

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2021

Bc. Tomáš Jordánek



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

PROSTOROVO-ČASOVÁ ANALÝZA HD-EEG DAT U PACIENTŮ S NEURODEGENERATIVNÍM ONEMOCNĚNÍM

SPATIAL-TEMPORAL ANALYSIS OF HD-EEG DATA IN PATIENTS WITH NEURODEGENERATIVE DISEASE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Tomáš Jordánek

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Martin Lamoš, Ph.D.

BRNO 2021

Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Bc. Tomáš Jordánek

ID: 195187

Ročník: 2

Akademický rok: 2020/21

NÁZEV TÉMATU:

Prostorovo-časová analýza HD-EEG dat u pacientů s neurodegenerativním onemocněním

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši předzpracování a analýzy HD-EEG dat se zaměřením na analýzu dynamiky rozsáhlých mozkových sítí. 2) Seznamte se s problematikou diagnostiky neurodegenerativních onemocnění s Lewyho tělísky. 3) Předzpracujte HD-EEG klidová data skupiny pacientů a věkově vázaných kontrol. 4) Proveďte analýzu EEG mikrostavů na předzpracovaných datech z předchozího bodu zadání. 5) Porovnejte parametry EEG mikrostavů mezi skupinami subjektů. 6) Diskutujte dosažené výsledky s ohledem na možné použití provedené analýzy jako biomarkeru pro identifikaci pacientů v prodromálním stádiu nemoci.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] MICHEL, Christoph M., Thomas KOENIG, Daniel BRANDEIS, Lorena R R GIANOTTI a Jiří WACKERMANN. Electrical Neuroimaging. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. ISBN 9780511596889.

[2] MICHEL, Christoph M. a Thomas KOENIG. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. NeuroImage. 2018, 180, 577–593. ISSN 10959572.

Termín zadání: 8.2.2021

Termín odevzdání: 21.5.2021

Vedoucí práce: Ing. Martin Lamoš, Ph.D.

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

Abstrakt

Práce se zabývá problematikou diagnostiky prodromálního stádia onemocnění s Lewyho tělísky za pomoci analýzy EEG mikrostavů. V první části práce se nachází teoretický základ, který je potřeba ke zorientování se v problematice a porozumění výsledkům. Z této části lze zmínit např. popis onemocnění a možnosti diagnostiky, elektroencefalografii, předzpracování signálů EEG či provedení samotné analýzy. Na teoretickou část navazuje část praktická, ve které je popsán datový soubor, na němž analýza probíhala, následně předzpracování signálů a poté samotná analýza mikrostavů, jejíž výstupní parametry byly hodnoceny za pomoci metod statistické analýzy.

Při porovnání skupiny osob s podezřením na onemocnění s Lewyho tělísky a zdravých, věkově vázaných kontrol byly nalezeny statisticky významné rozdíly u tří parametrů mikrostavů, míry zastoupení úseků bez přiřazené mapy a také pro některé počty přechodů mezi jednotlivými mapami.

Klíčová slova

Onemocnění s Lewyho tělísky, EEG, předzpracování dat, analýza mikrostavů

Abstract

This master's thesis deals with diagnostics of prodromal stage of Lewy body disease using microstate analysis. First part of the thesis includes theoretical background which is needed for understanding discussed topics and presented results. This part consists of description of the disease, diagnostic options, electroencephalography, pre-processing of the EEG record and the microstate analysis process. Theoretical background is followed by a practical part of the thesis. In the beginning, there is a chapter about a dataset, used EEG device, and own solution of the pre-processing. Microstate analysis is discussed next, its output parameters were compared between groups with statistical methods.

Comparison of the subjects in prodromal stage of Lewy body disease and healthy controls brought significant differences in three parameters of microstates, in rate of unlabelled time frames and also for some counts of transitions between each map or unlabelled sections.

Keywords

Lewy body disease, EEG, pre-processing, microstate analysis

Bibliografická citace

JORDÁNEK, Tomáš. *Prostorovo-časová analýza HD-EEG dat u pacientů s neurodegenerativním onemocněním*. Brno, 2021. Dostupné také z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/134432>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. Martin Lamoš, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí/ho diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne: 21. května 2021

podpis autora

Poděkování

Zde bych chtěl upřímně poděkovat svému vedoucímu práce Ing. Martinu Lamošovi, Ph.D. za velkou pomoc při vypracovávání diplomové práce. Velice si vážím přínosných konzultací a rad, díky kterým byla práce směřována správným směrem. Také bych chtěl poděkovat za průběžnou kontrolu textu, za návrhy na jeho úpravu či opravu chyb, a za doporučování vhodných publikací k dané problematice.

Dále bych chtěl poděkovat své rodině a přítelkyni za poskytnutí příjemného prostředí, které bylo při psaní práce třeba, za jejich podporu, lásku, rady a odpovědi na veškeré dotazy.

V Brně dne: 21. května 2021

podpis autora

Obsah

SEZNAM OBRÁZKŮ	2
SEZNAM TABULEK.....	3
ÚVOD	1
1. DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ S LEWYHO TĚLÍSKY.....	2
1.1 MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY POMOCÍ NEUROZOBRAZOVACÍCH METOD	2
1.1.1 Nukleární medicína.....	3
1.1.2 Funkční magnetická rezonance (fMRI)	3
1.1.3 Kvantitativní elektroencefalografie.....	4
2. ELEKTROENCEFALOGRAFIE (EEG).....	5
2.1 REFERENCE A MONTÁŽE.....	7
2.2 EEG RYTMY	8
2.3 ARTEFAKTY	9
2.3.1 Artefakty technického rázu.....	9
2.3.2 Artefakty fyziologického rázu.....	10
3. PŘEDZPRACOVÁNÍ EEG DAT	12
3.1 VIZUÁLNÍ KONTROLA DAT A ODSTRANĚNÍ NEVHODNÝCH KANÁLŮ	12
3.2 FILTRACE SIGNÁLU.....	12
3.3 ANALÝZA NEZÁVISLÝCH KOMPONENT	13
3.4 INTERPOLACE.....	16
4. ANALÝZA DAT.....	17
4.1 ANALÝZA EEG MIKROSTAVŮ	17
4.2 METODY STATISTICKÉ ANALÝZY.....	20
4.2.1 Shapiro-Wilkův test normality	21
4.2.2 Wilcoxonův test součtu pořadí	21
4.2.3 Korekce mnohonásobného testování.....	22
5. VLASTNÍ ZPRACOVÁNÍ DAT.....	23
5.1 AKVIZICE DAT.....	23
5.2 PŘEDZPRACOVÁNÍ DAT.....	23
5.3 MIKROSTAVOVÁ ANALÝZA	27
5.4 VYHODNOCENÍ PARAMETRŮ MIKROSTAVOVÉ ANALÝZY	33
5.4.1 Objektivní vyhodnocení parametrů mikrostavové analýzy.....	34
6. DISKUZE.....	37
7. ZÁVĚR.....	40
LITERATURA.....	41
SEZNAM ZKRATEK	48

SEZNAM OBRÁZKŮ

2.1:	Znázornění rozmístění elektrod podle systému 10-20 včetně označených vzdáleností mezi elektrodami, převzato z [22].	6
2.2:	Znázornění rozmístění elektrod pro HD-EEG systém s 256 elektrodami, převzato z [23].	6
2.3:	Rozdíl mezi bipolární a referenční montáží, obrázek A odpovídá bipolárnímu zapojení, obrázek B pak referenčnímu zapojení (reference zde není přímo určena), převzato z [24].	8
2.4:	Přehled EEG rytmtů: alfa (A), beta (B), theta (C), delta (D), mí (E) a lambda (F), převzato a upraveno z [19][28][29].	9
2.5:	Ukázka některých výše popsaných artefaktů: oční artefakty (A), svalové artefakty (B), srdeční činnost (C), síťový artefakt 50 Hz (D), potní artefakt (E) a dentální artefakt (skřípění zuby) (F), převzato a upraveno z [25].	11
3.1:	Znázornění procesu předzpracování dat	12
3.2:	Schéma průběhu odstranění artefaktů pomocí ICA.	15
3.3:	Ukázka artefaktových komponent ICA spolu s jejich topografiemi. Červená komponenta odpovídá srdeční aktivitě (topografie vlevo), zelená komponenta odpovídá pravolevému pohybu očí (prostřední topografie) a modrá komponenta odpovídá mrkání (topografie vpravo).	16
4.1:	Schématické znázornění mikrostavové analýzy. Nahoře se nachází EEG signál, z něhož pod ním je vypočtený signál GFP. Pro každé maximum GFP jsou určeny mapy, které podstoupí shlukování. Výsledkem jsou 4 mapy (=mikrostavy), které jsou pak na základě prostorové korelace přiřazeny k signálu v místech maxim GFP. Pevzato a upraveno z [43].	19
5.1:	Ukázka výrazného artefaktu v nasnímaném EEG záznamu.	24
5.2:	Frekvenční charakteristika vyzkoušeného FIR filtru typu pásmová propust s mezními frekvencemi 1 Hz a 40 Hz.	25
5.3:	Frekvenční charakteristika vyzkoušené Čebyševovy pásmové propusti 2. řádu s mezními frekvencemi 1 Hz a 40 Hz.	25
5.4:	Frekvenční charakteristika použité Butterworthovy pásmové propusti 2. řádu s mezními frekvencemi 1 Hz a 40 Hz.	26
5.5:	Ukázka filtrace pomocí Butterworthovy pásmové propusti, černě je vykreslen původní signál a červeně signál filtrovaný. Všimnout si lze odstranění vysokofrekvenční složky a také kolísání izolinie (nejvíce viditelné ve 4. kanálu).	26
5.6:	Ukázka signálu po korekci pomocí ICA. Červeně je vykreslen upravený signál pomocí ICA, černě je původní signál po filtraci. Lze si všimnout, že artefakt vlivem pohybu oka byl pomocí ICA potlačen.	27
5.7:	Vzorové mapy pro skupinu preLBD (vlevo) a skupinu HC (vpravo)	30
5.8:	Korelační matice znázorňující korelaci jednotlivých map pro skupiny preLBD a HC. Matice je symetrická kolem hlavní diagonály, červená barva značí vysokou hodnotu korelace.	31
5.9:	Ukázka zpětně přiřazených vzorových map ke křivce GFP pro tři náhodně vybrané záznamy. Jednotlivé mapy jsou označeny číslem pod segmentem a zároveň barvou v rámci úseku, kde je mapa dominantní.	33
5.10:	Odvozené parametry EEG mikrostavů zobrazené pomocí krabicových grafů. Červená čára uvnitř krabice značí medián, její spodní a vrchní hrana určuje první a třetí kvartil, přerušovaná linie značí maximum a minimum, křížek pak odlehle hodnoty.	35
5.11:	Počty přechodů mezi mapami či úseky bez přiřazené mapy (neozn.) zobrazené pomocí krabicových grafů.	36

SEZNAM TABULEK

5.1: Optimální počty map pro dané subjekty spolu s hodnotou vysvětlené variability v datech	28
5.2: Výsledné hodnoty jednotlivých kritérií a GEV pro skupinu preLBD	29
5.3: Výsledné hodnoty jednotlivých kritérií a GEV pro skupinu HC	29
5.4: Procentuální zastoupení úseků bez přiřazené mapy	32
5.5: Výsledné p-hodnoty pro testování odlišností mezi skupinami preLBD a HC u parametrů GEV, průměrná doba trvání (MD), časové pokrytí (TC) a hustota segmentů (SD)	34
5.6: Výsledné p-hodnoty pro testování odlišností mezi skupinami preLBD a HC u počtů přechodů mezi jednotlivými mapami či úseky bez přiřazené mapy	35

ÚVOD

Velkou skupinou onemocnění mozku je skupina neurodegenerativních onemocnění, které se projevují snížením kognitivních schopností nebo kontroly pohybu. Patří sem např. Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba či demence s Lewyho tělísky. Pro studium těchto nemocí je využíváno různých přístupů, ze zobrazovacích metod lze zmínit především elektroencefalografii (EEG) nebo funkční magnetickou rezonanci (fMRI).

Diplomová práce se zabývá skupinou onemocnění s Lewyho tělísky. Cílem práce je zjistit, zda lze na základě analýzy mikrostavů, jakožto prostorovo-časové metody hodnocení EEG záznamu, zjistit u pacienta prodromální stádium onemocnění s Lewyho tělísky. V případě prokázání rozdílu mezi skupinou osob s podezřením na onemocnění s Lewyho tělísky a zdravými, věkově vázanými kontrolami by bylo možné o mikrostavové analýze uvažovat v souvislosti biomarkeru této skupiny onemocnění.

V prvních čtyřech kapitolách se nachází teoretická část práce. V první a druhé kapitole je popsána skupina onemocnění s Lewyho tělísky a možnosti jejich diagnostiky včetně výhod a nevýhod. Následuje popis EEG, který se zaměřuje nejdříve na technické aspekty (reference, montáže, elektrody) a dále pak na základní rytmy a artefakty.

Třetí a čtvrtá kapitola se zabývá již signálem EEG. Nejdříve je popsáno jeho předzpracování, které zahrnuje vizuální kontrolu signálu, filtraci, analýzu nezávislých komponent (ICA) a prostorovou interpolaci. Metody jsou doplněny obrázky pro lepší orientaci v problematice. Ve čtvrté kapitole je popsána samotná analýza mikrostavů. Stručně je zde nastíněno, co slovo mikrostav označuje, jak je lze z EEG záznamu určit a jak je lze následně hodnotit. Výsledky analýzy mikrostavů se často hodnotí na základě statistických metod, proto je součástí kapitoly také teorie k základním statistickým metodám, které jsou v diplomové práci použity.

Pátá kapitola práce je věnována praktické části. Nejdříve jsou popsána data a přístroj, který byl použit k získání surového záznamu EEG. Zmíněny jsou podmínky dotazníku, na jehož základě byli pacienti vybráni. Dále se zde nachází popis vlastního řešení předzpracování dat. Ke každému kroku je uvedena krátká charakterizace realizace a jaké nastavení bylo použito, kroky jsou doplněny názornými ukázkami. Druhou část páté kapitoly tvoří samotné provedení mikrostavové analýzy. Je zde prezentován postup a výstupy z jednotlivých kroků. V další podkapitole jsou výstupní hodnoty analyzovány a porovnány mezi skupinou osob s podezřením na onemocnění s Lewyho tělísky a zdravými, věkově vázanými kontrolami.

V poslední kapitole se nachází diskuze výsledků. Rozebrány jsou zde jednotlivé odlišnosti mezi skupinou osob v prodromálním stádiu onemocnění s Lewyho tělísky a zdravými, věkově vázanými kontrolami. Na základě srovnání s ostatními publikacemi byly výsledky interpretovány a stanoven jejich možný původ. Závěrem je diskutován cíl práce spolu s vyhodnocením vhodnosti použití mikrostavové analýzy jakožto biomarkeru pro identifikaci pacientů v prodromálním stádiu nemoci.

1. DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ S LEWYHO TĚLÍSKY

Onemocnění s Lewyho tělísky (LBD, z angl. Lewy body disease, někdy také Lewy body dementias) je spojeno se shlukováním proteinu alfa-synucleinu do mikroskopických útvarů v mozku. Tyto útvary, Lewyho tělíska, ovlivňují ostatní látky v mozku a mění jeho funkci. Protein alfa-synuclein se však nachází i ve zdravém mozku, zejména v synapsích. Při tomto onemocnění se protein nadměrně ukládá v neuronu a zhoršuje jeho komunikační schopnosti, může způsobit i jeho zánik, prvními oblastmi, které jsou zasaženy, jsou centra, jež řídí paměť a pohyb. [1][2]

Nemoc postihuje zejména starší pacienty, ale může se vyskytnout i u mladých lidí, častěji se vyskytuje u mužů. Pacienti s onemocněním přežívají v průměru okolo pěti až osmi let, ale může to být v rozsahu 2 roky až 20 let, v závislosti na celkovém stavu pacienta a věku. [1][2]

Příčina onemocnění není zcela jasná, velkým faktorem je věk pacienta, jistou roli zde hraje ztráta určitých neuronů, které tvoří acetylcholin a dopamin. Ty jsou důležitou součástí pro správnou funkčnost paměti a učení, respektive pro kontrolu chování, nálady, pohybu a spánku. Z toho také vyplývají projevy nemoci a potíže s ní spojené. Hlavním symptomem je demence, časté jsou pak poruchy pozornosti, spavost, halucinace jak optické, tak sluchové, později se přidávají i potíže s pamětí. [1][2][3]

V současné době není žádná účinná terapie, jak nemoc vyléčit. Alespoň částečně lze mírnit symptomy a zpomalit tím vývoj nemoci. Podávání léků může zmírnit problémy s pamětí, třes, halucinace či problémy s chováním. Dále je vhodné místo pobytu pacienta upravit tak, aby byly pro něj každodenní činnosti co nejjednodušší, v případě pádu zamezit možnosti zranění o ostré hrany. Účinné se zdají být různé terapie na podporu chování, zábavné činnosti a pohybová a motorická cvičení. [1][4]

1.1 Možnosti diagnostiky pomocí neurozobrazovacích metod

Onemocnění s Lewyho tělísky zahrnuje v sobě několik onemocnění mozku, které je třeba v rámci diagnostiky rozlišovat, přestože mají velmi podobné příznaky. Patří sem Parkinsonova choroba (PD, z angl. Parkinson disease), demence u Parkinsonovy choroby (PDD, z angl. Parkinson disease with dementia) a demence s Lewyho tělísky (DLB, angl. Dementia with Lewy bodies). Odlišit tato onemocnění je také třeba od Alzheimerovy choroby (AD, z angl. Alzheimer disease). Nutné je však poznamenat, že se často vyskytují kombinace těchto nemocí, správná diagnostika je proto obtížná. [5]

Určit, že se jedná o konkrétní nemoc, nelze pouze na základě jednoho vyšetření, vždy je potřeba provést komplexní vyšetření, které zahrnuje více metod pro získání potřebných informací. Při podezření na LBD se hodnotí, jak je na tom pacient po neurologické a motorické stránce, k hodnocení mentálních schopností se často využívají specifické testy, které se zaměřují na logiku a paměť. Z dalších vyšetření je pak možné CT (z angl. Computed tomography) nebo MRI (z angl. Magnetic resonance imaging) mozku či biochemická analýza. Zde lze zmínit např. stanovení hodnoty alfa-synucleinu z cerebrospinální tekutiny, která se nejčastěji získává pomocí lumbální punkce. Následně je hodnota koncentrace alfa-synucleinu a dalších markerů stanovena na základě metody ELISA (z angl. Enzyme-linked immunosorbent assay). Ve srovnání s AD pacienti mají pacienti s DLB hodnoty alfa-synucleinu nižší. V následujících podkapitolách budou dále zmíněny vybrané neurozobrazovací metody. [4][6][7]

1.1.1 Nukleární medicína

V oblasti nukleární medicíny se používají vyšetření využívající scintigrafii, jednofotonovou emisní tomografii (SPECT) nebo pozitronovou emisní tomografii (PET). V případě myokardiální scintigrafie se využívá intravenózního podání ^{123}I -meta-iodobenzylguanidinu (^{123}I -MIBG). Tato látka se akumuluje v zakončeních nervů sympatiku, které se nacházejí mimo jiné i v myokardu. Její rychlost vstřebávání pak odráží poškození sympatiku. Provádí se dvě snímání, 20 minut po podání a 3 hodiny po podání. Poté se stanoví tzv. H/M ratio (z angl. heart to mediastinum), přičemž je nutné mít standardizované nastavení gamma kamery, aby mohly být porovnávány výsledky na více různých přístrojích. Na základě H/M poměru lze rozhodnout, zda se jedná o DLB nebo AD, přičemž nízká hodnota tohoto poměru ukazuje právě na DLB. Přesnost metody je poměrně vysoká, senzitivita i specifická dosahuje minimálně 82 %. Důležité je ovšem poznamenat, že na H/M poměr mají vliv i srdeční onemocnění, užívání léků a další aspekty, které je třeba brát v potaz, jinak by mohlo dojít ke špatnému stanovení diagnózy. [5][8][9]

