



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Stimulace pomalých EEG vln a statistické
vyhodnocení účinnosti stimulace**

**Stimulation of slow EEG waves and statistic
evaluation of stimulation efficiency**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor bakalářské práce: Kamila Klečková

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Jan Štrobl

Kladno 2019

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Klečková** Jméno: **Kamila** Osobní číslo: **461586**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Biomedicínský technik**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Stimulace pomalých EEG vln a statistické vyhodnocení účinnosti stimulace

Název bakalářské práce anglicky:

Stimulation of slow EEG waves and statistical evaluation of stimulation efficiency

Pokyny pro vypracování:

Analyzujte metodu stimulace pomalých EEG vln v hlubokém spánku, která je založena na konstantním časovém kroku. Metodu implementujte do programového prostředí MATLAB. Do programového prostředí MATLAB aplikujte metodiku pro vyhodnocení stimulace a detekce pomalých EEG vln v jednotlivých spánkových fázích. Zmíněnou metodiku vyhodnocení použijte na Vámi vytvořenou metodu pro stimulaci pomalých EEG vln u reálného EEG záznamu. Výsledky analýzy statisticky vyhodnoťte.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Hong-Viet V. Ngo, Thomas Martinetz, Jan Born, Matthias Molle, Auditory Closed-Loop Stimulation of the Sleep Slow Oscillation Enhances Memory, *Neuron*, ročník 78, číslo 3, 2013
- [2] Krajča V., Mohylová J., Číslíkové zpracování neurofyziologických signálů, ed. Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT Praha, 2011, ISBN 978-80-01-04721-7
- [3] Vinay K. Ingle, John G. Proakis, Digital signal processing using MATLAB, ed. Third edition, CENGAGE Learning, 2012, ISBN 978-1-111-42737-5

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Jan Štrobl

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Ing. Marek Piorecký

Datum zadání bakalářské práce: **18.02.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**


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


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

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Stimulace pomalých EEG vln a statistické vyhodnocení účinnosti stimulace“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

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

V Kladně dne 16. 5. 2019

.....

Kamila Klečková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu panu Ing. Janu Štroblovi za odborné vedení, trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnoval.

ABSTRAKT

Elektroencefalografie (EEG) je metoda snímající elektrickou aktivitu mozku. Pomocí EEG je možné vyhodnocovat stav spánku, který je důležitým nástrojem pro konsolidaci paměti. V hlubokém spánku lze stimulovat pomalé oscilace EEG záznamu za účelem zlepšení stavu paměti. Stimulaci je možné provést několika metodami, jejichž účinnost se následně musí vyhodnotit. V této práci jsem implementovala metodu stimulace pomalých oscilací s konstantním časovým krokem. Metodu jsem následně aplikovala na reálné EEG záznamy. Stimulaci pomalé oscilace jsem vyhodnotila fázovými diagramy, mediánem a mezikvartilovým rozpětím. Z výsledků vyplývá, že algoritmus pro stimulaci pomalých oscilací stimuluje správně v náběžné hraně vlny.

Klíčová slova

EEG, hluboký spánek, pomalé oscilace, zvuková stimulace

ABSTRACT

Electroencephalography (EEG) is a method of recording the electrical activity of the brain. EEG can be used to evaluate status of sleep, which is an important tool for memory consolidation. In deep sleep, slow EEG oscillations can be stimulated to improve memory. Stimulation can be done by several methods, the effectiveness of the methods should be evaluated. In this work, I implemented a method of stimulating slow oscillations with a constant time step. I applied the method to real EEG records. I evaluated slow oscillation stimulation by phase diagrams, median and interquartile range. The results indicate that the algorithm for stimulating slow oscillations stimulates correctly in the leading edge of the wave.

Key words

EEG, deep slumber, slow oscillations, auditory stimulation

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	8
Seznam obrázků	9
Seznam tabulek	10
1 Úvod	11
1.1 Přehled současného stavu	11
1.2 Cíle práce.....	12
2 Teoretická část	13
2.1 Vznik elektrické aktivity	13
2.2 Elektroencefalografie	15
2.2.1 Rozdělení EEG signálu do frekvenčních pásem	17
2.2.2 Předzpracování EEG	18
2.2.3 Spánkové EEG.....	19
2.2.4 Pomalé oscilace a vliv na paměť	21
2.2.5 Zvuková stimulace SO vlny	22
3 Metody	25
3.1 Naměřená data.....	25
3.2 Předzpracování a zpracování dat.....	25
3.3 Vývojové prostředí MATLAB	26
3.4 Vyhodnocení detekce SO vlny	26
3.5 Metoda stimulace konstantním časovým krokem	27
3.6 Metody vyhodnocení zvukové stimulace SO vlny.....	27
3.7 Statistické vyhodnocení.....	29
4 Výsledky	30
5 Diskuse	37
6 Závěr	40
Seznam použité literatury	41
Seznam příloh	45

Seznam symbolů a zkratek

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AASM	American Academy of Sleep Medicine, Americká akademie spánkové medicíny
Ag/AgCl	Argentchloridová elektroda
EEG	Elektroencefalografie
EOG	Elektrookulografie
EMG	Elektromyografie
Non-REM	Non-rapid eye movement – klidný spánek
N1	Non-rapid eye movement 1
N2	Non-rapid eye movement 2
N3	Non-rapid eye movement 3
OD	Detekce pomalé oscilace
OS	Zvuková stimulace pomalé oscilace
O2	Následné zvukové stimulace pomalé oscilace
PLL	Phase locked loop, fázově uzamčená smyčka
PSG	Polysomnografie
REM	Rapid eye movement, rychlý pohyb očí
SO	Slow oscillation, pomalá oscilace
W	Wakefulness, bdění

Seznam obrázků

Obrázek 2-1: Stavba nervové buňky (neuronu) [5]	14
Obrázek 2-2: Průběh akčního potenciálu buňky [5] upraveno	15
Obrázek 2-3: Prostorová a časová sumace akčních potenciálů [8] upraveno	16
Obrázek 2-4: Mezinárodní systém 10-20 rozmístění EEG elektrod [12]	17
Obrázek 2-5: Nejběžnější frekvenční pásma EEG signálu [13] upraveno	19
Obrázek 2-6: Příklad oscilací EEG signálu ve fázích spánku [10] upraveno	22
Obrázek 2-7: Zvuková stimulace SO vlny [24] upraveno	24
Obrázek 2-8: Stimulace metodou fázově uzamčené smyčky [2] upraveno	25
Obrázek 3-1: Zvuková stimulace SO vlny [1]	28
Obrázek 3-2: Fázové úhly sinusové vlny [25] upraveno	29
Obrázek 3-3: Příklad fázového diagramu stimulace SO vlny.....	30
Obrázek 4-1: Příklad časového úseku EEG záznamu.....	33
Obrázek 4-2: Fázový diagram stimulace SO vlny subjekt 1	34
Obrázek 4-3: Fázový diagram stimulace SO vlny subjekt 2	35
Obrázek 4-4: Fázový diagram stimulace SO vlny subjekt 3	36
Obrázek 4-5: Fázový diagram stimulace SO vlny zvýšenou konstantou	37
Obrázek 4-6: Fázový diagram stimulace SO vlny sníženou konstantou	37

Seznam tabulek

Tabulka 2-1: Typické zastoupení jednotlivých fází spánku	22
Tabulka 4-1: Rozvržení SO vlny v jednotlivých spánkových fázích	31
Tabulka 4-2: Statistické vyhodnocení normality dat detekce SO vln.....	32
Tabulka 4-3: Statistické vyhodnocení detekce SO vln	32
Tabulka 4-4: Statistické vyhodnocení normality dat stimulace SO vln.....	33
Tabulka 4-5: Hodnoty mezikvartilového a mezidecilového rozpětí, hodnota mediánu stimulace SO vln subjekt 1	34
Tabulka 4-6: Hodnoty mezikvartilového a mezidecilového rozpětí, hodnota mediánu stimulace SO vln subjekt 2	35
Tabulka 4-7: Hodnoty mezikvartilového a mezidecilového rozpětí, hodnota mediánu stimulace SO vln subjekt 3	36

1 Úvod

Elektroencefalografie (EEG) je diagnostickou metodou sledující elektrickou aktivitu mozku. EEG se mimo jiné využívá k detekci spánku a pro jeho následné vyhodnocení. Spánek úzce souvisí s pamětí, kdy v nejhlubší fázi spánku dochází ke konsolidaci paměti (ukládání informací) [1]. V hlubokém spánku se vyskytují pomalé oscilace charakteristické pro tento stav. Pomalé oscilace jsou vlny v EEG záznamu s frekvencí menší než 4 Hz. Za účelem prohloubení spánku se pomocí zvukového podnětu stimulují pomalé oscilace a tím dochází k jejich prodloužení. Stimulace probíhá v reálném čase, proto je potřeba následně provést vyhodnocení, zda-li algoritmus provádí detekci a stimulaci v reálném čase správně, neboť špatně provedená stimulace by nevedla k prohloubení spánku.

V teoretické části se zabývám vznikem elektrického potenciálu mozkové aktivity, popisem EEG signálu, popisem spánkového EEG signálu a dále popisují průběh zvukové stimulace pomalých oscilací. V kapitole metody analyzuji metodu stimulace konstantním časovým krokem, kterou implementuji na reálná data. Následně popisují metody pro vyhodnocení detekce a stimulace pomalých oscilací, které aplikuji na reálná data a výsledky následně statisticky vyhodnocuji.

1.1 Přehled současného stavu

Problematikou zvukové stimulace pomalých oscilací se zabývá několik studií [1] [2] [3]. V mnoha případech se porovnávají data subjektů, kterým byla provedena zvuková stimulace s výsledky subjektů, jenž byli podrobena falešné stimulaci. Falešnou stimulací je míněno, že subjekty nebyly nijak zvukově stimulovány. Ngo a kol. prováděl analýzu zvukové stimulace pomalých vln na zdravých subjektech v mladém věku (18–26 let), u kterých bylo zjištěno, že díky zvukové stimulaci pomalé oscilace v hlubokém spánku dochází k prodloužení pomalé oscilace, zvyšuje se její amplituda a zlepšuje se konsolidace paměti závislá na spánku. Stimulace byla provedena zvukovým stimulem o frekvenci 0,8 Hz a pomocí spektrální výkonové hustoty bylo zjištěno, že špičkový výkon pomalé oscilace byl u těchto subjektů zvýšený oproti subjektům podrobených falešné stimulaci. K tomuto výraznému zvýšení spektrální hustoty

pomalých oscilací došlo ve frontocentrální oblasti mozku a bylo potvrzeno zvýšení pomalé oscilační aktivity. [1] [4]

Ong a kol. ve své studii [3] prováděl zvukovou stimulaci u subjektů během odpoledního spánku, jelikož bylo prokázáno, že odpolední spánek může mít stejné účinky na paměť jako spánek v noci. Na základě výsledků určil procentuální zvýšení výkonu napříč frekvenčními pásmy (0,5 – 20 Hz). [3]

Papalambros ve své studii [2] rozšiřuje tuto problematiku, jelikož analyzuje aktivitu pomalých oscilací u starších osob (ve věku od 64 do 80 let), u kterých klesá funkce deklarativní paměti vlivem stáří. Ve své studii uvádí, že je možné, aby paměť u starších osob byla podporována zvukovou stimulací pomalých oscilací v hlubokém spánku. Pro stimulaci pomalých oscilací využívá metodu stimulace pomocí fázově uzamčené smyčky a stimulaci vyhodnocuje pomocí fázových diagramů. [2]

Zvýšení aktivity pomalých EEG vln pomocí zvukové stimulace je metodou neinvazivní a po ověření pozitivního vlivu na paměť by bylo možné tuto metodu do budoucna využívat i mimo laboratoře. [3]

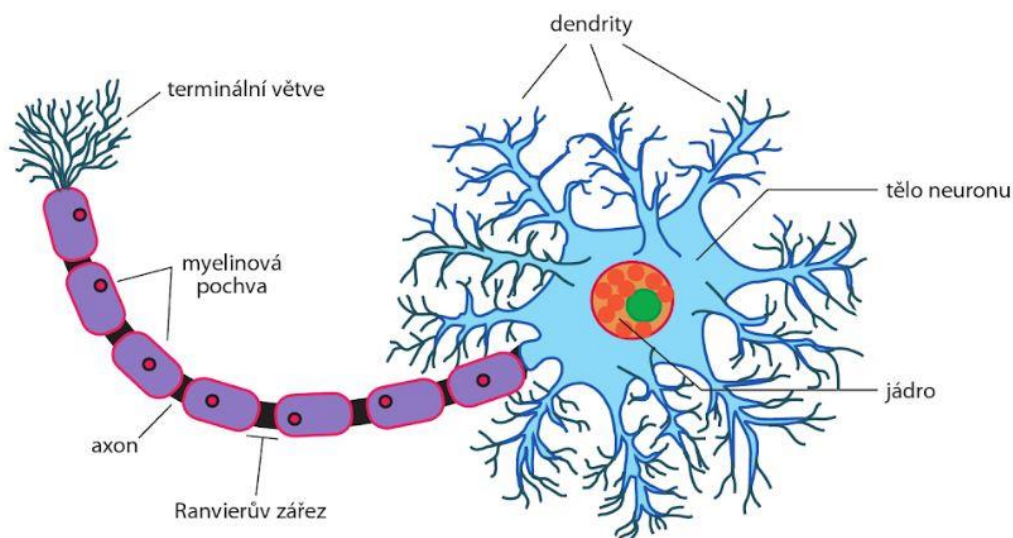
1.2 Cíle práce

Cílem práce je analyzovat a implementovat metodu stimulace pomalých EEG vln v hlubokém spánku založenou na konstantním časovém kroku. Do vývojového prostředí MATLAB jsem dále měla aplikovat metodiku pro vyhodnocení detekce a stimulace pomalých EEG vln v jednotlivých spánkových fázích. Metodika vyhodnocení by měla být použita na vytvořenou metodu stimulace EEG vln u reálného záznamu. Výsledky této analýzy by měly být statisticky vyhodnoceny.

