

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta elektrotechnická

Katedra teorie obvodů
Obor: Biomedicínské inženýrství



Funkční organizace epileptogenní zóny

Functional organization of the epileptogenic zone

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vypracoval: Bc. Nikol Kopecká
Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.
Rok: květen 2016

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Nikol K o p e c k á
Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika
Obor: Biomedicínské inženýrství
Název tématu: Funkční organizace epileptogenní zóny

Pokyny pro vypracování:

1. Seznamte se s problematikou zpracování invazivního EEG v epileptologii.
2. Implementujte vhodné metody analýzy funkční konektivity v prostředí MATLAB (Direct Directed Transfer Function dDTF nebo jiné) a aplikujte vybranou metodu na předloženou databázi pacientů s epilepsií.
3. Vyhodnoťte funkční konektivitu u konkrétních kazuistik, výsledky konfrontujte s dříve publikovanými pracemi, viz seznam.
4. Diskutujte možnosti využití parametrizace EEG pomocí metod funkční konektivity pro diagnostiku a plánování epileptochirurgických zákroků.

Seznam odborné literatury:

- [1] Zubler, F., Gast, H., Abela, E., Rummel, C., Hauf, M., Wiest, R., Pollo, C. & Schindler, K. (2014). Detecting functional hubs of ictogenic networks. *Brain topography*, 28(2), 305-317.
- [2] Korzeniewska, A., Mańczak, M., Kamiński, M., Blinowska, K. J., & Kasicki, S. (2003). Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (dDTF) method. *Journal of neuroscience methods*, 125(1), 195-207.
- [3] Korzeniewska, A., Cervenka, M. C., Jouny, C. C., Perilla, J. R., Harezlak, J., Bergey, G. K., Franaszczuk, P. J. & Crone, N. E. (2014). Ictal propagation of high frequency activity is recapitulated in interictal recordings: Effective connectivity of epileptogenic networks recorded with intracranial EEG. *NeuroImage*, 101, 96-113.

Vedoucí diplomové práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Platnost zadání: do konce letního semestru 2016/2017

L.S.

prof. Ing. Pavel Sovka, CSc.
vedoucí katedry

prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
děkan

Prohlášení

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

V Praze dne

.....

Bc. Nikol Kopecká

Poděkování

Jako první bych chtěla poděkovat svému vedoucímu práce, Ing. Radkovi Jančovi, Ph.D. a konzultantovi Ing. Petru Ježdíkovi, Ph.D. za mnoho cenných nápadů a odborné vedení, jež se podepsalo na úrovni a výsledcích této práce. A nakonec bych ráda poděkovala všem svým přátelům a své rodině za jejich neutuchající podporu.

Bc. Nikol Kopecká

Název práce:

Funkční organizace epileptogenní zóny

Autor: Bc. Nikol Kopecká

Obor: Biomedicínské inženýrství

Druh práce: Diplomová práce

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Katedra teorie obvodů, Fakulta elektrotechnická, České vysoké učení
technické v Praze

Konzultant: Ing. Petr Ježdík Ph.D.

Abstrakt: Cílem mé práce bylo vyvinout metodu pro přesnější lokalizaci počátku epileptického záchvatu na základě EEG měření z kortexu mozku. Znalost této oblasti poskytne klíčovou informaci neurochirurgům, kteří poté mohou provést lokální resekci u farmakorezistivních pacientů. Metoda pro nalezení této oblasti je založená na hledání kanálů, v nichž dojde během začátku záchvatu k výraznému poklesu kauzálního spojení. Míra propojení byla určena pomocí směrové přenosové funkce (DTF), odvozené z multivarietního autoregresního modelu. Analýzou dat z malé databáze skutečných pacientů jsem přišla na to, že největší pokles konektivity nastává na nízkých frekvencích, kolem 4-8 Hz. Časový vývoj konektivity nám poskytl odhad počátku záchvatu. Navíc, kanály, kde došlo ke statisticky významnému poklesu konektivity se velmi dobře shodovaly s kanály, o kterých jsme předpokládali, že leží v oblasti počátku záchvatu.

Klíčová slova: Epilepsie, icEEG, DTF, SOZ

Title:

Functional organization of the epileptogenic zone

Author: Bc. Nikol Kopecká

Abstract: The aim of my work was to develop a method for a better localization of the area, where the epileptic seizure starts, based on the EEG measurements. The knowledge of this region provides critical information to the neurological surgeries, necessary for the brain resection. The method relies on the identifying of the EEG channels and time when a significant decrease of the causal connectivity occurs. The connectivity was measured by the direct transfer function (DTF), evaluated from the multivariate autoregressive model. The analysis of the small database of epileptic patients has revealed that the most significant reduction of connectivity occurs at low frequencies, about 4-8 Hz. The temporal evolution of the connectivity has shown a sudden drop correlated with the start of the seizure. Additionally, channels indicating a statistically significant reduction of the connectivity has corresponded well to these channels which were expected to lay in the area where the seizure starts.

Key words: Epileptic seizure, icEEG, DTF, SOZ

Obsah

Úvod	1
1 Seznámení s epilepsií	3
1.1 Epileptochirurgická léčba	3
1.2 Epileptogenní zóna	3
1.3 EEG	5
1.4 Abnormální aktivita	6
2 Konektivita	8
2.1 Vzájemná korelace	9
2.2 Vzájemná výkonová spektrální hustota	10
2.3 Vícerozměrný Autoregresní model	11
2.3.1 Odhad VAR modelu z měřených dat	13
2.3.2 Porovnání SVAR a MVAR metody	14
2.4 Směrová přenosová funkce	15
2.4.1 Odhad náhodné složky	16
2.4.2 Ověření metody na umělých datech	17
3 Konektivita EEG signálu pacientů s epilepsií	20
3.1 Příprava EEG dat	20
3.1.1 Odstranění síťového brumu	21
3.1.2 Identifikace vadných kanálů	22
3.1.3 Pásmová filtrace	23
3.2 Analýze icEEG dat	23
3.2.1 Databáze pacientů	23
3.2.2 Korelace	26
3.3 Efektivní míry konektivity EEG signálu	27

3.3.1	Časový vývoj konektivity	27
3.4	Identifikace SOZ zóny pomocí konektivity	28
3.4.1	Statistické vyhodnocení	29
3.5	Diskuze	29
	Závěr	38
	Seznam použitých zdrojů	40
	Přílohy	42
	A Obsah CD	43

Úvod

Slovo epilepsie pochází ze starořeckého slova: *ἐπιλαμβάνειν* znamenajícího " mít záchvat, posednutí, nebo postižení". V češtině se také nazývala padoucnice. Epilepsie je skupina neurologických záchvatových onemocnění, která je charakterizována epileptickými záchvaty. Tyto záchvaty se mohou projevovat jako krátké výpadky, během nichž pacient o sobě neví, ale také jako dlouhé záchvaty při kterých dochází k divokému třesu končetin a mohou trvat i řádově minuty.

Příčina epilepsie je neznámá, ale předpokládá se, že za vrozenou (primární), epilepsii mohou nejruznější nepříznivé vlivy prostředí během nitroděložního vývoje. Příčinou sekundárního rozvoje epilepsie je třeba úraz mozku, mrtvice, mozkový tumor a nebo infekce mozku. V malém množství případů mohou být také zodpovědné genové mutace. Během epileptického záchvatu dochází k abnormální aktivitě v mozkové kůře, během níž postižené oblasti mozku nemohou plnit svoji primární funkci. Proto je také nejpřesnější metodou pro diagnostiku electroencephalogram (EEG), která ji dovede rozlišit od pseudoepileptických záchvatů způsobaných třeba nedostatkem hořčiku nebo poruchou jeho vstřebávání.

Epilepsie se vyskytuje jak u dospělých, tak i u dětí, ale obecně se její pravděpodobnost výskytu je u novorozenců vysoká, pak klesá a až později s věkem opět roste. V České republice je registrováno kolem 70 000 epileptiků [17] a ve světě kolem 22 milionů [20]. Přibližně 2/3 těchto epileptiků pozitivně reagují na podávané léky a zbylá 1/3 na léky nereaguje, mají tzv. *farmakorezistivní epilepsii*. Farmakorezistivními pacienty nazveme ty, u nichž se nedá dosáhnout snížení počtu záchvatů pomocí léčby antiepilektiky. Neléčená epilepsie vede často ke zhoršení paměti, kognitivních funkcí, sociálního života a jiných. Navíc pacienti mohou být nebezpeční sobě a svému okolí, protože během záchvatu ztrácejí kontrolu nad svým tělem. To je velmi nebezpečné například pokud by řídili vozidlo.

Jedinou z mála možností jak farmakorezistentní pacienty zbavit epilepsie přináší chirurgické odstanění oblasti mozku zodpovědné za počátek epilepsie - tzv. *epileptogenní zóna*. Úspěšnost chirurgické léčby závisí především na zcela přesné lokalizaci této záchvatové oblasti. Její diskonekci by mělo dojít k celkovému vymizení záchvatů, ale nepodaří-li se nám tutu oblast odstatnit celou, pacientovi se mohou nadále záchvaty vracet. Před samotnou operací se musí vždy pečlivě zvážit, jestli jsou rizika této operace dostatečně vyváženy přínosy a nepoškodí pacienta.

Hlavní motivací této práce je navrhnout metodu, která by umožnila spolehlivě nalézt epileptogenní zónu na základě elektroencefalografických měření mozku. Plánujeme k tomu využít měření konektivity mezi jednotlivými kanály, protože bývá pozorováno, že během epileptického záchvatu se část mozku zodpovědná za záchvat začne chovat abnormálně narozdíl od zbytku mozku. Lze předpokládat i změna propojení mozkových sítí.

V první kapitole této práce vysvětlíme důkladněji postup chirurgické léčby, zavedeme odborné pojmy používané k popisu EEG signálu epileptických pacientů a popíšeme princip iEEG měření. V druhé kapitole potom zavedeme pojem konektivity a představíme jednotlivé metody používané k měření konektivity. A nakonec ve třetí kapitole použijeme tyto metody na reálných datech osmi pacientů a pokusíme se ověřit účinnost a spolehlivost metody založené na měření konektivity v hledání oblasti kde se nachází léze.

Kapitola 1

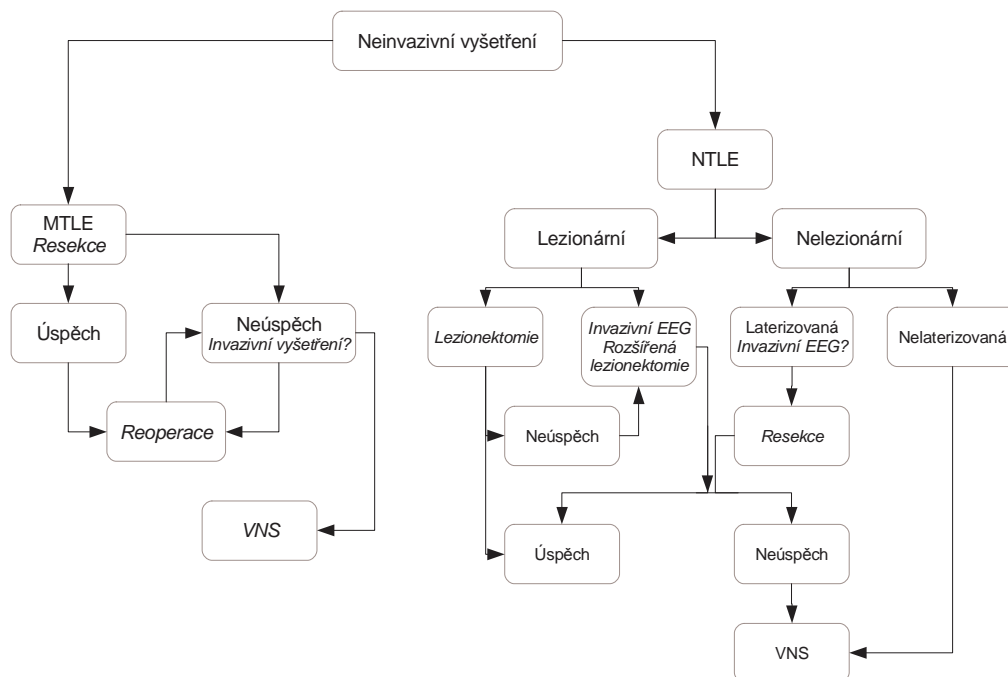
Seznámení s epilepsií

1.1 Epileptochirurgická léčba

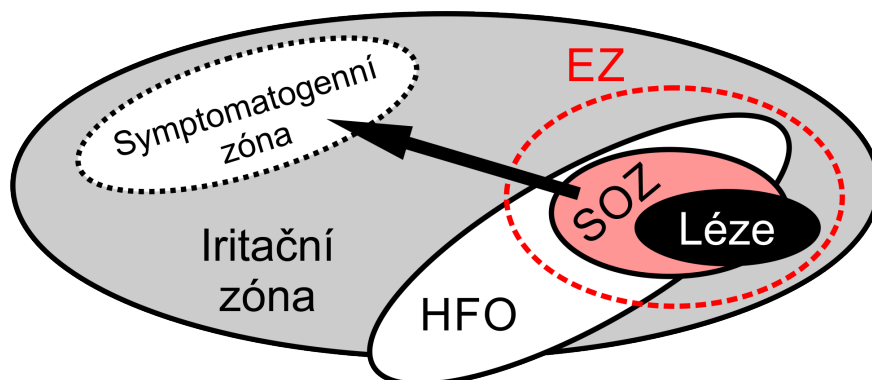
Hlavním cílem epileptochirurgie je kompletně odstranit záchvatovou oblast a tím i vznikly záchvatů. To je v dnešní době ještě stále velmi nesnadným úkolem, přestože máme k dispozici pokročilé diagnostické metody, které nám poskytnou užitečnou informaci o rozsahu dané záchvatové oblasti. K žádnému pacientovi je nutné přistupovat individuálně, protože poloha epileptogenní zóny se může lišit a ne vždy se oblast záchvatu dá odstranit celá, bez poškození zdravé či funkčně významné oblasti mozku. Z tohoto důvodu je třeba pečlivě rozhodnout, zda-li epileptochirurgický zákrok nepoškodí pacienta, a zda-li by při případných komplikacích naopak nemohl kvalitu života pacienta zhoršit. Komplikace, které během operace mohou nastat, zahrnují krvácení, infekce, poškození hlavových nervů či tkáně což může způsobit trvalé postižení. Proto je potřeba důkladné naplánování operace, abychom minimalizovali pravděpodobnost těchto komplikací a identifikovat hranice epileptogenní zóny, do které patří zejména makroskopická léze a SOZ. Na Obr. 1.1 vidíme vývojový diagram toho, jak lékař postupuje při výběru pacienta na resekci.