Druhou možností, jak rozlišit, zda se jedná od AD nebo DLB, je využít snímání pomocí SPECT. Intravenózně se aplikuje specifický ligand pro dopaminový transport, který je značený a lze jej snímat právě pomocí SPECT. Díky tomu lze hodnotit, v jaké míře je poškozený dopaminový transport in vivo. Podobně jako u scintigrafie, snížení akumulace ligandu ukazuje na DLB. Důležité je však zmínit, že toto snížení je podmíněno přítomností parkinsonismu, pro tyto pacienty je výrazně nižší než pro pacienty s DLB bez parkinsonismu. Pro zhodnocení, zda se jedná od AD nebo DLB, je však rozdíl signifikantní pro obě varianty. [8][10][11]

1.1.2 Funkční magnetická rezonance (fMRI)

Pro získání informací o funkčnosti mozku a zjištění zapojení jednotlivých částí lze použít jako modalitu funkční magnetickou rezonanci (fMRI). Využívá se BOLD (z angl. Blood oxygen level-dependent) sekvencí, toto snímání je založeno na změnách prokrvení jednotlivých míst v mozku. V případě zapojení dané části mozku v určité činnosti dojde ke zvýšení prokrvení této části v řádu několika sekund. Změna magnetických vlastností je dána faktem, že oxyhemoglobin je diamagnetický a deoxyhemoglobin je paramagnetický. V místě, kde je velká koncentrace oxyhemoglobinu, je signál silnější. Metoda má dobré prostorové rozlišení, časové rozlišení je omezeno fyziologicky prokrvováním zkoumané části. [12][13]

U DLB pacientů lze zkoumat klidový stav a aktivitu při provádění určitých úkolů a při stimulacích (task-related fMRI). V rámci zkoumání klidového stavu a klidových mozkových sítí se nejčastěji porovnávají propojení jednotlivých částí mozku u pacientů s DLB a zdravých, věkově vázaných kontrol, přičemž některá propojení vykazují nižší aktivitu, jiná naopak aktivitu vyšší. V odborných člancích také často srovnávají tyto aktivity i s pacienty s AD, kde např. Franciotti R. a jeho tým [14] zjistili, že pacienti s DLB mají nižší funkční konektivitu pravé mozkové hemisféry ve srovnání se zdravými kontrolami, avšak srovnatelnou s pacienty s AD, toto snížení se pak odráželo v míře poklesu kognitivních funkcí. Stejná porovnání aktivací a propojení jsou prováděna při task-related fMRI. Rozdílem je zde to, že pacient provádí určité motorické úkoly, jsou mu ukazovány barvy, obrazce či je zkoumána reakce na pohyb. [13][15]

Další možností je spojit fMRI s EEG. Je však potřeba zajistit, aby měřicí vybavení pro EEG bylo z nemagnetických materiálů (např. Ag/AgCl elektrody). Zároveň je třeba

vyfiltrovat z EEG artefakty vzniklé v rámci snímání v magnetické rezonanci, takovým artefaktem může být např. gradientní artefakt vniklý v důsledku velmi rychle měnícího se magnetického pole. Výhodou tohoto spojení EEG a fMRI je paralelní sledování mozkové aktivity dvěma modalitami, kdy EEG měří neuronální aktivitu přímo s dobrým časovým rozlišením a fMRI nepřímo, pomocí hemodynamiky, s dobrým prostorovým rozlišením. [16][17]

1.1.3 Kvantitativní elektroencefalografie

Poměrně slibnému přístupu diagnostiky DLB se věnuje článek [18], který se snaží ověřit studii prováděnou na malé kohortě. Autoři článku na místo jedné kohorty použili data pacientů ze 4 různých evropských center. V obou případech se v datasetu vyskytovali pacienti s AD a s DLB. Studie je postavena na analýze následujících EEG parametrů: dominantní frekvence (např. v pre-alfa, theta nebo delta pásmu), variabilita dominantní frekvence a četnost výskytu (např. pre-alfa a alfa pásma). Samotné EEG bude popsáno v dalších kapitolách podrobněji, včetně jiného přístupu analýzy dat pro diagnostiku pacientů s LBD. [18]

Snímání EEG bylo prováděno pomocí 19 nebo 128 skalpových elektrod, naměřený signál měl délku nejméně 10 minut, následně byl rozdělen na epochy dlouhé 2 sekundy, ty posléze byly zpracovány pomocí rychlé Fourierovy transformace. Dále byla určena výkonová spektra pro každý kanál a převedena do podoby CSA (z angl. Compressed spectral array), kde lze pozorovat sekvence absolutních nebo relativních výkonových spekter z každé analyzované epochy. CSA lze charakterizovat výše zmíněnými parametry, tj. dominantní frekvence, variabilita dominantní frekvence a četnost výskytu. Bylo určeno celkem 5 různých vzorů CSA. [18]

Následovala statistická analýza, pro hodnocení dominantní frekvence a její variability byl využit t-test, pro četnost výskytu byla použita ANOVA (z angl. Analysis of variance). Pro stanovení prahových hodnot mezi AD a DLB byla využita ROC analýza (z angl. Receiver operating characteristic), využita byla také k určení nejlépe diskriminujícího parametru. [18]

Výsledky prezentují několik údajů. Dominantní frekvence u DLB se nachází v pre-alfa pásmu, kdežto u AD se nachází v alfa pásmu. Nejvhodnějším parametrem pro odlišení AD od DLB je četnost výskytu alfa pásma. Při nejvhodnější kombinaci prahových hodnot pro jednotlivé parametry bylo dosaženo senzitivity 92 % a specificity 61 % u pacientů s DLB. V kombinaci se SPECT vyšetřením se hodnota senzitivity zvýšila na 100 %. Autoři uvádí, že nižší specifita je dána způsobem výběru pacientů zahrnutých do studie, oproti původní byli zahrnuti i pacienti s AD, kteří neměli příznaky výkyvů vnímání. [18]

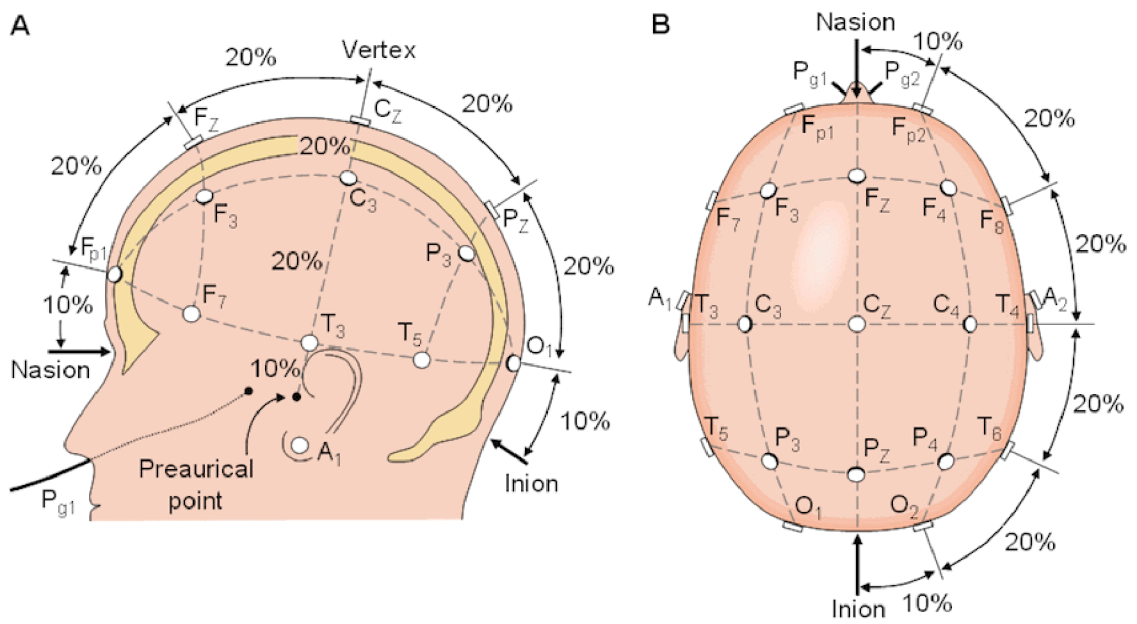
2. ELEKTROENCEFALOGRAFIE (EEG)

Elektroencefalografie (EEG) je metoda, s jejíž pomocí lze měřit elektrickou aktivitu mozku z povrchu hlavy. V některých specifických případech lze EEG snímat i přímo z povrchu mozku. Samotný signál je však velmi nízké úrovně, řádově jsou to mikrovolyty (μV), proto je třeba jej 1 000 000krát zesílit, než bude zobrazený, dříve na papíru, dnes především na monitoru. Většina měřeného signálu pochází z aktivity neuronů, další složky jsou rušení a šum a budou popsány v kapitole o artefaktech. [19][20]

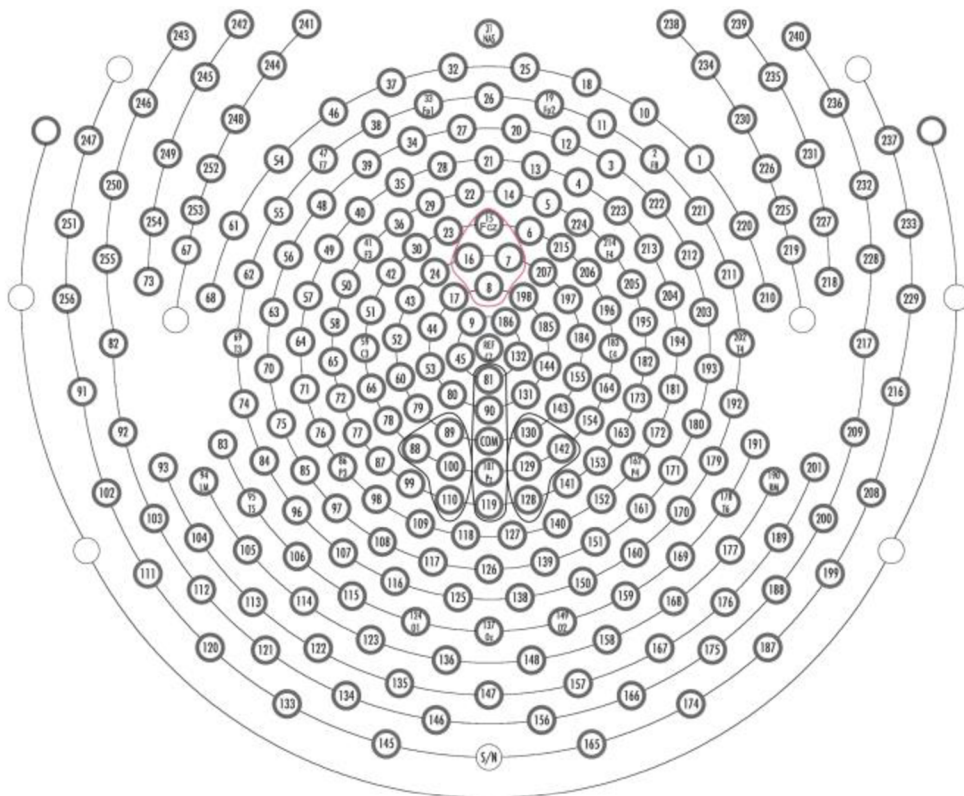
Neuronální aktivita je tvořena z akčního potenciálu (tvoří elektrické pole s malými potenciály a krátkou dobou trvání) a post-synaptického potenciálu (silnější pole s delší dobou trvání, hlavní zdroj EEG signálu), částečně se také může projevit aktivita z gliových buněk (často patologie) nebo dlouhotrvající depolarizace neuronu. Vlivem excitačních a inhibiční post-synaptických potenciálů vznikají v okolí neuronu elektrická pole, která pak lze měřit právě pomocí EEG z povrchu hlavy. [19][20]

Ke snímání EEG se používá sada povrchových elektrod, jejichž počet závisí na konkrétní aplikaci, např. u systému 10-20, o kterém bude pojednáváno dále, je používáno 19 elektrod plus referenční na uchu (jedna nebo dvě). Pro výzkumné účely lze použít 128 elektrod a více. Vodivá část elektrody může být ze zlata, stříbra, či platiny. K zajištění vyšší vodivosti se používá vodivý gel, který se aplikuje mezi elektrodu a kůži. Při aplikaci lze často vodivost každé elektrody sledovat na monitoru. Někdy je možné elektrodu fixovat pevně, což je vhodné pro měření pohybujícího se pacienta. Rozmístění elektrod na pacientovu hlavu je možné provést jednotlivě, kdy je potřeba nejdříve plochu hlavy rozměřit a poté umístit elektrody. Alternativou a v praxi často používaným řešením je pak elektrodová čepice, která se jen nasadí na hlavu a přes otvory u každé elektrody se aplikuje vodivý gel. [20][21]

Rozmístění elektrod závisí především na tom, co je třeba daným vyšetřením zjistit. Za standard se považuje systém 10-20, který spočívá v proporcionálním rozmístění elektrod. Nejdříve se rozměří sagitální rovina, změří se vzdálenost mezi kořenem nosu (nasion) a koncovým hrbolkem v týlu (inion), od obou konců se odměří 10 % naměřené vzdálenosti. Zbylých 80 % se rozdělí na čtvrtiny, každá čtvrtina má tedy 20 % vzdálenosti. Následně se rozdělí frontální rovina, tentokrát se vzdálenost měří od chrupavčitého výstupku před zvukovodem (tragus) k druhému. Opět se odměří 10 % vzdálenosti na obou stranách a zbytek se následně rozdělí na 4 díly po 20 %. Rozměření horizontální roviny probíhá obdobným způsobem, měření vzdálenosti probíhá od bodu, kde bylo v sagitální rovině změřeno 10 % od kořene nosu, až do bodu, kde bylo určeno 10 % od koncového hrbolku v týlu. Rozmístění elektrod si lze lépe představit za pomoci obrázku 2.1. Na druhém obrázku 2.2 je pak možné porovnat tento systém s HD-EEG systémem, který má 256 elektrod. [19][20][21]



Obrázek 2.1: Znázornění rozmístění elektrod podle systému 10-20 včetně označených vzdáleností mezi elektrodami, převzato z [22].



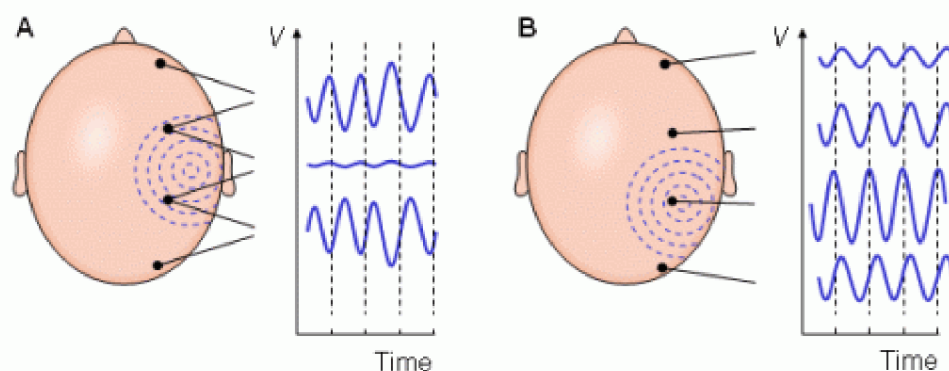
Obrázek 2.2: Znázornění rozmístění elektrod pro HD-EEG systém s 256 elektrodami, převzato z [23].

2.1 Reference a montáže

Vývod každé elektrody je připojený k diferenčnímu zesilovači. V nejjednodušším případě by se signál z elektrody porovnával vůči zemi, v takovém případě by se však v signálu vyskytovalo také rušení (např. 50 Hz), které je nežádoucí. Řešením může být na vstupy zesilovače přivádět výstupy dvou různých elektrod, při takovém zapojení budou stejné složky v obou signálech silně potlačeny a nebudou přeneseny na výstup. Samotný zesilovač má dva vstupy – I a II, jako výstup je pak rozdíl vstupu I a vstupu II. Pokud je vstup I větší než vstup II, tak bude výsledkem výchylka směrem dolů, naopak pokud bude vstup II větší než vstup I, výsledkem bude výchylka směrem nahoru. Podle toho, co je na druhý vstup zesilovače připojeno, se rozlišuje bipolární a referenční montáž. Rozdíl ve výsledném signálu lze vidět na obrázku 2.3. V dnešní době probíhá snímání v referenčním režimu a změna montáží je prováděna softwarově. [20][21]

U bipolárního snímání jsou na vstupy zesilovače přivedeny dvě různé aktivní elektrody, nejčastěji se jedná o sousední elektrody. Tímto způsobem jsou spojeny elektrody v celé jedné řadě (např. temporální řada), platí zde, že daná elektroda je přivedena na vstup I u první sousední elektrody a na vstup II u druhé sousední elektrody. Často se také používá předozadní montáž označovaná jako „double banana“. Lokalizaci vzruchu lze provést na základě tzv. phase reversal (zrcadlení), kdy díky zmíněnému zapojení vznikne v prvním kanálu např. výchylka směrem nahoru a v druhém kanálu výchylka přesně opačná. Díky lokalizaci lze dobře ohraničit místo vzruchu, pouze u koncových elektrod v jednotlivých řadách je lokalizace horší. Další výhodou je o něco menší úroveň artefaktů, které mohou být u referenční montáže způsobené špatně zvolenou nebo umístěnou referenční elektrodou. Naopak nevýhodou je, že v případě podobné aktivity u dvou sousedních elektrod bude výstupní signál nízký a tato aktivita nebude téměř zaznamenána. [19][20][21]

U referenčního snímání je výsledný signál vztažený k pasivní referenční elektrodě, která je vždy přivedena na vstup II diferenčního zesilovače. Jako referenční elektroda se volí elektroda umístěná na uchu nebo uprostřed hlavy (označená jako Cz), případně jiná, v závislosti na daném vyšetření a patologii. Problém může být, když je referenční elektroda tzv. kontaminovaná, tedy např. snímá také aktivitu mozku. Proto lze použít přístup, kdy se jako referenční elektroda použije více elektrod. Jednou z možností je použít průměr přes všechny elektrody (vyjma elektrod blízko očí kvůli artefaktům) a ten přivést na vstup II. Toto řešení na jednu stranu eliminuje riziko, že lokální šum, který by byl pod jednou elektrodou, ovlivní celé měření, ale zároveň z principu řešení je reference částečně kontaminovaná. V některých případech může být lepší použít tzv. Laplaciánskou montáž, kdy se jako reference bere průměr 4 okolních elektrod. Lokalizace místa vzruchu probíhá u referenční montáže tak, že se hledá maximální výchylka. Když jsou elektrody na stejném potenciálu, tak při referenčním snímání nedochází ke zkreslení tvaru nebo frekvence, jako je tomu při bipolárním snímání. Nevýhody jsou spojeny především s umístěním referenční elektrody a její náchylností k artefaktům. [19][20][21]



Obrázek 2.3: Rozdíl mezi bipolární a referenční montáží, obrázek A odpovídá bipolárnímu zapojení, obrázek B pak referenčnímu zapojení (reference zde není přímo určena), převzato z [24].