2 Teoretická část

2.1 Vznik elektrické aktivity

Základní buňkou centrálního nervového systému (CNS) je neuron, který je specializován pro příjem signálu, jeho přenos a vedení spletitou nervovou sítí. Neurony umožňují přenos informace od receptorů k efektorům přes nervovou síť pomocí synapse. Buňka neuronu je tvořena tělem, ze kterého vybíhá mnoho kratších výběžků (dendritů) a jedním dlouhým výběžkem (axon). Dendrity umožňují přijmout signál od jiných buněk, který je následně veden tělem neuronu k terminálnímu výběžku nacházející se na konci axonu. Pro efektivní přenos informace (vzruchu) je tělo axonu obaleno myelinovou pochvou tvořenou Schwannovými buňkami [5]. Stavbu neuronu lze vidět na obrázku 2-1. [6]

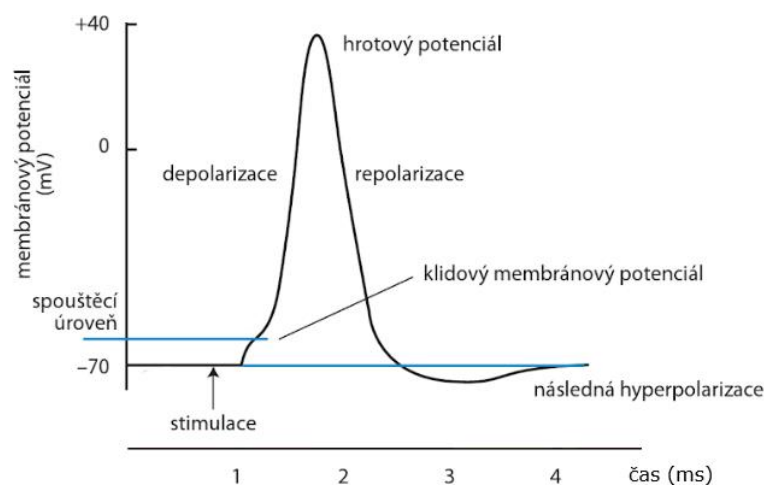


Obrázek 2-1: Stavba nervové buňky (neuronu) (převzato z [5])

Membrána neuronu vykazuje membránový potenciál, který je dán rozložením iontů na vnitřní a vnější straně membrány. Tato membrána je polopropustná pro určité typy iontů. Klidový potenciál na membráně je přibližně -70 až -90 mV. Klidový potenciál je způsoben převahou záporných Cl^- iontů na vnitřní straně membrány, oproti menší koncentraci kladně nabitých iontů vně membrány (Na^+ a K^+ ionty). Pokud dojde ke vzruchu vlivem dostatečného podráždění buňky, vzniká na membráně akční potenciál. [5]

Podstatou akčního potenciálu jsou průchody těchto iontů skrz membránu příslušnými iontovými kanály. Membrána se po podráždění stává propustnou pro Na^+ ionty, které prochází kanály z vnějšího prostoru rychleji než-li ionty K^+ z vnitřního

prostoru. Následkem tohoto děje dochází ke zvyšování napětí na membráně. Jakmile je dosaženo prahové hodnoty přibližně -55 mV, dochází k rychlé depolarizaci a vnitřní strana membrány se stává elektropozitivnější vůči vnější straně membrány. Vrchol akčního potenciálu dosahuje amplitudy kolem 30 mV. Poté dochází k repolarizaci, membrána dále nepropouští ionty Na^+ z vnějšího prostředí buňky, ale je propustná pro ionty K^+ z vnitřního prostředí buňky. Nastává návrat ke klidovému potenciálu. Na konci této fáze dochází k absolutní refrakterní fázi, ve které není možné vyvolat nový akční potenciál. Průběh akčního potenciálu s výše popsány fázemi lze vidět na obrázku 2-2. [7]



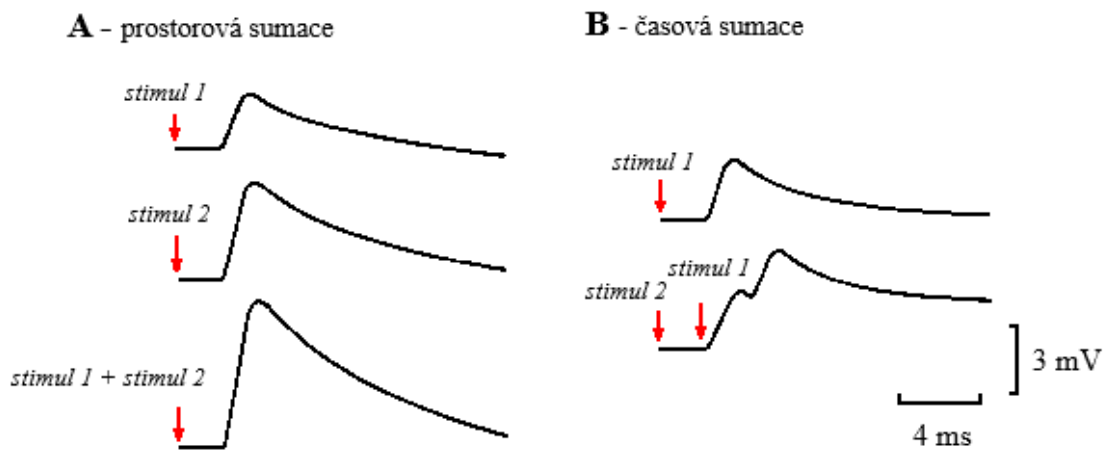
Obrázek 2-2: Průběh akčního potenciálu buňky (převzato a upraveno z [5])

Akční potenciál se šíří podél axonu přes synapse na další neurony. Rychlost šíření signálu je dána přítomností myelinových pochv. Tyto pochvy nevedou elektrický proud díky svým izolačním vlastnostem a neumožňují tak šířit vzruch mezi sousedními vlákny. Tyto myelinové pochvy jsou přerušovány tzv. Ranvierovými zářezy a vedou signál mnohem větší rychlostí, než vlákna, u kterých se tato vrstva na axonu nevyskytuje. Rychlost průchodu je také s větším průměrem nervového vlákna vyšší. [8]

Synapse je místo styku terminálního konce axonu, který přináší vzruchy přes synaptickou štěrbinu s dendrity následného neuronu nebo efektoru. Místo synapse je tvořeno presynaptickou a postsynaptickou membránou a synaptickou štěrbinou. V místě synapse probíhá chemický přenos mediátoru z presynaptické membrány, kde je přichozím elektrickým signálem mediátor uvolněn do synaptické štěrbiny. Mediátor je navázán na receptor postsynaptické membrány dendritu nebo efektoru,

kde je znovu vyvolán vzruch v podobě akčního potenciálu změnou iontové permeability. Podle povahy mediátoru a typu receptoru je postsynaptická membrána drážděna nebo její činnost tlumena a signál není na další strukturu převeden. [6]

Pokud je na axon neuronu přivedeno několik vzruchů od dendritů, které jsou s okolními neurony v kontaktu, dochází v místě axonu k sumaci signálu. Jedná se o sumaci prostorovou nebo časovou viz obrázek 2-3. U prostorové sumace dochází ke sčítání akčních potenciálů z několika zdrojů (dendritů). U časové sumace dochází k sumaci několika akčních potenciálů, jejichž depolarizace ještě neodezněla s příchodem dalšího akčního potenciálu. Sumace akčních potenciálů je při měření EEG snímána z pokožky hlavy. [5]



Obrázek 2-3: Prostorová a časová sumace akčních potenciálů (upraveno z [8])

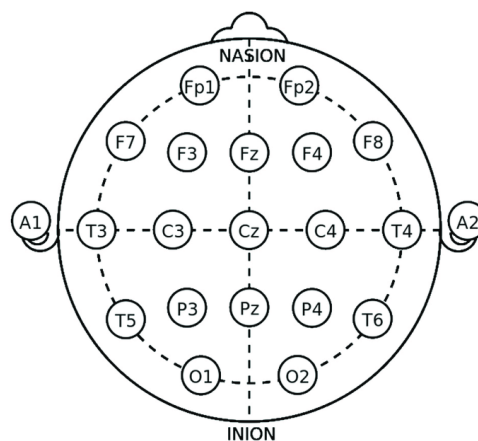
2.2 Elektroencefalografie

Elektroencefalografie (EEG) je neurologická monitorovací metoda zaznamenávající elektrickou aktivitu mozku. Slouží například k diagnostice epileptických záchvatů, poruch spánku, patologických stavů a při podezření na poškození mozku [9]. Elektrický potenciál mozku je nejčastěji snímán neinvazivně pomocí povrchových Ag/AgCl (argentchloridových) elektrod. Elektrody jsou umístěny na skalp (kožovitý povrch lebky) většinou pomocí EEG čepice. Mezi elektrody a skalp je aplikován EEG gel, který snižuje impedanci, aby nedocházelo ke zkreslení signálu a zvýraznění artefaktů. Elektrody jsou na povrchu hlavy rozmístěny podle předepsaných schémat. [9]

Nejpoužívanější systém rozmístění elektrod je systém 10-20, který je znázorněn na obrázku 2-4, kde jsou elektrody umístěny symetricky nad mozkovými hemisférami.