1.2 Epileptogenní zóna

Záchvat vzniká v tzv. epileptogenní zóně (EZ) v mozku, kterou lze vidět znázorněnou na Obr. 1.2, který byl převzat z [19]. Epileptogenní zóna/síť je oblastí mozku, kterou je nutno resekovat k vymizení záchvatů. Je to hypotetická oblast, která se skládá z makroskopické



Obrázek 1.1: Výběrové řízení pacienta pro resekci [16,18]. Kde MTLE je Epilepsie Meziotempóálního Laloku, NTLE - Epilepsie Nokortikálního Laloku a VNS – dlouhodobá stimulace nervus vagus



Obrázek 1.2: Koncept epileptogenní zóny (EZ) a ostatních zón. Obrázek byl převzat z [19].

léze, oblasti vzniku záchvatů SOZ a částečně s iritační zóny (výboje) a HFO (oscilace). Kompletní resekce je předpokladem úspěšné léčby, ale existují i případy, kdy pouhým narušením epileptogenní sítě došlo k dočasnému nebo trvalému vymizení záchvatů.

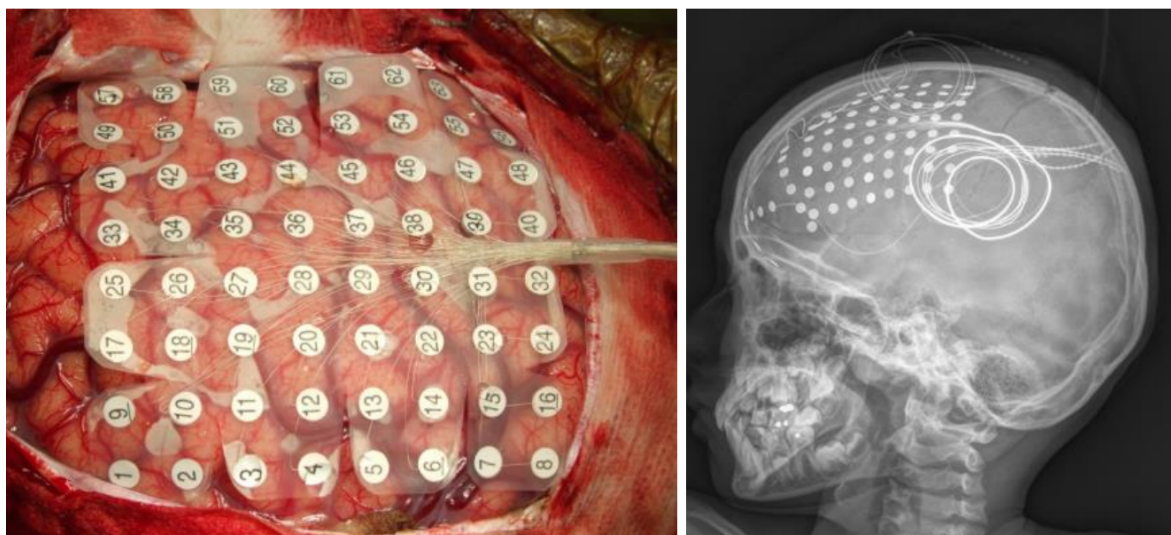
1.3 EEG

Díky zobrazovacím metodám, jako jsou počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI), pozitronová emisní tomografie (PET) a jiné je možné neinvazivně sledovat mozek pacienta. Ale žádná z těchto metod nedovede poskytnou prostorové a časové rozlišení jako elektroencefalografie (EEG) sledující elektrofyziologický projev mozkové aktivity.

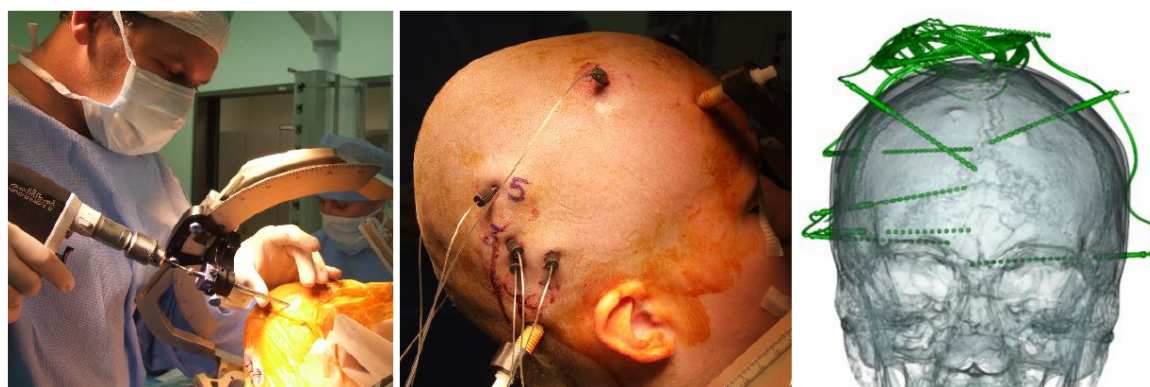
Při neinvazivní metodě snímání pomocí EEG snímáme mozkovou aktivitu z povrchu hlavy (skalpu) a analyzujeme výskyt abnormální aktivity z povrchových struktur. Z důvodu dispersního charakteru snímaných signálů a malého prostorového rozlišení je tato metoda je ale dosti neefektivní. Mezi měřenou aktivitou a elektrodami se stále nachází ještě kost (lebka) a tkáň (mozek), které tlumí měřenou aktivitu. Dále je skalpové EEG náchylné na výskyt artefaktů od okohybných svalů, změnu půlčlankového potenciálu, 50Hz, svalových artefaktů aj. Což u malých dětí, které to neuleží je problém.

Proto se pro případ vyšetření farmakorezistivní epilepsie využívá intrakraniální elektroencefalografie (icEEG), což je invazivní metoda snímání za pomoci elektrod umístěných na přímo na mozek (subdurální – viditelné na Obr. 1.3) či stereotakticky zavedené dovnitř do mozku (intracerebrální – viditelné na Obr. 1.4). Invazivní snímání icEEG ovšem sebou nese rizika neurochirurgické operace. Dále musí být stanovena hypotéza o lokalizaci epileptogenní zóny (EZ), protože icEEG je snímáno z těsného okolí a explorační všech struktur je nemožná. Toto měření se provádí v rádech týdne, výjimečně až několik týdnů monitorováním pacienta při plném vědomí, aby se zachytil okamžik záchvatu, a tak bylo možné lokalizovat počátek záchvatu v SOZ. Běžné subdurální elektrody rozdělujeme do dvou skupin SD stripy (proužky elektrod) a SD gridy (mřížky), kde v našem případě byly využity mřížkové subdurální elektrody, jak vidíme na Obr. 1.3, které mají obvykle mezi 8-64 kontakty jejichž vzdálenost mezi středy je obvykle 1 cm. Tento způsob zapojení byl použit u jednoho z našich pacientů s kódem xx_lea.

U zbylých pacientů byly použity intracerebrální elektrody, jedná se o tenké vícekontaktní drátky, které jsou většinou vyrobeny z platiny. Obvykle na dané elektrodě je 4–12 kontaktů od sebe vzdálených 0.5 - 1 cm. Na povrchu drátu jsou elektrody a vodiče, které jsou vedené vnitřkem.



Obrázek 1.3: Zavedené subdurální elektrody na mozek pacienta, které jsme získali z Fakultní Nemocnice Motol



Obrázek 1.4: Zavedené intracerebrální elektrody do mozku pacienta, které jsme získali z Fakultní Nemocnice Motol

1.4 Abnormální aktivita

Pokud si detailně prohlédneme Obr. 1.5, uvidíme jeden z vybraných příkladů vývoje abnormální EEG aktivity během epileptického záchvatu. Jedná se o tzv. abnormální aktivitu. Zcela zdravý jedinec, se vyznačuje normální aktivitou mozku, kterou lze přirovnat k oblasti mezizáchvatové aktivity našeho příkladového pacienta, bez výskytu interiktálních epileptiformních výbojů (IED) a vysokofrekvenčních oscilace (HFO). Tyto jevy se objevují především jakožto abnormální aktivita u pacientů s epilepsií a jsou proto využívány k předoperační diagnostice za účelem zlepšit lokalizaci EZ, a tím zlepšit i výsledek chirurgické léčby pacienta. V první fázi začátku záchvatu si můžeme povšimnout nízkoamplitudové rychlé aktivity (Lafa), která ale není nutně svázána se záchvatem.

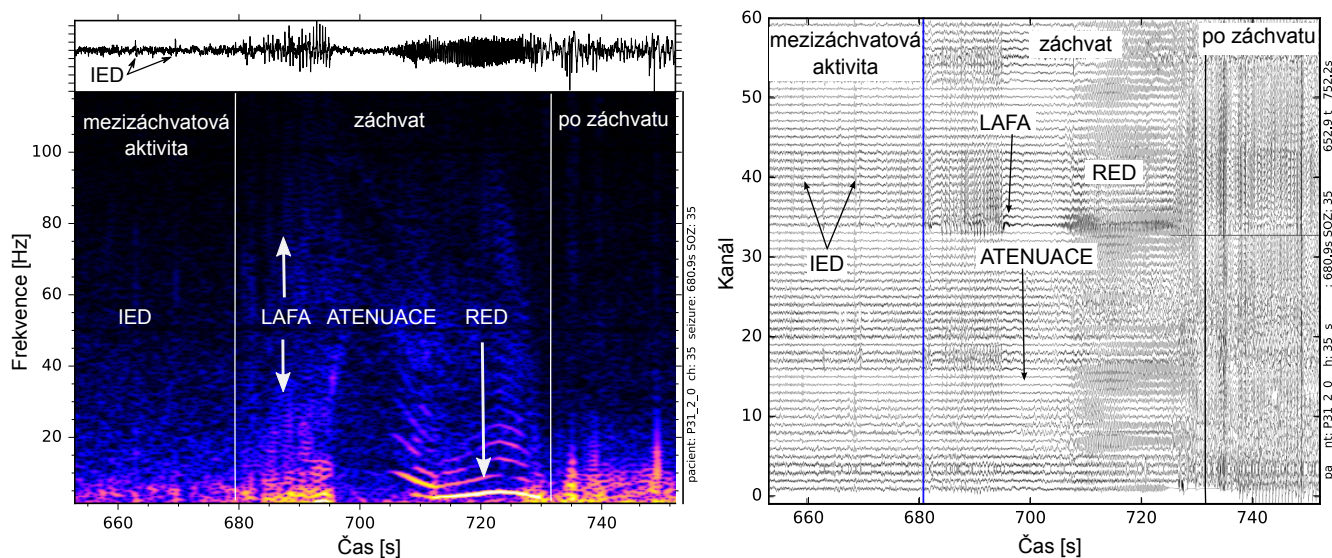
Kdežto typické repetitivní epileptiformní výboje (RED) jsou zejména v pozdějších fázích a před koncem záchvatu. Popis jednotlivých aktivit:

IED Jedná se pouze doplňkové hodnocení, často poukazuje jen na možný výskyt definující iritační zóny. IED jsou jedním s nejdůležitějším diagnostickým markerem epilepsie v EEG.

HFO Vyskutují se v širších oblastech, ale jsou často více lokalizačně specifické než IED pro určení EZ. Objevují se zejména ve spánku v hipokampu, ale i neokortikálně. Obecně lze HFO považovat za silně epileptiformní aktivitu. Proto je tento jev využívám především k předoperační diagnostice k nálezů epileptogenní zóny.

LAFa Jedná se o nízkoamplitudovou vysokofrekvenční aktivitu, doprovázenou šumem nacházející se poblíž SOZ zóny. Je viditelná na začátku záchvatu, ale také ictal-like vzorcích, které se nerozvinou v záchvat.

RED Na Obr. 1.5 je vidět, že se jedná o opakované kvaziharmonické výboje.



Obrázek 1.5: . Příklad spektra záchvatové aktivity pacienta. V mezizáchvatové aktivitě se nachází interiktální epileptiformní výboje (IED), mohou se zde objevit i vysokofrekvenční oscilace (HFO), což ale není u pacienta P31 případem. Dále se během záchvatu vyskytují nízkoamplitudové rychlé aktivity (LAFa) a dále následují repetitivní epileptiformní výboje (REDs).

Kapitola 2

Konektivita

Mozek představuje komplexní strukturu složenou z neuronů, které mezi sebou neustále komunikují. Vzhledem k jejich mikroskopické velikosti a minimální velikosti elektrických potenciálů je zatím přímé měření signálu ze všech jednotlivých neuronů daleko od možnosti současné experimentální medicíny. Dovedeme měřit současně měřit sumační aktivitu více neuronů z větší oblasti nebo aktivitu jednotlivých neuronů z mikroskopické oblasti. Ale i tato znalost může být mimořádně užitečná při analýze procesů, které se odehrávají v mozku.

Jak bylo uvedeno v předchozí kapitole, měření se provádí pomocí icEEG sond zavedených do mozku, neboť tento způsob invazivní diagnostiky umožňuje dosáhnout zcela bezkonkurenčního prostorového a časového rozlišení v měření aktivity mozku. Otázkou ale je, jak tyto multikanálové signály efektivně analyzovat. Jednou z možností je analýza konektivity mezi jednotlivými kanály. Míry konektivity se obvykle rozlišují na *funkční* a *efektivní*. Funkční konektivita indikuje časovou korelaci mezi signály, zatímco efektivní konektivita měří přímou anebo nepřímou kauzalitu mezi signály.

Koncept kauzality mezi signály byl poprvé navržen C. Grangerem [3]. Grangerova kauzalita je založena na předpokladu, že když nějaká řada $Y(t)$ obsahuje v minulosti ($t < T$) informaci, která zlepšuje predikci řady $X(t)$, potom je $Y(t)$ příčinou $X(t)$. V principu se dá toto tvrzení zobecnit na libovolný počet signálů a určit, který signál je příčinou a který důsledkem. Při realizaci na reálných signálech se ale vždy budeme potýkat s jejich konečnou délkou a šumem. A proto se obvykle signály aproximují multivarietním autoregresním modelem, z něhož se potom dá kauzalita a tedy i konektivita vypočítat.

V této kapitole se seznámíme s jednotlivými metodami na odhad konektivity. Začneme od těch základních, ale zároveň nejrobustnějších, jako je korelace a koherence a následně rozebereme pokročilejší metody založené na multivarietním autoregresním modelu. Zástupci těchto metod budou Direct Transphere Function (DTF) a direction Direct Transphere Function (dDFT). Rozsáhlý přehled dalších existujících metod je uveden například v review článku [8].