2.2 EEG rytmy

V EEG záznamu lze pozorovat určité ustálené rytmy (obrázek 2.4), které lze vymezit na základě frekvence a amplitudy. Alfa rytmus je definovaný rozmezím frekvencí 8–13 Hz a amplitudou v rozsahu 20–80 μV . Nejlépe ji lze měřit v zadní oblasti hlavy při duševní relaxaci a se zavřenými očima. Při otevření očí alfa aktivita vymizí a při jejich opětovném uzavření a zklidnění se opět objeví. K vymizení také dochází při ospalosti či přímo spánku vyšetřované osoby. Frekvence v rámci měření by měla být konstantní, stejně tak jako by neměla být rozdílná mezi hemisférami. Vlivem věku může frekvence klesnout. Alfa aktivita do jisté míry odráží perfuzi mozku, přičemž pokles její frekvence znamená snížení prokrvení. [20][25]

Beta aktivita je charakterizovaná rozsahem frekvencí 18–25 Hz a její amplituda nebývá vyšší než 20 μV , lze ji měřit v celé snímané oblasti hlavy, nejsilnější je ve frontální oblasti. Vyskytuje se v bdělém stavu při normální i zvýšené pozornosti. Důležitá je symetrie v rámci hemisfér, nesymetrie pak odkazuje na patologii. Zastoupení beta aktivity roste se zvyšujícím se věkem, u žen je vyšší než u mužů. Při usínání výskyt beta aktivity krátkodobě vzroste. [20][25]

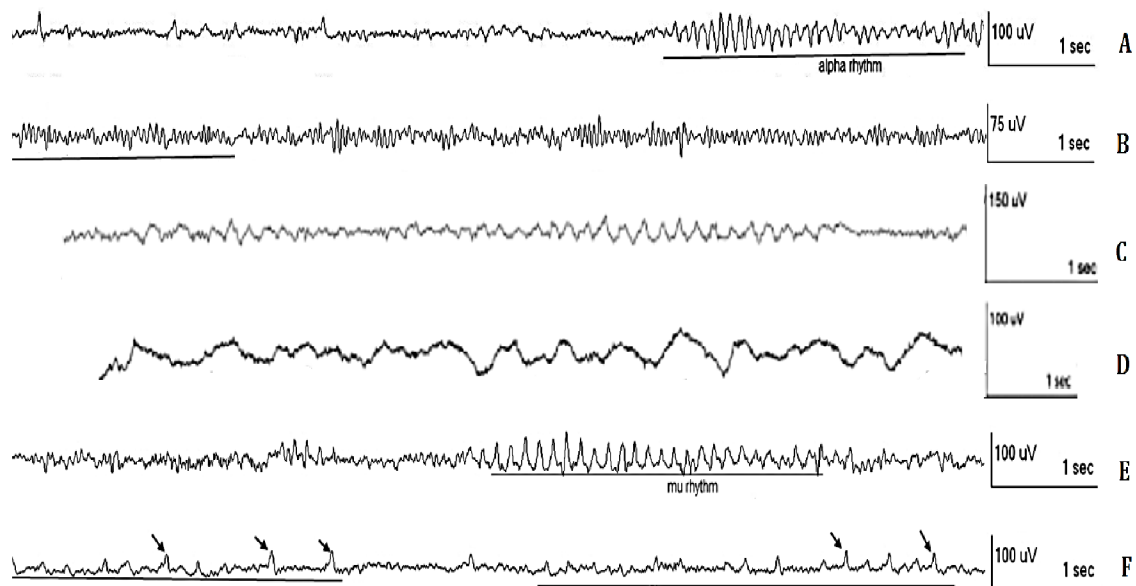
Gama vlny mají v rámci EEG vysoké frekvence, přesné vymezení se v literatuře liší, uvádí se rozsah až do 100 Hz. Lze zaznamenat ještě vyšší frekvence označované jako rychlý rytmus a ultrarychlý rytmus. Gama rytmus vychází z mozkové kůry a thalamu a vyskytuje se při aktivním řešení nějakého problému či úlohy, je projevem aktivní mozkové činnosti. Nicméně jeho přesná podstata není zatím ještě zjištěná. [26][27]

Theta rytmus se vyznačuje frekvencí v rozsahu 4–7 Hz a amplitudou do 15 μV , která se může zvýšit při usínání. Vyskytuje se při bdělém stavu u dospělých, častěji u žen, při otevření očí dojde k jeho útlumu. Někdy může chybět úplně. Theta aktivitu lze často nalézt superponovanou na alfa vlnách. Mírná asymetrie mezi hemisférami neznačí nutně patologii, neměla by však přesáhnout 50 %. [20][25]

Delta rytmus nepřesahuje frekvenci 4 Hz, amplituda bývá poměrně vysoká, do 100 μV , a může při depresivních stavech klesat. Při bdělém stavu je u dospělých patologický, naopak při spánku je naprosto přirozený a důležitý. U novorozenců se však

vyskytuje i v bdělém stavu, postupně však ubývá, někdy ho lze nalézt také u adolescentních jedinců v určité oblasti. [20]

Dále lze rozlišovat mí rytmus s frekvencí v rozsahu 7–11 Hz, vyskytuje se spíše zřídka, v krátkých úsecích. Nepovažuje se za patologii, bývá zřejmější při otevřených očích, ustupuje při přemýšlení o nějaké akci či např. při zatnutí pěsti. Lambda vlny lze nalézt v EEG záznamu méně často, vyskytují se při soustředěném pozorování nějakého objektu, uvádí se dobře osvětlený barevný vzor. Vlny jsou poměrně ostré a mohlo by dojít k jejich zaměnění s epileptickou aktivitou. [20][25]



Obrázek 2.4: Přehled EEG rytmtů: alfa (A), beta (B), theta (C), delta (D), mí (E) a lambda (F), převzato a upraveno z [19][28][29].

2.3 Artefakty

Jako každý biologický signál, tak i EEG signál je zatížený do určité míry artefakty, které znesnadňují následnou analýzu a mohou způsobit vyvození špatných závěrů. Mohou být technického nebo fyziologického rázu. Nejčastěji se vyskytující artefakty budou popsány podrobněji a k některým z nich budou uvedeny konkrétní případy v EEG záznamu.

2.3.1 Artefakty technického rázu

Jak už název napovídá, artefakty patřící do této skupiny jsou způsobeny elektrodami, přístrojem či okolním rušením. Předpokladem pro ideální měření je nízká impedance mezi elektrodou a pacientem. V případě, že se tento odpor zvýší např. vlivem krátkodobé ztráty kontaktu elektrody s pacientem, v záznamu se projeví jako ostrá špička. Také dlouhodobě vyšší impedance negativně ovlivní daný kanál, při bipolárním snímání jsou ovlivněny oba kanály, které jsou na elektrodu vázané, s typickým zrcadlením. [20][25][30]

Další artefakt, který se může vyskytnout, je způsobený rušením 50 Hz. Pokud je pouze v některém kanálu, je na vině nejspíš špatný kontakt elektrody. Při výskytu v celém

záznamu je na vině příliš mnoho rušení např. od zářivek nebo ostatních přístrojů. Odstranění tohoto artefaktu je možné i při měření EEG, a to lepším uzemněním, vypnutím všech nepotřebných přístrojů či zlepšením kontaktu elektrody. Většina EEG přístrojů obsahuje interní úzkopásmový filtr pro 50 Hz, takže tento artefakt je částečně potlačován už při snímání. [20][25][30]

Na EEG mají také vliv ostatní medicínské přístroje a prostředí. Artefakty způsobuje kardiostimulátor, v některých případech i intravenózní infuze. Co se týče prostředí, na záznam má vliv pohyb okolo vyšetřované osoby, u novorozenců se často vyskytují artefakty spojené s přítomností matky – její tep, pohyb či kojení dítěte. Na pomezí mezi fyziologickým a technickým důvodem artefaktu je pocení pacienta, které mění impedanci elektrod a vznikají tzv. solné můstky. [20][25][30]

2.3.2 Artefakty fyziologického rázu

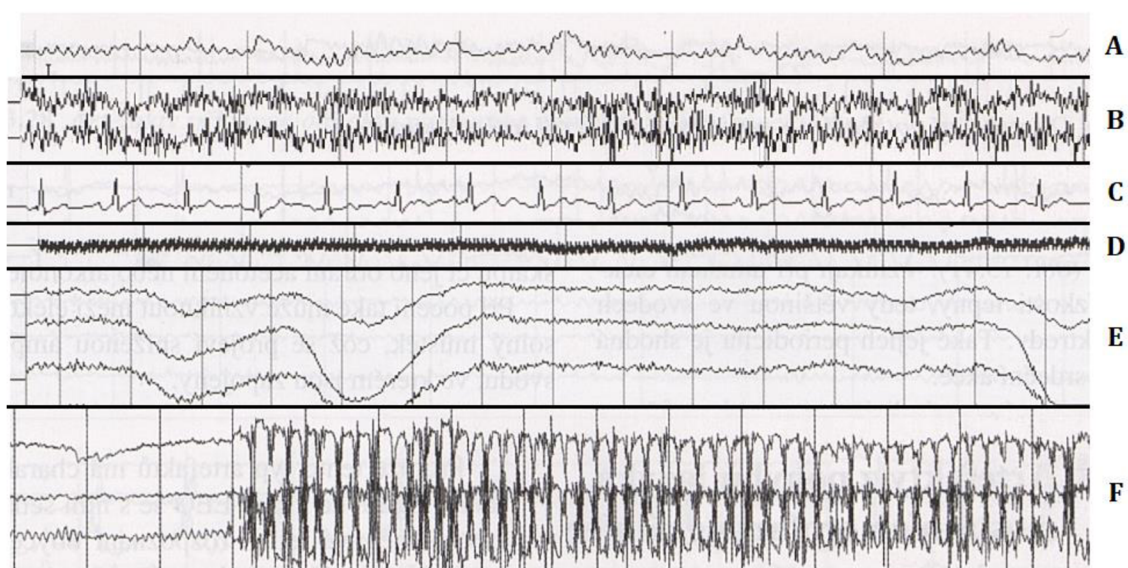
Fyziologických druhů artefaktů bude zmíněno více, jejich výskyt a různorodost v EEG signálu je větší než u artefaktů technického původu. Nejvýraznější bývají artefakty způsobené svalovou činností, vyskytují se téměř v každém EEG záznamu. Aktivita pocházející ze svalů má většinou vyšší amplitudu a vyšší frekvenci, vlny jsou tedy poměrně ostré. Nejvíce se nacházejí ve frontální a temporální oblasti. Pro jejich redukci pomáhá, když pacient pootevře ústa, povolí bradu či změní polohu hlavy. Svalové artefakty mohou být způsobeny mluvením, třesem a nemusí pocházet jen z vědomé činnosti. [20][25][30]

Se svalovými artefakty je částečně spojen i pohybový artefakt, který vzniká při pohybu hlavy, ale i při pohybu celého těla. Vlivem změny polohy těla či hlavy dochází i k pohybu samotných elektrod, které mohou ztrácet dočasně kontakt. V některých případech může být tento typ artefaktu žádoucí, např. u epileptického záchvatu. [20][25]

Také srdeční činnost zavádí do EEG záznamu artefakty v podobě ostrých vln, které korelují s EKG. Častěji ho lze nalézt v kanálech pocházejících z oblasti okolo uší. Významnější je také u osob s hypertenzí či u obézních pacientů. Je však poměrně dobře rozpoznatelný pro svoji periodicitu, ovšem za předpokladu normální činnosti kardiovaskulárního systému. Lehce odlišným typem je pulzní artefakt, který je způsobený umístěním elektrody nad pulzující tepnu. Také dýchání se v záznamu projevuje. Lze ho pozorovat jako pomalé, pravidelné vlny s frekvencí okolo 0,5 Hz. [20][25][30]

Větší skupinou jsou oční artefakty. Vyskytují se především ve frontální oblasti, mívají vyšší potenciály a jsou často symetrické. Artefakty způsobuje samotný pohyb očí nahoru, dolů, doleva a doprava. Při mrknutí je artefakt vytvořen jednak pohybem víček, ale také pohybem samotného oka, kdy díky tzv. Bellovu fenoménu oko vykoná při mrknutí pohyb vzhůru. Vliv má také pohyb očí při usínání pacienta, projevuje se pomalejšími vlnami. [20][25]

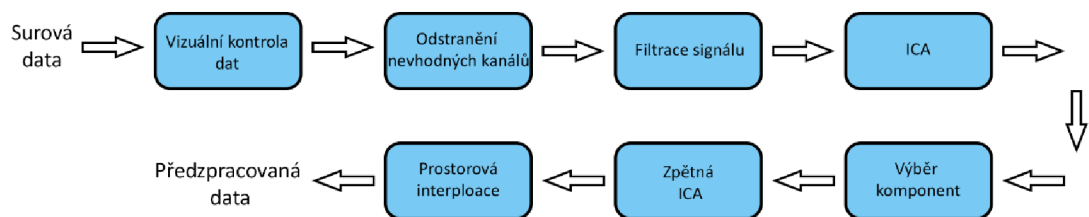
Lze říci, že na snímání EEG signál má vliv prakticky jakýkoli pohyb nebo jednání pacienta. Pohyb jazyku, zívání, kýchání, kašláni, posmrkování, všechny tyto činnosti se do jisté míry projeví v záznamu. Proto je vhodné pacienta předem poučit, aby se snažil tyto projevy co nejvíce omezit. Vybrané artefakty lze vidět na následujícím obrázku 2.5. [20][25]



Obrázek 2.5: Ukázka některých výše popsaných artefaktů: oční artefakty (A), svalové artefakty (B), srdeční činnost (C), síťový artefakt 50 Hz (D), potní artefakt (E) a dentální artefakt (skřípění zuby) (F), převzato a upraveno z [25].

3. PŘEDZPRACOVÁNÍ EEG DAT

Po přečtení předcházející kapitoly je zřejmé, že se v EEG signálu nachází řada artefaktů, kterým nikdy nelze dokonale předejít. Proto je důležité data před samotnou analýzou předzpracovat. Předzpracování zahrnuje několik kroků, přičemž některé mohou být plně automatické a u jiných je vhodné zachovat interakci uživatele. Posloupnost obvyklých kroků předzpracování ilustruje obrázek 3.1.



Obrázek 3.1: Znázornění procesu předzpracování dat

3.1 Vizuální kontrola dat a odstranění nevhodných kanálů

Před samotným počítačovým zpracováním naměřeného signálu pomocí dále popsaných metod je vhodné záznam projít manuálně a označit v něm úseky, které neodpovídají EEG záznamu. Takové části jsou často velmi zašuměné a neuronální aktivita v nich není často vůbec rozpoznatelná, nejčastěji je to způsobeno pohybem pacienta či výraznou svalovou aktivitou (např. zatnutí zubů). Na základě těchto značek nebude označená část signálu v některých částech předzpracování a analýzy použita.

Pro některé analyzační přístupy může být vhodné signály z určitých elektrod nevyužít, mohou být například zatíženy artefakty od svalové aktivity. Jedná se zejména o oblast kolem uší, přechod mezi hlavou a krkem a oblast na pomezí lícních kostí a tváří, kam se elektrody u 256svodového EEG také umisťují.

3.2 Filtrace signálu

Po vizuální kontrole a odstranění nevhodných elektrod je vhodné EEG signál filtrovat. Obecně lze filtry rozdělit podle linearity na lineární systémy, ve kterých platí princip superpozice, a na filtry nelineární, kde tento princip neplatí. Lineární filtry, které budou použity pro filtraci signálu, lze rozdělit dále na filtry typu FIR (z angl. finite impulse response) a IIR (z angl. infinite impulse response). [31][32]

FIR filtr, nebo také filtr s konečnou impulsní charakteristikou, má nejčastěji nerekurzivní realizaci, díky tomu je návrh intuitivnější. Hlavním znakem tohoto typu je absolutní stabilita, póly leží v počátku jednotkové kružnice, při návrhu filtru tak hraje roli jen rozmístění nulových bodů. V případě, že je impulsní charakteristika symetrická či antisymetrická, je fázová charakteristika systému vždy lineární, tento fakt je velmi významný, neboť průchodem signálu systémem nedojde k rozdílnému zkreslení jednotlivých frekvenčních složek. Pro dosažení velké strmosti mezi propustným a

nepropustným pásmem je však zapotřebí velmi dlouhé impulsní charakteristiky, což má vliv na výpočetní náročnost a celkové zpoždění systému. [31][32]

IIR filtr, či filtr s nekonečnou impulsní charakteristikou, má rekurzivní realizaci, využívá k výpočtu také předchozí výstupní vzorky, je nekauzální. U tohoto systému je vždy třeba nejdříve ověřit, zda je stabilní, či nikoli. V případě nestability se póly nacházejí mimo jednotkovou kružnici a takovýto návrh filtru nelze použít. Nevýhodou je téměř vždy nelineární fázová charakteristika. Jednou z možností, jak nelinearitu potlačit, je signál filtrovat nejdříve dopředně a následně signál otočit v čase a filtrovat znovu. V důsledku toho dojde k umocnění frekvenční charakteristiky na druhou. Někdy je také možné, že v rozsahu frekvencí, které jsou z hlediska aplikace zajímavé, je fázová charakteristika lineární a nelinearita nastává až mimo region zájmu. V porovnání s FIR filtrem dosahuje IIR mnohem strmějších přechodů a kratších výpočetních dob. V případě použití vysokého řádu je výsledný filtr tvořen z několika bloků filtrů nižšího řádu, realizace může být sériová nebo paralelní. [31][32][33]

Z IIR filtrů lze zmínit několik používaných typů, které byly odvozeny od analogových filtrů. Prvním z nich je Čebyševův filtr, pro který je typické zvlnění v propustném pásmu, v nepropustném pásmu pak frekvenční charakteristika klesá. Tato realizace není vhodná právě kvůli zmíněnému zvlnění, existuje ale modifikace v podobě inverzního Čebyševova filtru, kde je zvlnění naopak v nepropustném pásmu. Tento typ filtru má větší strmost přechodu mezi propustným a nepropustným pásmem ve srovnání s např. Butterworthovým filtrem, jehož amplitudová charakteristika je pozvolně klesající, nelze tedy dosáhnout velké strmosti. Výhodou je však absence zvlnění a lepší fázová charakteristika z pohledu linearity. [31]

3.3 Analýza nezávislých komponent

Za pomoci filtrace nelze ze signálu odstranit složky, které jsou frekvenčně shodné s pásmem EEG. K tomu je potřeba využít jiného přístupu. EEG signál lze chápat jako lineární kombinaci časově nezávislých signálů. Je tedy třeba najít takovou metodu, která najde zpětně tyto jednotlivé signály. Jako vhodná se jeví metoda zvaná ICA (z angl. independent components analysis), tedy analýza nezávislých komponent. [34][35]

V literatuře je často ICA vysvětlována na tzv. „cocktail party“ efektu. Jedná se o situaci, kdy je v místnosti několik hovořících lidí, jejichž hlasy snímá sada mikrofonů rozmístěných v prostoru. V signálu z každého mikrofonu je zakomponován hlas každého účastníka s určitou vahou. U kolem ICA je na základě signálů z mikrofonů zpětně rekonstruovat původní hlasy účastníků za pomoci nalezení váhovací matice. Po převedení dané situace do matematického zápisu bude sada signálů z mikrofonu označena jako matice X (řádky odpovídají jednotlivým signálům) a původní hlasy jako matice S . Vztah lze zapsat jako

$$X = A \cdot S, \quad (3.1)$$

kde A odpovídá neznámé mixovací matici. Dále je třeba určit matici W tak, aby odpovídala inverzi matice A , a s jejíž pomocí lze získat matici Y , která bude odpovídat nejlepší možné aproximaci původních hlasů. Zápis bude [36][37]

$$Y = W \cdot X \cong S. \quad (3.2)$$

ICA má několik předpokladů, z nichž nejzákladnější je předpoklad statistické nezávislosti zdrojů signálů (hlasů). Druhým předpokladem je, že mixovací matice musí

být čtvercová a její velikost odpovídat počtu zdrojů, které musí být lineárně nezávislé. Za třetí, jednotlivé zdroje dávají čistý signál bez šumu. Za čtvrté, signály jsou centrované, tedy jejich průměr je nulový. [35]

Existuje několik různých algoritmů ICA, jež lze rozdělit do dvou hlavních skupin na základě způsobu měření nezávislosti. První z nich minimalizuje vzájemnou informaci (např. InfoMax) a druhá maximalizuje nenormalitu dat (např. FastICA). Výběr algoritmu závisí na konkrétní aplikaci, např. přístup s minimalizací vzájemné informace se dobře přizpůsobuje variacím v datech, je ale závislý na správném určení rozložení dat. Tento přístup bude dále blíže popsán. [35][36]

Při využívání přístupu minimalizace vzájemné informace je třeba vzájemnou informaci dvou náhodných veličin vyjádřit jako

$$I(X; Y) = H(X) - H(X|Y), \quad (3.3)$$

kde $H(X|Y)$ je podmíněná entropie (entropie X za předpokladu Y) a $H(X)$ je entropie X . Podmíněná entropie je definovaná jako

$$H(X|Y) = H(X, Y) - H(Y), \quad (3.4)$$

kde $H(X, Y)$ je sdružená entropie X a Y a $H(Y)$ je entropie Y . Jednotlivé entropie jsou pak definovány jako

$$H(X) = - \sum_x P(x) \cdot \log(P(x)), \quad (3.5)$$

$$H(Y) = - \sum_y P(y) \cdot \log(P(y)), \quad (3.6)$$

$$H(X, Y) = - \sum_{x,y} P(x, y) \cdot \log(P(x, y)), \quad (3.7)$$

kde $P(x)$ je pravděpodobnost, že se X nachází ve stavu x , $P(y)$ je pravděpodobnost, že se Y nachází ve stavu y a $P(x, y)$ je sdružená pravděpodobnost, tedy že X se nachází ve stavu x a zároveň Y se nachází ve stavu y . [36]

Entropii lze chápat jako míru nejistoty či neuspořádanosti, čím nižší je, tím více informace o daném systému je známo. Rovnice (3.3) popisující vzájemnou informaci může být tedy vyložena tak, že po pozorování Y se snížila nejistota X . Algoritmus využívající principu minimalizace vzájemné informace tedy hledá komponenty, jež jsou maximálně nezávislé. Výpočet matice W lze na základě rovnice (3.3) a pár úpravách shrnout do těchto bodů:

1. Náhodná počáteční inicializace W .
2. Úprava matice: $W(t + 1) = W(t) + \eta(t) \cdot (I - f(Y)Y^T) \cdot W(t)$
3. Pokud nekonverguje, opakuje se krok 2.