System tvoří 19 aktivních elektrod a 2 referenční elektrody umístěné na ušních lalůčkách, nebo na mastoidních výběžcích. System má čtyři základní anatomické body pro výchozí linie elektrod: předozadní linie vedená od kořenu nosu (nasion) po výstupek na týlní kosti (inion) a linie mezi body nad ušními boltci. Každá elektroda má své označení písmenem podle oblasti, ze které signál snímá a dále je označena číslem, které určuje umístění elektrody na pravé nebo levé hemisféře. Sudá čísla reprezentují umístění na pravé hemisféře, lichá čísla reprezentují umístění pro levou hemisféru, viz obrázek 2-4 [10]. Pro spánkové měření se často využívá menšího počtu elektrod, které jsou rozmístěny podle systému 10-20. [1]

Zaznamenávání elektrických potenciálů mozku se provádí unipolárním a bipolárním zapojením elektrod. Při unipolárním snímání mozkové aktivity je pro výsledný signál brán rozdíl signálu aktivní elektrody se signálem referenční elektrody nebo s průměrem všech elektrod. Při bipolárním snímání se snímá rozdíl potenciálu dvou aktivních elektrod. [11]



Obrázek 2-4: Mezinárodní systém 10-20 rozmístění EEG elektrod na povrchu hlavy. Označení elektrod: Fp = frontopolární, F = frontální, C = centrální, P = parietální, O = okcipitální, A = ušní lalůčky; lat.nasion (kořen nosu), lat. inion (výstupek týlní kosti) (převzato z [12])

2.2.1 Rozdělení EEG signálu do frekvenčních pásem

Amplituda EEG signálu je průchodem přes lebku zeslabena na úroveň desítek mikrovoltů a podle frekvence se EEG signál rozděluje do jednotlivých frekvenčních pásem. Mezi nejčastěji popisovaná EEG pásma patří delta, theta, alfa, beta. Typické frekvence můžeme vidět na obrázku 2-5. [9]

Delta pásmo

Frekvenční rozsah delta pásma činí 0,5–4 Hz a vlny dosahují nejvyšších amplitud v rozmezí 100–150 μV . Delta vlny se vyskytují ve fázi hlubokého spánku u dospělých, jejich přítomnost v bdělém stavu je považována za patologický projev. U dětí jsou delta vlny detekovatelné v bdělém stavu v časně fázi vývoje. [11]

Theta pásmo

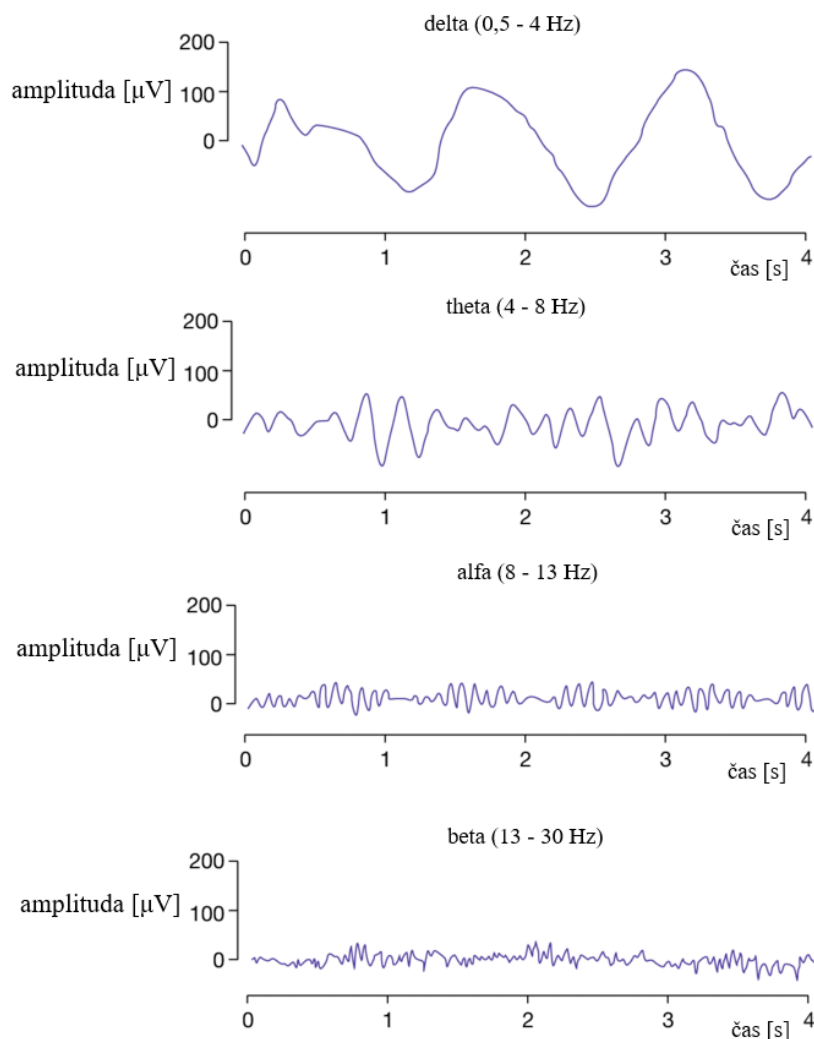
Theta vlny jsou charakterizovány frekvencí 4–8 Hz a amplitudou 50–100 μV . Theta aktivita je detekována během lehkého spánku, kdy postupně přechází v delta aktivitu. V dětském věku je tato aktivita dominantní do tří let. Pokud se u dospělého prokáže zvýšený výskyt theta vln v bdělém stavu, je to opět považováno za patologický projev. [10] [11]

Alfa pásmo

Alfa vlny jsou charakterizovány frekvencí 8–13 Hz s typickou amplitudou 20–50 μV . Dominantně se vyskytují v okcipitální oblasti v bdělosti před usnutím, pokud jsou oči zavřené. Otevřením očí se alfa aktivita tlumí. [11]

Beta pásmo

Beta rytmus o frekvenci 13–30 Hz a s amplitudou 5–30 μV je detekovatelný v parietální a čelní oblasti. Objevuje se společně s alfa aktivitou. Beta vlny jsou spojeny s mentální činností. Vlny o vyšší frekvenci mohou být projevem úzkosti nebo strachu. [11]



Obrázek 2-5: Nejběžnější frekvenční pásma EEG signálu (převzato a upraveno z [13])

2.2.2 Předzpracování EEG

Důvodem k předzpracování EEG signálu je odstranění informací, které nejsou generovány z mozku měřeného subjektu a vhodné upravení záznamu, který slouží pro klinické vyšetření. Snímaný elektrický potenciál je přiveden na přístrojový zesilovač. Aby nedocházelo k aliasingu signálu, je signál vzorkován takovou frekvencí, která odpovídá definici Nyquistův vzorkovacímu teorému. Ten definuje vzorkovací frekvenci minimálně dvakrát vyšší, než je maximální frekvence analyzovaného signálu. [14] [15]

Nežádoucí signály, které se mohou v záznamu vyskytovat, označujeme jako artefakty. Artefakty rozdělujeme na biologické a technické. Biologické artefakty jsou způsobené lidskou aktivitou. Jedná se například o pohyby očí a mrkání, které je možné při vyšetření zachytit současným snímáním elektrookulografie (EOG). Dále mohou být biologické artefakty tvořeny svalovými stahy, které také lze pomocí elektromyografie

(EMG) snímat paralelně s EEG signálem, nebo elektrickou aktivitou srdce. K technickým artefaktům může například docházet při nesprávném kontaktu elektrody s místem snímání, elektromagnetickým rušením jiných přístrojů nebo rušením z elektrické sítě 50 Hz. [14] [15]

Odstranění artefaktů a šumu signálu lze v některých případech provést konvenčními filtry. Dochází tak ke změně vstupního signálu. Filtry dělíme na filtry s konečnou dobou odezvy (FIR) a s nekonečnou dobou odezvy (IIR). Dále jsou děleny podle propouštěného pásma na dolní propust, horní propust, pásmovou propust a pásmovou zádrž. [14]

2.2.3 Spánkové EEG

Spánek je periodicky opakující se fyziologický děj, který je pro organismus nezbytný. Během spánku se mění aktivita metabolismu. Tělesná teplota a produkce tepla klesá, frekvence dýchání a krevní tlak se snižuje. Spánek je charakterizován minimální fyzickou aktivitou, dochází k uvolnění svalstva. Potřeba spánku je pro každého člověka jiná, průměrně se udává 6-8 hodin spánku denně. Spánek je ovlivňován mnoha faktory. Mezi tyto faktory lze zařadit věk, nemoc, stres, narušení psychické rovnováhy. [16]

Záznam spánkového EEG signálu se nahrává ve spánkové laboratoři přes noc. Počet elektrod pro spánkové měření je snížen. Pozice elektrod stále odpovídá rozmístění podle systému 10-20 (viz kapitola 2.2 Elektroencefalografie). Pro hodnocení spánkových fází se měří polysomnografický (PSG) záznam, při které je zaznamenávána řada dalších fyziologických událostí, které dopomáhají ke snadnějšímu určení spánkových fází. Paralelně při snímání EEG signálu ve spánku se mimo jiné sleduje i pohyb očí metodou elektrookulografie (EOG) a elektrická aktivita svalů elektromyografií (EMG). [17] [18]

Podle AASM (American Academy of Sleep Medicine, Americká akademie spánkové medicíny) je klasifikace spánku rozdělena do několika fází: fáze bdění (W, wakefulness), Non-REM fáze (Non-rapid eye movement) zahrnující fáze N1, N2, N3 (Non-REM 1, Non-REM 2, Non-REM 3), fáze R (REM - rapid eye movement, rychlý pohyb očí). Každá spánková fáze je charakterizována výskytem různých rytmů a charakteristickými záznamy EOG a EMG. [19]

- fáze W

Ve fázi bdění člověk přechází od stavu plné bdělosti do stavu ospalosti. Projevem ospalosti je nepřítomnost očních mrknutí a vlivem zavřených očí se v EEG záznamu generuje alfa rytmus v okcipitální oblasti charakteristický pro tento stav. [19]

- fáze N1

Při přechodu do fáze N1 se frekvence EEG zpomaluje. Aktivita EEG signálu je charakterizována nízkou amplitudou především theta rytmu. Na EOG záznamu jsou zachyceny pomalé oční pohyby. [19]

- fáze N2

S prohloubením spánku se objeví spánková vřetena s frekvencí 12-15 Hz a K-komplexy (tvořené ostrou negativní vlnou za kterou následuje menší pozitivní vlna s dobou trvání nejméně 0,5 s) [20]. Na EOG záznamu ustupuje pomalý pohyb očí. Ve stadiu lehkého spánku lze člověka probudit i slabými podněty. [19]

- fáze N3+N4 (hluboký spánek s pomalými EEG vlnami)

Podle AASM N3 fáze spánku zahrnuje fázi spánku stupně N3 a N4 podle dřívějšího skórování spánku (Rechtschaffen, Kales, 1968) [20]. Tento dřívější standard byl použit při značení spánku reálných dat použitých v této práci. Pro hluboký spánek a pomalou vlnovou aktivitu jsou charakteristické pomalé oscilace delta rytmu (1–4 Hz) bez výskytu spánkových vřeten a K-komplexů. Pomalé oscilace se v této fázi vyskytují ve více než 20 %, především ve frontální oblasti s amplitudou $> 75 \mu\text{V}$. [19]

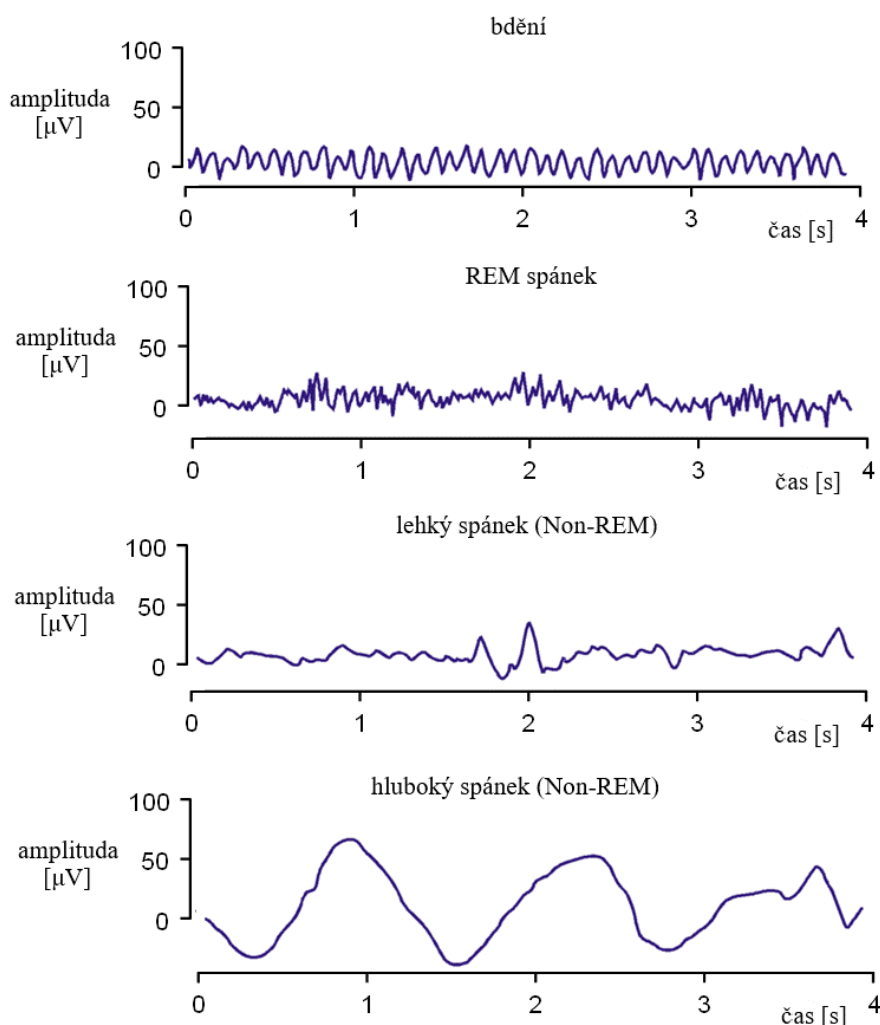
- REM

V této fázi spánku osoba sní a EEG záznam je charakterizován nepravidelnou aktivitou (desynchronizací). Dochází k náhlému rychlému pohybu očí zaznamenaného na EOG záznamu a promítnutého do EEG signálu jako nepravidelné delta a beta oscilace. [19]