2.1 Vzájemná korelace

Vzájemná korelace (anglicky *cross-correlation*) reprezentuje nejzákladnější funkční míru bivariátní konektivity. Korelace dvou signálů $f(t)$ a $g(t)$ je definována jako

$$(f \star g)(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} f^*(t) g(t + \tau) dt, \quad (2.1)$$

kde parametr τ určuje časový posuv mezi těmito signály a symbol $*$ označuje komplexní sdružení. Alternativní způsob, jak na korelaci pohlížet je, pokud budeme analyzovat signály ve Fourierově doméně

$$f \star g = \mathcal{F}^{-1}\{\mathcal{F}\{f\}^* \cdot \mathcal{F}\{g\}\}, \quad (2.2)$$

kde \mathcal{F} je spojitá Fourierova transformace. Pravá strana se obdrží použitím konvolučního teorému. Tento zápis je výhodný až budeme korelaci porovnávat s koherencí. Pro diskrétní signál je definice následující

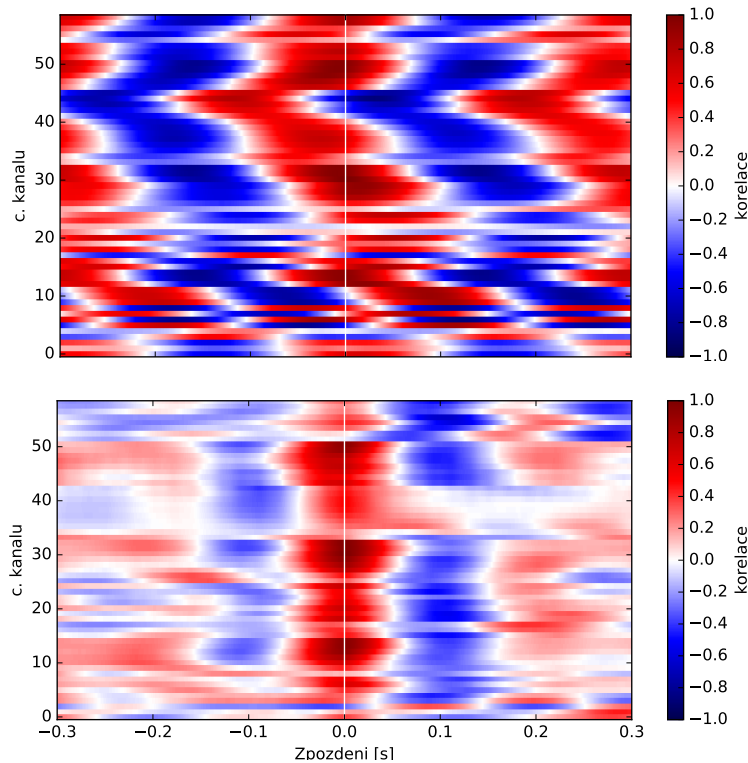
$$(f \star g)[n] = \sum_{m=-\infty}^{\infty} f^*[m] g[m + n]. \quad (2.3)$$

A také můžeme přepsat vzorec (2.2) pomocí diskrétní Fourierovy transformace. To je nejvhodnější tvar pro rychlý numerický výpočet, neboť použijeme-li rychlou Fourierovy transformaci (FFT), lze získat korelaci s $\mathcal{O}(n \ln n)$ operacemi.

Pro snazší interpretaci absolutní hodnoty korelace je vhodné její hodnotu normovat normou g a f

$$K_{fg}(\tau) = \frac{(f \star g)(\tau)}{\|f\| \|g\|},$$

neboť pak bude $K_{fg}(\tau)$ rovno jedné pro dokonale zkorelované signály, ale posunuté o τ . Velmi užitečnou informací, kterou můžeme odhalit analýzou korelace dvou signálů, je jejich vzájemné zpoždění. To se určí z polohy maxima funkce $(f \star g)(\tau)$. Jako ukázkou jsme znázornili vzájemnou korelaci signálů před a během epileptického záchvatu v Obr. 2.1. Změna je zcela očividná, jednak se zvýšila celková úroveň korelace, ale také jsou tam značné rozdíly ve zpoždění jednotlivých kanálů během záchvatu. Některé kanály se předbíhají až o 0.1 s.



Obrázek 2.1: (*nahoře*) V obrázku je znázorněná korelace během epileptického záchvatu pacienta P33. A vertikální bílá čára odpovídá nulovému zpoždění. Korelace je spočtena vzhledem ke kanálu 30 a signál v kanálech 40 až 45 naprosto zřejmě předbíhá ostatní. (*dole*) Korelace stejného pacienta ale 100 s před záchvatem. Korelace mezi kanály je stále vysoká, ale zpoždění je zcela očividně menší a kanály 40-45 nijak nevyčnívají.

2.2 Vzájemná výkonová spektrální hustota

Nevýhodou korelace je, že neposkytuje žádnou informaci o konektivitě na různých frekvencích, všechny frekvence přispívají rovnocenně. Protože typické spektrum EEG signálu klesá jako $\propto f^{-1}$, budou v korelaci dominovat nízké frekvence. Tuto nevýhodu obchází vzájemná výkonová spektrální hustota (CSD) [13] a z ní odvozená koherence. Ale obě dvě

tyto metody jsou jen funkční mírou bivariátní konektivity. CSD signálu f a g je rozdělením výkonu na jednotku frekvence definované následovně

$$P_{fg}(\omega) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} R_{fg}(m)e^{i\omega m}. \quad (2.4)$$

A vzájemná korelační sekvence je definována

$$R_{fg} = E\{f_{m+n} \cdot g_n^*\} = E\{f_n \cdot g_{n-m}^*\}.$$

K praktickému výpočtu $P_{fg}(\omega)$ se používá Welschova metoda [12]. Tato metoda je založená na rozložení signálů f a g do částečně se překrývajících segmentů stejné délky vážených Hammingovým oknem [4] a převodem do Fourierovy domény pomocí FFT. Následně se spočte součin segmentů f a g a nakonec vypočteme průměr pro jednotlivé frekvence.

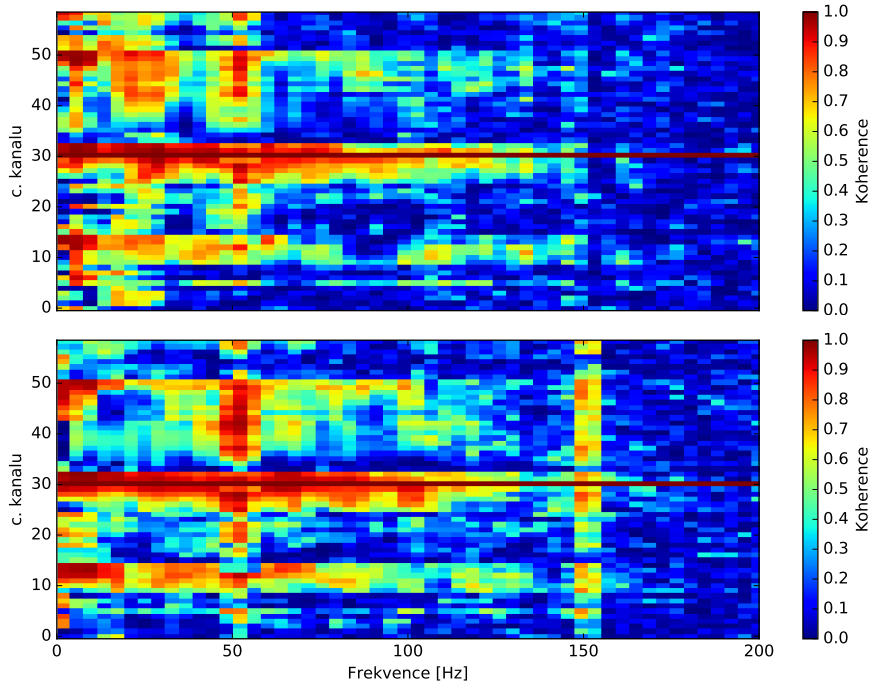
Koherence signálů [2] f a g je definována přenormováním CSD následovně

$$C_{fg}(\omega) = \frac{|P_{fg}(\omega)|^2}{P_{ff}(\omega)P_{gg}(\omega)}. \quad (2.5)$$

Tímto normováním zajistíme, že koherence bude vždy splňovat $0 \leq C_{fg}(\omega) \leq 1$ přičemž vysoké hodnoty bude dosaženo, budou-li hodnoty fáze zkoumaných signálů na frekvenci ω vysoce zkorelované. Fáze má totiž vliv na velikost členu $P_{fg}(\omega)$. V principu jde tedy o korelaci definovanou dříve, ale změřenou jen pro určitou frekvenci. Výhodnou CSD je, že obsahuje také komplexní fázi $e^{i\varphi}$, která určuje zpoždění τ mezi signály, neboť $\tau = \varphi/\omega$, ale pokud je fázový rozdíl větší než π , není možné ho již určit. Srovnání koherence před a v průběhu záchvatu je znázorněno v Obr. 2.2. Ale rozdíl mezi grafy není tak zřejmý, jako v případě klasické korelace. Jeden z důvodů je, že přenormováním v definici (2.5) jsme ztratili informaci o absolutní hodnotě spektrální intenzity.

2.3 Vícerozměrný Autoregresní model

Předchozí metody mají jednu společnou nevýhodu – analyzují signály pouze párově. Předpokládejme, třeba že máme jen jeden zdroj signálu a různé kanály ho měří s určitým zpožděním. Potom párové metody uvidí spojení mezi všemi kanály, i když ve skutečnosti teče signál pouze od zdroje ven. Možností, jak to obejít, jsou vícerozměrné metody, které



Obrázek 2.2: (*nahore*) Koherence signálů vypočtená vzhledem k 30-tému kanálu a přes stejný časový úsek, jako v Obr. 2.1 před záchvatem. (*dole*) Koherence signálů během epileptického záchvatu

jsou většinou založené na multivarietním autoregresním modelu (MVAR) [5].

K -rozměrný náhodný proces $\{\mathbf{Y}_t, t \in \mathbf{Z}\}$ nazveme K - *rozměrným vektorovým autoregresním procesem řádu p* splňuje-li

$$\mathbf{X}_t = \mathbf{c} + \sum_{i=1}^p \mathbf{A}^{(i)} \mathbf{X}_{t-i} + \epsilon_t \quad t \in \mathbf{Z} \quad (2.6)$$

kde $\mathbf{c} \in \mathbb{R}^K$ je vektor konstantních složek, $\mathbf{A}^{(i)} \in \mathbb{R}^{K,K}$ jsou konstantní matice parametrů a $\epsilon_t \in \mathbb{R}^K$ je bílý šum splňující podmínky

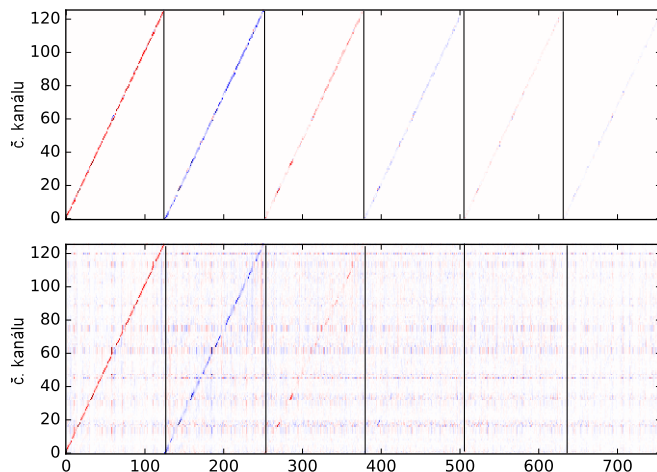
- Střední hodnota ϵ_t je nula
- ϵ_t má multi-normální rozdělení s konstantní kovarianční maticí Ω
- Korelace mezi jednotlivými časy $t, t', t \neq t'$ je nulová.

Speciálním případem pro $K = 1$ získáme klasický jednorozměrný autoregresní model. Aby hodnoty \mathbf{X}_t nedivergovaly, musí být náš MVAR proces *stabilní* a musí splňovat tzv.

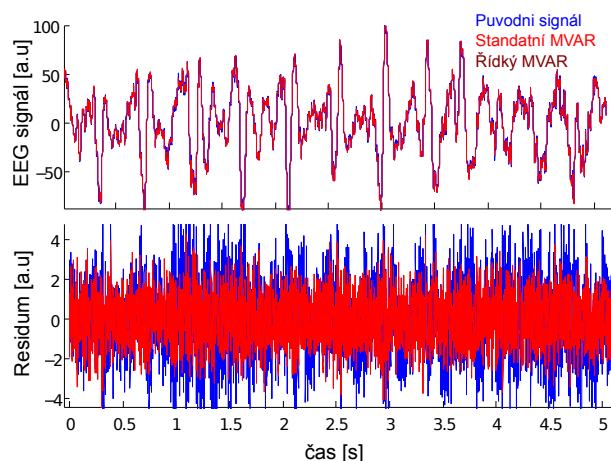
tici. Proto jsme vyzkoušeli i alternativní metodu, kterou nazveme SVAR, založenou na předpokladu řídkosti matic $\mathbf{A}^{(k)}$. Budeme-li předpokládat, že přímý vztah (konektivita) F může být pouze mezi sousedícími elektrodami, a tudíž autoregresní koeficient mezi nesousedícími by měl být nulový, snížíme počet parametrů z $K(Kp + 1)$ na $Kp(s + 1) \sim 2000$, kde s je počet sousedících elektrod - 3 v lineárním zapojení anebo 5 ve 2D zapojení. Optimální hodnota řádu AR modelu p , lze odhalit pomocí AIC [1] nebo BIC [9] metody, přičemž BIC poskytuje mírně konzervativnější odhad.

2.3.2 Porovnání SVAR a MVAR metody

Srovnání matic klasické MVAR metody se SVAR je v grafu 2.3. Vzhledem k tomu, že v maticích MVAR modelu nejdou vidět žádné diagonály vzdálené od středu, předpokládáme, že náš předpoklad o lineárním zapojení je splněn. V grafu 2.4 je zobrazen rozdíl v kvalitě fitu, který poskytují tyto dva modely. Přestože má MVAR model 40× více volných parametrů, standardní rozptyl jeho residua je jen o 30% nižší než pro SVAR model. Tudíž se pravděpodobně jedná o tzv. *přefitování* dat, model se pokouší napodobit data i včetně náhodného šumu. To je ale pravděpodobně i případ SVAR metody, i když ne tak vážný.



Obrázek 2.3: (*nahore*) vykreslili jsme zde šest matic $\mathbf{A}^{(k)}$ získaných pomocí metody nejmenších čtverců SVAR modelu pro pacienta P71 v preiktální fázi. Předpokládali jsme lineární uspořádání elektrod, což znamená, že každá matice má nenulové jen tři diagonály kolem středu, celkem 2256 parametrů. (*dole*) Matice MVAR modelu získané klasicky metodou nejmenších čtverců bez jakýchkoli regularizačních předpokladů, celkem 95256 parametrů.