Veličina t zde značí daný krok aproximace, $\eta(t)$ obecnou funkci, která určuje velikost kroku úpravy matice W (většinou exponenciální nebo konstanta), $f(Y)$ nelineární funkci v závislosti na rozložení dat (nadnormální nebo podnormální), I jednotkovou matici velikosti $m \times m$ (m značí počet komponent) a T transpozici. Pro nadnormální rozložení se používá hyperbolický tangent, $f(Y)$ je tedy

$$f(Y) = \tanh(Y), \quad (3.8)$$

pro podnormální rozložení se pak $f(Y)$ vyjádří jako

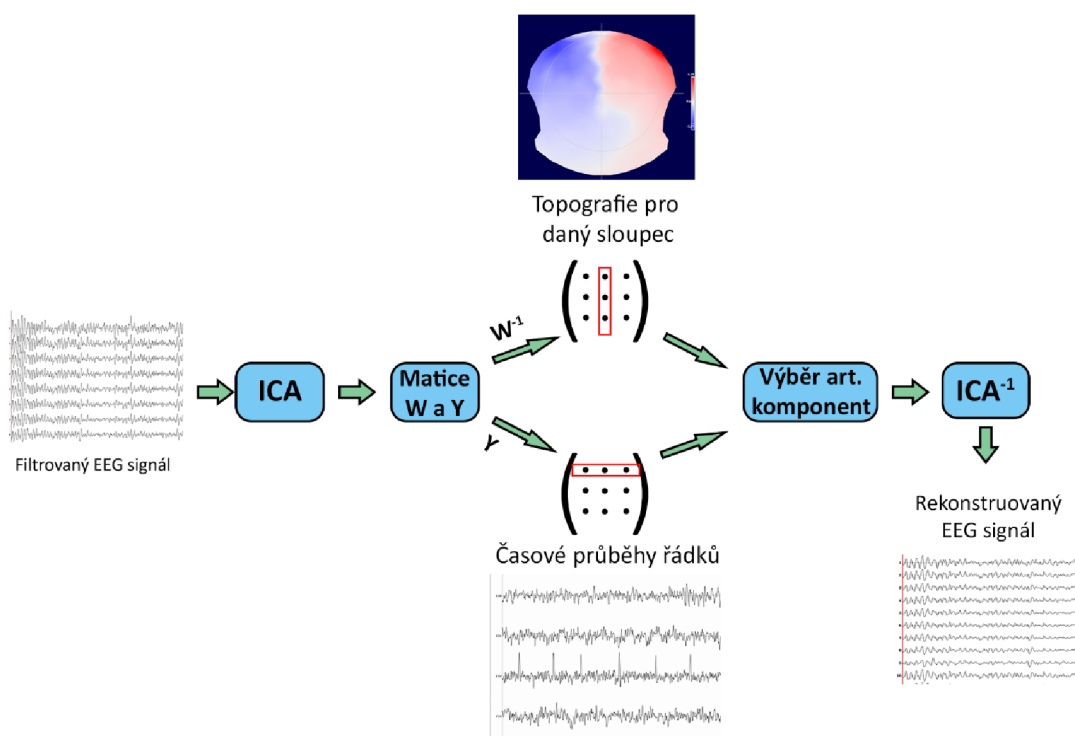
$$f(Y) = Y - \tanh(Y). \quad (3.9)$$

[36]

Jako jedna z ukončovacích podmínek může být použita změna hodnot matice W . Pokud je změna oproti předchozí iteraci menší než stanovený práh, je algoritmus ukončen. Výsledkem ICA je tedy sada nezávislých komponent, pro které jsou známy časové průběhy (jednotlivé řádky v matici Y) a topografie (sloupce inverzní matice W , které vysvětlují, jak se daná komponenta uplatní v signálu z elektrody). Na základě topografie lze lokalizovat zdroj komponenty (původní zdroj signálu). Následně je třeba určit, které komponenty jsou artefaktové, a odstranit je smazáním příslušného sloupce v inverzní matici W . Poté již lze zpětně sestavit EEG signál, ovšem bez vybraných artefaktových komponent, jako

$$X' = W'^{-1} \cdot Y, \quad (3.10)$$

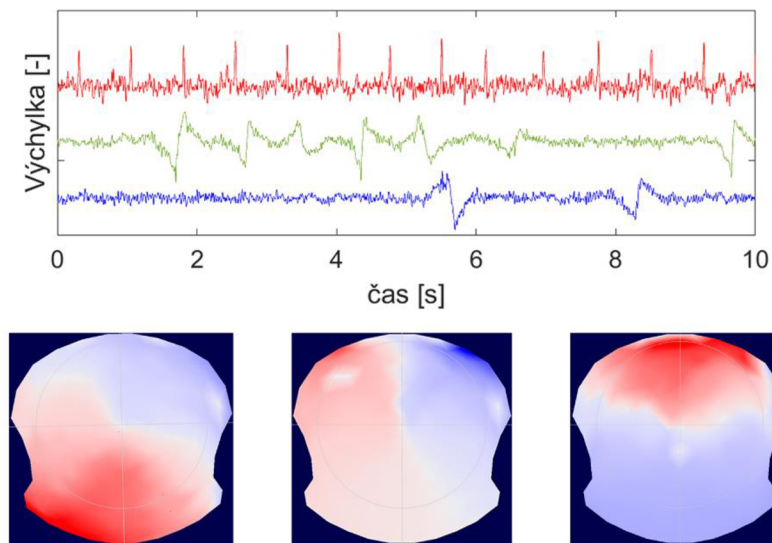
kde X' značí rekonstruovaný signál a W'^{-1} značí inverzní matici W s vynulovanými příslušnými sloupci. Celý proces ICA je znázorněn na obrázku 3.2. [35][36]



Obrázek 3.2: Schéma průběhu odstranění artefaktů pomocí ICA.

V praxi to tedy vypadá tak, že vyfiltrováný signál je zpracován pomocí ICA, tím jsou získány časové průběhy komponent a jejich topologie, které mohou být vizualizovány. Následně jsou vybrány artefaktové komponenty. Výběr může probíhat ručně nebo automaticky. Odstraňují se především komponenty, které odpovídají srdeční aktivitě, mrkání, pohybu očí a svalové aktivitě (ukázka jejich časových průběhů a topografií je na obrázku 3.3). Pokud odpovídá seřazení komponent míře vyčerpané variability dat, odstranění prvních komponent má na výsledný signál velký vliv, proto je třeba komponenty vybírat s rozvahou. Nakonec se aplikuje zpětné ICA na redukovaný počet

komponent, čímž je získán rekonstruovaný signál EEG bez vybraných artefaktových složek.[38]



Obrázek 3.3: Ukázka artefaktových komponent ICA spolu s jejich topografiemi. Červená komponenta odpovídá srdeční aktivitě (topografie vlevo), zelená komponenta odpovídá pravolevému pohybu očí (prostřední topografie) a modrá komponenta odpovídá mrkání (topografie vpravo).

3.4 Interpolace

Při snímání EEG může dojít také k situaci, kdy se signál z určité elektrody velice odlišuje od elektrod sousedních. Lze z toho usoudit, že tato elektroda nedává reálný, ale chybový signál. Důvodů může být několik, častým je například špatný kontakt elektrody s povrchem hlavy, následkem je pak vysoká impedance. Signál z této vadné elektrody nelze pro analýzu použít, je proto odstraněn a nahrazen interpolací z okolních elektrod.

Metod pro interpolaci je více, lze zmínit např. metodu interpolace pomocí 3D sférického splinu prvního řádu. K jeho výpočtu jsou použity hodnoty z elektrod, které nebyly označeny jako chybné. Pro každý časový okamžik signálu je nutné zmíněný spline vypočítat, aby bylo možné určit hodnotu amplitudy v bodě, kde se nachází vadná elektroda. Po zpracování celé délky záznamu je pak získán nový signál pro vadnou elektrodu, který je závislý na signálu z okolních elektrod. [39][40]

Použití splinu prvního řádu se jeví jako výhodné. Sice se de facto jedná o lineární interpolaci, ale interpolované hodnoty budou vždy spadat do rozsahu měřených hodnot. To by nemuselo být zajištěno v případě použití polynomů vyšších řádů. Nicméně je třeba mít na mysli, že výsledkem interpolace je vždy nereálný signál (v daném místě by mohl být naměřený jiný signál, než byl získán interpolací), proto je třeba ji používat v opodstatněných situacích a v co nejmenší míře. Problémem je také interpolace okrajových elektrod, kde není dostatečný počet sousedních elektrod k věrohodné interpolaci. [39]

4. ANALÝZA DAT

Jedním z odvětví analýzy EEG dat je zkoumání rozsáhlých mozkových sítí. Dříve se předpokládalo, že mozkové funkce jsou hierarchicky uspořádány v odlišných oblastech a informace jsou zpracovávány dopředně. S dalšími výzkumy a poznatky je však zřejmé, že zpracování informace probíhá masivním paralelním způsobem v distribuovaných mozkových sítích. Dalším důležitým poznatkem je, že i když se mozek nachází v klidové fázi a čeká na další podnět, tak je stále v určitém aktivním stavu a připravený zpracovávat příchozí podněty. Tyto poznatky jsou důležitým krokem k pochopení toho, jak jsou v mozku zpracovávány informace. Za tímto účelem také probíhají další výzkumy týkající se právě rozsáhlých mozkových sítí. Důležité je zmínit, že i tyto sítě jsou aktivní jak při klidové, tak i při aktivní fázi. Předpokládá se, že rozsáhlé mozkové sítě odrážejí jakýsi neurální prostor, který se skládá z distribuované sady kortikálních neuronů, jež jsou odpovědné za integraci více lokálních neuronů zpracovávajících informace. Některé děje jsou velmi rychlé a nebylo by je možné zaznamenat např. pomocí fMRI, tudíž se jako výhodná modalita jeví HD-EEG. [41][42]

4.1 Analýza EEG mikrostavů

Při zobrazení nasnímaného signálu spontánní aktivity v podobě potenciálových map si lze všimnout, že v průběhu času dochází k jejich změnám. Nejsou však nahodilé. Po určité době, v rozsahu zhruba 80-150 ms, průměrně však 100 ms, se mapa z hlediska topografie ustálí a poté velice rychle přejde na topologii jinou, nejde tedy o průběžnou změnu jedné mapy v druhou, nýbrž o téměř skokovou změnu. Tyto krátkodobé ustálené stavy byly pojmenovány jako funkční mikrostavy a jsou pravděpodobně základními stavebními bloky pro zpracovávání informací v mozku. [41][42]

Potenciálové mapy mají dipolární charakter, to znamená, že každá mapa má v určitém místě maximum a v jiném minimum, tyto extrémy jsou invertovány v závislosti na dominantní frekvenci. Tato skutečnost reflektuje synchronní aktivitu neuronů, tedy jejich depolarizace a inhibice. Při zkoumání spontánní aktivity lze změny polarity, které vznikají vlivem invertování extrémů, zanedbávat. Důležitá je tedy poloha maxima a minima, pomocí ní lze určit, o jaký druh mikrostavu se jedná. Během jednoho mikrostavu také dochází k zesilování a zeslabování potenciálového pole, ale topografie zůstává stále stejná. [41][42]

Ke zhodnocení síly skalpového potenciálového pole je potřeba brát v potaz všechny elektrody. Byl vytvořený přístup, který je založený na diferencích všech elektrodových párů. Z následujícího vztahu (4.1) lze vyvodit, že se prakticky jedná o směrodatnou odchylku všech naměřených potenciálů. Tento vztah se nazývá GFP (z angl. Global field power) a je definován jako [41]

$$GFP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (u_i - \hat{u})^2}{N}}, \quad (4.1)$$

kde u_i odpovídá potenciálu i -té elektrody mapy u , \hat{u} odpovídá průměru všech potenciálů dané mapy u a N odpovídá počtu elektrod v potenciálové mapě u . Pro každou mapu reprezentující jeden časový úsek je získána jedna hodnota GFP. Parametr se používá také v souvislosti s kvantifikací globální mozkové odpovědi na určitý podnět či k hodnocení

rychlých změn aktivity mozku. Lokální maxima křivky GFP přes celý záznam odpovídají největší síle pole a také nejvyššímu SNR (z angl. Signal-to-noise ratio). Vysoká hodnota GFP také odpovídá stabilní konfiguraci mapy, mikrostav tedy zůstává zachován, při nízké hodnotě GFP je naopak velká pravděpodobnost, že se mikrostav změní v jiný. [41][42][43]

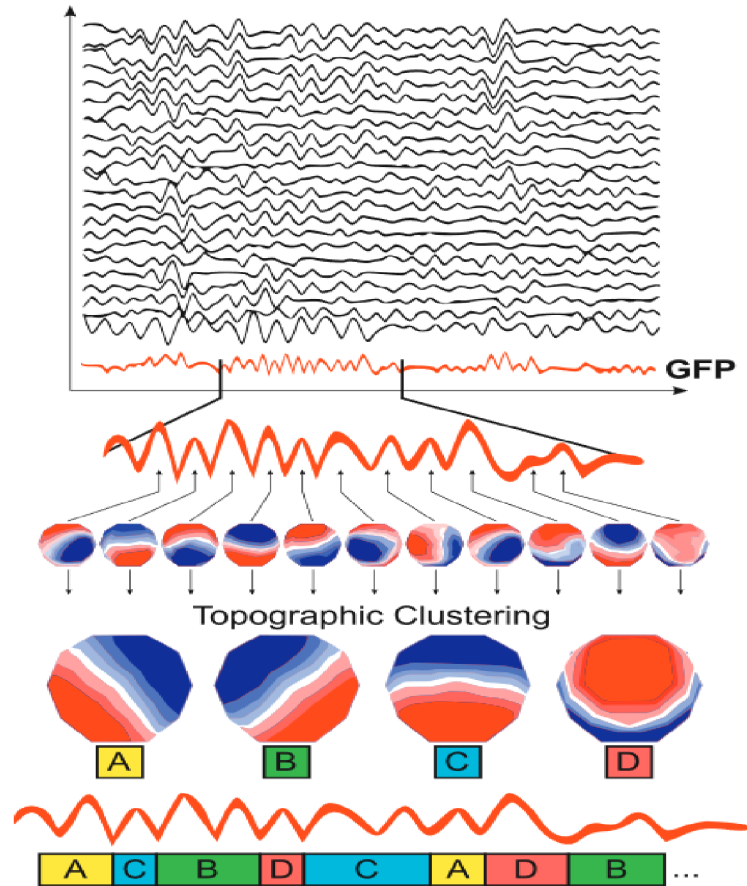
Analýza probíhá postupně v následujících krocích, v některých aplikacích je možné vložit i volitelné kroky (např. přiřazení velice malého shluku k jednomu ze sousedních shluků). Prvním krokem je získat časový průběh GFP z celého EEG záznamu. V místech maxim GFP, které odpovídají největší síle pole, nejvyššímu SNR a zároveň malé pravděpodobnosti změny stavu, jsou ze všech elektrod vytvořeny topografické mapy, u kterých je v případě analýzy klidových stavů zanedbána polarita. Následuje shlukovací metoda, používá se k-means nebo TAAHC (z angl. Topographic Atomize and Agglomerate Hierarchical Clustering), vysvětlení metod bude následovat dále. Výsledkem shlukové analýzy je určitý počet shluků, kde každý z nich je reprezentován jednou mapou, která odpovídá určitému mikrostavu. Následně je každé původní mapě maxima GFP přiřazena třída (daný mikrostav) na základě prostorové korelace. Jinou možností je přiřadit mikrostav každému časovému okamžiku (opět na základě prostorové korelace), nikoliv jen v místech maxim GFP. Znázornění procesu je na obrázku 4.1. [43][44]

Metoda k-means, někdy také v češtině metoda k-středů, je jedna ze základních shlukovacích metod. Na začátku se zvolí počet shluků, do kterých se mají mapy rozřadit, a náhodně je vybrán stejný počet odlišných map, každá reprezentuje jeden shluk. Následně jsou všechny mapy přiřazeny k některému ze shluků na základě nejvyšší korelace. Z map příslušících do stejné skupiny je vytvořena nová mapa (označovaná jako syntetická) na základě jejich průměru a tato mapa poté reprezentuje daný shluk. Následně je opakováno přerozdělení map do shluků a určení reprezentativní mapy tak dlouho, dokud není dosaženo zvoleného kritéria. Tím může být fixní počet iterací, dosažení minimálního počtu map, které jsou přesunuty do jiného shluku, nebo na základě globální vyjádřené variability (GEV, z angl. Global explained variability). Shlukování lze provést vícekrát a vybrat nejlepší výsledek. [41][45]

Postup při TAAHC je odlišný od k-means. Na začátku tvoří každá mapa svůj samostatný shluk. Následně je iterativně nacházen nejhorsí shluk na základě nejnižší korelace map shluku s reprezentující mapou, po nalezení je jeho obsah přiřazený k jiným shlukům na základě největší korelace. Takto lze pokračovat až do vytvoření dvou shluků, případně do stanoveného minimálního počtu shluků. Metoda sdružuje výhody k-means (shlukování na základě topografií) a zároveň je deterministická, tedy dopadne vždycky stejně při opakovaném spouštění. [45]

Důležitým krokem při analýze mikrostavů je zvolit vhodný počet shluků. Na jednotném počtu shluků se dosud nikdo neshodl. V původní studii [46] na základě několika testování určili čtyři základní druhy mikrostavů. Tyto mikrostavy označili písmeny A–D, přičemž mikrostav A odpovídá levo-pravé orientaci, mikrostav B pravo-levé orientaci, mikrostav C předozadní orientaci a mikrostav D předocentrálnímu maximumu. V dnešní době se stále považují za základní čtyři druhy mikrostavů. Vždy ale záleží na konkrétní aplikaci a také na konkrétní skupině dat. Jedná se zde o to, že v každém setu dat vyčerpají tyto základní mikrostavy jinou globální variabilitu, na některém datasetu to může být přes 80 %, jinde např. 70 %, přichází se tím tedy o určitou část informace. Zvýšení vyčerpané variability lze dosáhnout přidáním dalších

mikrostavů, které se označují postupně dalšími písmeny v abecedě (E, F...). Mapy je možné značit také pomocí číslic. [42]



Obrázek 4.1: Schématické znázornění mikrostavové analýzy. Nahoře se nachází EEG signál, z něhož pod ním je vypočtený signál GFP. Pro každé maximum GFP jsou určeny mapy, které podstoupí shlukování. Výsledkem jsou 4 mapy (=mikrostavy), které jsou pak na základě prostorové korelace přiřazeny k signálu v místech maxim GFP. Převzato a upraveno z [43].

