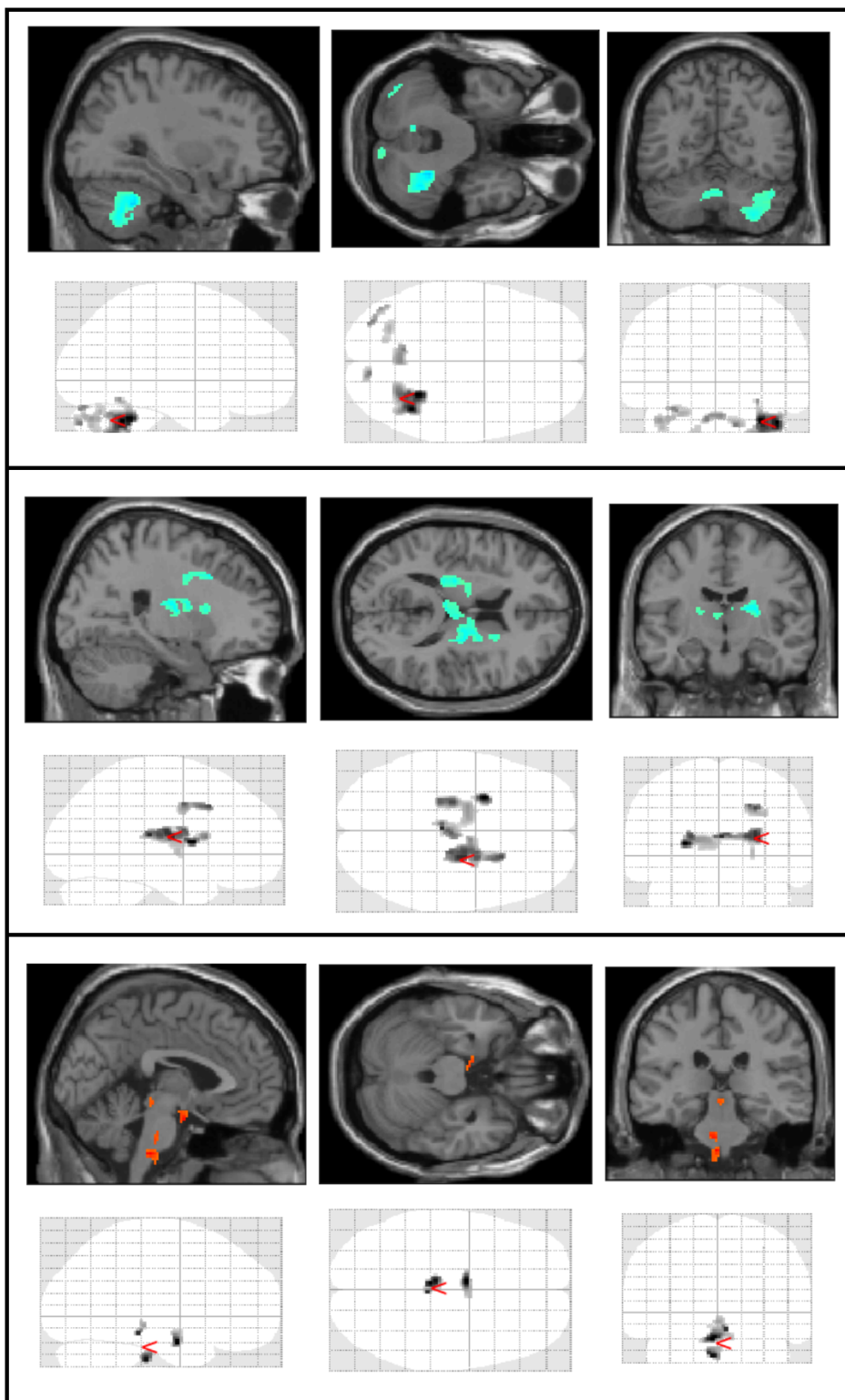


Obrázek A.1: Signifikantní klastry skupiny pacientů ( $n=7$ ) kovariáty spektrálního pásma theta redukovaného metodou průměrování. Na hladině významnosti 5 % s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView, upraveno.