Obrázek 2.4: (*nahoře*) Modře je zobrazen původní signál, červeně signál získaný s pomocí MVAR modelu a zeleně z SVAR modelu pro kanál č. 10. (*dole*) Rozdíl mezi původním signálem a modelovaným signálem, modře je pro SVAR, červeně pro MVAR.

2.4 Směrová přenosová funkce

Směrová přenosová funkce (directed transfer function DTF) [6] je jednou z prvních metod na určení efektivní konektivity mezi více než dvěma signály. DFT metoda dovede určit intenzitu toku informace mezi jednotlivými sondami v závislosti na frekvenci. Klíčovou složkou v signálu určující směr toku informace je vzájemný rozdíl fáze mezi signály. Amplituda nehraje podstatnou roli. Z toho důvodu je naprosto klíčová správná příprava dat s ohledem na minimální zkreslení fázové informace. Proto jsme od každého signálu odečetli průměr a přenormalovali ho jeho standardním rozptylem. Frekvenční filtrování bylo provedeno pomocí IIR Cauchyho filtrů 5. řádu aplikovaných jak zprava, tak zleva abychom kompenzovali fázový posuv, co způsobily. A nakonec, protože okrajové jevy by mohly vést k falešnému zkreslení, u každého signálu jsme před filtrací nechali 2 s okraje, které byly později odstraněny.

Podrobný postup výpočtu DFT z koeficientů MVAR modelu je uveden v článku [7]. V prvním kroku musíme přetransformovat MVAR model do frekvenční domény

$$\mathbf{X}(f) = \mathbf{A}^{-1}(f)\mathbf{E}(f) = \mathbf{H}(f)\mathbf{E}(f) \quad (2.8)$$

kde f je frekvence a $\mathbf{H}(f)$ je přenosovou maticí systému, tzn. mnohorozměrnou obdobou standardní přenosové funkce. Kovarianční matice Fourierovy transformace signálu $\mathbf{S}(f)$ (také zvanou matice vzájemného výkonostního spektra) pak získáme přezobrazením ko-

varianční matice $\mathbf{V}(f)$ šumu $\mathbf{E}(f)$ přenosovou funkcí systému

$$\mathbf{S}(f) = \mathbf{H}(f)\mathbf{V}(f)\mathbf{H}^\dagger(f) \quad (2.9)$$

kde † představuje hermitovské sdružení komplexní matice. Parciální koherence se z matice $\mathbf{S}(f)$ spočte následovně

$$\chi_{ij}^2(f) = \frac{S_{ji}^{-1} S_{ji}^{-1}}{S_{ii}^{-1} S_{jj}^{-1}} \quad (2.10)$$

DTF se spočte z normalizací přenosové matice $\mathbf{H}(f)$ tak, abychom měřili přenos z kanálu i do j relativně k přenosu do všech ostatních kanálů

$$\gamma_{ij}^2(f) = \frac{|\mathbf{H}_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^n |\mathbf{H}_{im}(f)|^2}. \quad (2.11)$$

Jinými slovy, je-li $\gamma_{ij}^2(f)$ blízké jedné, znamená to, že většina signálu z kanálu i teče do kanálu j , jedná se tedy o *stochastickou* matici. Alternativní možností je provést normalizaci vůči výtoku ze všech kanálů na všech frekvencích čím získáme ffDFT

$$\eta_{ij}^2(f) = \frac{|\mathbf{H}_{ij}(f)|^2}{\sum_f \sum_{m=1}^n |\mathbf{H}_{im}(f)|^2}. \quad (2.12)$$

V literatuře uváděnou nevýhodou DFT a ffDFT je, že stále nedovedou rozlišit mezi přímým a nepřímým šířením informace. Ale vynásobíme-li ffDFT (2.12) parciální koherencí (2.10), obdržíme směrovou DFT (dDTF) [7]

$$\delta_{ij} = \chi_{ij} \eta_{ij}. \quad (2.13)$$

dDFT je normalizována mezi 0 a 1 tak, že vysoké hodnoty indikují vysokou přímou koektivitu a vice versa.

2.4.1 Odhad náhodné složky

Protože pracujeme s daty obsahujícími šumovou složku, naše hodnoty dDFT budou vždy ukazovat i nízké přímé spojené mezi nezávislými kanály. Abychom odhadli intenzitu těchto průsaků, používají se speciálně náhodně vygenerovaná data, tzv. *surrogate data method* [10].

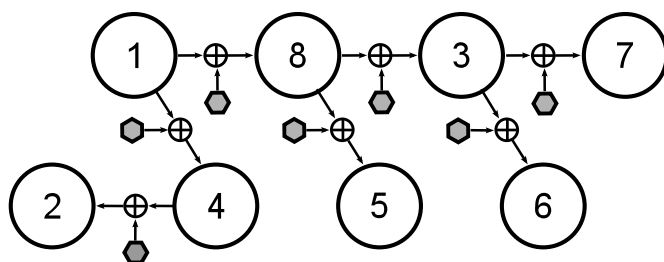
Postup přípravy těchto dat je relativně přímočarý. Originální signál převedeme do Fourierovy domény. Následně kladné frekvence k vynásobíme $e^{i\varphi_k}$, záporné komplexním sdružením $e^{-i\varphi_k}$ a nulovou frekvenci, která je reálná, necháme být. φ_k je vektor náhodných čísel s unitárním rozdělením na intervalu $\langle 0, 2\pi \rangle$. Díky tomu zůstane náš signál hermitovský a po inverzi Fourierovou transformací získáme reálný signál. Následně pro množinu těchto signálů, které by měly mít nulovou hodnotu konektivity, spočteme dDFT a odhadneme limit, nad který se bude konektivita považovat za signifikantní.

2.4.2 Ověření metody na umělých datech

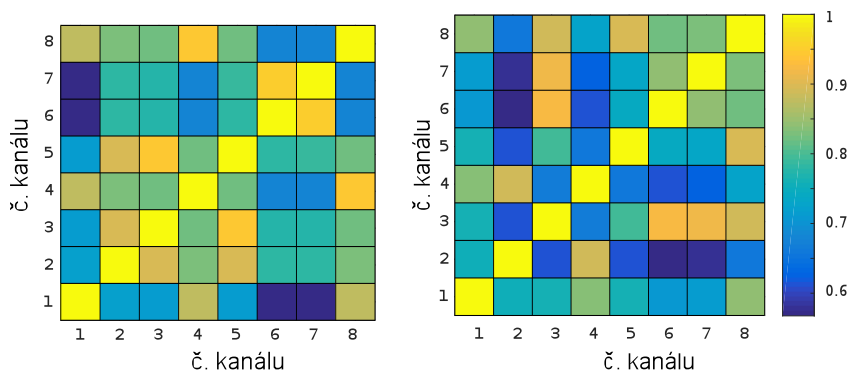
Před použitím dDFT a DFT metody na reálných datech se pokusíme ověřit, jak spolehlivě fungují na uměle vytvořeném a tedy i předem známém modelu. Pro jednoduchost a možnost přímého srovnání jsme zvolili model podobný tomu v článku [7]. Jako zdrojový signál jsme použili jeden ze skutečných EEG signálů. Další 7 signálů je vygenerováno podle schématu v Obr. 2.5. Ale na rozdíl od původního systému jsme uvažovali, že mezi jednotlivými kanály může být náhodné zpoždění 1-10 vzorků. Pro ilustraci jsme napřed zpočetli koherenci a korelaci podle vzorců (2.3) a (2.5). Výsledné matice jsou v Obr. 2.6. Přímá spojení mají obvykle mírně vyšší hodnotu korelace (koherence), ale obě dvě metody spíš indikují kanály které mezi sebou mají malé časové zpoždění, než aby ležely na stejné větvi diagramu 2.5. Příkladem je třeba spojení $2 \leftrightarrow 3$, které má relativně vysokou korelaci, i když jsou v diagramu signály 2 a 3 velmi vzdálené. Nyní vyzkoušejme metody založené na MVAR modelu.

V prvním kroku jsme vypočetli MVAR model 4. řádu, který byl schopen velmi dobře reprodukovat změřená data. Již v matici tohoto modelu znázorněné v Obr. 2.7 je celkem zřejmý směr toku informace. Pro přehlednost jsme do signifikantních prvků první matice vyznačili jejich polohu, které přesně odpovídají originálnímu schématu. Matice vyšších řádů MVAR modelu potom jednak reprezentují první zdrojový signál, ale také by reprezentovaly frekvenční závislost, kdyby tam nějaká byla. Ale v našem modelu jsme frekvenční závislost nezavedli.

Dalším krokem je výpočet koeficientů DFT a dDFT z matic MVAR modelu. Výsledek tohoto kroku je zobrazen v Obr. 2.8. Je celkem zajímavé, že matice DFT ukazuje pouze přímá spojení, nepřímá spojení mají podstatně nižší amplitudu. Navíc shodná barva všech mimodiagonálních prvků znamená, že jsou tyto toky rovnocenné, což je i předpoklad



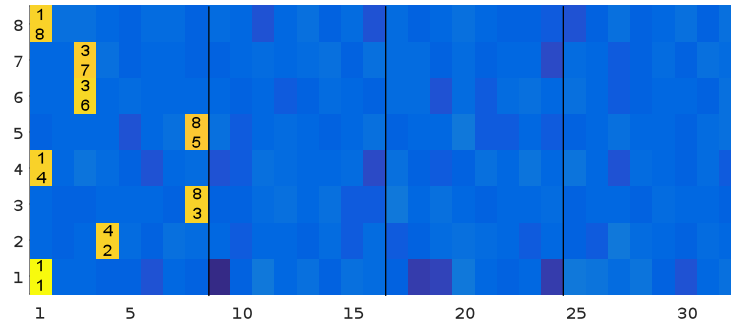
Obrázek 2.5: Schéma modelu na generování umělých EEG dat. Zdroj signálu je v kanálu 1, ostatní kanály, 2–8 jsou odvozené. Mezi každými kanály jsme přidali 10% náhodného šumu (pětiúhelníky) a náhodné kladné zpoždění mezi 1 a 10 vzorky.



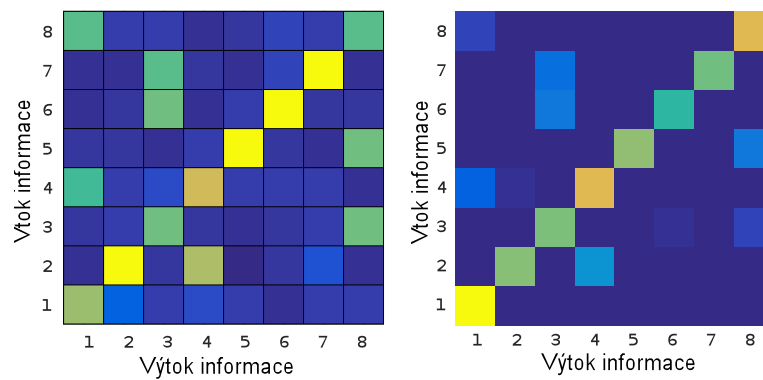
Obrázek 2.6: (*vlevo*) matice vzájemné korelace signálů z modelu v Obr. 2.5 pro zpoždění $\tau = 0$, (*vpravo*) amplituda vzájemné koherence modelu v Obr. 2.5 způměrovaná přes frekvenci.

našeho původního modelu. Nenulové prvky dDFT matice také odpovídají přímým spojením v našem modelu. Ale narozdíl od DFT modelu, ne všechny mimodiagonální prvky mají stejnou intenzitu. Překvapivě slabý je tok $1 \rightarrow 8$, který by měl být velmi zřetelný, protože je blízko od zdroje.

Můžeme tady udělat závěr, že DFT metoda v principu funguje, aspoň na takovémto jednoduchém modelu. Cílem další kapitoly bude demonstrace těchto metod na reálných datech.



Obrázek 2.7: AR model 4. řádu vypočtený metodou nejmenších čtverců z modelu znázorněného v Obr. 2.5. V první z matic je zřetelně vidět vztah mezi kanály. Další matice reprezentují především šum a ale i vyšší řády AR koeficientů pro 1. kanál.



Obrázek 2.8: (vlevo) DFT spočtené z umělých dat ukazuje na X-ové ose kanály, ze kterých vytéká informace a na Y-nové ose kam informace přitéká. (vpravo) dDFT toho samého.

Kapitola 3

Konektivita EEG signálu pacientů s epilepsií

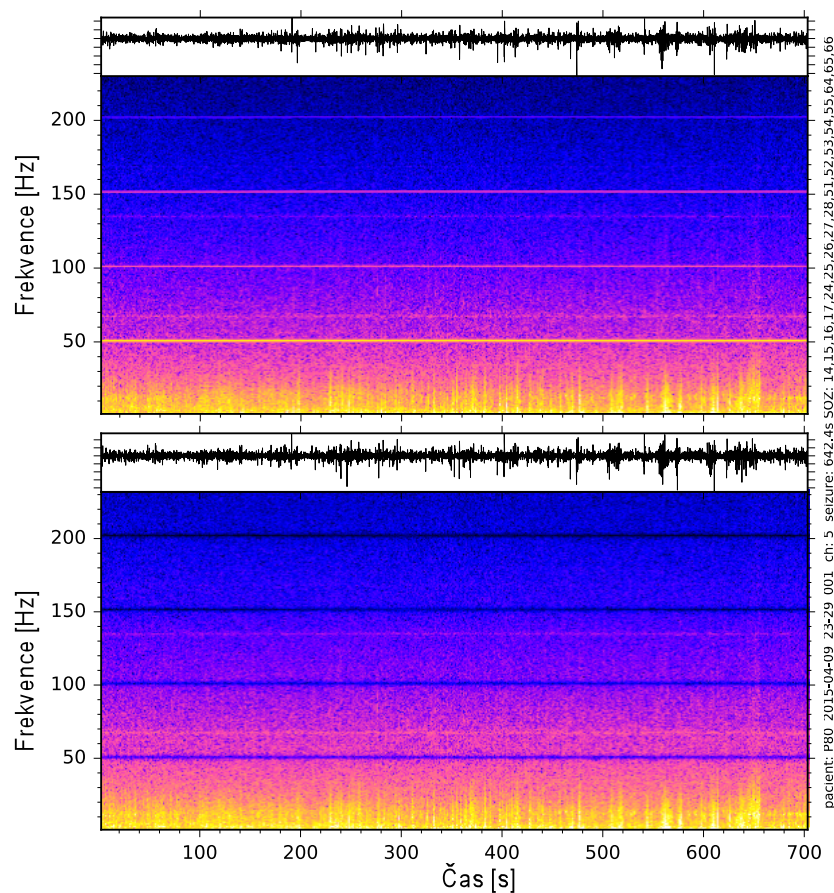
V předešlých publikacích [14, 15] již bylo ukázáno, jakým způsobem jde konektivitu použít k identifikaci propojení mezi jednotlivými kanály na umělých datech a také na laboratorních hlodavcích. My máme ale mnohem vyšší a obtížnější cíl. Rádi bychom dokázali, že je možné použít funkční míru konektivity k identifikaci začátku záchvatu a k nalezení kanálů spadající do SOZ oblasti na icEEG signálu lidských jedinc. K dispozici máme 7 pacientů s hloukovým icEEG a jednoho pacienta s povrchovým icEEG. Od každého pacienta jsou k dispozici průměrně čtyři záchvaty a tudíž máme k dispozici celkem 39 měření. To sice není dost na opravdu spolehlivý test naší metody, ale pro pilotní studii předpokládáme tento počet za dostatečný. V první části této kapitoly projdeme postup přípravy dat, který je zcela klíčový pro spolehlivou funkci metod pro identifikaci konektivity. V druhé části budeme analyzovat a diskutovat výsledky získané dDFT metodou a pokusíme se zjistit, jak spolehlivě dovedeme identifikovat čas a kanály příslušející prvopočátku epileptického záchvatu.