Počet mikrostavů lze také určit např. na základě metakritéria, které je používáno v programu Cartool [47]. Součástí metakritéria je 7 kritérií, která jsou nejdříve každé vyhodnoceno samostatně a následně se výsledný počet shluků určí na základě mediánu těchto 7 kritérií. Kritéria jsou následující:

1. Gamma – jedná se o adaptaci Goodmanova-Kruskalova gama, výpočet je založený na porovnání vnitroshlukových a mezishlukových rozdílů
2. Siluety – kritérium založené na srovnání kompaktnosti shluku na základě vyjádření průměrných rozdílností uvnitř shluku
3. DB index – založeno na sumě poměru standardních odchylek dvou shluků ku jejich euklidovské vzdálenosti

4. Point-biserial index – založeno na „point-biserial“ korelaci mezi rozdílovou maticí a korespondující binární maticí, kde 0 označuje dva prvky, které jsou spojené do jednoho shluku
5. Dunn index – poměr mezi minimální mezishlukovou vzdáleností a maximální vnitroshlukovou vzdáleností
6. Krzanowski-Lai index – podíl relativního rozdílu vnitroshlukových rozptylů
7. Křížová validace – modifikace prediktivního reziduálního rozptylu

[42][44][48]

V rámci mikrostavové analýzy se pak hodnotí několik parametrů. Mezi hlavní patří životnost, která vypovídá o průměrné délce výskytu mikrostavu v rámci jeho objevení, frekvence výskytu (někdy označována také jako hustota segmentů) značí, kolikrát za sekundu se daný mikrostav stane dominantní, pokrytí odpovídá poměru mezi celkovým trváním daného mikrostavu ku celkové délce signálu. Dále je pak možné hodnotit tvary topografií mikrostavů, amplitudu jakožto průměrnou hodnotu GFP při jeho trvání, pravděpodobnosti přechodů mezi mikrostavy či globální vysvětlenou varianci. [43][44]

4.2 Metody statistické analýzy

Analýza mikrostavů je spojena se statistickými metodami. Odvozené parametry je potřeba určitým způsobem zhodnotit, především to, zda se hodnoty mezi skupinami liší, na základě toho lze pak vyvozovat závěry. Ke zhodnocení může sloužit vizualizace dat v podobě krabicového grafu, tzv. boxplotu či statistické testy, které přímo určí, zda je rozdíl signifikantní či nikoli.

Ve statistice se naměřená data rozdělená do skupin na základě společných rysů označují jako statistický soubor, jeho velikost pak jako rozsah souboru. Obecně platí, že čím větší je soubor, tím věrohodnější výsledky statistika přináší. Od rozsahu souboru se pak odvíjí také výběr statistického testu, o kterých bude pojednááno dále. [49]

K vizuálnímu zhodnocení parametrů mikrostavů lze využít krabicový graf. Jedná se o jednu z metod popisné statistiky, která přináší prvotní pohled na data. Hlavní část krabicového grafu tvoří „krabice“, jejíž spodní hrana určuje 1. kvartil a vrchní hrana 3. kvartil, linie uvnitř krabice značí medián. Z krabice vychází dolů i nahoru přerušovaná linie, jejíž konec může značit více hodnot. V diplomové práci bude použita verze, kdy značí maximální a minimální hodnotu z dat, která zároveň není považována za odlehlou. Odlehlé hodnoty jsou pak vyznačeny křížkem. [50]

Základem statistických testů je testování hypotézy, kterou lze chápat jako tvrzení o určitém pravděpodobnostním rozdělení nebo testovaném parametru, cílem je potvrdit nebo zamítnout nulovou hypotézu H_0 . V případě zamítnutí nulové hypotézy pak platí alternativní hypotéza H_1 . Při vyhodnocování platnosti nulové hypotézy lze udělat chybu prvního druhu – nesprávné zamítnutí nulové hypotézy H_0 , i když platí, nebo chybu druhého druhu – nesprávné přijetí nulové hypotézy H_0 . U statistických testů se zavádí pojem hladina významnosti α , která určuje maximální možnou pravděpodobnost chyby prvního druhu – tedy nesprávného zamítnutí nulové hypotézy a přijetí alternativní hypotézy. [49][51]

Výběr statistického testu závisí na více parametrech – např. druhu dat a jejich rozložení, velikosti datového souboru či závislosti výběrů. Prvním krokem výběru určitého statistického testu bývá zjištění, zda mají data normální rozložení. V případě potvrzení normálního rozložení lze použít parametrické testy, které mají obvykle větší sílu. Pokud data nemají normální rozložení, používají se testy neparametrické, ty mají

menší sílu testu, skupiny se musí výrazněji odlišovat, aby byl prokázán statisticky významný rozdíl. [49][51]

4.2.1 Shapiro-Wilkův test normality

K ověření normality dat lze využít např. Shapiro-Wilkův test, který je vhodný pro malé datové soubory při zachování síly testu ($n < 50$). Jako nulová hypotéza H_0 je stanoveno tvrzení, že náhodný výběr Y pochází z normálního rozložení. Testová statistika pro seřazený náhodný výběr $y_1 < y_2 \dots < y_n$ je dána vztahem [52]

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}, \quad (4.2)$$

kde n je rozsah souboru, y_i je i -tý řád statistiky (i -tá nejmenší hodnota souboru), \bar{y} značí průměr souboru, a_i jsou tabulkové hodnoty. [52][53][54]

Hodnota W nabývá hodnot v rozsahu 0–1, hodnoty blíží se 1 ukazují na normální rozložení náhodného výběru, a tedy nezamítnutí nulové hypotézy H_0 . Nižší hodnoty W pak znamenají zamítnutí H_0 , čímž je stanoveno, že náhodný výběr nemá normální rozložení. [52]

4.2.2 Wilcoxonův test součtu pořadí

V diplomové práci dále budou dále používány neparametrické testy, které nejčastěji pracují s pořadím porovnávaných veličin. Díky tomu lze testovat např. i ordinální data. Jedním z neparametrických testů je Wilcoxonův test součtu pořadí, v angličtině nazývaný jako *Wilcoxon's rank sum test*. Tento test se používá pro nepárová data a nevyžaduje stejný počet hodnot v obou skupinách. Jedná se o alternativu ke dvouvýběrovému t-testu. [51][55][56]

Základní myšlenkou testu je zhodnocení shodnosti distribucí, ze kterých náhodný výběr A a B pochází, posuzuje se především posunutí distribucí vůči sobě. Na základě toho je také stanovena nulová hypotéza

$$H_0: F(A) = F(B). \quad (4.3)$$

Alternativní hypotézu lze pak zapsat obecně jako

$$H_1: F(A) \neq F(B). \quad (4.4)$$

Test může být také jednostranný nebo oboustranný. [55][56]

Princip testu je následující. Dva náhodné výběry A a B o velikosti n_a a n_b se sloučí do jedné posloupnosti seřazené vzestupně a každé hodnotě je přiřazeno pořadí, poslední prvek má tedy pořadí rovné $n_a + n_b$. Pokud se v posloupnosti nachází více shodných prvků, je jako jejich pořadí určen průměr (např. pokud se na 6. a 7. místě nachází stejná hodnota, oběma bude přiřazeno pořadí 6,5). Následně se spočítají hodnoty w_a a w_b jako součet pozic hodnot z výběru A, resp. výběru B. Z těchto dvou hodnot se poté vybere minimální hodnota a vyhledá se v příslušné tabulce, kde jsou uvedeny hodnoty součtů pořadí a jim odpovídající p -hodnota. Pokud je p -hodnota větší než stanovená hladina významnosti, nulová hypotéza H_0 se nezamítá a mezi náhodnými výběry A a B není statisticky významný rozdíl. [55][56]

4.2.3 Korekce mnohonásobného testování

V řadě případů se testuje, zda je mezi např. třemi skupinami statisticky významný rozdíl. V případě pozitivního výsledku se často dále požaduje zjistit, mezi kterými skupinami se rozdíl vyskytuje. K tomu lze použít např. sadu t-testů na hladině významnosti α pro každou z dvojic skupin. [57] Hodnota α udává maximální možnou pravděpodobnost nesprávného zamítnutí nulové hypotézy, v případě opakovaného provedení testu však tato pravděpodobnost roste, pro k testů to bude [58]

$$p = 1 - (1 - \alpha)^k. \quad (4.5)$$

K omezení tohoto vlivu se používají různé korekce, které stanovují jinou hodnotu významnosti α či pracují s p-hodnotami. Základní a poněkud konzervativní metodou je Bonfferoniho korekce, která rozdělí pravděpodobnost chybného zamítnutí nulové hypotézy mezi všechny prováděné testy, tedy pro k testů bude hladina významnosti dána podílem původní hladiny významnosti (např. $\alpha = 0,05$) a počtem testů. [57]

Jiným přístupem je metoda FDR (z angl. false discovery rate), která je založena na poměru chybně zamítnutých nulových hypotéz ku celkovému počtu zamítnutých hypotéz. Výstupem metody je hodnota q , která vypovídá o tom, jaká je pravděpodobnost nesprávně zamítnuté nulové hypotézy H_0 ze všech zamítnutých nulových hypotéz (= signifikantních testů). Pro porovnání, hodnota p udává, jaká je pravděpodobnost nesprávného zamítnutí nulové hypotézy H_0 ze všech provedených testů. [58][59]

5. VLASTNÍ ZPRACOVÁNÍ DAT

V následující kapitole bude popsáno postupné zpracování dat. V úvodní kapitole bude charakterizován datový soubor, následovat bude jeho předzpracování, na nějž naváže mikrostavová analýza.

5.1 Akvizice dat

Snímání EEG záznamu probíhalo tak, že měřená osoba seděla v polohovatelném křesle, měla zavřené oči. Celá místnost byla stíněna proti elektromagnetickému vlnění (Faradayova klec). EEG zesilovač byl umístěn uvnitř místnosti a napájen z baterií kvůli již zmíněné eliminaci elektromagnetického šumu. Veškerá komunikace z a do místnosti probíhala pomocí optických kabelů.

K měření byl použit EEG systém EGI GES 400 MR, který je zároveň i kompatibilní s magnetickou rezonancí. K systému byla připojena elektrodová čepice s 256 elektrodami. Byla zvolena referenční montáž a jako reference byla zvolena Cz elektroda. Použitá vzorkovací frekvence byla 1 kHz.

Datový soubor obsahuje EEG záznamy 21 osob s podezřením na LBD (preLBD) a 34 věkově vázaných kontrol (HC). Osoby s podezřením na LBD byly vybrány na základě telefonického rozhovoru, jehož součástí byl podrobný dotazník. Dotazník měl následující předpoklady: věk v rozmezí 55–70 let, poruchy spánku (neklidný spánek, náhlé pohyby končetin, křik či jiné zvuky ze spánku), a/nebo zpomalení pohybů a ztuhlost svalů (bradykineze, rigidita), a/nebo tichá řeč, a/nebo nestálá paměť a poruchy pozornosti. Další symptomy mohou zahrnovat chronickou zácpu, zhoršenou kvalitu čichu, zvýšenou frekvenci spánku za dne, symptomatickou hypotenzi (bez medikamentózní léčby hypertenze), poruchy nálady, zrakové změny. Výše zmíněné projevy se musely vyskytovat nejméně dva a více měsíců.

5.2 Předzpracování dat

Předzpracování probíhalo v pořadí, jaké znázorňuje schéma na obrázku 3.1. Prvním krokem předzpracování bylo označení míst záznamu, kde byl přítomný výrazný artefakt (obrázek 5.1). Tyto úseky pak v některých dalších krocích nebyly uplatněny. Dále došlo k odstranění vybraných elektrod, jak je již zmíněno v teoretické části. Jedná se o oblast kolem uší, přechod mezi hlavou a krkem a oblast na pomezí lícních kostí a tváří. Pro danou aplikaci se jejich použití nehodí a signály z těchto elektrod nenesou použitelnou informaci.

Pro filtraci EEG bylo vyzkoušeno několik filtrů typu pásmová propust s mezními frekvencemi 1 Hz a 40 Hz. Rozsah frekvencí byl vybrán na základě toho, že většina odborných publikací, které se týkají mikrostavové analýzy, volí právě toto pásmo. [42][43][60][61] Nejdříve byla provedena filtrace několika různými FIR filtry. Pro dosažení vhodné strmosti byla však potřeba velmi dlouhá impulsní charakteristika, což se projevilo negativně na době výpočtu. Při snaze impulsní charakteristiku zkrátit docházelo pak buď ke ztrátě strmosti, nebo ke zvlnění amplitudové charakteristiky v propustném pásmu.

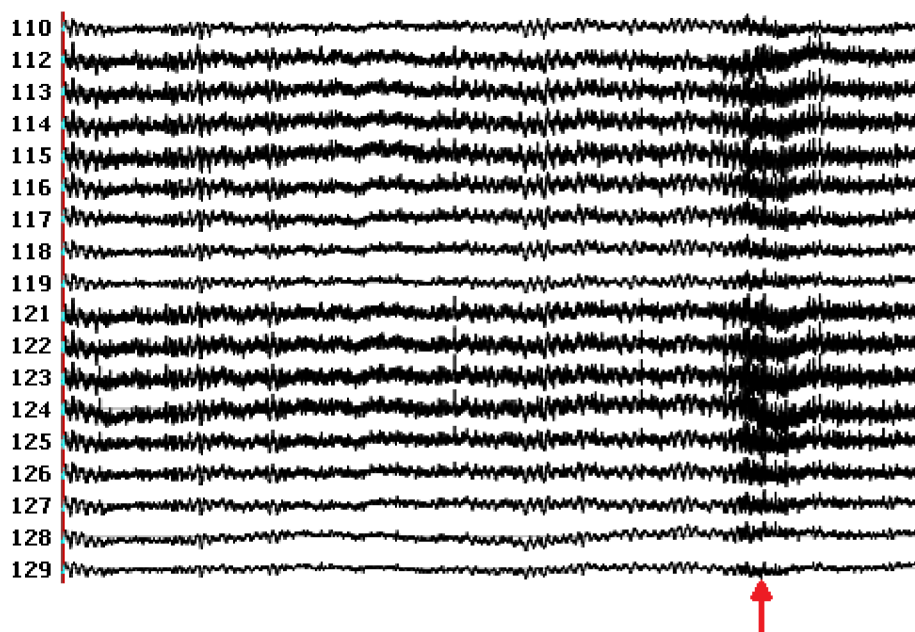
Z IIR filtrů byl vyzkoušen inverzní Čebyševův filtr, konkrétně pásmová propust 2. řádu, z hlediska povahy filtru bylo zvlnění v nepropustném pásmu. Druhým

vyzkoušeným filtrem byl Butterworthův filtr se stejnými parametry jako Čebyševův. Při zvyšování řádu obou filtrů docházelo ke zhoršení fázové charakteristiky, nakonec i k nestabilitě filtrů.

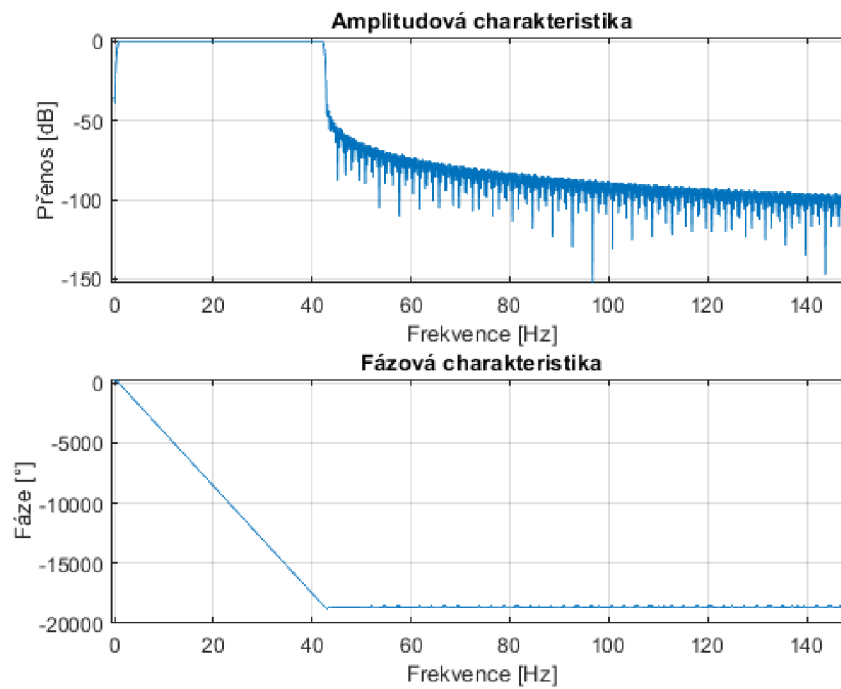
Po zohlednění všech parametrů byl vybrán Butterworthův filtr 2. řádu, výpočetní doba byla mnohonásobně nižší oproti FIR filtru při zachování velmi podobných výsledků. V porovnání s Čebyševovým filtrem dosahoval Butterworthův filtr větší linearity v propustném pásmu fázové charakteristiky. Pro korekci fázové nelinearity byl využit přístup dopředné a zpětné filtrace. Vykreslené frekvenční charakteristiky zmíněných filtrů jsou na obrázcích 5.2, 5.3, 5.4, výsledek filtrace pomocí Butterworthovy pásmové propusti pak na obrázku 5.5.

Vliv některých dalších artefaktů byl dále potlačen pomocí ICA, využitá byla varianta, která minimalizuje vzájemnou informaci. Výběr artefaktových komponent probíhal na základě časových průběhů jednotlivých komponent a zároveň také na základě jednotlivých topografií, na kterých je dobře vidět např. oční artefakt. Kromě artefaktů od mrkání a pohybu očí byl také odstraňován artefakt od srdeční aktivity, vyskytoval se nejčastěji. Počet odstraněných komponent se u jednotlivých subjektů lišil, v průměru byly odstraněny čtyři komponenty. Příklad signálu po provedení ICA ilustruje obrázek 5.6.

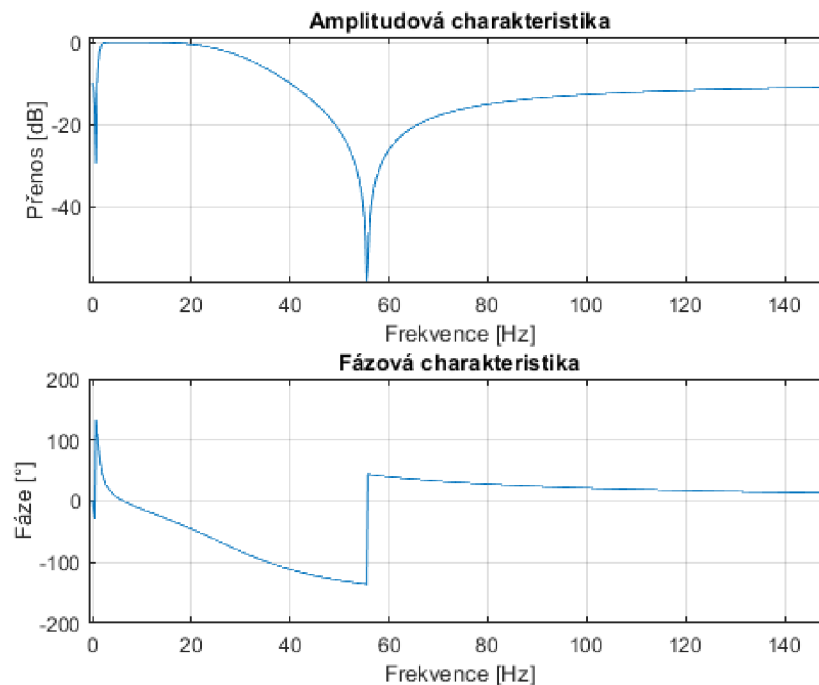
Nakonec byla provedena interpolace vadných elektrod pomocí 3D sférického splinu prvního řádu. Tím bylo zamezeno, aby vadná elektroda ovlivnila následnou analýzu např. falešným maximem. Z celkového počtu 204 kanálů jich bylo v průměru interpolováno pět.