Tyto fáze se cyklicky mění a v průběhu noci se opakuje 4–6 cyklů [9]. V první části noci je častější výskyt hlubokého spánku (N3+N4), který se postupně zkracuje, zatímco REM fáze převažuje v druhé polovině noci [21]. Jeden cyklus trvá přibližně 90–120 minut. Fáze spánku jsou zastoupeny v určitém poměru a procentuální zastoupení jednotlivých fází, pro dospělého člověka je zapsáno v tabulce 2-1. V průběhu vývoje jedince se jednotlivé fáze spánku i jeho délka liší. [18]

Tabulka 2-1: Typické zastoupení jednotlivých fází spánku konkrétně REM (rychlý pohyb očí) a fáze Non-REM spánku (N1, N2, N3+N4) během jedné noci a jejich typická doba trvání u dospělého člověka. (převzato z [18])

spánková fáze	procentuální zastoupení [%]	doba trvání [min]
REM	25	160
N1	3–8	6–10
N2	45–55	320
N3+N4	20	128



Obrázek 2-6: Příklad oscilací EEG signálu v jednotlivých fázích spánku. Bdění je označení pro fázi W, lehký spánek zahrnuje fázi N1 a N2, hluboký spánek jsou fáze N3+N4 (převzato a upraveno z [10])

2.2.4 Pomalé oscilace a vliv na paměť

Spánek je důležitý pro proces konsolidace paměti, klíčovou fází je Non-REM spánek (N1, N2, N3+N4), především nejhlubší fáze (N3+N4). Na tomto procesu, který nové informace ukládá z krátkodobé paměti do dlouhodobé, mají značný podíl pomalé oscilace

vyskytující se v hlubokém spánku [1]. Nové informace jsou při kódování v bdělém stavu nejprve ukládány do hipokampu [21]. Zde se paměťová spojení vytvářejí rychle, a proto je zde informace uložena jen dočasně. V hlubokém spánku dochází k systémové konsolidaci a informace se z hipokampu přenáší do neokortexu. Dochází tak k posílení a šíření informací, které byly kódovány v předchozí bdělosti a k vytváření trvalých paměťových stop. Kortikální oblasti představují ukládání informací do dlouhodobé paměti, zatímco do krátkodobé paměti jsou v dalším procesu učení ukládány informace nové. [22]

Pomalé oscilace (SO, slow oscillation) jsou vlny o frekvenci menší než 4 Hz, které se vyskytují v hlubokém Non-REM spánku. Analýza SO vlny je prováděna na signálu z frontální a centrální elektrody umístěných na předozadní linii (Fz, Cz), které jsou místem jejich nejčastějšího výskytu. [23]

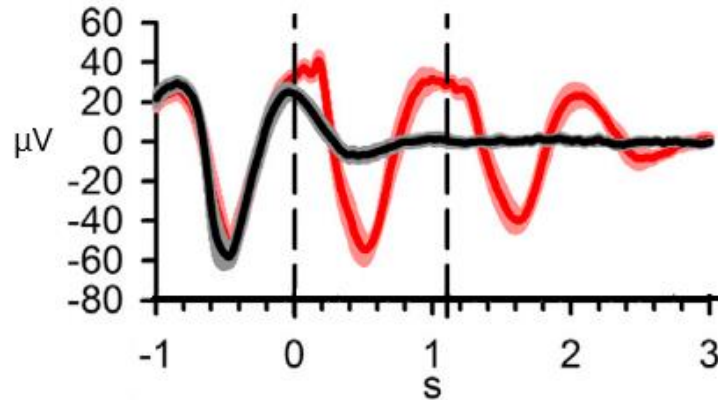
2.2.5 Zvuková stimulace SO vlny

Monitorování spánkového EEG signálu je prováděno ve spánkové laboratoři, kde se pacientovi přes noc nepřetržitě snímá mozková aktivita. Zvukovou stimulací SO vlny může dojít k jejímu prodloužení doby trvání a tím k její zvýšení aktivity. Při stimulaci SO vlny v hlubokém spánku, musí nejprve proběhnout její detekce, aby mohlo dojít k stimulaci ve správnou chvíli. ve spánku. Pokud je subjekt uveden do hlubokého spánku, algoritmus pro analýzu EEG signálu detekuje v reálném čase záporný vrchol pomalé oscilace z příslušné elektrody. Minimum této vlny musí překročit prahovou hodnotu amplitudy $-80 \mu\text{V}$. Zvuková stimulace je následně prováděna ve vzestupné části SO vlny. Software v konkrétním čase značí, v jaké chvíli algoritmus detekoval a stimuloval SO vlny. Tyto značky jsou synchronizované s EEG záznamem pro pozdější vyhodnocení. [1] [4] [24]

Zvukovým stimulem je krátký impuls růžového šumu (zvuk mající spektrální charakteristiku $1/f$) o délce 50 ms, který je k subjektu přiváděn přes sluchátka v daném čase. [24]

Stimulaci je možno provádět několika metodami, které se budou přizpůsobovat určité fázi SO vlny. První metodou je stimulace po určitém časovém úseku od detekování pomalé oscilace. Podle frekvence pomalé vlny (1–4 Hz), je určena doba nástupu kladného vrcholu. V tuto chvíli je například ve studiích [4] [24], viz obrázek 2-7, určena průměrná

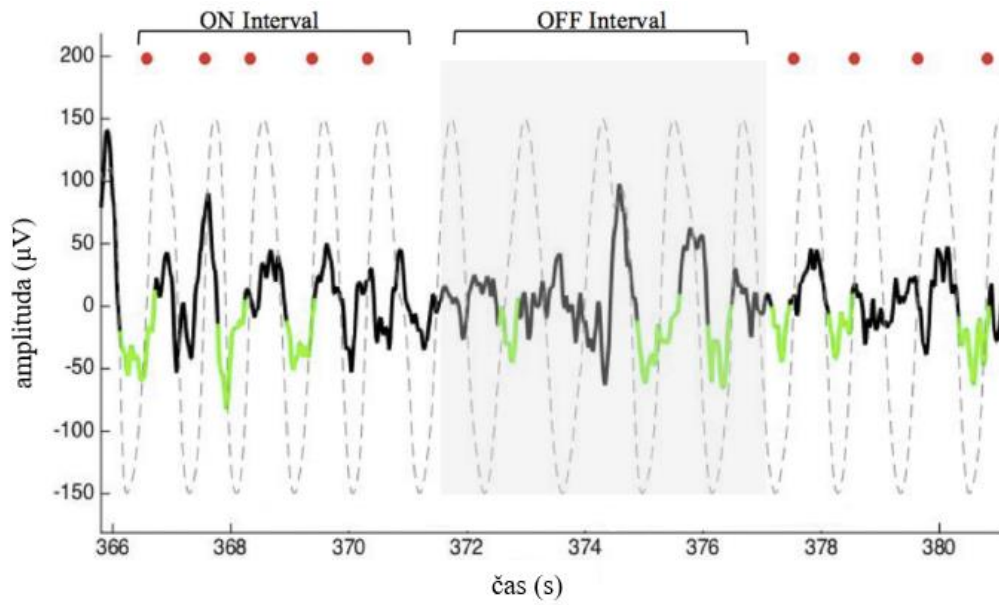
doba maxima vlny přibližně 0,5 s po detekci SO vlny. V tento okamžik dochází ke stimulaci dvěma zvukovými stimuly s rozestupem 1,075 s. Po druhé stimulaci následuje 2,5 s pauza. [1] [4] [24].



Obrázek 2-7: Na obrázku lze vidět provedenou stimulaci pomalé oscilace EEG signálu a změnu signálu (červeně). První stimulace proběhla přibližně 0,5 s po detekci minimální hodnoty SO vlny. Následně byla provedena druhá zvuková stimulace po pevné době 1,075 s. Černý signál znázorňuje SO vlny bez provedení stimulace. (převzato a upraveno z [24])

Další metodou je stimulace pomocí fázově uzamčené smyčky (PLL – phase locked loop) využívaná například ve studii [2]. Při této metodě je vytvořen simulovaný sinusový signál, který se fázově přizpůsobuje reálnému EEG signálu. Metoda přizpůsobení musí být co nejjednodušší, jelikož se vše odehrává v reálném čase. Stimulace je následně řízena podle simulovaného PLL signálu.

Během přizpůsobení fáze PLL fázi EEG signálu se detekuje minimum a následně se provede zvuková stimulace v místě, kde simulovaný signál protne náběžnou hranu SO vlny (obrázek 2-8). Určení fáze signálu může být relativní a je vztaženo k pozici nulové fáze. Ve studii [2] je uvedena průměrná fáze stimulace. Jedná se o náběžnou hranu signálu. V této práci je jako náběžná hrana brána část signálu s rozmezím fází 270° až 90° (viz podkapitola 3.6) [2] [26]



Obrázek 2-8: Stimulace metodou fázově uzamčené smyčky. Na obrázku je vyznačen EEG signál (černá) a simulovaný sinusový signál (přerušovaná čára). Interval ON značí úsek, kde dochází ke zvukové stimulaci SO vlny, v intervalu OFF ke stimulaci SO vlny nedochází. Červené body značí zvukovou stimulaci. (převzato a upraveno z [2])

3 Metody

3.1 Naměřená data

Polysomnografický záznam, který používám pro analýzu a vyhodnocení byl naměřen u tří subjektů ve věku mezi 18 a 35 let. Tato data byla naměřena na Národním ústavu duševního zdraví (NUDZ) a sběr dat byl schválen etickou komisí Národního ústavu duševního zdraví. Všichni pacienti před měřením podepsali informovaný souhlas. Pacienti byli podrobeni měření EEG ve spánkové laboratoři Národního ústavu duševního zdraví. Měření probíhalo přibližně od 22:00 do 6:00, podle různé doby spánku pacientů. Za účelem pohodlného spánku byl zvolen nižší počet elektrod, který byl i tak dostačující pro výsledky. EEG signál pacienta byl zaznamenán z osmi EEG kanálů: F3, F4, C3, C4, P3, P4, M1, M2 (M1, M2 – elektrody umístěné na pravém a levém processus mastoideus – za ušními lalůčky) snímány pomocí EEG čepice s rozmístěním elektrod systémem 10-20. Dále byl snímán signál ze dvou EOG kanálů (EOG1, EOG2) a dvou EMG kanálů (Ch1, Ch2). Tyto polysomnografické záznamy byly měřeny přístrojem BrainScope a vzorkovány vzorkovací frekvencí 1000 Hz. Za účelem zvukové stimulace měli pacienti sluchátka, které byly napojeny na zesilovač. Před měřením byla každému pacientovi individuálně nastavena hladina hlasitosti tak, aby zvuková stimulace nerušila pacienty při spánku. Ve chvíli, kdy se pacienti dostali do hlubokého spánku, byl spuštěn program, který online detekoval a stimuloval pomalé oscilace. Při offline analýze byly expertem určeny jednotlivé spánkové fáze.

3.2 Předzpracování a zpracování dat

Na základě dostupného algoritmu, který slouží k detekci a stimulaci pomalé oscilace, (stimulace byla provedena metodou PLL) byly v záznamu označeny časové okamžiky (značky), kdy došlo k detekci nebo stimulaci SO vlny při online analýze signálu. Program pro online detekci a stimulaci SO vlny spouštěly laborantky pouze ve chvíli, kdy mohlo dojít k výskytu SO vln. Paralelně byly expertem vyznačeny spánkové fáze. Značka OD (detekce oscilace) by se měla vyskytovat v pozici minima SO vlny. Vždy po detekci následuje první zvukový stimul v depolarizační fázi, značka OS (stimulace oscilace), a dále jsou provedeny čtyři následující stimuly (značka O2).