3.1 Příprava EEG dat

Příprava dat se skládá ze tří klíčových kroků - odstranění elektronického rušení, odebrání vadných kanálů a nakonec je volitelná frekvenční filtrace, pokud chceme důkladně prozkoumat jen určitý úzký rozsah frekvencí.

3.1.1 Odstranění síťového brumu

EEG měří slabé elektrické signály z mozku v řádech milivoltů a o frekvenci přibližně 1-330 Hz. I přes velkou snahu o kvalitní elektrické stínění může kvůli kapacitní a indukční vazbě vidět v signálech tzv. síťový brum. Je to 50 Hz signál způsobený elektronikou obklopující pacienta. Sice by bylo technicky možné pacienta a jeho místnost dokonale odrušit a napájet EEG přístroj jen z baterií, ale bylo by to velmi nákladné. Proto se volí druhá možnost - 50 Hz signál je odrušen elektronickým notch filtrem v zesilovači a nebo jako v našem případě, odrušení se provedlo až v během zpracování surových dat. Síťový brum



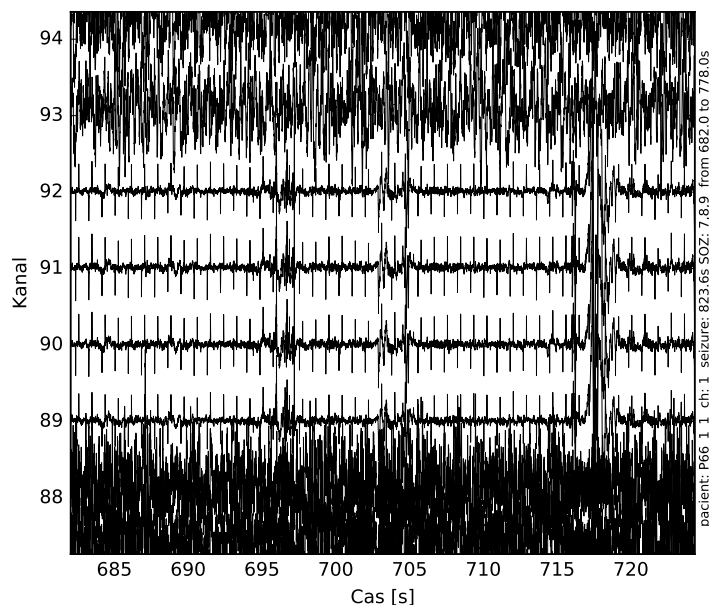
Obrázek 3.1: Ukázka účinnosti potlačení síťového brumu na pacientovi P80, 5. kanálu, který byl zvláště silně poškozený 50 Hz signálem s vyššími harmonickými složkami.

má téměř přesně frekvenci 50 Hz, běžné odchylky v evroské síti jsou v řádech promíl této frekvence [11]. Proto můžeme použít velmi úzký frekvenční filtr s vysokým potlačením jediné frekvence a minimálním vlivem na spektrální výkon okolního signálu. Tento filtr se nazývá infinity impulse response (IIR) notch filtr, šířka filtru byla 0.01 a aplikovali jsme ho pomocí zero-hase filtrace na frekvence $k \cdot 50$ Hz, kde $k \in 1, \dots, \lfloor f_s/50 \rfloor$ a f_s je vzorkovací frekvence signálu. Výsledek filtrace je v Obr. 3.1, kde jsme záměrně vybrali pacienta

s velmi výrazným 50 Hz signálem a mnoho vyššími harmonickými. Očividně je potlačení brumového signálu téměř dokonalé bez výrazného ovlivnění okolních frekvencí.

3.1.2 Identifikace vadných kanálů

Další častou vadou v EEG datech jsou nevěrohodná data v některých kanálech. Jednak může dojít k vodivému spojení mezi kanály, což způsobuje, že je signál mezi těmito kanály vysoce zkorelovaný, nebo přímo identický. V jiných případech se zase elektrody vlivem tepu dotýkají a nebo kapacity zesilovačů způsobují vysokoamplitudové výboje. Dalším problémem může být, že během epileptického záchvatu pacienta dojde k uvolnění některých elektrod a ztrátě signálu. V obou případech je nejvhodnější udělat vizuální inspekci dat. Pro ilustraci jsme vykreslili surový signál z pacienta P66 v Obr. 3.2, je více než zřejmé že signál ve čtyřech prostředních kanálech je téměř identický a neodpovídá signálu z okolních EEG kanálů. Další možností, jak vadné kanály identifikovat, je pomocí korelogramu, kdy je mezi poškozenými a věrohodnými kanály téměř nulová korelace v mezizáchvatovém signálu.



Obrázek 3.2: EEG kanály 89-92 se špatným kontaktem u pacienta P66.

3.1.3 Pásmová filtrace

Poslední klíčovou částí přípravy dat je pásmová filtrace. Pro zvýšení frekvenčního rozlišení metod na odhad funkční konektivity při zachování nízkého řádu MVAR modelu, jsme provedli filtraci Butterworthovým filtrem 5. řádu do frekvenčních pásem uvedených v následující tabulce:

Rozsahy frekvenčních pásem [Hz]							
0.5–4	4–8	8–12	12–15	25–50	50–75	75–100	100–150

Filtrace musí být zásadně provedena tak aby nedošlo k fázovému posuvu mezi frekvencemi. Toho lze dosáhnout tak, že provedeme jednou filtraci IIR filtrem v kauzálním směru signálu a podruhé v opačném. Tím se fázový posuv filtru dokonale kompenzuje. Na takto přefiltrované signály potom už můžeme použít metody pro nalezení MVAR modelu každého omezeného pásma a aplikovat metody pro určení konektivity uvedené v předchozí kapitole.

3.2 Analýze icEEG dat

V této sekci použijeme metodu vysvětlené v předchozí kapitole na naší databázi pacientů. Napřed uděláme důkladný rozbor jednoho pacienta a pokusíme se demonstrovat jejich funkčnost. V další části poté uděláme hromadné zpracování všech pacientů a jejich statistické vyhodnocení.

3.2.1 Databáze pacientů

Ačkoli byla naše databáze již popsána v prvních kapitolách této práce, některé detaily nezbytné pro následující analýzu, tam uvedeny nebyly.

K analýze jsme použili cEEG záznamy osmi pacientů z FN Motol. Všichni tito pacienti jsou již po operaci a poloha EZ byla stanovena standardním způsobem vizuálním hodnocením zkušeného neurologa spolu s dalšími zobrazovacími vyšetřeními z icEEG. My se pokusíme použít konektivitu k objektivizaci tohoto odhadu. Základní informace o anamnéze pacientů jsou shrnuty v Tab. 3.1. Kromě jediného byly všechny měření provedeny pomocí hloubkových intracerebrálních elektrod.

Tabulka 3.1: Souhrn obecných informací získaných z databáze pacientů použitých v naší studii. U dospělých pacientů P66 a P71 máme k dispozici jen omezené množství informací. Zkratka EFE znamená Extratemporální fokální epilepsie a zapojení elektrod bylo S – subdurální a I – intracerebrální.

Pacienti	xx.lea	P31	P46	P66	P67	P71	P72	P80
Věk	14	20	9	—	14	—	19	18
Epilepsie v rodině	ne	ne	ne	—	ne	—	ne	ne
Pre a perinatální rizika	ne	ne	ne	—	ano	—	ne	ne
Febrilní křeče	ne	ne	ne	—	ne	—	ne	ne
Záněť CNS	ne	ne	ne	—	ne	—	ne	ne
Úraz CNS	ne	ne	ne	—	ne	—	ne	ne
Časná psychomotorická retardace	ne	ne	ne	—	ne	—	ne	ne
Epileptický syndrom	EFE	EFE	EFE	—	EFE	—	EFE	EFE
Rok provedení resekce	2011	2012	2013	—	2014	—	2014	2015
Elektrody	S	I	I	I	I	I	I	I
První záchvat [rok]	1,5	2	3	—	0	—	9	9
Záchvaty	denně	denně	denně	—	denně	—	denně	denně
Záchvaty po resekci	žádné	žádné	žádné	—	ustupují	—	—	—

Záchvaty byly analyzovány expertem, který se pokusil odhadnout počátek záchvatu, jako první charakteristickou změnu v icEEG záznamu. Tyto změny ovšem mohou být nepatrné a hodnocení může být silně subjektivní, proto je určení počátku mimořádně obtížné a můžeme se dopustit chyby až několika vteřin. Počátek záchvatu byl odhadnut pouze na základě těchto EEG dat, bez pomoci dalších metod, jako je video sledování pacienta a nebo další diagnostické přístroje.

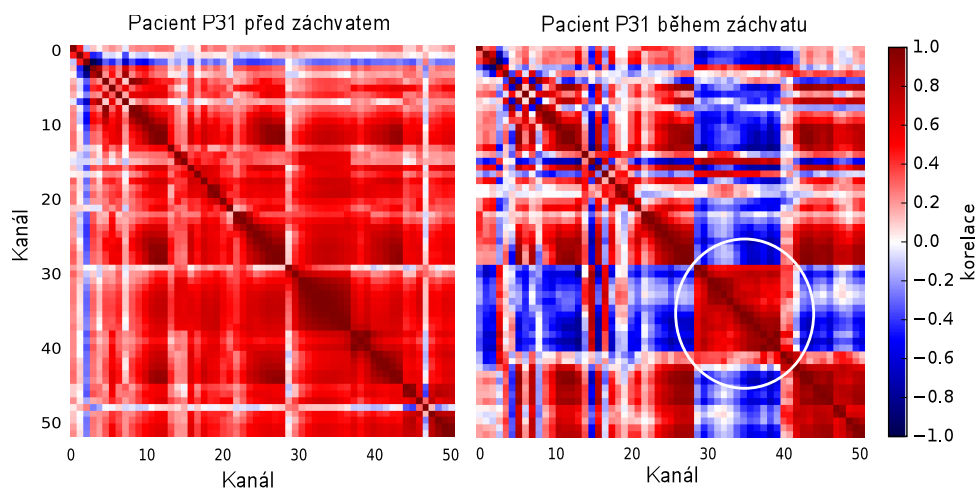
Další údaj nezbytný pro naši analýzu jsou čísla kanálů, ve kterých záchvat započal. I tyto kanály byly identifikovány stejným expertem. Opět i zde je velká nejistota a není absolutně jisté, že všechny vybrané kanály jsou/nejsou v SOZ. Souhrn všech pacientů, počátků jejich záchvatů a kanálů, kde započal záchvat (číslovaných od jedné) spolu s krátkým komentářem popisujícím EEG data během záchvatu, je uveden v Tab. 3.2. V naprosté většině případů jsou záchvaty jednoho pacienta velmi podobné a téměř nerozlišitelné. Na druhou stranu rozdíly mezi pacienty jsou obrovské, jeden pacient může mít signálově nevýrazný fokální záchvat a jiný zcela zřetelný s výraznou RED složkou.

Tabulka 3.2: V tabulce je pro každého pacienta a jeho záchvaty uveden odhadovaný čas začátku záchvatu a číslo kanálu, kde je nespíše SOZ. Oba tyto parametry byly odhadnuty pouze z dostupných icEEG dat.

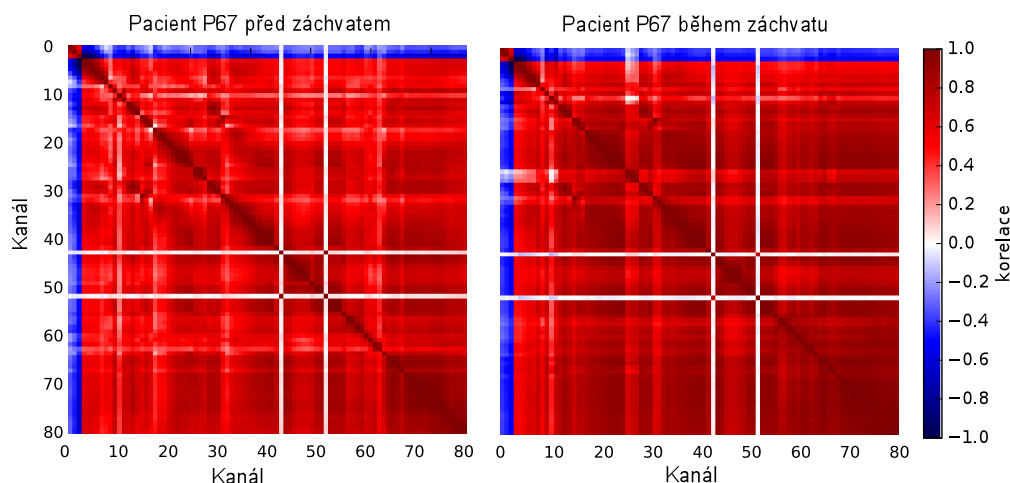
Pacient	zachvat	čas [s]	SOZ kanály	poznámky
P31	1	680,9	35	velký, zřetelný, RED
	2	647,4	35;36;37	
	3	594,8	35	
P46	1	740,5	23-28;40-45	krátký, zřetelný, RED
P66	1	823,6	7-9	výrazný
	2	745,0	6-9;12	
	3	622,9	1;2	
	4	628,8	6-13;51	
	5	865,6	6-9;51	
	6	729,1	6-13;51	
	7	749,2	6-13;51	
P67	1	604,2	31;77;78	nevýrazné, bez LP,
	2	653,1	14;15;30;31;73-78	
	3	609,7	14;31;73-78	
	4	656,8	31;73;76-78	
	5	682,8	14;30;31;52;75-77	
	6	666,3	31;77	
	7	628,0	3;8;14;30;31;74-77	
P71	1	282,1	18-21	výrazný, silný, RED
	2	920,8	18-21	
	3	2373,7	18-23; 34-36	
	4	1212,7	1;2	
	5	282,1	18-21	
P72_m2	1	1146,2	9;40;41; 86-88	velmi slabé,krátké
	2	604,4	40;41;86-88	
	3	1195,2	40;41;82;86	
	4	1256,8	40;41;86;88;89	
	5	1273,9	40;86;88;89	
	6	1312,2	40;41;86-88	
P80	1	7,7	14-17;24-26	slabé, krátké
	2	642,4	14-17; 24-27	
	3	603,7	14-17; 24;25	
xx_lea	1	121,1	36;37;43	slabé
	2	135,2	37;38	
	3	97,2	36;37;43	krátký RED
	4	86,2	36-38; (30)	
	5	182,1	36;37	
	6	112,3	36-38; 43	velký, RED
	7	151,9	23;36-38;43	