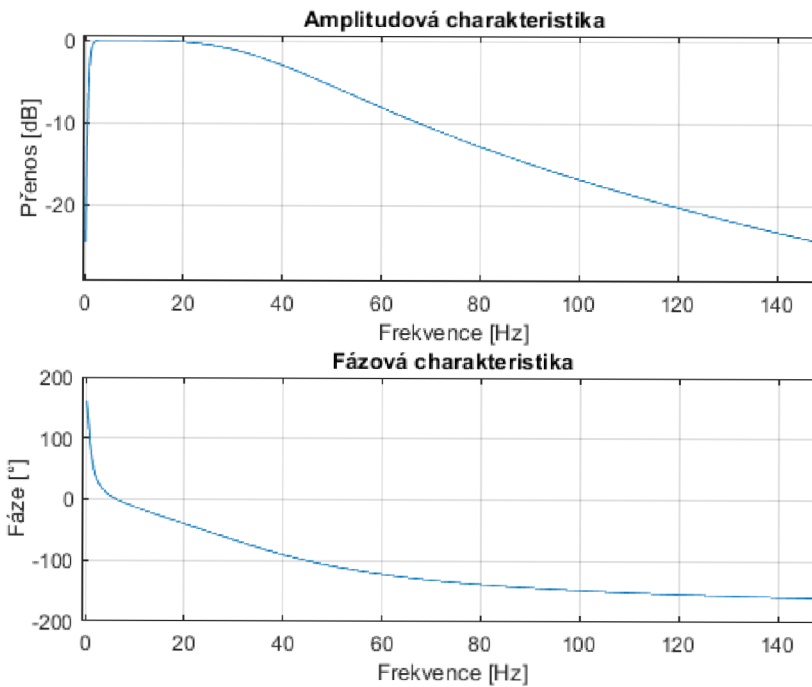
Obrázek 5.1: Ukázka výrazného artefaktu v nasnímaném EEG záznamu.



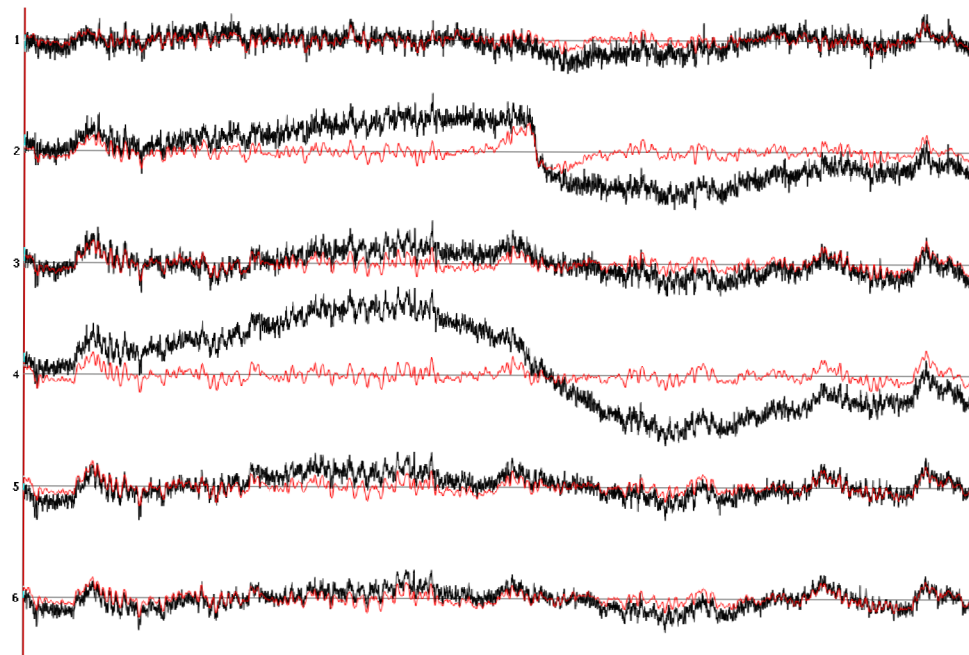
Obrázek 5.2: Frekvenční charakteristika vyzkoušeného FIR filtru typu pásmová propust s mezními frekvencemi 1 Hz a 40 Hz.



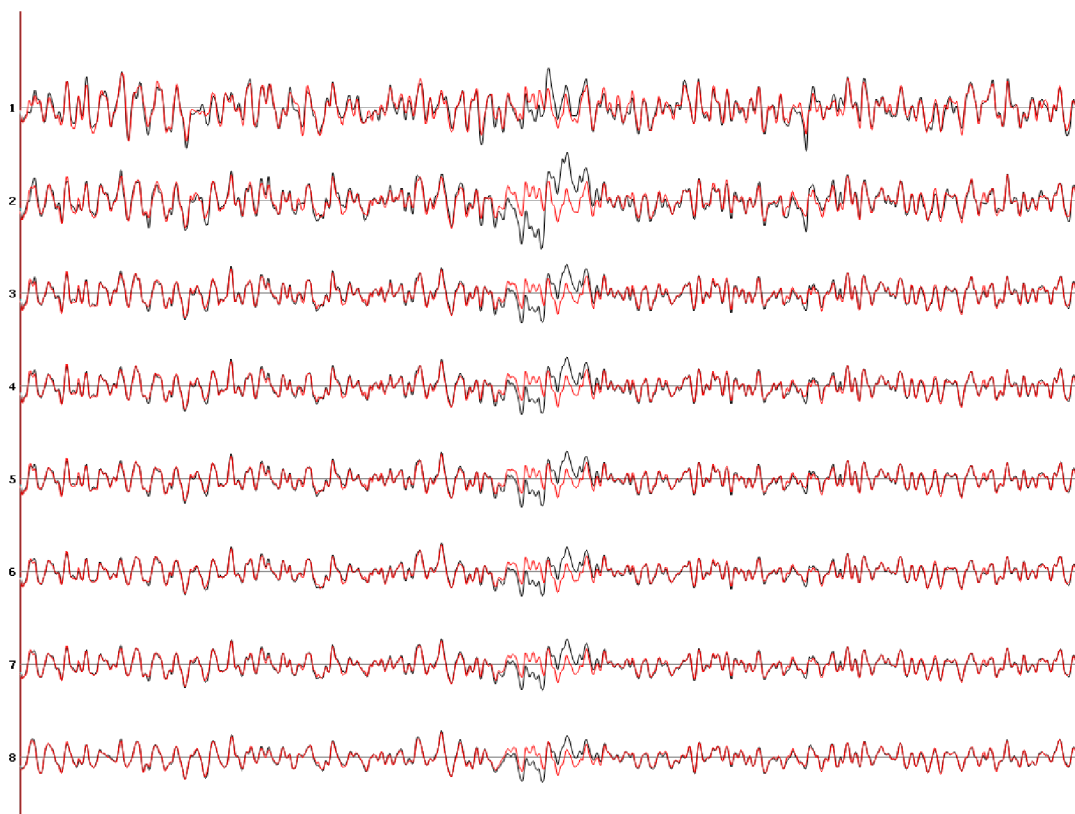
Obrázek 5.3: Frekvenční charakteristika vyzkoušené Čebyševovy pásmové propusti 2. řádu s mezními frekvencemi 1 Hz a 40 Hz.



Obrázek 5.4: Frekvenční charakteristika použité Butterworthovy pásmové propusti 2. řádu s mezními frekvencemi 1 Hz a 40 Hz.



Obrázek 5.5: Ukázka filtrace pomocí Butterworthovy pásmové propusti, černě je vykreslen původní signál a červeně signál filtrovaný. Všimnout si lze odstranění vysokofrekvenční složky a také kolísání izolinie (nejvíce viditelné ve 4. kanálu).



Obrázek 5.6: Ukázka signálu po korekci pomocí ICA. Červeně je vykreslen upravený signál pomocí ICA, černě je původní signál po filtraci. Lze si všimnout, že artefakt vlivem pohybu oka byl pomocí ICA potlačen.

5.3 Mikrostavová analýza

Pro mikrostavovou analýzu bylo vybráno všech 21 záznamů osob s podezřením na LBD a 23 záznamů věkově vázaných kontrol, u kterých byly nejlépe potlačeny artefakty. Délka záznamů pro skupinu preLBD byla okolo 10 minut, pro skupinu HC maximálně 5 minut. Aby se daly následně výsledky mezi skupinami porovnávat, bylo vhodné pro analýzu použít stejně dlouhé úseky signálů. Jejich délka byla 3 minuty, jelikož bylo třeba signály na začátku a na konci oříznout. Rozdělení EEG záznamů na skupinu preLBD a HC bylo zachováno po celý proces analýzy mikrostavů. Následné zpracování EEG záznamů probíhalo ve volně dostupném akademickém softwaru Cartool [47], který obsahuje všechny potřebné nástroje pro mikrostavovou analýzu. Tu lze rozdělit do tří částí.

Do první části vstupovala předzpracovaná data. Z nich byly vyřazeny úseky, které byly na začátku předzpracování označeny jako artefaktové. Následně se ze záznamu vypočetla GFP křivka a automaticky se detekovala její maxima, ve kterých je předpoklad největší stability map a zároveň nejvyšší SNR. Následovalo shlukování map z každého maxima GFP za pomoci shlukovacího algoritmu k-means. Předem byl stanoven rozsah vzorových map, do kterých je možné shlukovat, a to 3–8 map. Výsledný počet map byl zvolen na základě metakritéria, které se skládá ze 7 různých kritérií. Z každého kritéria je získán optimální počet map a následně se pomocí mediánu zvolí celkový počet map. Mapy, které měly menší než 50% korelaci s některou ze vzorových map, zůstaly bez

přiřazení a tvořily skupinu „unlabeled“. Polarita map byla v rámci celé analýzy zanedbána, protože nezáleží na tom, v jaké fázi se generátor nachází, ale že je aktivní a na kterém se nachází místě. Orientace dipólů tak v tomto případě není důležitá.

Výstupem první fáze analýzy byl optimální počet map pro daný EEG záznam spolu s hodnotou vysvětlené variability v záznamu. O úspěšnosti shlukování a správném určení počtu a typu vzorových map pak vypovídalo procentuální zastoupení úseků, kterým byla jedna ze vzorových map přiřazena. Výstup první části shrnuje tabulka 5.1, která obsahuje výše zmíněné hodnoty. Lze vidět, že globální vysvětlená variabilita se v rámci subjektů lišila, nejmenší hodnota byla 61,74 % a nejvyšší 89,13 %. Různorodost je dána několika faktory, mezi které lze zařadit rozdílné SNR v signálech nebo fyziologické efekty typické pro každého jedince. Souhrn těchto aspektů má pak vliv na vypočítávání jednotlivých kritérií v metakritériu. Hodnoty GEV jsou nicméně srovnatelné s hodnotami publikovanými v rámci článků, které se zabývají analýzou mikrostavů, lze je považovat za obvyklé. [42] Zastoupení úseků s přiřazenou vzorovou mapou záviselo především na zvoleném optimálním počtu map, z tabulky je patrné, že nejvyšších hodnot dosahují právě ty subjekty, které mají více vzorových map.

Tabulka 5.1: Optimální počty map pro dané subjekty spolu s hodnotou vysvětlené variability v datech

PreLBD				HC			
Subjekt	Počet map	GEV [%]	Přiřazeno [%]	Subjekt	Počet map	GEV [%]	Přiřazeno [%]
1	6	86,37	99,23	1	4	82,63	97,01
2	6	82,94	98,88	2	4	70,70	95,90
3	4	69,52	96,60	3	4	85,20	97,69
4	4	82,47	96,62	4	4	79,51	95,76
5	6	85,33	99,21	5	6	82,79	98,71
6	4	78,27	98,78	6	6	80,17	98,21
7	4	79,52	96,08	7	4	71,42	95,16
8	4	81,72	96,17	8	5	80,34	98,92
9	5	82,17	97,66	9	4	66,04	94,43
10	4	84,51	97,63	10	4	72,15	96,73
11	4	61,74	91,95	11	5	74,64	95,44
12	4	77,16	97,36	12	4	79,63	95,57
13	5	89,13	97,86	13	4	88,30	97,20
14	5	75,07	97,39	14	4	62,42	91,38
15	5	81,93	98,93	15	5	64,13	91,89
16	6	72,53	98,74	16	4	74,96	96,77
17	6	75,77	98,59	17	4	70,84	93,60
18	4	81,17	96,98	18	5	72,10	94,92
19	5	81,23	97,00	19	6	77,17	96,59
20	4	83,47	96,83	20	6	67,75	95,24
21	5	80,10	96,88	21	4	71,73	97,05
				22	5	73,31	94,26
				23	4	83,39	94,05

V druhé části probíhalo opět shlukování, tentokrát však pro výsledné vzorové mapy každého signálu z prvního kroku. Shlukování bylo možné udělat pro obě skupiny (preLBD a HC) dohromady či pro každou zvlášť, v literatuře se uvádějí oba přístupy. [63][65] Vybrána byla nakonec varianta shlukování každé skupiny zvlášť, protože byly předpokládány specifické funkční změny u neurodegenerativních onemocnění, které by mohly mít za následek rozdílně popsatelnou variabilitu v datech. Stejně jako v první fázi, tak i zde byl stanoven rozsah možných vzorových map na 3-8 a optimální počet map byl stanoven na základě metakritéria.

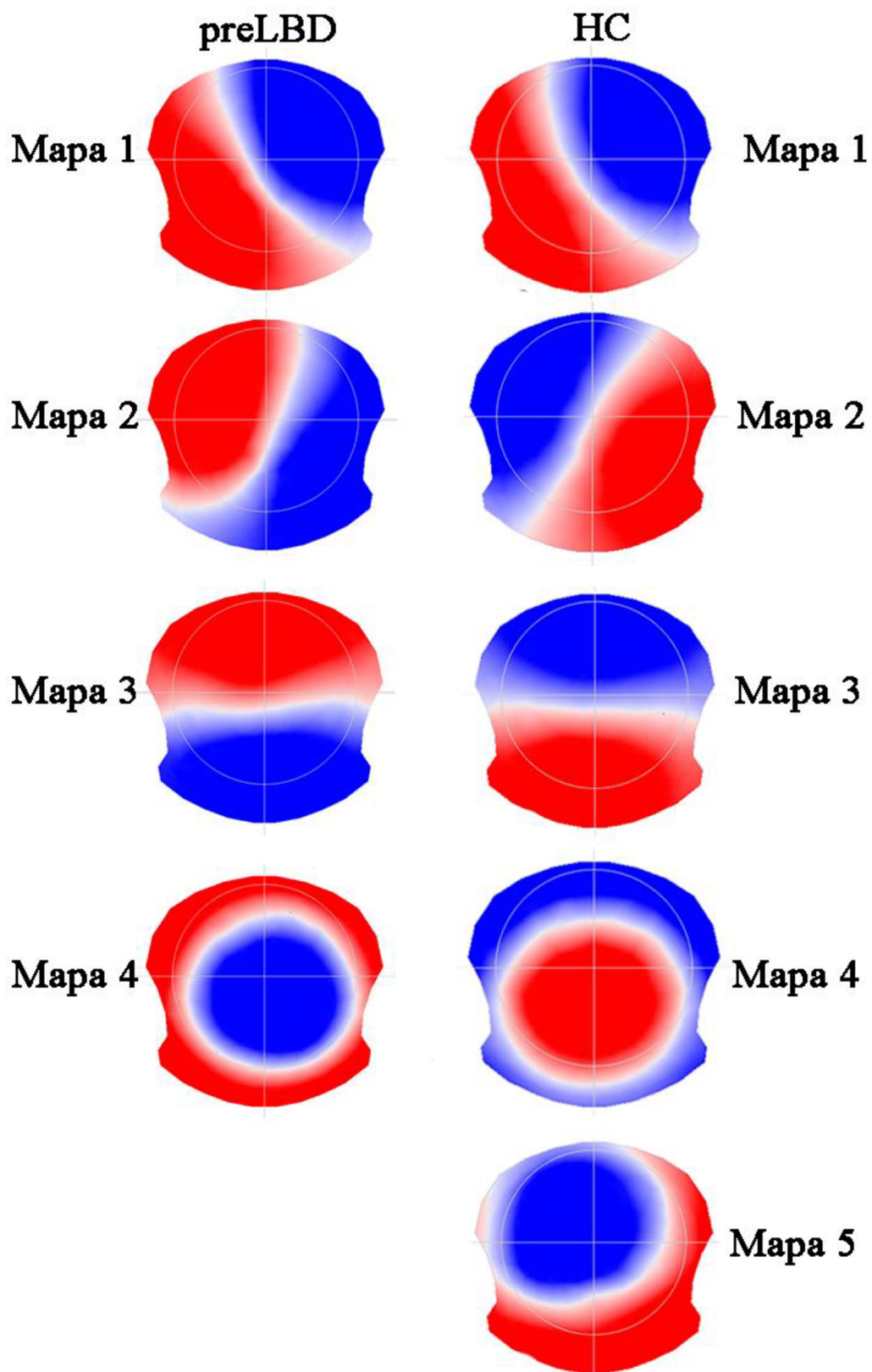
Pro skupinu preLBD byly jako optimum stanoveny čtyři vzorové mapy, pro skupinu HC jich bylo stanoveno pět. Výsledné hodnoty kritérií pro jednotlivé počty map shrnují tabulky 5.2 a 5.3, sloupec pro optimální počet map je označen zelenou barvou. Pro srovnání se kromě metakritéria v tabulkách nachází také průměrné kritérium. Na obrázku 5.7 jsou vyobrazeny vzorové mapy pro skupinu preLBD i HC. Mapy byly na základě podobnosti s mapami v původní studii [42][46] seřazeny tak, aby první mapa odpovídala levo-pravé orientaci, druhá pravo-levé, třetí předo-zadní a čtvrtá centrálnímu maximu. Označení první a druhé mapy se také někdy udává jako zadně levá – předně pravá a zadně pravá – předně levá. U map pro skupinu HC lze vidět, že centrální orientace není jednotná, rozdělila se na dvě mapy – předo-centrální a centrálně-zadní.

Tabulka 5.2: Výsledné hodnoty jednotlivých kritérií a GEV pro skupinu preLBD

Počet map	3	4	5	6	7	8
GEV	0,78	0,82	0,85	0,87	0,88	0,89
Gamma	0,0	0,4	0,2	0,6	1,0	0,8
Siluety	0,0	1,0	0,4	0,8	0,6	0,2
DB index	0,0	1,0	0,6	0,8	0,4	0,2
PB index	0,0	1,0	0,4	0,6	0,8	0,2
Dunn index	0,0	0,4	0,2	0,6	1,0	0,8
KL index	0,0	1,0	0,8	0,2	0,6	0,4
Křížová validace	0,0	1,0	0,8	0,2	0,6	0,4
Průměrné kritérium	0,0	1,0	0,4	0,6	0,8	0,2
Meta-kritérium	0,0	1,0	0,0	0,0	0,2	0,0

Tabulka 5.3: Výsledné hodnoty jednotlivých kritérií a GEV pro skupinu HC

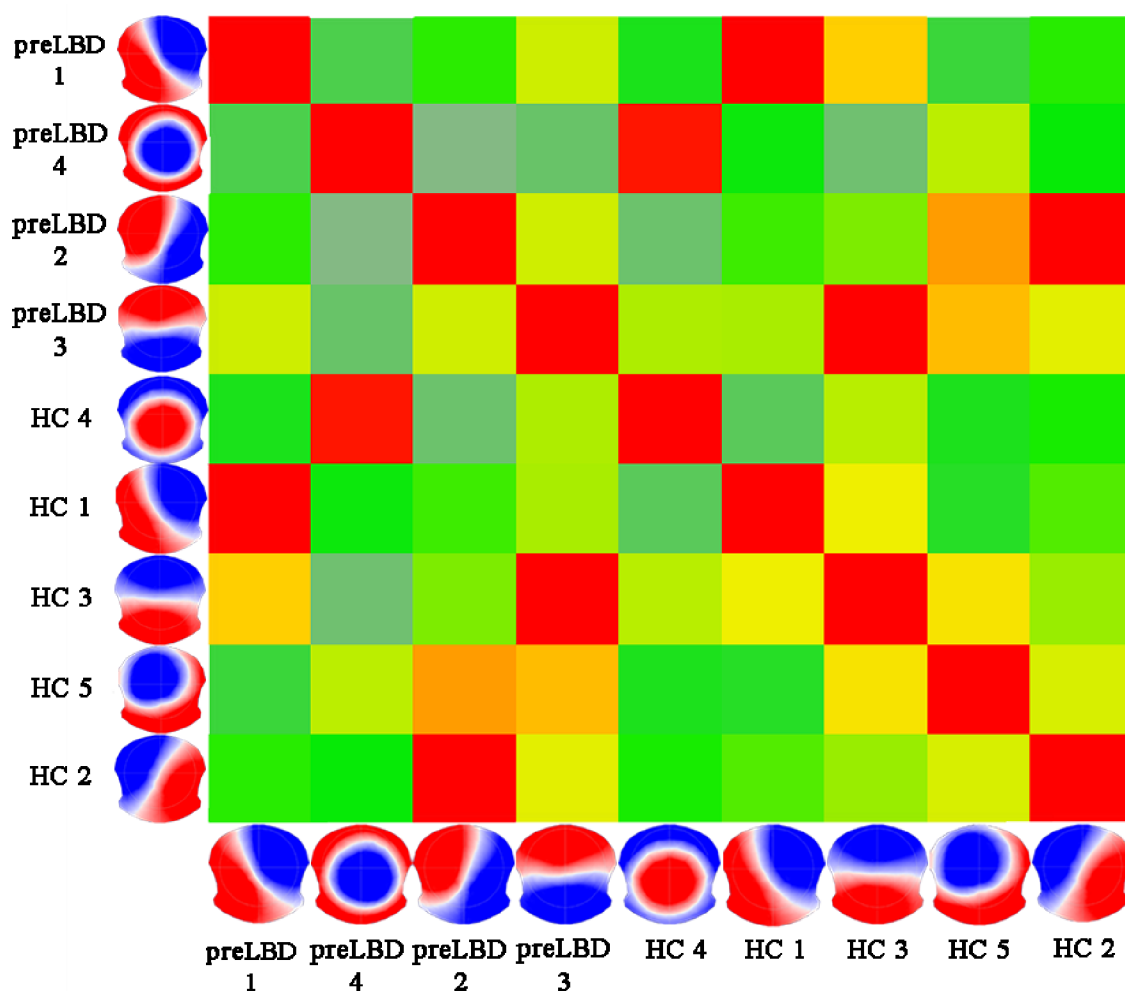
Počet map	3	4	5	6	7	8
GEV	0,78	0,82	0,84	0,87	0,88	0,89
Gamma	0,0	1,0	0,8	0,6	0,2	0,4
Siluety	0,0	0,8	1,0	0,6	0,4	0,2
DB index	0,0	0,8	1,0	0,6	0,4	0,2
PB index	0,0	0,8	1,0	0,6	0,2	0,4
Dunn index	0,0	0,8	1,0	0,6	0,2	0,4
KL index	0,0	0,6	0,8	1,0	0,4	0,2
Křížová validace	0,0	0,8	1,0	0,2	0,4	0,6
Průměrné kritérium	0,0	0,8	1,0	0,6	0,2	0,4
Meta-kritérium	0,0	0,1	1,0	0,1	0,0	0,0



Obrázek 5.7: Vzorové mapy pro skupinu preLBD (vlevo) a skupinu HC (vpravo)

Aby bylo možné v pozdější fázi skupiny mezi sebou porovnávat, bylo třeba stanovit, které mapy si navzájem nejlépe odpovídají, pro první tři mapy byly podobnosti zřejmé. Pro mapu 4 skupiny preLBD byla odpovídající mapa u skupiny HC nalezena na základě prostorové korelace, na obrázku 5.8 je uvedena výsledná korelační matice. Z ní bylo určeno, že mapě 4 u skupiny preLBD odpovídá nejvíce mapa s centrálním maximem, nikoli mapa s maximem posunutým frontálně vlevo, mapa byla označena číslem 4.