Pro vyhodnocení byly použity záznamy pacientů z elektrody FPz, jelikož ve frontální oblasti dochází k výraznému výskytu pomalých oscilací. Z výpočetních důvodů byly tyto záznamy zkráceny a pro vyhodnocení mi byla poskytnuta pouze část záznamu, kdy se pacienti vyskytovali převážně v hlubokém spánku. V záznamu může být zaznamenána i fáze lehkého spánku, proto ověřuji, v jaké fázi spánku se vyskytuje detekce a stimulace SO vlny. Tyto záznamy byly filtrovány IIR filtrem čtvrtého řádu s využitím Čebyševovy aproximace. Signál byl odfiltrován pásmovou propustí s mezními frekvencemi

0,5 Hz a 4 Hz. Signál byl podvzorkován na 250 Hz.

Pro pozice značek a jejich popis jsem si zvolila vlastní číslování (viz příloha A). Data jsem dále rozdělila do intervalů jednotlivých spánkových fází. V každém intervalu jsem si spočítala výskyt detekcí a prvních stimulací. Vypočítala jsem relativní dobu jednotlivých fází spánku, ve kterých byly detekovány pomalé oscilace. Výsledný počet výskytu detekcí a prvních stimulací ve spánkových fázích a jejich relativní doba je uvedena pro každého pacienta v kapitole Výsledky.

3.3 Vývojové prostředí MATLAB

Zpracování dat jsem provedla ve vývojovém prostředí MATLAB, který umožňuje implementaci algoritmů, výpočty složitějších funkcí a zpracování výsledků řadou grafických nástrojů. Využila jsem verzi programu R2014a s nainstalovaným toolboxem FieldTrip, který umožňuje pokročilé zpracování EEG záznamů.

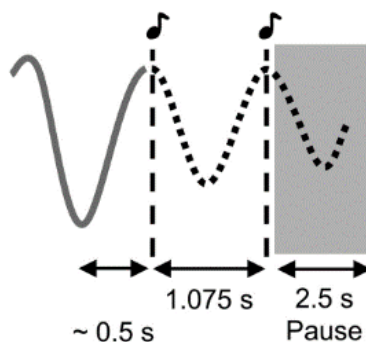
3.4 Vyhodnocení detekce SO vlny

Pro vyhodnocení detekce SO vlny bylo použito časových okamžiků, ve kterých algoritmus online detekoval minimum pomalé oscilace. Značky získané při online detekci jsem využila, neboť díky nim získávám informaci o tom, v jakém čase mohlo dojít k výskytu SO vlny v EEG záznamu. Při zpracování jsem zkoumala, zda-li se detekce SO vlny nachází právě v minimální hodnotě SO vlny. To bylo ověřeno nalezením hodnot lokálního minima pod prahovou hodnotou $-50 \mu\text{V}$ (hranice byla zvýšena, aby nemohlo dojít k vynechání žádného lokálního minima blízko detekce SO vlny). V úvahu byly brány pouze lokální minima, které se vyskytovaly nejbližšími pozicím detekce. Dále byl statisticky vyhodnocen rozdíl mezi pozicí detekce SO vlny a nejbližším lokálním

minimem. Z pozice minima SO vlny je provedena stimulace konstantním časovým krokem.

3.5 Metoda stimulace konstantním časovým krokem

Stimulace pomalé oscilace je prováděna v režimu offline pomocí konstantního časového kroku. Jedná se pouze o první stimulaci v záznamu a její pozdější vyhodnocení, jelikož následné stimulace jsou v online režimu touto první stimulací vybuzeny. Stimulace je prováděna konstantním časovým krokem od minima SO vlny. Konstantní časový krok byl zvolen podle studií [1] [24], ve kterých byla určena doba dvou po sobě jdoucích stimulů na 1,075 s, jakožto doba jedné periody, viz obrázek 3-1. Doba od detekce minima pomalé oscilace do jejího maxima je v ideálním případě polovina doby půl periody, tedy 0,5375 s. V závislosti na vzorkovací frekvenci byl zvolen konstantní časový krok 0,536 s.



Obrázek 3-1: Zvuková stimulace SO vlny. Doba trvání od detekce minima po maximum pomalé oscilace je přibližně 0,5 s. Po této době je provedena první stimulace, která je vždy následována druhou stimulací s pevným intervalem 1,075 s. Poté byl algoritmus na detekci a stimulaci SO vlny pozastaven na dobu 2,5 s. (převzato z [1])

3.6 Metody vyhodnocení zvukové stimulace SO vlny

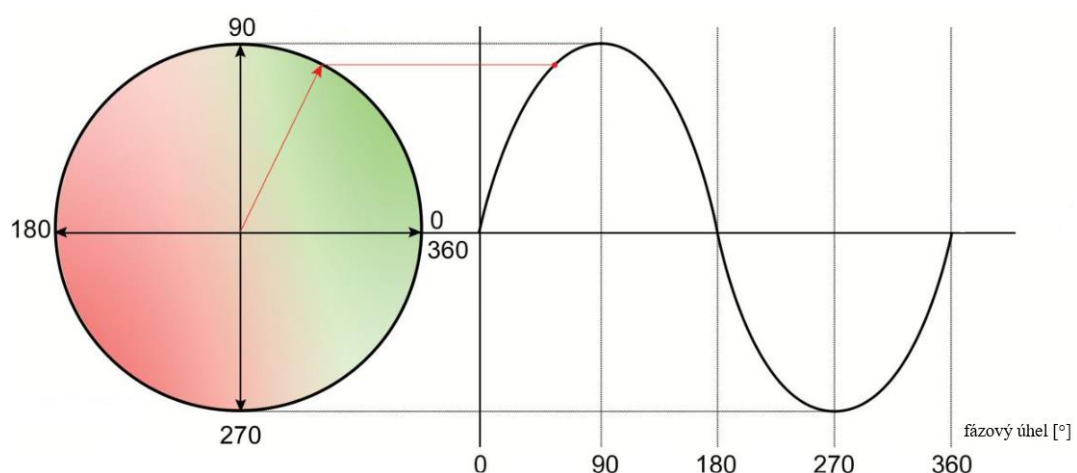
Jedním z parametrů pro vyhodnocení zvukové stimulace je minimum a maximum pomalé oscilace. Definovaná hladina amplitudy Znakem použitým pro detekci SO vlny je definovaná hladina amplitudy. Detekce SO vlny proběhla po překročení definované hranice v záporných hodnotách EEG signálu $-80 \mu\text{V}$. Detekce SO vlny by měla být po překročení tohoto prahu v minimální hodnotě SO vlny. V blízkém časovém okamžiku nastává nulový přechod a vlna nabývá kladných hodnot a dosahuje maxima. Stimulace by měla ideálně proběhnout v místě, kde má sledovaná charakteristika maximální

hodnotu, nicméně stimulace v náběžné hraně by také měla vybudit další SO vlny, viz obrázek 3-2. [23]

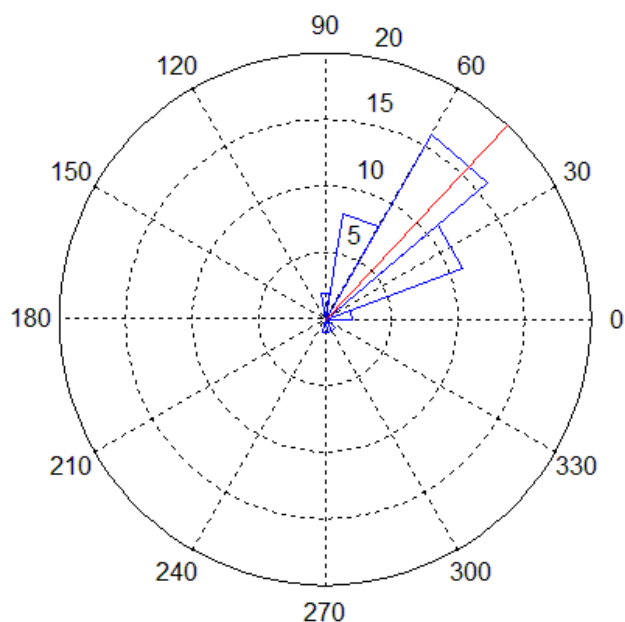
Další metodou vyhodnocení je výskyt detekcí a stimulací v různých fázích spánku. V signálu je sledován počet detekcí a stimulací ve spánkových fázích. Je známo, že SO vlny by měly být zastoupeny ve fázi hlubokého Non-REM spánku (N3, N4) [19]. Pokud se SO vlny vyskytovala ve 30 sekundové etapě spánku N3 nebo N4, je vyhodnoceno, že algoritmus detekoval pomalou oscilaci v hlubokém spánku správně. V případě výskytu a následné detekce mimo hluboký spánek, je bezúčelné v této detekci provádět stimulaci SO vlny. [23]

Pro vyhodnocení přesnosti algoritmu při použité metodě online stimulace PLL [17], se vyhodnocuje parametr fáze, ve které byla stimulace provedena. Pokud stimulujeme v maximální hodnotě simulovaného signálu (sinusový signál), fáze signálu je 90° . Detekce provedená v minimální amplitudě sinusového signálu vykazuje fázi 270° viz obrázek 3-2.

Pomocí fázových diagramů se vizualizuje stimulace ve fázi EEG signálu. Hilbertovou transformací signálu jsem určila okamžitou fázi v každém časovém okamžiku. Do fázových diagramů jsem pak vynesla fáze v časovém okamžiku, ve kterém byly provedeny jednotlivé stimulace (viz kapitola Výsledky). Fázové diagramy jsou rozděleny do několika intervalů o daném počtu stupňů viz obrázek 3-3. [2] [3]



Obrázek 3-2: Fázové úhly sinusové vlny. Na obrázku jsou vyznačeny úhly po čtvrt periodě. V ideálním případě by měla stimulace probíhat v maximální hodnotě sinusové vlny, tedy ve fázi 90° . Stimulace je také efektivní pokud je stimulována náběžná hrana tedy ve fázi od 270° do 90° (zelená část fázového diagramu). (převzato a upraveno [26])



Obrázek 3-3: Příklad fázového diagramu pro počet zvukových stimulací SO vlny. Červený vektor značí medián všech stimulací ($46^{\circ}31'$). Fázový diagram je rozdělen do 18 intervalů po 20° . Čísla podél kružnice značí úhly ve stupních, vzdálenost od středu kružnice značí počet stimulací v dané fázi. (MATLAB)

3.7 Statistické vyhodnocení

Před použitím statistického vyhodnocení jsem musela nejprve určit, zda-li data pro vyhodnocení detekce a stimulace pocházejí z normálního rozdělení. Pro testování normality jsem vybrala Kolmogorovův-Smirnovův test. Na základě tohoto testu jsem na hladině významnosti 5 % zamítla nulovou hypotézu – data jsou z normálního rozdělení. Při statistickém vyhodnocení detekce SO vln jsem testovala, zda-li se vyskytuje detekce SO vlny detekovaná pomocí online algoritmu v minimální hodnotě SO vlny v mnou analyzovaném záznamu. Pro toto hodnocení jsem použila neparametrický párový Wilcoxonův test. Párovým testem porovnávám rozdíl mezi vzorky časových hodnot místa detekce a lokálního minima SO vlny. Fázovými diagramy jsem určovala, zda byla SO vlna stimulována ve správné fázi SO vlny. Výsledkem mezikvartilového rozpětí jsem určila velikost intervalu, v jakém došlo k 50 procentům nejčastějšího výskytu stimulace. Tato stimulace by se měla vyskytovat v náběžné fázi SO vlny, ideálně v jejím maximu. Naopak se stimulace nesmí vyskytovat v sestupné hraně SO vlny. Následně jsem určila mezidecilové rozpětí a hodnotu mediánu pro stimulace u každého subjektu.