3.2.2 Korelace

Jako první míru konektivity použijeme vzájemnou korelaci mezi kanály. Jak je vidět v Obr. 3.3, dochází během záchvatu k velmi výrazné změně v korelaci. Stejný záchvat je znázorněný i v Obr. 2.1, kde je ale zobrazena korelace pro různá zpoždění mezi signály. A je celkem zřejmé, že signál z této oblasti předbíhá ostatní signály. Ale bohužel korelace není vždy dostačující podmínkou pro identifikaci SOZ, protože abnormní aktivita se může rychle propagovat přirozenými drahami do sekundárních oblastí, jako je např. symptomatogenní zóna. Příkladem může být třeba pacient P67, jehož vzájemná korelace je v Obr. 3.4. Již před záchvatem je vidět mezi všemi kanály velmi vysoká úroveň korelace, s výjimkou referenčních elektrod 3 a 4. Během záchvatu došlo ještě k zvýšení až nad 90% korelaci. Ale v kanálech kdy by měla být SOZ - 31,77 a 78, není vidět žádná významnější změna. Je to způsobeno tím, že korelace popisuje spíše nízké frekvence s velkou amplitudou a zanedbává vyšší frekvence s rychlou aktivitou jako je LAFA a HFO, které jsou charakteristické pro SOZ. Podobně dopadlo i několik dalších pacientů. Můžeme tedy udělat závěr, že korelace není spolehlivým indikátorem kanálů z SOZ.



Obrázek 3.3: Korelace mezi signály u prvního záchvatu pacienta P31 před a během záchvatu. Červené oblasti značí vysokou pozitivní korelaci, modré naopak zápornou korelaci. Bílý kruh vyznačuje oblast, která se výrazně fázově posunula vůči ostatním, a proto má vůči zbylým kanálům zápornou korelaci. Kanál identifikovaný jako SOZ je č. 35, leží v této oblasti.



Obrázek 3.4: Vzájemné korelace kanálů u pacienta P67 před během záchvatu. SOZ by se mělo nacházet v kanálech 31,77 a 78.

3.3 Efektivní míry konektivity EEG signálu

Alternativou k předchozím metodám jsou metody založené na odhadu efektivní míry konektivity. My se budeme zabývat především metodou dDFT uvedenou v předchozí kapitole. Další algoritmy jako je DFT, ffDFT budou zmíněny jen stručnou ukázkou. Jako první ukážeme, jakým způsobem lze využít dDFT ke spolehlivé identifikaci počátku záchvatu. V další části se pokusíme použít dDFT k nalezení kanálů ležících v SOZ.

3.3.1 Časový vývoj konektivity

Postup analýzy byl následující, napřed jsme předzpracovaný signál rozdělili do 1 s dlouhých překrývajících se intervalů od -20 po 20 s kolem očekávaného začátku záchvatu. Celý interval jsme rozdělili na 200 dílků s 0.2 s krokem. Na každém úseku jsme potom vytrénovali autoregresní model 4. řádu pomocí metody nejmenších čtverců (zatím bez vylepšení uvedených v předchozí kapitole). Zvýšení řádu AR modelu na 5 nemělo znatelný vliv na kvalitu odhadu konektivity. V dalším kroku jsme potom z koeficientů AR modelu spočetli dDFT pomocí vzorců uvedených v předchozí kapitole. dDFT bylo vypočteno pro frekvence 4, 8, 12, 18 a 40 Hz, bez pásmové filtrace, která se ukázala jako neefektivní. Nad 50 Hz byly změny v konektivitě většinou zanedbatelné, nejvýrazněji se měnila konektivita na nízkých frekvencích 4 a 8 Hz. Pokles konektivity z SOZ zóny do ostatních oblastí u všech pacientů jsme se pokusili demonstrovat v Obr. 3.5. I přes velký rozptyl signálu je pokles vždy zcela zřetelný. Někdy, jako třeba u pacientů P46 a P66, začíná klesat konektivita už dříve, třeba

10 s před označeným začátkem, ale minima dosáhne konektivity téměř přesně v okamžiku začátku epileptického záchvatu. Pokud je záchvat dostatečně krátký, aby se vešel do 20 s okna po začátku, tak je vidět, že se po záchvatu konektivita vrací na předzáchvatovou úroveň.

V dalším grafu v Obr. 3.6 je vykreslen časový vývoj konektivity mezi SOZ kanály. I zde je vidět markantní pokles především na nejnižší frekvenci 4 Hz. Naopak v Obr. 3.7 zobrazující konektivitu z oblastí mimo SOZ do mimo SOZ není vidět žádná systematická změna během epileptického záchvatu. Což je zajímavé vzhledem k tomu, že epileptický záchvat nakonec zasáhl téměř všechny EEG kanály. A nakonec v Obr. 3.8 je poslední zbylá kombinace - konektivity z oblastí mimo SOZ do SOZ. I v tomto případě je kromě pacienta P66 signál téměř neměnný během začátku záchvatu. To je ukázkou schopností dDFT algoritmu, který dovede určit i směr toku informace. Kdybychom použili párovou metodu, třeba jako korelaci, vypadl by tento graf stejně jako Obr. 3.5.

3.4 Identifikace SOZ zóny pomocí konektivity

Mnohem důležitější informací než čas počátku záchvatu je odhad kanálů nacházejících se v SOZ oblasti. Pokud dovedeme odhadnout, ve kterých kanálech a s jakou pravděpodobností započal záchvat, budeme schopni poskytnout velmi cennou informaci při plánování chirurgického zákroku. Proto jsme vzali 5 s před a 5 s po začátku záchvatu a spočetli relativní pokles konektivity pro každý kanál. Ukázka pro pacienta P46 je v Obr. 3.4 a je velmi zřetelně vidět, že výtok informace z SOZ do všech ostatních kanálů klesl téměř stejně bez ohledu na to, jestli s SOZ zónou sousedí a nebo jak jsou od ní daleko. V opačném směru, tzn. přítok do SOZ kanálů, je změna zřetelně menší.

Inspirováni tímto nadmíru zajímavým pozorováním jsme se rozhodli vykreslit průměrnou změnu přítoku a výtoku z každého kanálu. Výsledek je znázorněn pomocí sloupcových grafů v Obr.3.11. Zobrazili jsme pouze kladné hodnoty - tedy kanály kde došlo k poklesu konektivity. Růst konektivity byl také pozorován, ale jako nespecifický nebo v korelaci s výskytem artefaktů. Černé svislé čáry na pozadí indikují SOZ kanály. A je vidět, že velmi často jsme dosáhli téměř výborné shody. I když změna ve výtoku je lepším indikátorem pro SOZ kanály, i změny přítoku je nezanedbatelná v SOZ kanálech.

3.4.1 Statistické vyhodnocení

Abychom dovedli určit jaké kanály mají statisticky významný pokles konektivity, vypočetli jsme *náhradní (surrogate) data*. Postup jejich výpočtu je popsán v předchozí kapitole. Tím, že vypočteme rozptyl ve změně konektivity u těchto dat, dovedeme odhadnout nejistotu v určení konektivity a posléze také odhadnout statisticky významnou změnu u všech EEG kanálů. Vzhledem k tomu, že počet kanálů v SOZ zóně je obvykle 10× menší než mimo, zvolení detekčního prahu na úrovni statistické variance by vedlo k velkému počtu falešně pozitivních detekcí. Jako optimální hodnotu prahu jsme zvolili hodnotu rovnou dvojnásobku statistické variance. Srovnání s kanály, o kterých jsme předpokládali, že leží v SOZ, je uvedeno v tabulce 3.3. Je ale velmi důležité vzít v úvahu subjektivitu expertního vizuálního hodnocení, který jen velmi obtížně dokáže odlišit rychle se propagující aktivitu od primární aktivity generované z SOZ. Tedy ne všechny elektrody musí skutečně ležet v SOZ a naopak. Jak jde vyčíst z Tab. 3.3, kromě pacienta P80 je počet neidentifikovaných SOZ kanálů velmi malý, obvykle nulový. Počet kanálů, kde náš nový algoritmus našel SOZ kanály, je obvykle vyšší. Ale při analýze pacientů s více záchvaty jsou výsledky konzistentnější než u původního pacienta. Kanály, které byly identifikované v jednom záchvatu, byly obvykle identifikovány i ve všech ostatních kanálech, zatímco u původní metody to nebyla často pravda. Ale pokud budeme předpokládat, že SOZ hodnoty z původních algoritmu jsou správné, můžeme odhadnout sensitivitu (TPR) a specifitu (SPC) definované jako

$$TPR = TP / (TP + FN) \quad SPC = TN / (TN + FP). \quad (3.1)$$

Průměrná sensitivita naší metody byla 93% a specifita byla 62%.

3.5 Diskuze

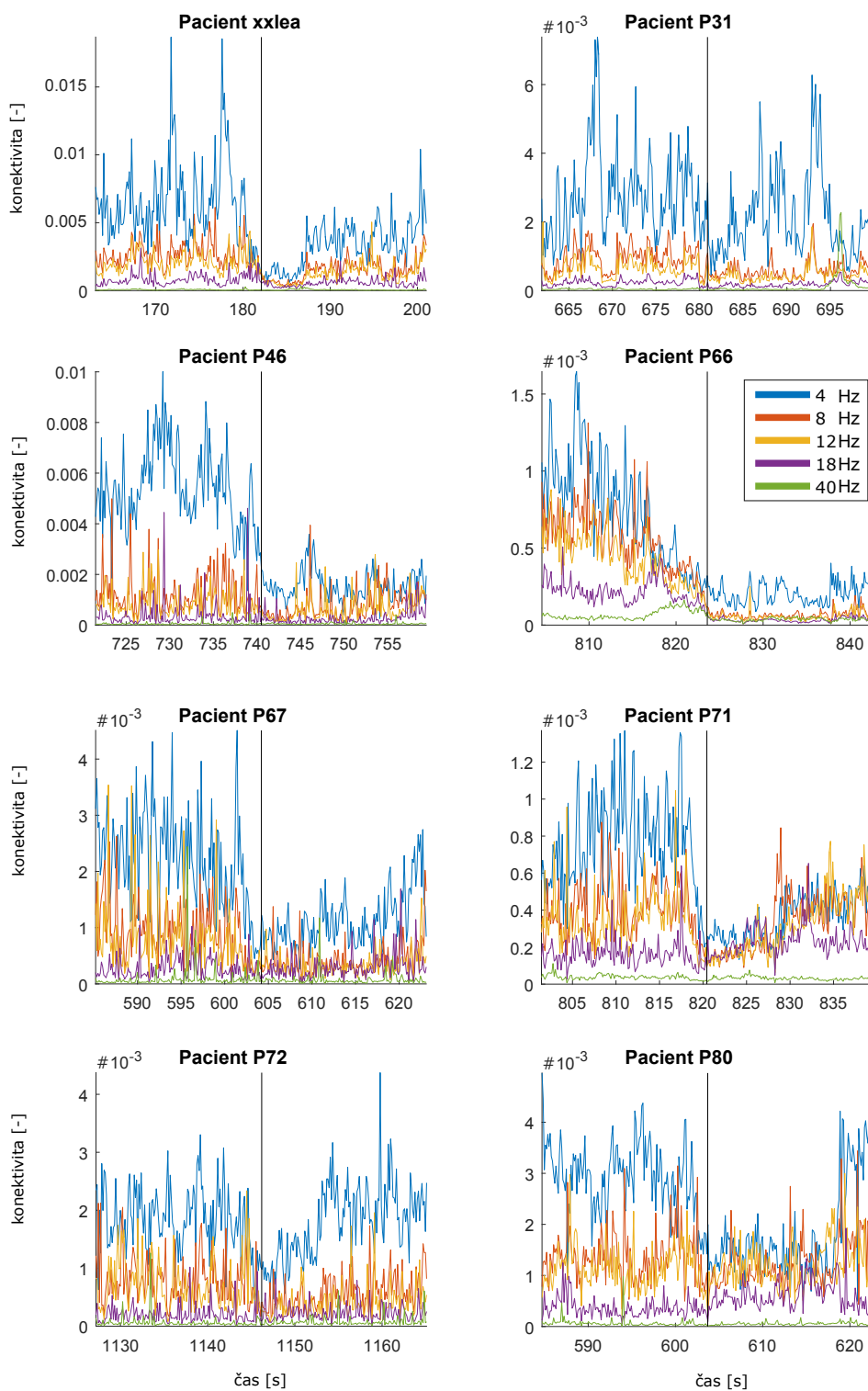
V první části této kapitoly jsme se pokusili dokázat, že klasická korelace není nejvhodnější volbou pro měření konektivity. EEG signály mají často velmi vysokou hodnotu korelace – až 0.9 a to jak před, tak během záchvatu. Někdy lze pozorovat výraznější změnu, jako třeba u pacienta P31, ale často není změna v korelaci před a po záchvatu měřitelná. Výsledky pro koherenci byly ještě méně přesvědčivé (viz Obr. 2.2), a proto jsme zde ani další výsledky analýzy neprezentovali.