Posledním krokem mikrostavové analýzy bylo zpětné přiřazení vzorových map k předzpracovaným EEG signálům, i zde byly opět vyloučeny úseky označené jako artefaktové. Mapy byly přiřazovány k celému záznamu, nikoli už jen k místům maxim GFP, přiřazování probíhalo kompetitivně na základě největší míry prostorové korelace se vzorovou mapou, danému úseku signálu tedy mohla být přiřazena pouze jedna mapa. V rámci následného zpracování poté ještě proběhlo odstranění úseků kratších než 24 ms a jejich nahrazení sousedními mapami.



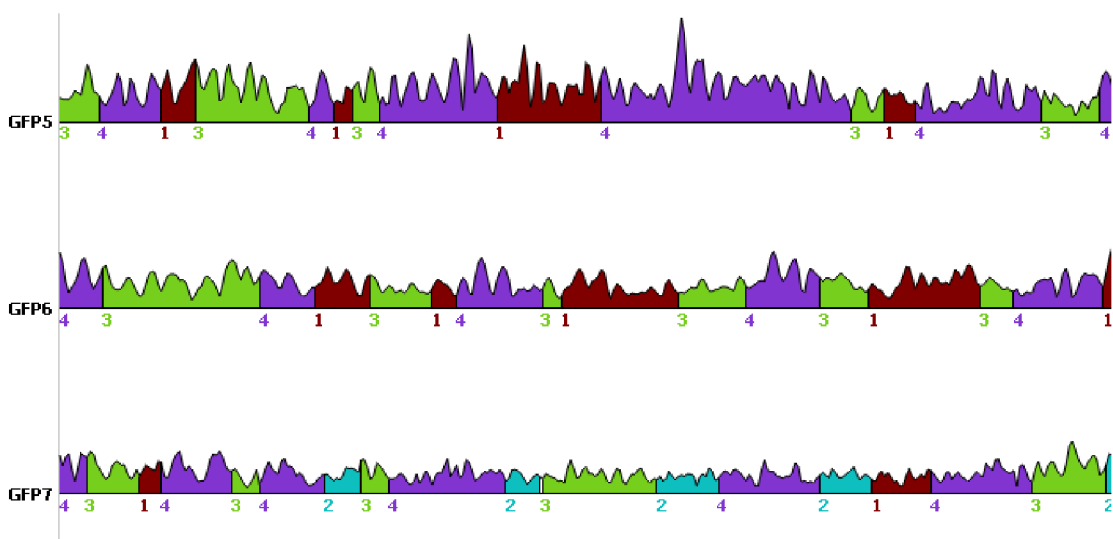
Obrázek 5.8: Korelační matice znázorňující korelaci jednotlivých map pro skupiny preLBD a HC. Matice je symetrická kolem hlavní diagonály, červená barva značí vysokou hodnotu korelace.

Ze zpětného přiřazení map bylo pro každou mapu odvozeno několik parametrů. Jedná se o globální vysvětlenou variabilitu (GEV), průměrnou dobu výskytu dané mapy (MD, z angl. mean duration), časové pokrytí v procentech (TC, z angl. time coverage) a hustotu

segmentů (SD, z angl. segment density, někdy také označováno jako occurrence), neboli počet výskytů dané mapy za sekundu. Druhou skupinou parametrů byly počty přechodů mezi jednotlivými mapami. Pro každou z map byl k dispozici počet přechodů na jinou mapu či na úsek, kterému nebyla přiřazena žádná ze vzorových map. Dále byla pro každý signál vytvořena grafická reprezentace přiřazených map ke GFP křivce (obrázek 5.9), ze které lze vizuálně zhodnotit např. míru přiřazení určité mapy či celkové rozložení map v signálu. K posouzení míry úspěšnosti přiřazení map posloužila souhrnná tabulka 5.4, ve které bylo pro každý subjekt určeno, kolika procentům záznamu se nepřihodila žádná mapa. Žádný ze subjektů nevykazuje vyšší míru úseků bez přiřazené mapy. To svědčí určitým způsobem o správnosti prováděné analýzy a zároveň také o optimálním zvolení počtu vzorových map.

Tabulka 5.4: Procentuální zastoupení úseků bez přiřazené mapy

PreLBD		HC	
Subjekt	Úseky bez přiřazené mapy [%]	Subjekt	Úseky bez přiřazené mapy [%]
1	0,25	1	0,15
2	0,23	2	0,44
3	0,04	3	0,00
4	0,19	4	0,37
5	0,02	5	0,06
6	0,04	6	0,47
7	0,65	7	0,66
8	0,08	8	0,06
9	0,02	9	0,45
10	0,03	10	0,17
11	0,09	11	0,87
12	0,11	12	0,74
13	0,36	13	0,80
14	0,00	14	0,15
15	1,68	15	3,84
16	0,03	16	2,42
17	0,03	17	0,97
18	0,05	18	0,33
19	0,03	19	0,50
20	0,08	20	0,98
21	0,08	21	0,12
		22	0,04
		23	0,12



Obrázek 5.9: Ukázka zpětně přiřazených vzorových map ke křivce GFP pro tři náhodně vybrané záznamy. Jednotlivé mapy jsou označeny číslem pod segmentem a zároveň barvou v rámci úseku, kde je mapa dominantní.

5.4 Vyhodnocení parametrů mikrostavové analýzy

Vyhodnocování výsledků mikrostavové analýzy probíhalo pro parametry sobě odpovídajících map u skupiny preLBD a HC, pro každý z parametrů tak vznikly čtyři skupiny hodnot dle příslušnosti k jednotlivým mapám, pro obě skupiny subjektů zvlášť. Pro prvotní náhled na data byly vytvořeny krabicové grafy na obrázku 5.10. Na nich lze pozorovat především tři věci. Zastoupení mapy 3 u obou skupin bylo výrazně vyšší než u ostatních map, tento fakt lze pozorovat na všech čtyřech parametrech. Zároveň byl pro tuto mapu mezi skupinami viditelný rozdíl u globální vysvětlené variability, průměrné doby výskytu a také u časového pokrytí. Naopak zastoupení mapy 4 u obou skupin bylo nejnižší ze všech map, časové pokrytí dosahuje zhruba okolo 10 %, tzn. mapa 4 dosahuje 10% zastoupení z celkové délky signálu, kterému byla přiřazena jedna ze vzorových map.

Dále byly analyzovány počty přechodů mezi jednotlivými mapami, což znázorňuje obrázek 5.11, zkoumán je vždy přechod z mapy na všechny ostatní a také na neoznačený úsek. Z krabicových grafů lze zhodnotit rozdíly mezi skupinou preLBD a HC (např. přechod z mapy 3 na mapu 1), nebo nejčastější přechody v rámci dvojic map – všechny mapy nejčastěji přecházely na mapu 3, mapa 3 na mapu 1. Častý přechod na mapu 3 je způsoben především jejím výrazně častějším výskytem. Slabé zastoupení mapy 4 se projevilo i zde.

K objektivnímu zhodnocení hypotéz stanovených na základě krabicových grafů byly použity statistické testy. Nejdříve bylo třeba zhodnotit, zda data mají normální rozložení. K tomu bylo využito Shapiro-Wilkova testu. Testování bylo prováděno vždy pro všechny hodnoty daného parametru a skupiny nehledě na to, ke které mapě parametr patří. Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ byla testovaná nulová hypotéza, která stanovuje, že náhodný výběr pochází z normálního rozložení, zamítnuta pro všechny testované veličiny a skupiny (p -hodnoty $<0,0005$). Na základě tohoto výsledku byly pro analýzu rozdílů mezi skupinami používány neparametrické testy. Shapiro-Wilkův test byl použit také pro

hodnoty počtů přechodů mezi mapami. Pro $\frac{3}{4}$ skupin dat bylo na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ stanoveno, že nemají normální rozložení. Na základě toho bylo rozhodnuto, že pro všechny skupiny dat bude použit také neparametrický test. Normalita byla ověřena ještě pro procentuální zastoupení úseků bez přiřazené mapy, po skupinu preLBD a HC zvlášť. Pro obě skupiny byl test signifikantní (p-hodnoty $< 0,0001$), data tedy nemají normální rozložení a pro následnou analýzu bude použitý rovněž neparametrický test.

5.4.1 Objektivní vyhodnocení parametrů mikrostavové analýzy

Vzhledem k výsledkům testů normality dat byl k ověřování statisticky významných rozdílů mezi skupinami použit Wilcoxonův test součtu pořadí. Pro parametry GEV, průměrnou dobu výskytu, časové pokrytí a hustotu segmentů byla provedena série testů, v rámci každého parametru byly provedeny celkem čtyři testy, pro hodnoty každé z map zvlášť, testovány byly proti sobě skupiny preLBD a HC. Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ byl nalezen signifikantní rozdíl u mapy 3 pro parametry GEV, průměrnou dobu trvání a časové pokrytí. Tabulka 5.5 shrnuje výsledky všech 16 provedených testů v podobě p-hodnot. Výsledky testů korespondují s hypotézami o rozdílnosti parametrů mezi skupinami stanovenými na základě vizuálního zhodnocení krabicových grafů. Také si lze všimnout, že statisticky významnému rozdílu se blíží parametry GEV pro mapu 4 a hustota segmentů pro mapu 3.

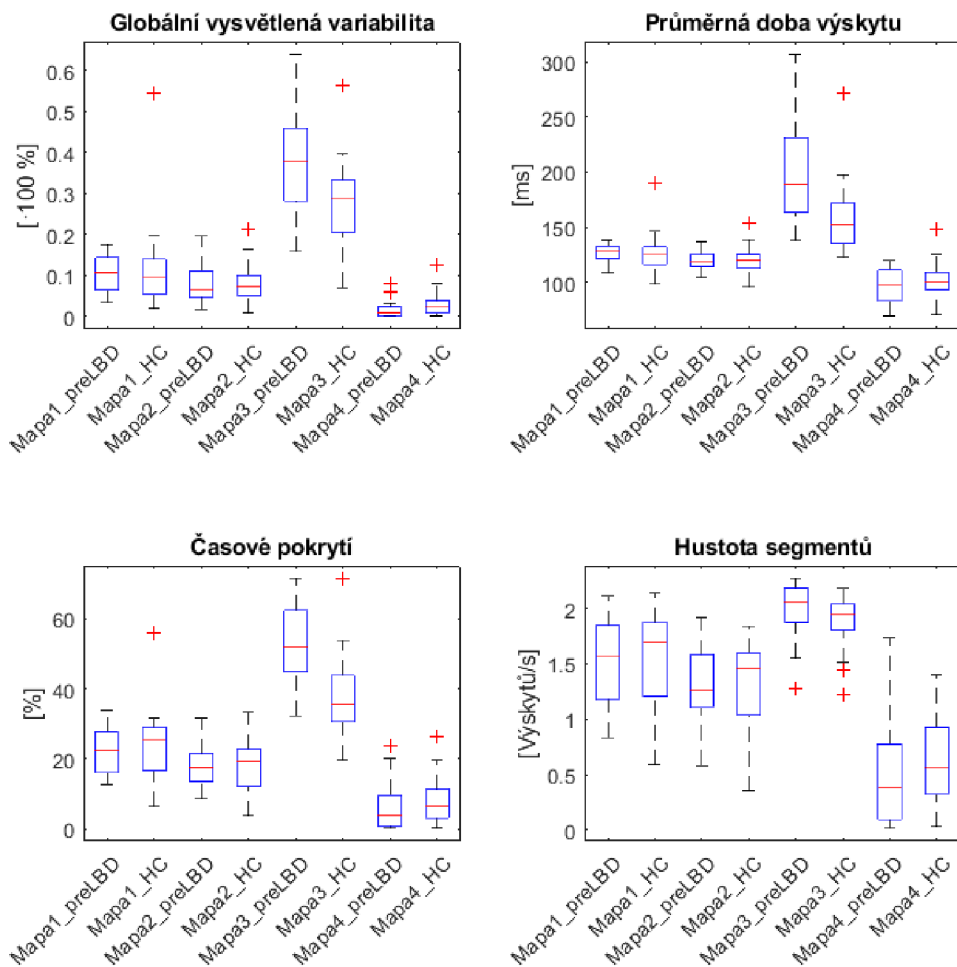
Tabulka 5.5: Výsledné p-hodnoty pro testování odlišností mezi skupinami preLBD a HC u parametrů GEV, průměrná doba trvání (MD), časové pokrytí (TC) a hustota segmentů (SD)

	GEV	MD	TC	SD
Mapa 1	0,796	0,526	0,833	0,638
Mapa 2	0,981	0,833	0,724	0,655
Mapa 3	0,008	0,0004	0,00007	0,060
Mapa 4	0,074	0,312	0,240	0,209

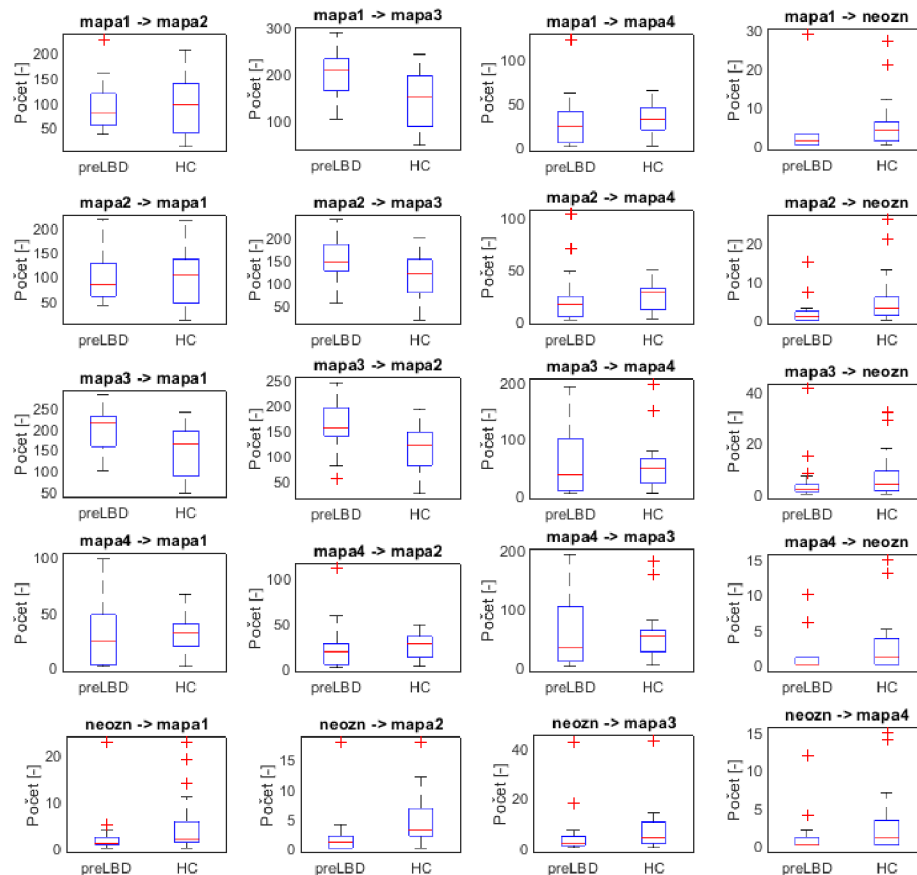
Stejného testu bylo využito také při hodnocení rozdílů mezi skupinami u počtů přechodů mezi jednotlivými mapami. Pro všechny možné kombinace (celkem 20) byl proveden test k určení rozdílu mezi skupinou preLBD a HC. Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ bylo nalezeno hned několik statisticky významných rozdílů. V rámci přechodů z jedné mapy na druhou se jedná o přechody z mapy 1 na mapu 3, z mapy 2 na mapu 3 a z mapy 3 na mapu 1 a 2. Statisticky významné rozdíly byly také u přechodů z mapy na úsek bez přiřazené mapy či naopak. Jedná se o přechody z map 1, 2 a 4 na úsek bez přiřazené mapy, v opačném směru pak opět přechody na mapy 1, 2 a 4. Výsledky testů v podobě p-hodnot jsou uvedeny v tabulce 5.6.

Tabulka 5.6: Výsledné p-hodnoty pro testování odlišností mezi skupinami preLBD a HC u počtů přechodů mezi jednotlivými mapami či úseky bez přiřazené mapy

		Přechod do				
Mapa		1	2	3	4	neozn.
Přechod z	1	-	0,778	0,002	0,274	0,012
	2	0,907	-	0,023	0,158	0,018
	3	0,004	0,010	-	1,000	0,176
	4	0,323	0,212	0,943	-	0,026
	neozn.	0,020	0,001	0,104	0,042	-



Obrázek 5.10: Odvozené parametry EEG mikrostavů zobrazené pomocí krabicových grafů. Červená čára uvnitř krabice značí medián, její spodní a vrchní hrana určuje první a třetí kvartil, přerušovaná linie značí maximum a minimum, křížek pak odlehlé hodnoty.



Obrázek 5.11: Počty přechodů mezi mapami či úseky bez přiřazené mapy (neozn.) zobrazené pomocí krabicových grafů.