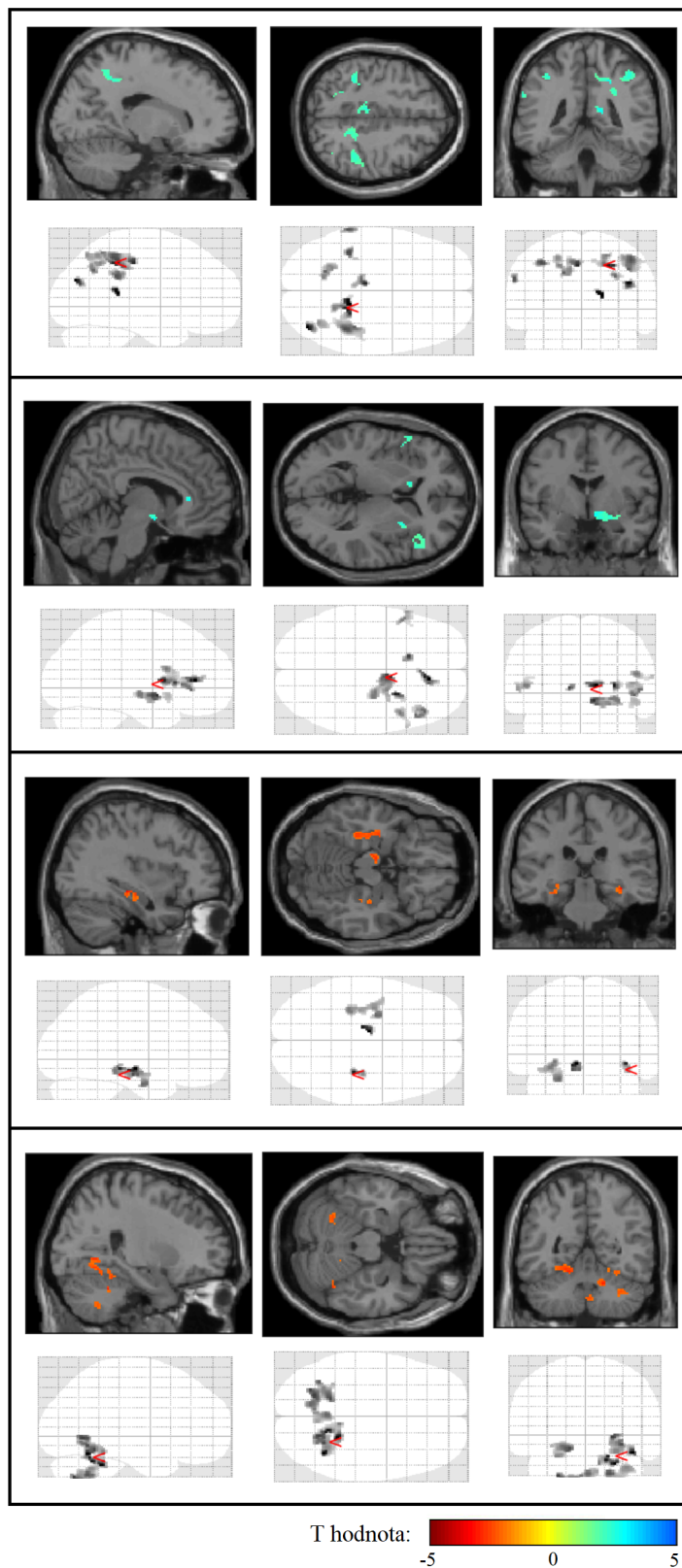


T hodnota:  -5 0 5

Obrázek A.2: Signifikantní klastry skupiny kontrol ( $n=8$ ) kovariáty spektrálního pásma theta redukovaného metodou průměrování. Na hladině významnosti 5 % s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView, upraveno.



Obrázek A.3: Signifikantní klastry skupiny pacientů (n=7) kovariáty spektrálního pásma theta redukovaného metodou jPCA. Na hladině významnosti 5 % s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView, upraveno.