4 Výsledky

Na základě značek pro detekci a stimulaci SO vln, které byly v záznamu vyznačeny algoritmem při online stimulaci, jsem vyhodnotila počet detekcí a stimulací SO vln u každého subjektu (Tabulka 4-1). Za pomoci vyznačení jednotlivých spánkových fází expertem, jsem data rozdělila do intervalů spánkových fází, kde se dané detekce a stimulace SO vlny vyskytovaly. Pomocí těchto intervalů jsem také určila, po jakou dobu se subjekty nacházely v jednotlivých fázích spánku. Tato doba byla do tabulky (Tabulka 4-1) prezentována jako relativní doba spánkových fází v procentech. Počet detekcí a stimulací SO vlny a relativní doba spánkových fází je vztažena pouze na část záznamu, která byla expertem vyhodnocena. V této části záznamu by měl být subjekt v hlubokém spánku. Při záznamu této fáze spánku byl v reálném čase spuštěn program pro online detekci a stimulaci SO vlny.

Tabulka 4-1: Rozvržení SO vln v jednotlivých spánkových fázích (konkrétně N2, N3, N4 – fáze Non.REM spánku) a jejich relativní doba v části záznamu, během kterého byl spuštěn program pro online stimulaci SO. OD je detekce SO vlny, OS je první stimulace SO vlny.

subjekt	spánkové fáze	počet jednotlivých značek v signálu EEG		relativní doba spánkové fáze
		OD [-]	OS [-]	[%]
1	N3	42	42	40,91
	N4	70	70	31,89
2	N3	10	10	27,48
	N4	32	32	68,74
3	N2	8	8	48,69
	N3	51	51	33,68
	N4	9	9	12,10

Nejprve jsem musela statisticky vyhodnotit, zda se detekce nachází v minimu vlny, abych věděla, zda mohu pro metodu stimulace pomocí konstantního časového kroku použít pozici detekce. Pro statistické vyhodnocení detekce byla ke každé detekci nalezena pozice nejbližšího lokálního minima pod prahovou hodnotou $-50 \mu V$ (lze vidět na obrázku 4-1). Data obsahující časové pozice detekce a lokálního minima byla otestována testem

normality. Pro testování normality dat jsem použila Kolmogororův-Smirnovův test. Výsledky p-hodnot testu normality jsou uvedeny v tabulce 4-2. Na základě zamítnutí nulové hypotézy (data pocházejí z normálního rozdělení) na hladině významnosti 5 %, jsem pro statistické vyhodnocení použila neparametrický párový Wilcoxonův test. Testovala jsem rozdíl, zda se pozice detekce a lokálního minima od sebe statisticky liší. Podle výsledků statistiky, které jsem zaznamenala do tabulky 4-3, jsem na hladině významnosti 5 % u všech subjektů zamítla nulovou hypotézu a mohu konstatovat, že pozice detekce a nejbližšího lokálního minima se v každém záznamu dat od sebe statisticky liší.

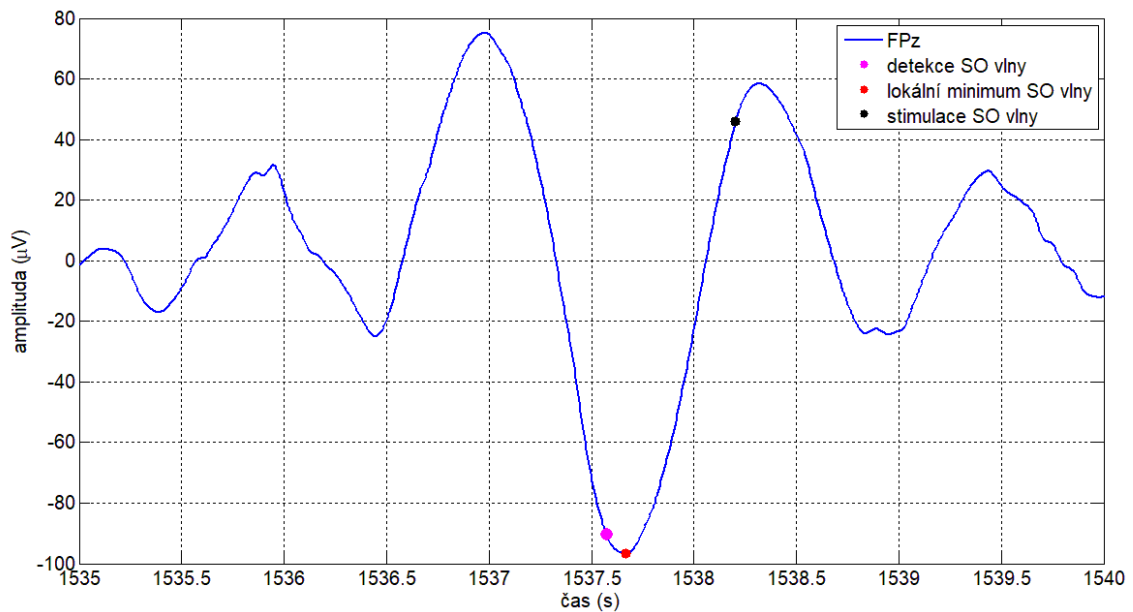
Tabulka 4-2: Statistické vyhodnocení normality dat detekce SO vln. V tabulce jsou uvedeny p-hodnoty Kolmogorova-Smirnova testu hypotéz. Hladina významnosti byla 5 %.

data	p-hodnota		
	subjekt 1	subjekt 2	subjekt 3
detekce	$7,6273 \cdot 10^{-100}$	$1,8857 \cdot 10^{-38}$	$2,8736 \cdot 10^{-54}$
lokální minima	$7,6273 \cdot 10^{-100}$	$1,8857 \cdot 10^{-38}$	$2,8736 \cdot 10^{-54}$

Tabulka 4-3: Statistické vyhodnocení detekce SO vln. V tabulce jsou uvedeny p-hodnoty párového Wilcoxonova testu hypotéz. Hladina významnosti byla 5 %.

subjekt	p-hodnota
1	$4,0962 \cdot 10^{-20}$
2	$2,4250 \cdot 10^{-8}$
3	$1,6285 \cdot 10^{-11}$

Na základě zamítnutí nulových hypotéz jsem navrhla metodu stimulace konstantním krokem od pozice lokálního minima namísto od pozice detekce. Příklad pozice značky detekce SO vlny, nejbližšího lokálního minima SO vlny a následné stimulace SO vlny mnou realizovanou metodou s konstantním časovým krokem od místa lokálního minima lze vidět na obrázku 4-1.



Obrázek 4-1: Příklad časového úseku EEG záznamu, v němž se vyskytuje SO vlna. V grafu je vyznačen znak detekce SO vlny (růžová *), lokální minimum vlny (červená *), stimulace konstantním časovým krokem od místa lokálního minima (černá *).

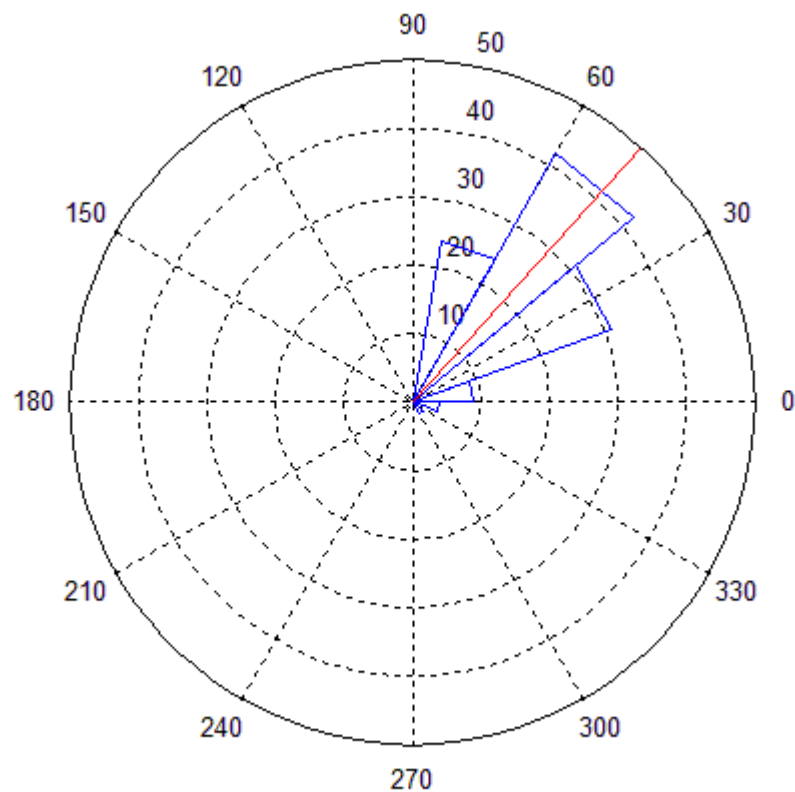
Statistické vyhodnocení fáze stimulace

Pro testování normality dat fáze stimulace SO vln jsem použila Kolmogorovův-Smirnovův test normality. Výsledky p-hodnot jsem uvedla do tabulky 4-4. Na základě zamítnutí nulové hypotézy na hladině významnosti 5 % jsem pro vyhodnocení fáze stimulace SO vln použila neparametrické vyhodnocení pomocí mezikvartilového a mezidecilového rozpětí a určení hodnot mediánu. Výsledky stimulace jsem pro vyhodnocení, zda-li stimulace proběhla v pořádku, pro každý subjekt prezentovala fázovými diagramy a tabulkami statistických výsledků.

Tabulka 4-4: Statistické vyhodnocení normality dat fáze stimulace SO vln. V tabulce jsou uvedeny p-hodnoty párového Kolmogorova-Smirnova testu hypotéz. Hladina významnosti byla 5 %.

subjekt	p hodnota
1	$3,4097 \cdot 10^{-37}$
2	$6,2013 \cdot 10^{-13}$
3	$7,8999 \cdot 10^{-15}$

Vyhodnocení stimulace pro subjekt 1

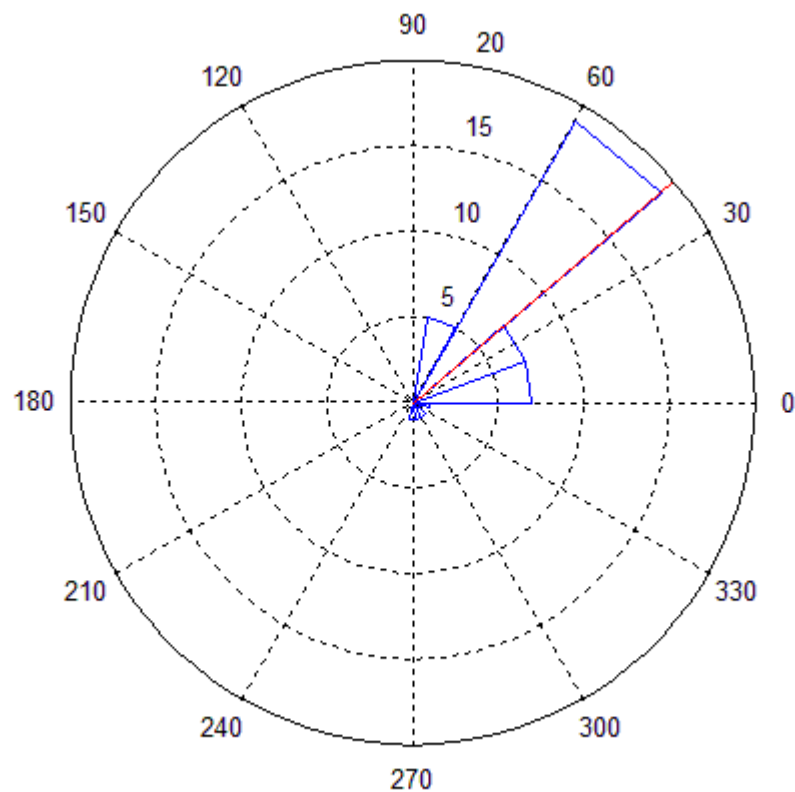


Obrázek 4-2: Fázový diagram pro subjekt 1. Červený vektor značí medián fáze stimulace SO vln. Hodnota mediánu je 44°29'. Fázový diagram je rozdělen do 18 intervalů po 20°. Čísla podél kružnice značí úhly ve stupních. Vzdálenost od středu kružnice značí počet stimulací SO vln v dané fázi.