Tabulka 3.3: Zhodnocení úspěšnosti odhadu SOZ kanálů pomocí metody založené na měření změny konektivity během záchvatu. TP – správně odhalené kanály z SOZ, FP – identifikované kanály mimo SOZ, FN – neidentifikované kanály z SOZ, TN – neidentifikované kanály mimo SOZ

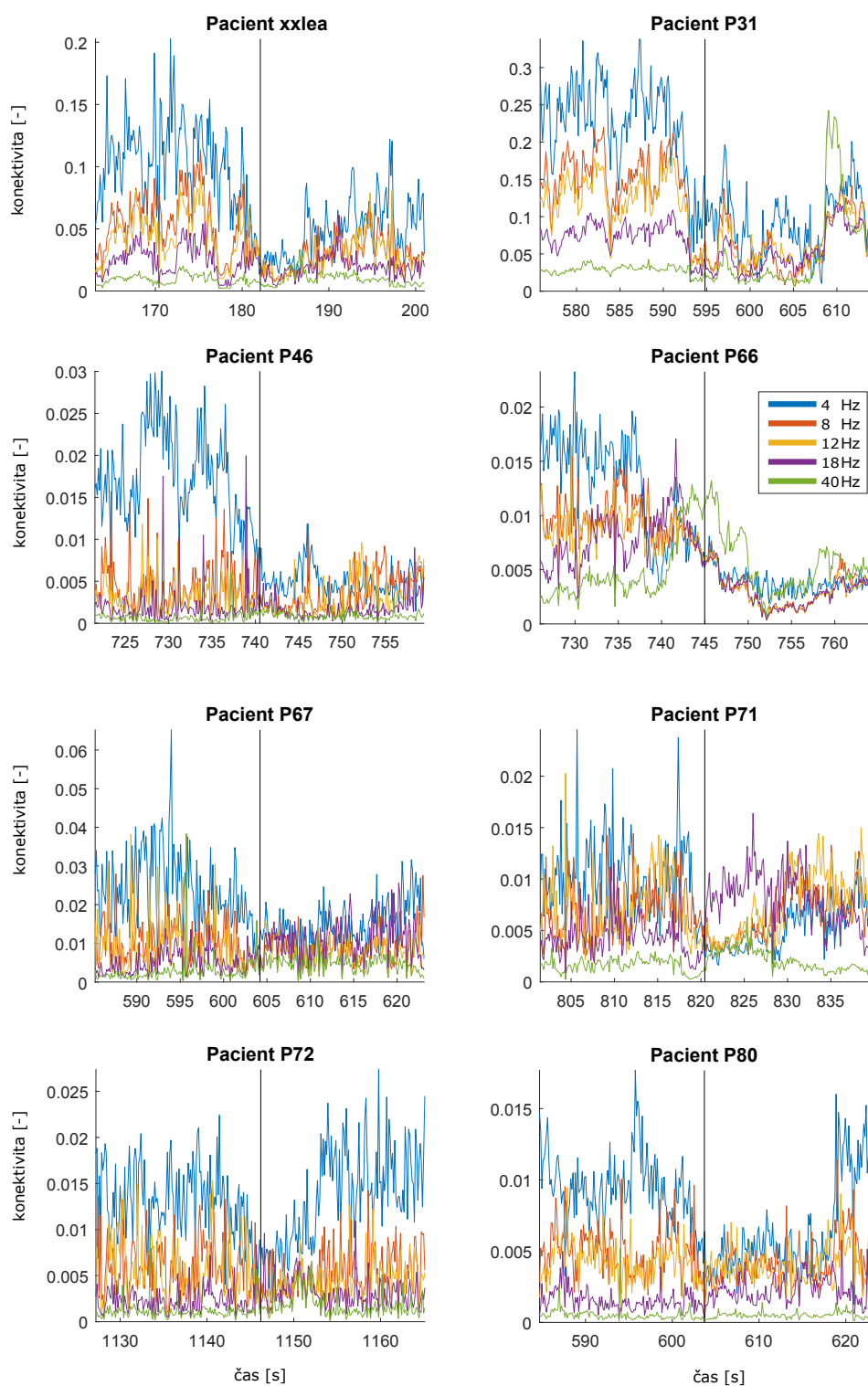
Pacient	signál	počet kanálů	TP	FP	FN	TN
P31	1	59	1	3	0	55
	2		1	2	2	54
	3		1	0	0	58
P46	1	50	14	5	0	31
P66	1	106	3	9	0	94
	2		5	6	0	95
	3		8	5	0	93
	4		5	6	0	95
	5		7	5	0	94
	6		8	7	0	90
P67	1	89	3	5	0	81
	2		7	2	2	78
	3		6	4	1	78
	4		4	3	1	81
	5		6	6	1	76
	6		2	4	0	83
	7		7	1	2	79
P71	1	126	4	9	0	113
	2		4	3	0	119
	3		9	3	0	114
	4		4	7	0	115
P72_m2	1	103	3	0	2	98
	2		2	0	3	98
	3		2	2	2	97
	4		3	1	2	97
	5		4	2	1	96
	6		3	1	2	97
P80	1	71	2	1	12	56
	2		14	7	3	47
	3		16	3	5	47
xx_lea	1	48	3	7	0	38
	2		2	3	0	43
	3		3	3	0	42
	4		3	5	0	40
	5		2	4	0	42
	6		1	0	3	44
	7		5	2	0	41

Ale nad očekávání dobrých výsledků jsme dosáhli tím, že jsme vypočetli dDFT metodou konektivity přes 1 plovoucí okno. Velmi výrazná změna byla především na nízkých frekvencích 4 a 8 Hz, jak je vidět v Obr. 3.5, kde jsme znázornili vývoj konektivity z SOZ kanálů do ostatních mimo SOZ. Je vidět, že k poklesu konektivity často dojde již několik vteřin před časem označeným jako počátek záchvatu, ale v čase počátku obvykle dosáhla konektivita svého minima. Zkusili jsme proto použít relativní pokles konektivity jako příznak pro určení kanálu z SOZ oblasti. V Obr. 3.4 je vidět, že k největší změně dochází ve vertikálním směru, tzn. klesne výtok informace z těchto kanálů do všech ostatních a to včetně dalších kanálů ležících v SOZ zóně. Ve vertikálním směru je také vidět nějaká změna u kanálů z SOZ, ale je podstatně nižší. A v Obr. 3.10 jsme odhadli relativní chybu z náhradních dat, ve kterých byla znáhodněna veškerá fázová informace.

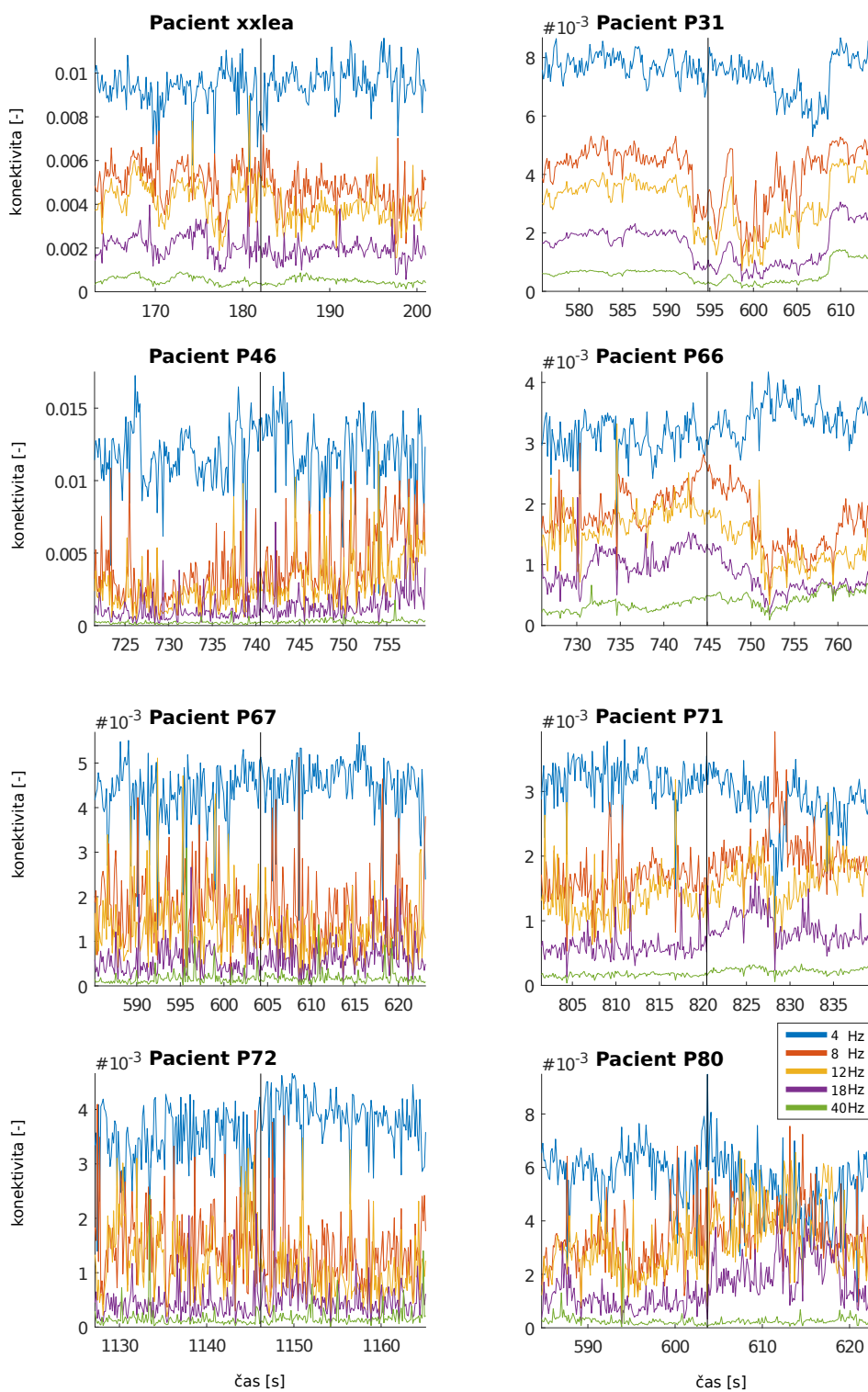
I přestože je tato relativní chyba nezanedbatelná, stále je změna konektivity v SOZ kanálech výrazně vyšší než je tato nejistota. Proto jsme vykreslili změnu konektivity zprůměrovanou přes přítok. V Obr. 3.11 je sice zobrazeno pouze osm záchvatů, pro každého pacineta jeden, ale další záchvaty byly obvykle velmi podobné. Kompletní analýza je shrnutá v Tab. 3.3, kde je porovnán počet identifikovaných kanálů vzhledem ke kanálům původně označeným jako SOZ. Dosáhli jsme velmi vysoké průměrné sensitivity 93%, ale specificita byla jen 63%. To ale může být z části způsobeno nepřesností v původním metodě pro identifikaci SOZ kanálů. Protože nevíme s absolutní jistotou, který kanál je v SOZ a který ne, není možné tento problém zodpovědně vyřešit. Jednou možností by bylo provést vyhodnocení dat dalšími experty a neurology, a tak získat spolehlivější odhad.



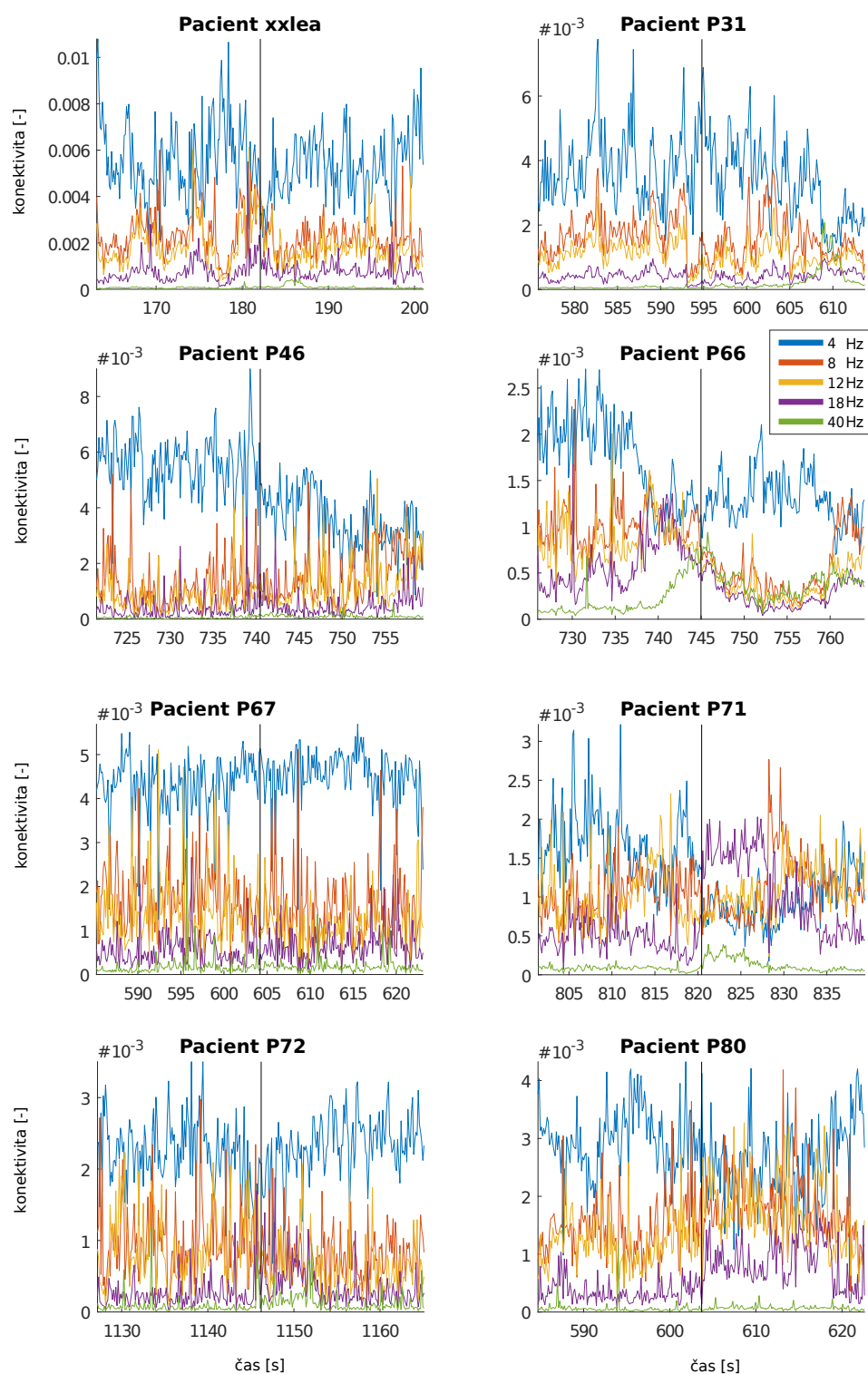
Obrázek 3.5: Časový vývoj konektivity z *SOZ* zóny do zbylých kanálů v čase počátku epileptického záchvatu. Černá svislá čára označuje počátek záchvatu identifikovaný nezávisle na konektivě z EEG dat.