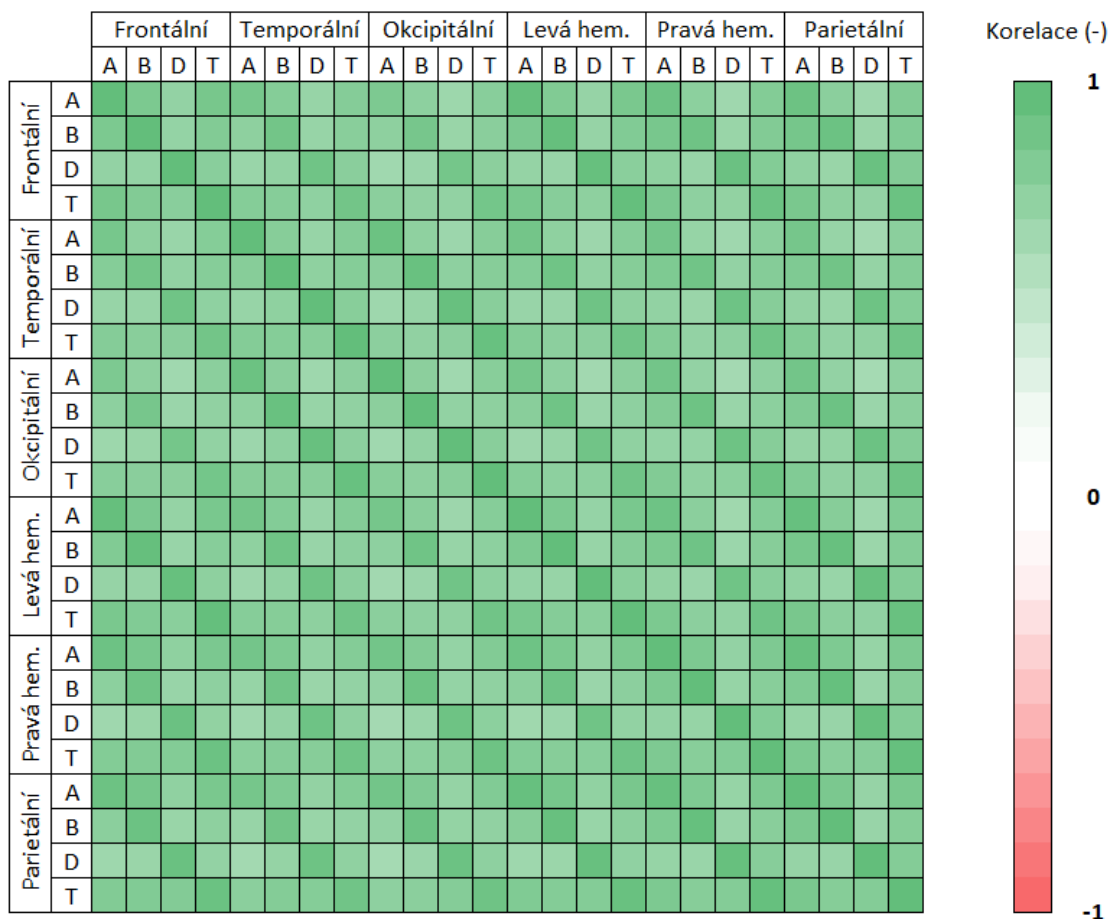


Obrázek A.4: Signifikantní klastry skupiny kontrol (n=8) kovariáty spektrálního pásma theta redukovaného metodou jPCA. Na hladině významnosti 5 % s korekcí minimální velikosti klastru 20 voxelů. Vytvořeno pomocí toolboxu XjView, upraveno.