Tabulka 4-5: Hodnoty mezikvartilového a mezidecilového rozpětí, hodnota mediánu ve stupních pro stimulaci SO vln subjekt 1.

mezikvartilové rozpětí	25°33'
mezidecilové rozpětí	59°30'
medián	44°29'

Vyhodnocení stimulace pro subjekt 2

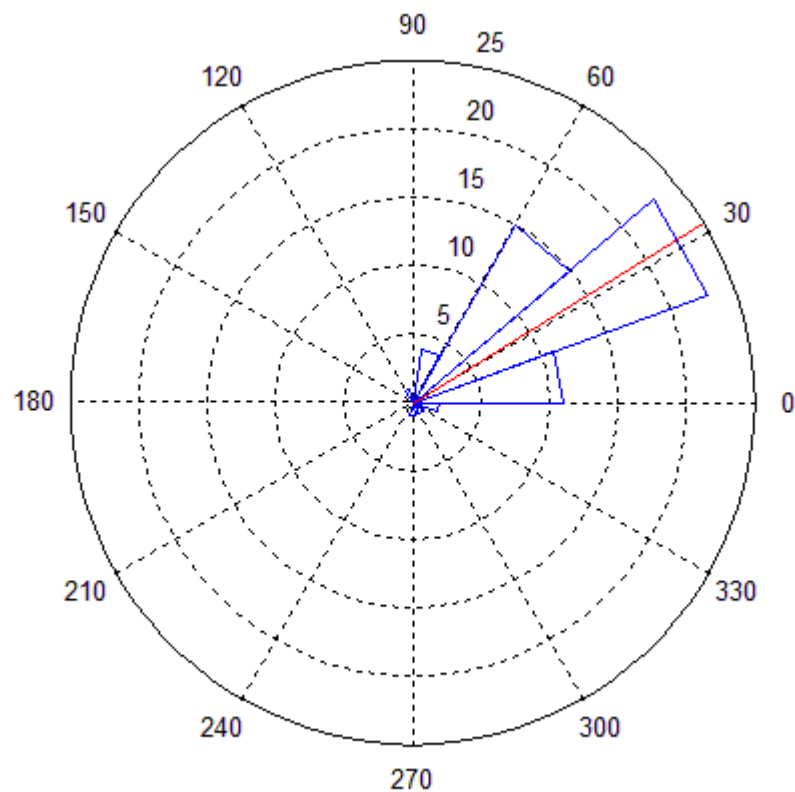


Obrázek 4-3: Fázový diagram pro subjekt 2. Červený vektor značí medián fáze stimulace SO vln. Hodnota mediánu je $40^{\circ}19'$. Fázový diagram je rozdělen do 18 intervalů po 20° . Číslo podél kružnice značí úhly ve stupních. Vzdálenost od středu kružnice značí počet stimulací SO vln v dané fázi.

Tabulka 4-6: Hodnoty mezikvartilového a mezidecilového rozpětí, hodnota mediánu ve stupních pro stimulaci SO vln subjekt 2

mezikvartilové rozpětí	$33^{\circ}29'$
mezidecilové rozpětí	$60^{\circ}35'$
medián	$40^{\circ}19'$

Vyhodnocení stimulace pro subjekt 3



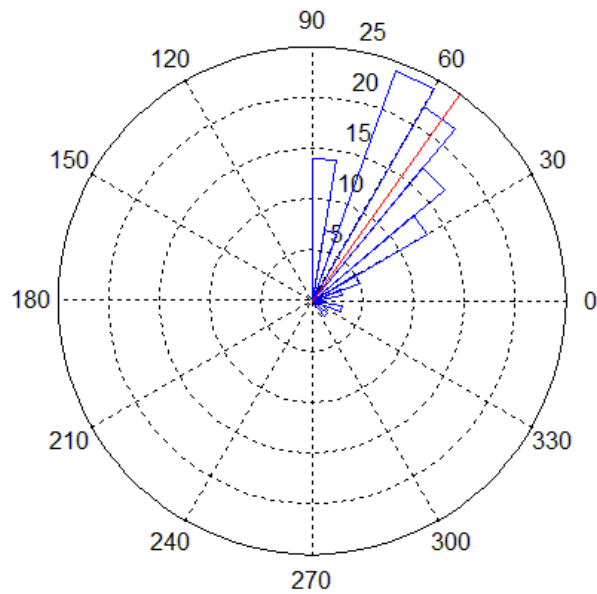
Obrázek 4-4: Fázový diagram pro subjekt 3. Červený vektor značí medián fáze stimulace SO vln. Hodnota mediánu je 31,24'. Fázový diagram je rozdělen do 18 intervalů po 20°. Číslo podél kružnice značí úhly ve stupních. Vzdálenost od středu kružnice značí počet stimulací SO vln v dané fázi.

Tabulka 4-7: Hodnoty mezikvartilového a mezidecilového rozpětí, hodnota mediánu ve stupních pro stimulaci SO vln subjekt 3

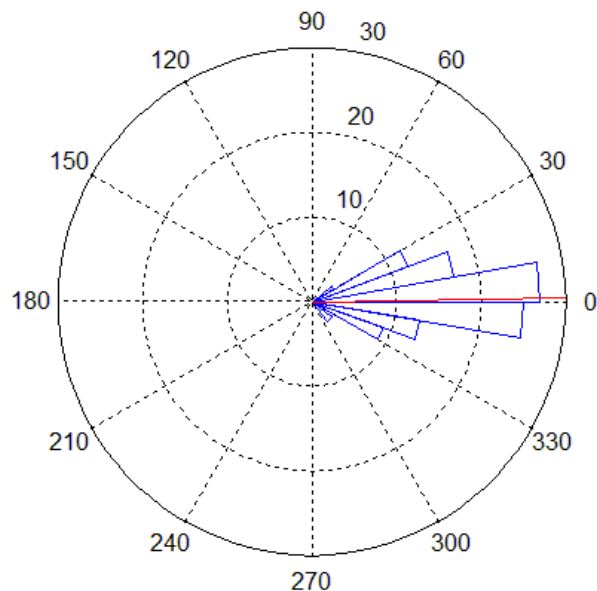
mezikvartilové rozpětí	26°15'
mezidecilové rozpětí	60°51'
medián	31°24'

Fázový diagram stimulační SO vlny upravenou konstantou časového kroku

Následující dva fázové diagramy značí fázové rozmezí hodnot stimulační pokud dojde k úpravě konstanty časového kroku. Stimulace probíhá od doby detekce s různým časovým zpožděním. Pro znázornění jsem použila úpravu konstanty časového kroku u subjektu 1 zvýšením na hodnotu $t = 0.572$ s a následně snížením na hodnotu $t = 0.368$ s.



Obrázek 4-5: Fázový diagram stimulační SO vln subjektu 1 zvýšenou konstantou časového kroku $t = 0.572$ s. Červený vektor značí medián hodnot fáze $54^{\circ}18'$.



Obrázek 4-6: Fázový diagram stimulační SO vln subjektu 1 sníženou konstantou časového kroku $t = 0.368$ s. Červený vektor značí medián hodnot fáze $0^{\circ}59'$.

5 Diskuse

V této práci jsem se zabývala stimulací SO vlny v hlubokém spánku EEG záznamu. Navrhla jsem metodu stimulace na základě konstantního časového kroku, kterou jsem implementovala na data reálného EEG záznamu tří subjektů. Statistickým vyhodnocením jsem ověřila správnost detekce a stimulace SO vlny v hlubokém spánku.

Z výsledků, které byly reprezentovány pomocí tabulky 4-1, jsem zjistila, že metoda provádějící detekci a stimulaci SO vln je aplikována během hlubokého spánku (fáze N3, N4). U subjektu 3 ovšem došlo k chybné detekci a stimulaci SO vln ve fázi N2, předcházející hlubokému spánku. Tento jev nastal pravděpodobně v důsledku špatného načasování při spuštění nebo ukončení měřicího softwaru laborantkou. Expertem byly později tyto části EEG signálu vyhodnoceny jako fáze spánku N2. Detekované SO vlny ve spánkové fázi N2, kde se pomalé oscilace nevyskytují, jsem pro vyhodnocení ze záznamu vyřadila a dále s nimi nepracovala.

Měření EEG záznamu s výskytem pomalých oscilací trvalo u každého subjektu různě dlouhou dobu. Relativní doba spánkových fází je tedy vypočítána u každého subjektu zvlášť vzhledem k délce záznamu, který byl nahráván ve chvíli, kdy měl být subjekt v hlubokém spánku. V záznamu došlo i přes to k výskytu fází lehkého spánku během doby měření, proto bylo nezbytné abych ověřila, ve kterých fázích spánku se vyskytují detekce a stimulace SO vln.

Relativní doba, po kterou se subjekt 1 vyskytoval ve fázi hlubokého spánku při měření je 72,80 %. Počet detekcí a stimulací SO vln je u tohoto subjektu v hlubokém spánku oproti ostatním subjektům nejvyšší. U subjektu 2 je prokázáno, že záznam byl měřen výhradně ve fázi hlubokého spánku, jelikož relativní doba fáze hlubokého spánku činí 96,22 % doby záznamu. Výskyt pomalých oscilací je ve srovnání s předchozím subjektem však výrazně nižší. U obou subjektů pozorujeme vyšší počet detekcí a stimulací SO vln v nejhlubší fázi spánku N4. U subjektu 3 pozorujeme nejčtenější výskyt pomalých oscilací naopak ve fázi hlubokého spánku N3. Ve spánkové fázi N4 není tak častý výskyt SO vln z důvodu, že pacient nebyl v nejhlubší fázi spánku ve srovnání s ostatními fázemi spánku tak dlouhou dobu. Program správně určil souslednost detekce a stimulace – detekce vždy předchází stimulaci, jelikož počet detekcí a stimulací oscilace je si v každé spánkové fázi roven (viz tabulka 4-1).

Pro vyhodnocení správnosti detekce a stimulace jsem sloučila výsledky dat expertem označených fází hlubokého spánku dohromady (N3+N4) podle AASM, jak je popsáno v kapitole 2.2.2 Spánkové EEG.

Všechna zpracovaná data pro vyhodnocení detekce jsem nejprve otestovala, zda pocházejí z normálního rozdělení. Pro test normality jsem zvolila Kolmogorovův-Smirnovův test. Jelikož nebyl splněn předpoklad, že data pochází z normálního rozdělení (viz tabulka 4-2), byl na data aplikován neparametrický test. Pro vyhodnocení jsem zvolila Wilcoxonův párový test a hladinu významnosti 5 % k porovnání dvou výběrů na jednom souboru dat. Mezi nimi byl testován vzájemný rozdíl od hodnoty mediánu.

Výsledky statistického vyhodnocení správnosti detekce u všech subjektů jsem shrnula do tabulky 4-3. U Wilcoxonova párového testu jsem na hladině významnosti 5 % zamítla nulovou hypotézu pro všechny subjekty, jelikož p-hodnoty jsou mnohem nižší než zvolená hladina významnosti. To znamená, že pozice detekce a lokálního minima se od sebe statisticky liší a detekce se nenachází v minimální hodnotě pomalé oscilace. Důvodem je nejspíše to, že signál, který zpracovávám je podvzorkován. Proto jsem bod detekce použila jako bod, kde se v signálu vyskytuje pomalá oscilace a jako nulový bod pro stimulaci konstantním časovým krokem jsem využila nejbližšího lokálního minima k danému místu detekce. Našla jsem tedy minimální bod, který je detekci nejbližší a od tohoto bodu jsem provedla stimulaci.

Před ověřením správnosti stimulace jsem testovala normální rozdělení těchto dat. Normalita zde opět nebyla potvrzena, proto nebylo možné použít parametrický test (viz tabulka 4-4). Statistické vyhodnocení fáze mnou aplikované stimulace SO vlny vizualizují pomocí fázových diagramů, které jsem vykreslila pro každý subjekt (obrázek 4-2, obrázek 4-3, obrázek 4-4) a následné statistické vyhodnocení jsem shrnula do tabulek (tabulka 4-5, tabulka 4-6, tabulka 4-7). Fázovými diagramy mohu ověřit, že stimulace byla provedena správně, tedy v náběžné hraně pomalé oscilace. Hodnoty se vyskytují v prvním a čtvrtém kvadrantu, tedy mezi hodnotami 270° až 90° . Přitom absolutní většina hodnot se vyskytuje ve fázi mezi 0° a 90° . To značí, že ke stimulaci dochází v drtivé většině případů až za inflexním bodem náběžné hrany SO vlny. Úzké mezikvartilové rozpětí nám udává 50 % hodnot vyskytujících se v tomto intervalu. Také hodnoty mediánu, nám dokazují, že stimulace byla provedena správně – v kladné náběžné hraně pomalé oscilace. Mezidecilové rozpětí udává 80 % hodnot vyskytujících se v tomto intervalu.