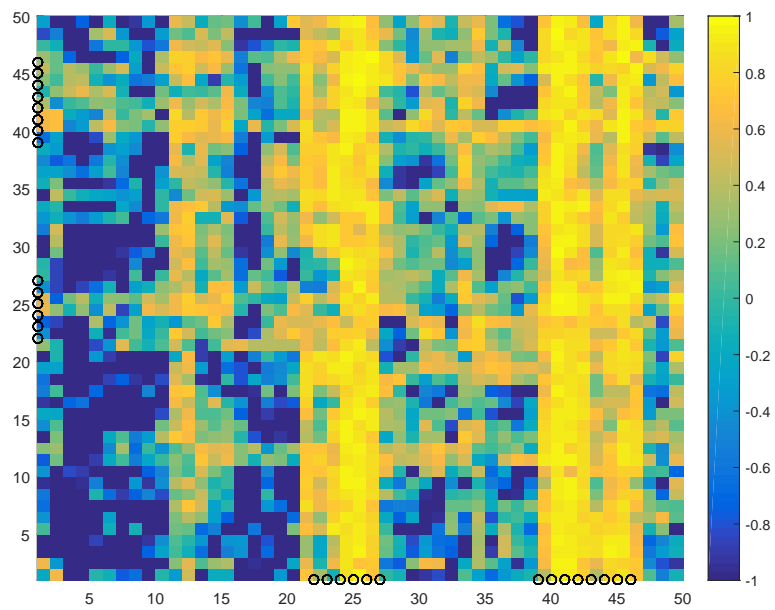
Obrázek 3.6: Časový vývoj konektivity z *SOZ* zóny do *SOZ* kanálů v čase počátku epileptického záchvatu. Černá svislá čára označuje počátek záchvatu identifikovaný nezávisle na konektivitě z EEG dat.



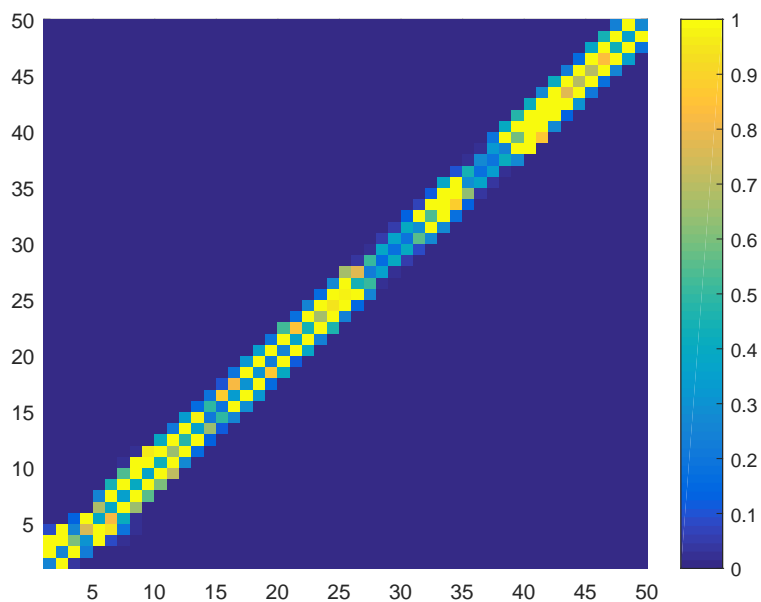
Obrázek 3.7: Časový vývoj konektivity z oblasti mimo SOZ zóny do mimo SOZ v čase počátku epileptického záchvatu. Černá svíslá čára označuje počátek záchvatu identifikovaný nezávisle na konektivitě z EEG dat.



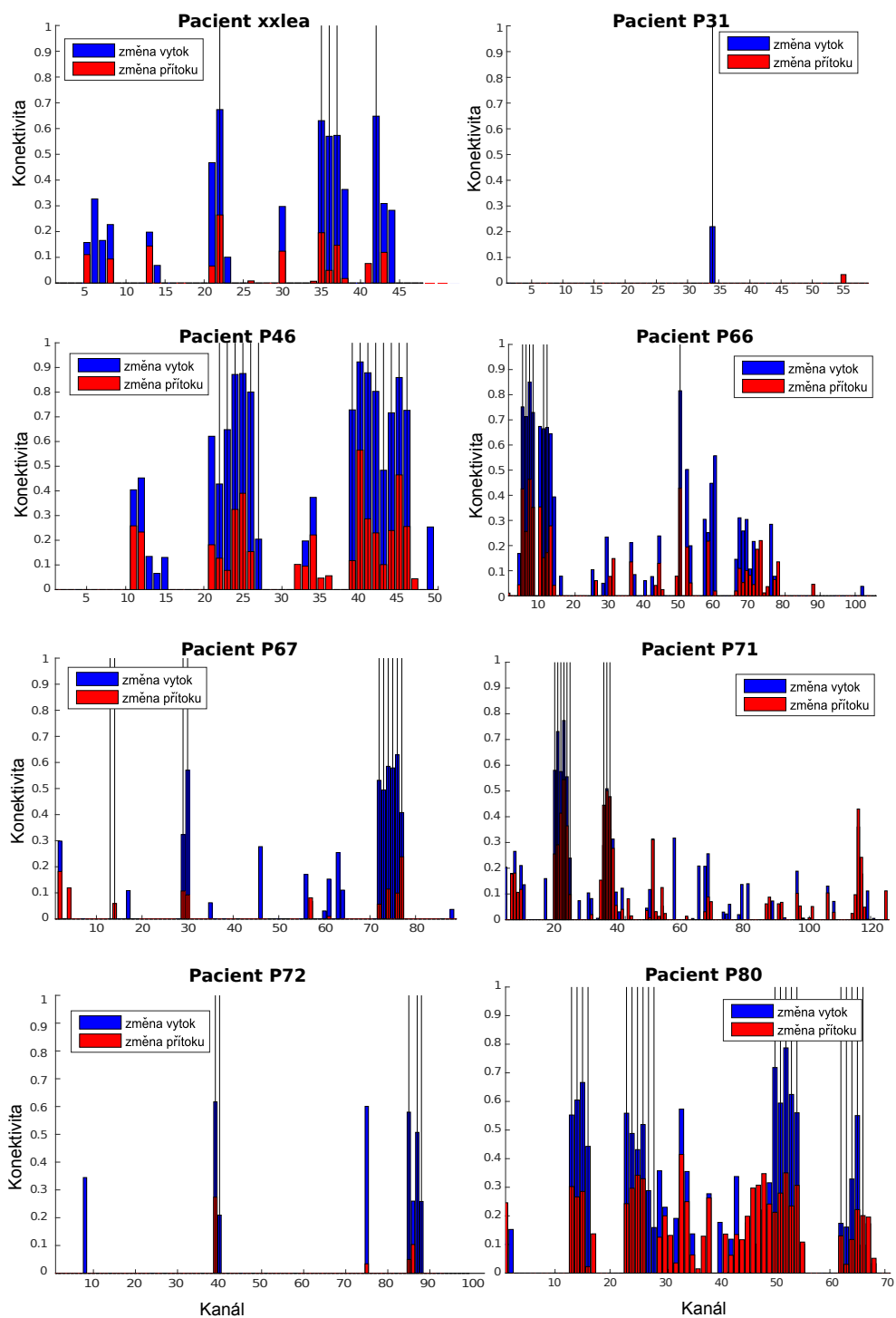
Obrázek 3.8: Časový vývoj konektivity z kanálů *mimo SOZ do SOZ zóny* v čase počátku epileptického záchvatu. Černá svislá čára označuje počátek záchvatu identifikovaný nezávisle na konektivitě z EEG dat.



Obrázek 3.9: Relativní pokles konektivity u pacienta P46 určený srovnáním mediánu 4 Hz signálu mezi 6 – 1 s před záchvatem a 0 – 5 s po začátku pro každý kanál. Černé kruhy na okraji označují SOZ kanály. Kanály na vodorovné ose odpovídají výtoku signálu a na svislé odpovídají přítoku.



Obrázek 3.10: Průměrná hodnota konektivity z náhradních dat spočtená pro každý kanál normovaná průměrnou hodnotou konektivity z reálných dat.



Obrázek 3.11: Relativní pokles konektivity mezi 5 s před a 5 s po začátku záchvatu vypočtená jako průměr přes všechny kanály vtékající (červeně) a vytékající (modře) do daného kanálu. Zobrazili jsme jen kladné hodnoty – kde došlo k *poklesu* konektivity. Černé svislé čáry značí SOZ kanály identifikované expertem (viz Tab. 3.2)

Závěr

V rámci této diplomové práce jsem vyšetřovala možnosti využití pokročilých statistických metod pro analýzu signálu na počátku a v průběhu epileptického záchvatu. Cílem těchto metod je odhalení oblasti, kde dochází k počátku záchvatu. Tato znalost je zcela klíčová pro chirurgickou resekci mozku. Bude-li resekovaná oblast příliš velká, zbytečně se zvyšuje riziko vážného poškození mozku a ztráty některých kognitivních funkcí. Naopak pokud neodstraníme problematickou oblast celou, hrozí, že epileptické záchvaty budou přetrvávat i nadále.

V první kapitole jsme se seznámili s icEEG a způsobem získávání dat během epileptického záchvatu. V následující kapitole jsme popsali klasické binární metody pro odhad konektivity, jako je korelace a koherence, ale také pokročilé metody založené na autoregresním modelu. Tyto metody jsou založeny na odhalování kauzálních spojení mezi jednotlivými kanály. Důkladně jsme popsali způsob jejich výpočtu z multivarietního autoregresního modelu a také jsme se pokusili jejich funkčnost demonstrovat na zjednodušených modelech. Na rozdíl od korelace, která neumožnila odhalit způsob, jakým byly jednotlivé kanály v našem modelu propojeny, obě dvě testované metody – DFT a dDFT toto zapojení odhalili bezchybně.

A v poslední kapitole jsme aplikovali tyto metody na skutečné pacienty s epilepsií. K dispozici jsme měli pouhých osm pacientů, což není dost pro pečlivé statistické vyhodnocení a nebo pro aplikaci účících se algoritmů a další pokročilé metody pro analýzu. Z toho důvodu jsme se rozhodli analyzovat každého pacienta zvlášť. Vybrali jsem jeden reprezentativní záchvat a na tom jsme demonstrovali, že skutečně s počátkem záchvatu dojde k dramatickému poklesu konektivity především na nízkých frekvencích. Nebo, naopak známe-li čas počátku záchvatu, můžeme vykreslit relativní pokles konektivity mezi daným kanálem a všemi ostatními, a použít tuto hodnotu jako indikátor kanálů nacházejících se v sympto-

matogenní zóně. Kanály nalezené touto cestou jsme porovnali s kanály, které vybral expert pomocí klasických metod. Podařilo se nám odhalit naprostou většinu označených kanálů – dosáhli jsme sensitivity 93%. Avšak, často naše metoda vybrala i některé další kanály. Přesto jsme přesvědčeni, že to nemusí být způsobené nepřesností této metody, ale může za to příliš vysoká specificita originální metody. Zatímco naše metoda poskytovala velmi konzistentní odhady kanálů v SOZ oblasti v rámci jednotlivých epileptických záchvatů jednoho pacienta, kanály vybrané původní metodou se výrazně lišily.

Na tuto diplomovou práci by bylo možné navázat otestováním dalších metod na odhad konektivity. A také bude-li v budoucnu více dat, bylo by možné rozšířit databázi pacientů a použít učící se algoritmy k odhalení nejvhodnější kombinace příznaků pro odhalení kanálů v SOZ oblasti.

Seznam použitých zdrojů

- [1] Akaike, H.: Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In *Selected Papers of Hirotugu Akaike*, Springer, 1998, s. 199–213.
- [2] Bendat, J. S.; Piersol, A. G.: *Random Data Analysis and Measurement Techniques*. Wiley Interscience, 1986.
- [3] Granger, C. W.: Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, 1969: s. 424–438.
- [4] Heinzl, G.; Rediger, A.; Schilling, R.: Spectrum and spectral density estimation by the Discrete Fourier transform (DFT), including a comprehensive list of window functions and some new at-top windows. 2002.
- [5] Jonas, P.: *Vektorové autoregresní modely*. Diplomová práce, Matfyz UK, 2008.
- [6] Kaminski, M.; Blinowska, K. J.: A new method of the description of the information flow in the brain structures. *Biological cybernetics*, ročník 65, č. 3, 1991: s. 203–210.
- [7] Korzeniewska, A.; Maczak, M.; Kamiski, M.; aj.: Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (dDTF) method. *Journal of neuroscience methods*, ročník 125, č. 1, 2003: s. 195–207.
- [8] Sakkalis, V.: Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Computers in biology and medicine*, ročník 41, č. 12, 2011: s. 1110–1117.
- [9] Schwarz, G.; aj.: Estimating the dimension of a model. *The annals of statistics*, ročník 6, č. 2, 1978: s. 461–464.

- [10] Theiler, J.; Eubank, S.; Longtin, A.; aj.: Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, ročník 58, č. 1-4, 1992: s. 77–94.
- [11] Vývoda, M.: *Kvalita elektrické energie v distribučních sítích NN*. Diplomová práce, VUT v Brně, 2009.
- [12] Welch, P. D.: The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, ročník 15, č. 2, 1967: s. 70–73.
- [13] White, L. B.; Boashash, B.: Cross spectral analysis of nonstationary processes. *Information Theory, IEEE Transactions on*, ročník 36, č. 4, 1990: s. 830–835.
- [14] Zubler, F.; Gast, H.; Abela, E.; aj.: Detecting functional hubs of ictogenic networks. *Brain topography*, ročník 28, č. 2, 2015: s. 305–317.
- [15] Korzeniewska, A.; Cervenka, M. C.; Jouny, C. C.; aj.: Ictal propagation of high frequency activity is recapitulated in interictal recordings: Effective connectivity of epileptogenic networks recorded with intracranial EEG. *NeuroImage*, ročník 101, 2014: s. 96–113.
- [16] Balach, J.: *Analýza intraoperačního ECoG záznamu pacientů s TLE*. Diplomová práce, CVUT, FET, 2013.
- [17] Brázdil, M.; Hadač, J.; Marusič, P.; aj.: *Farmakorezistentní epilepsie*. Triton, 2011.
- [18] BRÁZDIL, M.; MARUŠIČ, P.; KALINA, M.: *Epilepsie temporálního laloku: Funkčně zobrazovací vyšetření*. Praha: TRITO, 2006, ISBN 80-7254-836-0., 172-189.
- [19] Janča, R.: *Analýza invazivních EEG signálů v epileptologii*. Dizertační práce, CVUT, FEL, 2014.
- [20] Vos, T.; Barber, R. M.; Bell, B.; aj.: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, ročník 386, č. 9995, 2015: s. 743–800.

Přílohy

Příloha A

Obsah CD

Adresáře na CD a jejich obsah:

Diplomová práce – obsahuje textovou a obrazovou část bakalářské práce včetně všech příloh ve formátu PDF.

Skripty – obsahuje zdrojové kódy skriptů použitých k výpočtu konektivity, analýze dat a jejich konečnému vykreslení

Grafy - obsahuje všechny grafy popisující konektivitu vykreslené pro každého pacienta a každý jednotlivý záchvat.