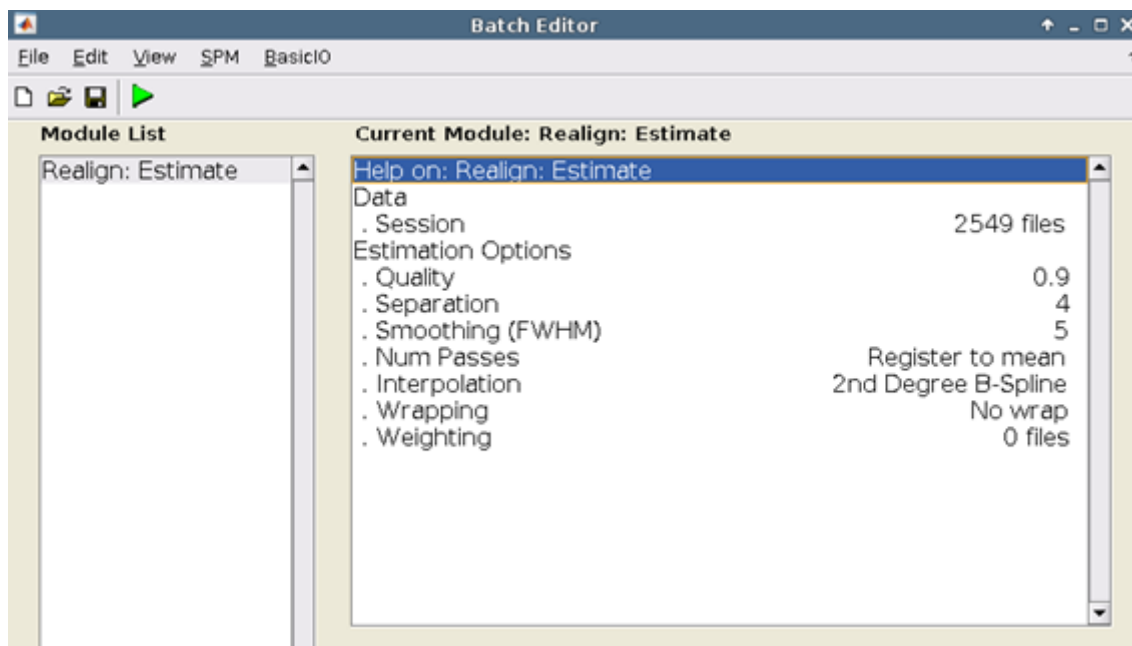
## Příloha B: Korelační analýza průměrovaných kovariát

Korelační analýza průměrných kovariát ukázala vysokou míru korelace kovariát napříč pásmy a regiony. To je v souladu s předpokladem k metodice průměrování, ale zároveň se z této informace nedá vyvodit, která z kovariát je nejvhodnější pro analýzu.