Hodnoty mediánu ($31^{\circ}24'$, $40^{\circ}19'$, $44^{\circ}29'$) u všech tří záznamů dat se vyskytovaly v rozmezí 0° až 90° s mezikvartilovým rozpětím $33^{\circ}29'$. Toto rozpětí je dané dolním kvantilem $16^{\circ}49'$ a horním kvantilem $50^{\circ}31'$. Z toho vyplývá, že stimulace proběhla v kladné náběžné hraně SO vlny. SO vlny nelze dokonale stimulovat pokaždé do jedné fáze vlny, jelikož EEG signál má nestacionární povahu, tedy každá SO vlna nemá úplně stejný tvar a frekvence SO vlny může být mírně odlišná.

Pokud dojde k úpravě konstanty časového kroku, nemusí docházet k účinné stimulaci SO vln. Zvýšením konstanty časového kroku se můžeme více přiblížit k maximu fáze, jak lze vidět na obrázku 4-5. Medián fáze je zde vyšší ($54^{\circ}18'$) než v případě stimulace konstantním časovým krokem $t = 0.536$ s. Zvýšením časové konstanty ale nastává problém, že SO vlny by mohly být stimulovány i za svým maximem, tedy v sestupné hraně SO vlny, což by nevedlo k vybuzení dalších pomalých oscilací. Na příkladu fázového diagramu byla konstanta časového kroku zvýšena na hodnotu $t = 0.572$ s, kde ještě dochází ke stimulaci SO vln do 90° . Při vyšším časovém kroku by už byla překročena stimulace některých SO vln za vrcholem vlny, tedy v sestupné hraně SO vlny. Při snížení konstanty časového kroku, bude stále docházet ke stimulaci v náběžné hraně SO vlny, nicméně stimulace bude velmi vzdálena od maxima. Na obrázku 4-6 uvádím příklad fázového diagramu stimulace konstantním časovým krokem $t = 0.368$ s, kdy dochází ke stimulaci kolem inflexního bodu SO vlny. Medián fáze je zde $0^{\circ}59'$, tedy těsně nad inflexním bodem.

Mnou aplikovaná metoda stimulace SO vlny pomocí konstantního časového kroku $t = 0.536$ s, podle statistického vyhodnocení stimuluje v náběžné hraně SO vlny blízko maxima SO vlny, čili stimuluje správně.

6 Závěr

Jedním z cílů mé práce bylo navrhnout metodu stimulace pomalých EEG vln v hlubokém spánku. Stimulace byla provedena metodou založenou na konstantním časovém kroku, která je provedena od bodu minima pomalé oscilace. Vytvořila jsem program ve vývojovém prostředí MATLAB, který ověřil rozvržení pomalých oscilací ve spánkových fázích. Pro analýzu bylo využito značek určujících jednotlivé fáze spánku, detekce a stimulace pomalé oscilace ve fázích hlubokého spánku (N3+N4).

Dalším cílem bylo ověřit správnost detekcí a stimulací SO vlny. Zde jsem při vyhodnocení správnosti metod detekující a stimulující SO vlny využila minima SO vlny a při vyhodnocení stimulace fázi vlny, ve které byla stimulace provedena. Na základě statistických výsledků (Wilcoxonův nepárový test) bylo určeno, že detekce značená při online vyhodnocení se nenacházela přímo v minimální hodnotě SO vlny. Proto nebylo vhodné pro stimulaci konstantním krokem zvolit jako minimum vlny přímo označenou pozici detekce, ale použít pozice lokálního minima vlny vyskytující se nejbližše online detekci. Statistické vyhodnocení stimulace určilo fázové rozložení výskytu stimulací SO vlny u každého subjektu. Na základě výsledků mezikvartilového a mezidecilového rozpětí, hodnot mediánu a fázového diagramu byla ověřena správnost stimulace v náběžné hraně pomalé oscilace. Medián fáze stimulace SO vlny se nacházel u všech záznamů mezi hodnotami nejširšího mezikvartilového rozpětí dané hodnotami dolního ($16^{\circ}49'$) a horního ($50^{\circ}20'$) kvartilu.

Seznam použité literatury

- [1] NGO, H.-V. V., A. MIEDEMA, I. FAUDE, T. MARTINETZ, M. MOLLE a J. BORN. Driving Sleep Slow Oscillations by Auditory Closed-Loop Stimulation--A Self-Limiting Process. *Journal of Neuroscience* [online]. 2015, **35**(17), 6630-6638 [cit. 2018-11-06]. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015. ISSN 0270-6474. Dostupné z: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015>
- [2] PAPALAMBROS, Nelly A., Giovanni SANTOSTASI, Roneil G. MALKANI, Rosemary BRAUN, Sandra WEINTRAUB, Ken A. PALLER a Phyllis C. ZEE. Acoustic Enhancement of Sleep Slow Oscillations and Concomitant Memory Improvement in Older Adults. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. 2017, **11** [cit. 2019-01-07]. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00109. ISSN 1662-5161. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2017.00109/full>
- [3] ONG, Ju Lynn, June C. LO, Nicholas I.Y.N. CHEE, Giovanni SANTOSTASI, Ken A. PALLER, Phyllis C. ZEE a Michael W.L. CHEE. Effects of phase-locked acoustic stimulation during a nap on EEG spectra and declarative memory consolidation. *Sleep Medicine* [online]. 2016, **20**, 88-97 [cit. 2019-01-10]. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.10.016. ISSN 13899457. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945715020456>
- [4] NGO, HONG-VIET V., JENS C. CLAUSSEN, JAN BORN a MATTHIAS MÖLLE. Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *Journal of Sleep Research* [online]. 2013, **22**(1), 22-31 [cit. 2019-01-07]. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2012.01039.x. ISSN 09621105. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2869.2012.01039.x>
- [5] LANGMEIER, Miloš. *Základy lékařské fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2526-0.
- [6] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2011-2016. ISBN 978-80-247-3817-8.
- [7] NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA. *Medicínská biofyzika*. Praha: Grada Publishing, 2005. ISBN 80.
- [8] SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka: překlad 8. německého vydání*. 4. české vydání. Přeložil Kateřina

JANDOVÁ, přeložil Miloš LANGMEIER, přeložil Otomar KITTNAR, přeložil Eduard KURIŠČÁK, přeložil Pavla MLČKOVÁ, přeložil Martina NEDBALOVÁ, přeložil Vladimír RILJAK, přeložil Michal WITTNER. Praha: Grada Publishing, 2016. ISBN 9788024742717.

- [9] SEIDL, Zdeněk. *Neurologie pro studium i praxi*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-5247-1.
- [10] MALMIVUO, Jaakko a Robert PLONSEY. *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. New York: Oxford University Press, 1995. ISBN 9780195058239.
- [11] VOJTĚCH, Zdeněk. *EEG v epileptologii dospělých*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0690-3.
- [12] ROJAS, Gonzalo, Carolina ALVAREZ, Carlos MONTOYA MOYA a Maria DE LA IGLESIA VAYA. *Study of Resting-State Functional Connectivity Networks Using EEG Electrodes Position As Seed*. *Frontiers in Neuroscience*. 12. [online]. In: . 1018 [cit. 2019-02-07]. DOI: 10.3389/fnins.2018.00235.
- [13] TYE, Charlotte, Gráinne MCLOUGHLIN, Jonna KUNTSI a Philip ASHERSON. Electrophysiological markers of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Reviews in Molecular Medicine* [online]. 2011, 13 [cit. 2019-05-02]. DOI: 10.1017/S1462399411001797. ISSN 1462-3994. Dostupné z: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1462399411001797
- [14] KRAJČA, Vladimír a Jitka MOHYLOVÁ. *Číslicové zpracování neurofyzilogických signálů*. 1. vyd. V Praze: České vysoké učení technické, 2011. ISBN 978-80-01-04721-7.
- [15] POHLUDKA, Aleš. *Filtrace signálů EEG*. Brno, 2015.
- [16] PRAŠKO, Ján, Kateřina ESPA-ČERVENÁ a Lucie ZÁVĚŠICKÁ. *Nespavost: zvládání nespavosti*. 1. vyd. Praha: Portál, 2004. Rádci pro zdraví. ISBN 80-717-8919-4.
- [17] BORZOVÁ, Claudia. *Nespavost a jiné poruchy spánku: pro nelékařské zdravotnické obory*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2978-7.
- [18] NEVŠÍMALOVÁ, Soňa a Karel ŠONKA. *Poruchy spánku a bdění*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-500-0.

- [19] IBER, Conrad. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- [20] MOSER, Doris, Peter ANDERER, Georg GRUBER et al. Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters. *Sleep* [online]. 2009, **32**(2), 139-149 [cit. 2019-01-07]. DOI: 10.1093/sleep/32.2.139. ISSN 0161-8105. Dostupné z: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/32.2.139>
- [21] DIEKELMANN, Susanne a Jan BORN. The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. 2010, **11**(2), 114-126 [cit. 2019-01-07]. DOI: 10.1038/nrn2762. ISSN 1471-003X. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrn2762>
- [22] FELD, Gordon B. a Susanne DIEKELMANN. Sleep smart-optimizing sleep for declarative learning and memory. *Frontiers in Psychology* [online]. 2015, **6** [cit. 2019-01-07]. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00622. ISSN 1664-1078. Dostupné z: http://www.frontiersin.org/Cognitive_Science/10.3389/fpsyg.2015.00622/abstract
- [23] MÖLLE, Matthias, Lisa MARSHALL, Steffen GAIS a Jan BORN. Grouping of Spindle Activity during Slow Oscillations in Human Non-Rapid Eye Movement Sleep. *The Journal of Neuroscience* [online]. 2002, **22**(24), 10941-10947 [cit. 2019-01-07]. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-24-10941.2002. ISSN 0270-6474. Dostupné z: <http://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10941.2002>
- [24] NGO, Hong-Viet V., Thomas MARTINETZ, Jan BORN a Matthias MÖLLE. Auditory Closed-Loop Stimulation of the Sleep Slow Oscillation Enhances Memory. *Neuron* [online]. 2013, **78**(3), 545-553 [cit. 2018-11-06]. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.006. ISSN 08966273. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627313002304>
- [25] SANTOSTASI, Giovanni, Roneil MALKANI, Brady RIEDNER, Michele BELLESI, Giulio TONONI, Ken A. PALLER a Phyllis C. ZEE. Phase-locked loop for precisely timed acoustic stimulation during sleep. *Journal of Neuroscience Methods* [online]. 2016, **259**, 101-114 [cit. 2018-11-07]. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.11.007. ISSN 01650270. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016502701500401X>

- [26] PATANAİK, Amiya, Ju Lynn ONG, Joshua J GOOLEY, Sonia ANCOLI-ISRAEL a Michael W L CHEE. An end-to-end framework for real-time automatic sleep stage classification. *Sleep* [online]. 2018, **41**(5) [cit. 2019-05-01]. DOI: 10.1093/sleep/zsy041. ISSN 0161-8105. Dostupné z: <https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsy041/4954046>

Seznam příloh

Příloha 1: Identifikace značek.....	46
Příloha 2: Obsah DVD.....	47

Příloha 1: Identifikace značek

Tabulka .1: Čísla a názvy značek

číslo	znak	význam značky
1	'STIMZ'	začátek nového segmentu
2	'AR'	wake
3	'OZ'	N1
4	'HN'	N2
5	'HU'	N3
6	'HK'	N4
7	'OO'	REM
8	'OD'	detekce SO
9	'OF'	falešná stimulace SO
10	'OS'	první stimulace SO
11	'O2'	následné stimuly

Příloha 2: Obsah DVD

Zadání_BP.pdf – naskenované zadání bakalářské práce

Abstrakt_ČJ.pdf – abstrakt v českém jazyce

Abstrakt_AJ.pdf – abstrakt v anglickém jazyce

Klíčová_slova_ČJ.pdf – klíčová slova bakalářské práce v českém jazyce

Klíčová_slova_AJ.pdf – klíčová slova bakalářské práce v anglickém jazyce

Bakalářská_práce.pdf – kompletní text bakalářské práce

Program: Vyhodnoceni_BP.m – kód programu pro vyhodnocení dat

data.zip – komprimovaná složka dat subjektů 1 až 3