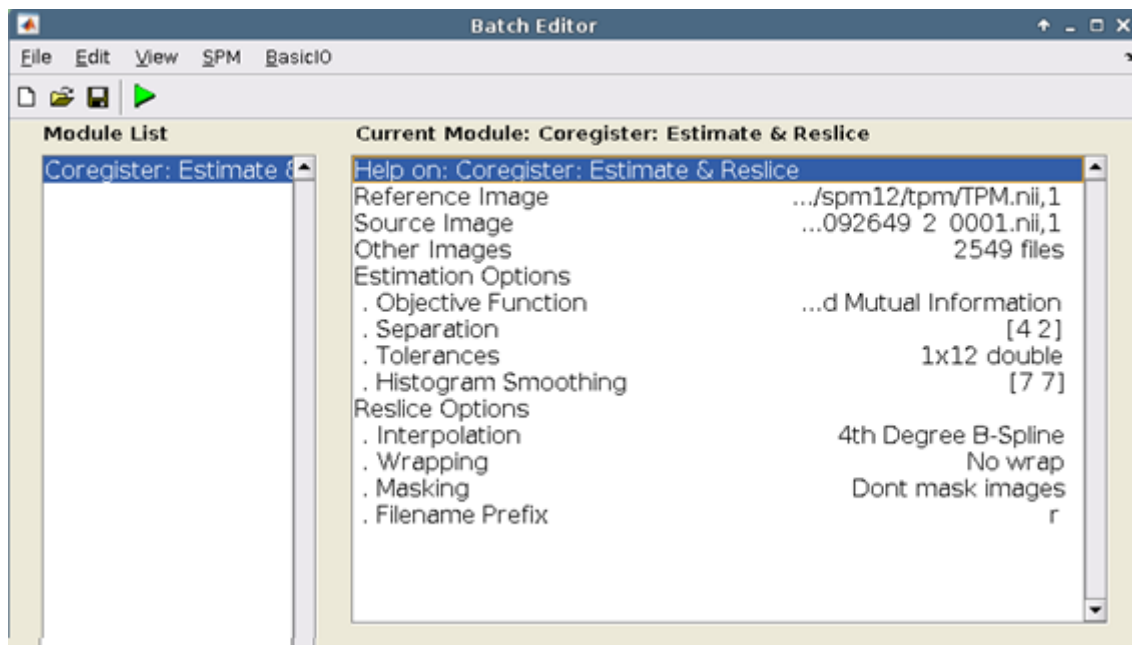


Obrázek B.1: Ilustrace průměrných Pearsonových korelačních koeficientů pro průměrované kovariáty šesti anatomických regionů a čtyř spektrálních pásem (A- alfa, B- beta, D- delta, T- theta).

## Příloha C: Předzpracování fMRI dat

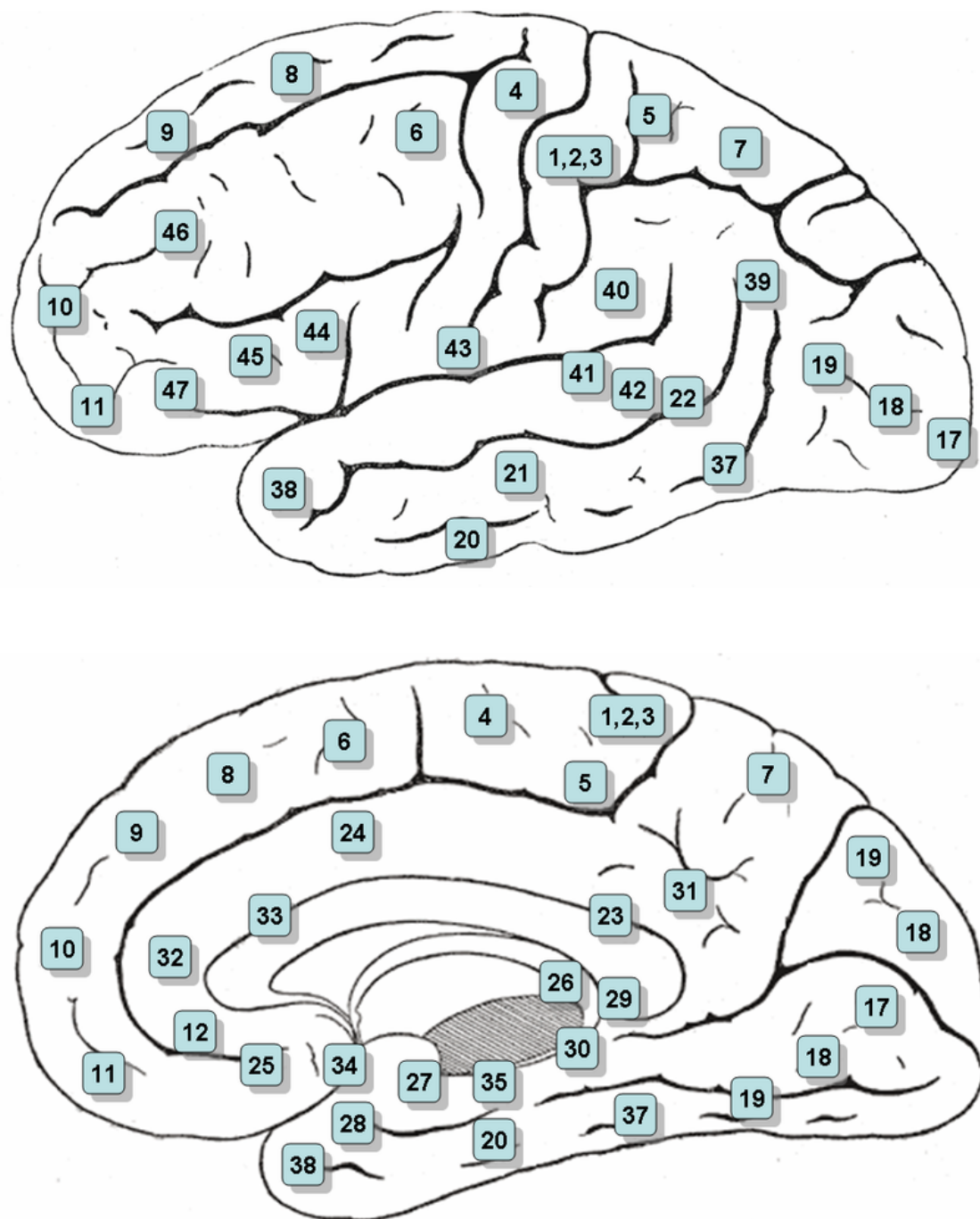


Obrázek C.1: Nastavení parametrů pro korekci pohybů. Obrázek pochází z grafického rozhraní toolboxu SPM12.



Obrázek C.2: Ukázka nastavení parametrů pro koregistraci a normalizaci fMRI obrazů. Obrázek pochází z grafického rozhraní toolboxu SPM12.

## Příloha D: Broadmannovy oblasti



Obrázek D.1: Rozdělení Broadmannových oblastí mozkové kůry. Zobrazen je laterální (nahore) a mediální pohled. Převzato z [51].

## Příloha E: Skripty pro Matlab

Tato příloha obsahuje skripty využívané v řetězci zpracování EEG-fMRI dat. Skripty jsou dostupné na DOI: 10.5281/zenodo.4736687 a v elektronické verzi příloh práce.

Seznam uvedených skriptů pro Matlab:

- Anatomická redukce dimenze a spektrální analýza.  
*Anatomical\_dim\_reduction.m*
- Mapa rozdělení elektrod z 256 kanálové EGI EEG čepice.  
*EGI\_electrode\_map.m*
- Redukce dimenze metodami průměrování a jPCA.  
*Average\_and\_jPCA.m*
- Korelační analýza EEG kovariát.  
*Correlation\_analysis.m*
- První úroveň GLM statistiky na beta spektrální kovariátě.  
*first\_lvl\_beta\_ko.m*
- Druhá úroveň GLM statistiky na beta spektrální kovariátě.  
*second\_lvl\_beta\_ko.m*

## Příloha F: Abstrakt konferenčního příspěvku

Abstrakt konferenčního příspěvku pro konferenci *International Symposium on Biomedical Engineering and Computational Biology (BECB 2021)*. V době dokončení práce probíhalo posuzování článku v rámci recenzního řízení.

### **Extraction and evaluation of EEG covariates and their influence on GLM model**

**Vaclava Piorecka<sup>1,2\*</sup>, Filip Cerny<sup>1,2</sup>, Marek Piorecky<sup>1,2</sup>, Vlastimil Koudelka<sup>2</sup>, Jiri Horacek<sup>2,3</sup>, Jitka Buskova<sup>2,3</sup>, Martin Brunovsky<sup>2,3</sup> and Jana Koprivova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Biomedical Technology, Faculty of Biomedical Engineering, CTU in Prague, 27201 Kladno, Czech Republic.

<sup>2</sup> National Institute of Mental Health, 25067 Klecany, Czech Republic.

<sup>3</sup>Third Faculty of Medicine, Charles University, 10000 Prague, Czech Republic

\*Email: [vaclava.piorecka@cvut.cz](mailto:vaclava.piorecka@cvut.cz)

**Abstract.** This study aims at the identification of suitable approaches to dimension reduction methods for EEG covariate extraction for GLM analysis of fMRI time series. We present the results of anatomical and mathematical methods of dimension covariate reduction and their combinations. Individual models according to the used covariates showed that jPCA creates a lower number of significantly correlated voxels. Anatomical reduction balances the number of correlated voxels between mean and jPCA. The choice of covariates has a significant effect on the resulting GLM activations. The average allows generalization to explain a physiological activity, jPCA offers the ability to identify specific activations.