Pro výše uvedená testování by mělo být použito korekce pro mnohonásobné testování, která, jak je popisováno v teoretické části práce, snižuje riziko nesprávného zamítnutí nulové hypotézy při provádění více testů pro zjištění rozdílů mezi jednotlivými skupinami. Z důvodu explorativní analýzy, kdy bylo cílem zjistit, zda má metoda potenciál nalézt nějaký rozdíl mezi skupinou preLBD a HC, nebyla korekce mnohonásobného testování provedena. [62]

Posledním zkoumaným parametrem byl rozdíl v procentuálním zastoupení úseků, kterým nebyla přiřazena žádná ze vzorových map. Využit byl opět Wilcoxonův test součtu pořadí a na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi skupinou preLBD a HC ($p = 0,0013$). Větší zastoupení těchto úseků bylo u skupiny HC.

6. DISKUZE

Před provedením mikrostavové analýzy bylo nutné surové záznamy zatížené různými artefakty předzpracovat. Předzpracování probíhalo v několika krocích začínaje manuálním označením výrazných artefaktů, které poté nebyly zahrnuty při výpočtu ICA a ani v celé mikrostavové analýze. Filtrování v pásmu 1–40 Hz za pomoci Butterworthovy pásmové propusti bylo vybráno na základě odborných publikací shrnutých v článku zabývajícím se analýzou mikrostavů jakožto studie časové dynamiky rozsáhlých sítí mozku. [42] Zároveň bylo přihlédnuto i k frekvenčnímu rozsahu jednotlivých pásem. Prvotní studie využívaly pouze alfa pásmo (8–13 Hz), většina ale využívá rozsah frekvencí 1–40 Hz, případně 2–20 Hz. [42][43][64] Pomocí ICA byly získány odhady časových průběhů a topografie jednotlivých složek záznamů, díky čemuž bylo možné vybrat a odstranit artefaktové komponenty. Byly vybírány takové komponenty, u kterých bylo možné jednoznačně určit jejich původ. V případě projevení artefaktu ve více komponentách byla vybrána ta s nejsilnějším artefaktem. Obtížně určitelné komponenty byly v signálu ponechány, jejich odstranění by mohlo při záměně za artefaktovou komponentu odstranit užitečný signál. Především první komponenty vyčerpávající nejvíce variability v datech byly vybírány obezřetně. Dokončením předzpracování byla prostorová interpolace vadných elektrod.

Analýza mikrostavů probíhající v softwaru Cartool byla rozdělena do tří po sobě jdoucích kroků – shlukování map a výběr vzorových map v rámci každého subjektu, shlukování vzorových map z první části a výběr celkových vzorových map pro skupinu preLBD a HC zvláště a nakonec zpětné přiřazování vzorových map každému časovému okamžiku záznamu každého subjektu a následné odvození požadovaných parametrů. Polarita map byla v celém procesu zanedbávána. Parametry jednotlivých kroků byly nastaveny s ohledem na použitá nastavení v podobných studiích, které se rovněž zabývají mikrostavy. [44][47]

Výsledný optimální počet map je závislý především na datech, nelze jej tedy stanovit globálně. V diplomové práci byl optimální počet map zvolen na základě metakritéria, pro skupinu preLBD byly jako optimum zvoleny čtyři mapy, pro skupinu HC to bylo map pět. První pozorovatelný rozdíl mezi skupinami je tedy už v počtu map. Výsledné mapy pro skupinu preLBD odpovídaly čtyřem základním mapám určeným v počáteční studii. Korepondující mapy ze skupiny HC byly určeny na základě korelační matice. Udává se, že třetí mapa (ve studiích označována jako mapa C) se vyskytuje v EEG záznamu nejčastěji, což potvrzují i získané výsledky v této práci. Podle toho lze také třetí mapu jednoznačněji určit, napříč studii se totiž topografie třetí a čtvrté mapy (C a D) částečně liší a časové pokrytí se používá pro jejich určení. Naopak první a druhá mapa (A a B) jsou si ve studiích velmi podobné, jejich určení je tedy snazší. [42]

Ke studiu rozsáhlých mozkových sítí se používá také fMRI, jednotlivé sítě lze určit např. pomocí ICA analýzy funkčních dat s BOLD efektem. [65] Při simultánním snímání pomocí EEG a fMRI je možno stanovit, jaké mapě která síť odpovídá. Toho lze dosáhnout na základě korelační analýzy mikrostavů, které jsou získány zpracováním EEG signálu, a sítí, které jsou určeny na základě fMRI. Tento přístup přináší větší porozumění jednotlivým mikrostavům a lepší interpretaci výsledků. Bylo opakovaně prokázáno, že první mapa se často pojí s oblastmi převládajícími u tzv. sluchové sítě (bitemporální oblasti), druhá mapa se pojí převážně s oblastmi zrakové sítě (Broodmanova oblast 18 a 19), první dva mikrostavy charakterizují tedy především sensorické sítě. Třetí mapa bývá

asociována se salientní síti (oblast přední části cingulárního kortexu, frontálního gyru, insuly a claustra), která se stará o „přepínání“ mezi klidovou mozkovou sítí a centrální exekutivní sítí, která se uplatňuje např. při usilovném přemýšlení. Čtvrtá mapa se často pojí s oblastmi, které jsou zapojeny do tzv. pozornostní sítě (fronto-parietální oblast). [43][65]

Jak už bylo řečeno, třetí mapa asociovaná se salientní sítí je v obou skupinách subjektů dominantní, což koresponduje i s jinými studiemi. Nejméně vyskytující se mapou byla mapa 4 spojovaná s pozornostní sítí. To lze nejspíše vysvětlit tím, že při snímání EEG záznamu měla být vyšetřovaná osoba v klidu, tedy nebylo vyžadováno zvýšené pozornosti. Při porovnání pokrytí mapy 1 a 2 dosahuje mapa 2 nižšího pokrytí, pravděpodobně proto, že vyšetřovaná osoba měla v průběhu měření zavřené oči, zraková síť se tedy zapojovala méně.

K posuzování rozdílů mezi skupinami byl pro všechny zkoumané parametry použit neparametrický Wilcoxonův test součtu pořadí, jelikož data neměla normální rozložení. Signifikantní rozdíl byl objeven pro zastoupení úseků bez přiřazené vzorové mapy. U skupiny HC bylo průměrné procentuální zastoupení 0,63 % a pro skupinu preLBD 0,19 %. Jedním z možných důvodů takového výsledku je, že u skupiny HC bude zapojeno více mikrostavů, které však nebyly na základě metakritéria vybrány. Takové mikrostavy nekorelují se vzorovými mapami v dostatečné míře, aby jim nějaká z nich byla přiřazena, a tak zůstávají bez přiřazení.

Při hodnocení parametrů GEV, průměrné doby trvání, hustoty segmentů a časového pokrytí byl nalezen rozdíl pro mapu 3 hned u tří parametrů – GEV, průměrnou dobu trvání a časové pokrytí. Pro všechny tyto rozdíly platí, že zvýšené hodnoty odpovídají skupině preLBD. Zároveň se skupiny odlišují v počtech přechodů z mapy 3 na mapu 1 a 2 a také naopak z těchto dvou map na mapu 3, skupina preLBD má tyto počty zvýšené oproti skupině HC. Jedná se o přechody mezi mapami, které se pojí se sluchovou (1), zrakovou (2) a salientní (3) sítí. Zvýšené počty přechodů mezi mapami a úseky bez přiřazené mapy u skupiny HC lze vysvětlit obdobně jako u celkového zastoupení úseků, kterým nebyla přiřazena ani jedna ze vzorových map, tedy větší rozmanitostí zapojených sítí. Zároveň to také odráží právě větší zastoupení těchto úseků u skupiny HC.

Vysvětlení rozdílů u parametrů mapy 3 může být více. Skupina onemocnění s Lewyho tělísky je pravděpodobně způsobována mimo jiné ztrátou dopaminergních neuronů, zejména pak Parkinsonova choroba je charakterizována výrazně nižším množstvím dopaminu v těle. Ze studie zabývající se schizofrenií vychází, že pacienti mají v porovnání se skupinou zdravých kontrol kratší dobu trvání mikrostavů. Pro schizofrenii je typické, že se v těle pacienta nachází naopak abnormální množství dopaminu. Pokud by abnormální množství dopaminu znamenalo snížení doby trvání mikrostavů, zvýšená doba trvání mikrostavu 3 by mohla reflektovat snížení množství dopaminu a u pacientů v prodromální skupině by se mohla vyvinout demence spojená s Parkinsonovou chorobou. [66]

Druhým vysvětlením může být zapojení určitého kompenzatorního mechanismu, který se snaží korigovat změny v mozku, ke kterým mohlo dojít, ale zároveň ještě nejsou natolik závažné, aby se daly klasifikovat jako určité onemocnění. V review od A. Khanny a kol. [43] jsou shrnuty studie zabývající se zkoumáním mikrostavů, mimo jiné i demencí. Je zde popisováno snížení průměrné doby výskytu třetí mapy oproti skupině zdravých kontrol. Diplomová práce se však zabývá zkoumáním skupiny v prodromálním stádiu, zvýšené zastoupení třetí mapy může být prvotním ukazatelem na snahu kompenzovat již vzniklé změny v rozsáhlých mozkových sítích. Podobný kompenzatorní mechanismus

popisují například autoři studie zabývající se propojením sítí u osob s Parkinsonovou chorobou. Ve studii je popsán kompenzatorní mechanismus v podobě zvýšení funkční konektivity mozku za účelem zvýšení efektivity, která by pomohla kompenzovat snižování kognitivní úrovně a narůstající poškození mozku. [67]

Zdá se, že mikrostav 3 je klíčový k rozlišení skupiny preLBD a HC, hlavní rozdíl je tedy především v salientní síti. Zvýšená doba výskytu u skupiny preLBD by mohla být předzvěstí zpomalení přepínání mezi klidovou sítí a centrální exekutivní sítí. Při zkoumání korelace mezi parametry mikrostavů a kognitivní úrovní bylo zjištěno, že snížení parametrů u třetí mapy odráží kognitivní úroveň pacientů s Parkinsonovou chorobou. [64] Pokud by se u některého ze subjektů skupiny preLBD vyvinula Parkinsonova choroba, lze očekávat snížení průměrného pokrytí a počtu výskytů za sekundu.

Pro ověření výše uvedených vysvětlení by bylo potřeba provést další studie, protože jsou založena především na srovnání s výsledky jiných studií. Vhodné by bylo provádět opakovaná měření u pacientů ve skupině preLBD a sledovat změny především u těch subjektů, u kterých se již vyvinulo nějaké onemocnění. Nicméně rozdíly mezi skupinou osob s podezřením na onemocnění s Lewyho tělísky a zdravými, věkově vázanými kontrolami byly prokázány a po dalším zkoumání by mikrostavová analýza mohla v budoucích letech sloužit jako jeden z biomarkerů onemocnění s Lewyho tělísky, na jejichž základě by bylo možné onemocnění klasifikovat. V porovnání s ostatními metodami (např. fMRI) je analýza EEG mikrostavů méně finančně náročná a její provedení je jednodušší ve smyslu častějšího výskytu vhodných měřicích přístrojů.

7. ZÁVĚR

Problém diagnostiky onemocnění s Lewyho tělísky je aktuální téma a porozumění mechanismu onemocnění by umožnilo efektivnější a rychlejší léčbu pacientů. V diplomové práci je samotné skupině onemocnění věnována úvodní kapitola. Další kapitoly se už pak věnují možnostem diagnostiky, především z hlediska diagnostiky pomocí EEG. První část je tedy především teoretická, slouží k zorientování se v problematice a vysvětlení daných postupů a metod.

V rámci praktické části byly předzpracovány HD-EEG záznamy. První otázkou v této oblasti byla volba vhodného filtru. Na základě vyzkoušených různých variant a v odborných publikacích používaných filtrech byla zvolena Butterworthova pásmová propust s rozsahem frekvencí 1–40 Hz. Druhou důležitou otázkou byl výběr artefaktových komponent v ICA, odebrání nevhodné komponenty by mohlo ze záznamu odstranit důležité detaily. Proto byly odstraněny pouze jednoznačné komponenty.

Po předzpracování dat byla provedena mikrostavová analýza, jejímž výsledkem bylo určení optimálního počtu map a odvození časoprostorových parametrů. U skupiny preLBD byly jako optimum určeny čtyři mapy, u skupiny HC pět map. Mapy byly seřazeny tak, aby odpovídaly standardu a bylo tak jednodušší je porovnávat s jinými studii.

Na základě statistických testů byly zjištěny rozdíly v zastoupení úseků, kterým nebyla přiřazena žádná vzorová mapa, zvýšení bylo u skupiny HC. Vysvětlením může být zapojení více sítí u skupiny HC. Další signifikantní rozdíl byl nalezen pro mapu 3 u parametrů GEV, průměrná doba trvání a časové pokrytí, zvýšení lze pozorovat u skupiny preLBD. Zde byla předložena dvě možná vysvětlení založená na srovnání s jinými podobnými studii. První z nich bere v potaz vliv koncentrace dopaminu, jehož nízká hladina by korespondovala se zvýšenou dobou trvání mikrostavu a je typická pro Parkinsonovu chorobu. Druhým možným vysvětlením je pak zapojení určitého kompenzatorního mechanismu ve snaze zvýšit efektivitu mozku, která by kompenzovala snížení výkonnosti v důsledku pravděpodobných změn v rozsáhlých mozkových sítích. Signifikantního rozdílu bylo dosaženo také pro počty přechodů mezi mapami, zejména pak v souvislosti se třetí mapou. U přechodů mezi mapami by bylo vhodné dále prozkoumat vzory přechodů mezi mapami u obou skupin, jejich alternace by mohly vést k dalšímu možnému odlišení skupin preLBD a HC.

Výsledky a stanovené závěry v této diplomové práci by bylo vhodné podpořit dalšími studii. Vhodné by zejména bylo provést další měření u skupiny preLBD spolu se zajištěním informací o jejich aktuálním zdravotním stavu. Na základě toho by bylo možné sledovat vývoj a změny v mikrostavech, zvláště pak u subjektů, u kterých se již rozvinulo nějaké onemocnění. K ověření by mohlo posloužit také použití dalších modalit a metod (např. zhodnotit rozdílnosti ve spektru křivek GFP) využívaných při zkoumání rozsáhlých mozkových sítích. Robustnost výsledků by také podpořilo zvětšení počtu subjektů zahrnutých do studie, s čímž bylo částečně počítáno i v rámci diplomové práce. Kvůli nepříznivé epidemiologické situaci však měření nemohla probíhat, a tak bylo od této možnosti upuštěno.

Na základě prezentovaných výsledků lze říci, že mezi skupinami jsou jisté odlišnosti. Metoda analýzy EEG mikrostavů se tak jeví jako vhodný biomarker pro identifikaci prodromálního stádia nemoci. Nicméně je však potřeba provést ještě další výzkumy v této oblasti.

LITERATURA

- [1] What is Lewy Body Dementia. *National Institute on Aging* [online]. Bethesda, 2018 [cit. 2020-10-25]. Dostupné z: <https://www.nia.nih.gov/health/what-lewy-body-dementia>
- [2] Lewy body dementia - Symptoms and causes - Mayo Clinic. *Mayo Clinic* [online]. Rochester: Mayo Clinic, 2019 [cit. 2020-11-04]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lewy-body-dementia/symptoms-causes/syc-20352025>
- [3] WALKER, Zuzana, Katherine POSSIN, Bradley BOEVE a Dag AARSLAND. Lewy body dementias. *The Lancet* [online]. 2015, **386**(10004), 1683-1697 [cit. 2020-11-05]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6
- [4] Lewy body dementia - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic. *Mayo Clinic* [online]. Rochester: Mayo Clinic, 2019 [cit. 2020-11-04]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lewy-body-dementia/diagnosis-treatment/drc-20352030>
- [5] YAMADA, Masahito, Junji KOMATSU, Keiko NAKAMURA, Kenji SAKAI, Miharu SAMURAKI-YOKOHAMA, Kenichi NAKAJIMA a Mitsuhiko YOSHITA. Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *Journal of Movement Disorders* [online]. 2020, **13**(1), 1-10 [cit. 2020-11-07]. ISSN 2005-940X. Dostupné z: doi:10.14802/jmd.19052
- [6] BOUSIGES, Olivier, Nathalie PHILIPPI, Thomas LAVAUX a Frederic BLANC. Differential diagnostic value of total alpha-synuclein assay in the cerebrospinal fluid between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies from the prodromal stage. *Researchsquare* [online]. 2018, **2020**, 17 [cit. 2020-11-23]. Dostupné z: doi:10.21203/rs.3.rs-18905/v3
- [7] BOUSIGES, Olivier a Frédéric BLANC. Diagnostic value of cerebro-spinal fluid biomarkers in dementia with lewy bodies. *Clinica Chimica Acta* [online]. 2019, **490**, 222-228 [cit. 2020-11-23]. ISSN 00098981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2018.11.027
- [8] HANYU, Haruo. Neuroimaging of Dementia with Lewy Bodies. *Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and Other Dementias* [online]. Tokyo: Springer Japan, 2017, 221-231 [cit. 2020-11-08]. ISBN 978-4-431-55132-4. Dostupné z: doi:10.1007/978-4-431-55133-1_12
- [9] KOMATSU, Junji, Miharu SAMURAKI, Kenichi NAKAJIMA et al. 123 I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* [online]. 2018, **89**(11), 1167-1173 [cit. 2020-11-08]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2017-317398
- [10] SHIMIZU, Soichiro, Dsuke HIROSE, Nayuta NAMIOKA et al. Correlation between clinical symptoms and striatal DAT uptake in patients with DLB. *Annals*

- of Nuclear Medicine* [online]. 2017, **31**(5), 390-398 [cit. 2020-11-08]. ISSN 0914-7187. Dostupné z: doi:10.1007/s12149-017-1166-3
- [11] SHIMIZU, Soichiro, Nayuta NAMIOKA, Daisuke HIROSE et al. Comparison of diagnostic utility of semi-quantitative analysis for DAT-SPECT for distinguishing DLB from AD. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. 2017, **377**, 50-54 [cit. 2020-11-08]. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2017.03.040
- [12] KIM, Seong-Gi a Peter BANDETTINI. Principles of BOLD Functional MRI. *Functional Neurology* [online]. Boston, MA: Springer US, 2012, 293-303 [cit. 2020-11-22]. ISBN 978-1-4419-0343-3. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-0345-7_16
- [13] WEN-KAI TSAI, Kevin, Hiroshi MATSUDA, Satoshi ORIMO a Cheng-Yu WEI. Dementia with Lewy Bodies and Functional Magnetic Resonance Imaging Application. *International Journal of Gerontology* [online]. **13**(3), 186-190 [cit. 2020-11-22]. Dostupné z: doi:10.6890/IJGE.201909_13(3).0001
- [14] FRANCIOTTI, Raffaella, Nicola FALASCA, Laura BONANNI et al. Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition: an Alzheimer disease/dementia with Lewy bodies comparison. *Neurobiology of Aging* [online]. 2013, **34**(4), 1148-1158 [cit. 2020-11-26]. ISSN 01974580. Dostupné z: doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.015
- [15] PERAZA, Luis, Marcus KAISER, Michael FIRBANK et al. fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2014, **4**, 558-565 [cit. 2020-11-22]. ISSN 22131582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2014.03.013
- [16] MOELLER, Friederike, Ulrich STEPHANI a Michael SINIATCHKIN. Simultaneous EEG and fMRI recordings (EEG-fMRI) in children with epilepsy. *Epilepsia* [online]. 2013, **54**(6), 971-982 [cit. 2020-11-22]. ISSN 00139580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.12197
- [17] MOELLER, Friederike, Michael SINIATCHKIN a Jean GOTMAN. Simultaneous EEG and fMRI Recordings (EEG-fMRI). *fMRI* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013, s. 269-281 [cit. 2020-11-22]. ISBN 978-3-642-34341-4. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-34342-1_20
- [18] BONANNI, Laura, Raffaella FRANCIOTTI, Flavio NOBILI et al. EEG Markers of Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease* [online]. 2016, **54**(4), 1649-1657 [cit. 2020-12-30]. ISSN 13872877. Dostupné z: doi:10.3233/JAD-160435
- [19] EEG Basics. *Atlas of EEG in Critical Care* [online]. 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010, s. 1-37 [cit. 2020-12-14]. ISBN 9780470746707. Dostupné z: doi:10.1002/9780470746707.ch1
- [20] ROWAN, A. a Eugene TOLUNSKY. *Primer of EEG with mini-atlas*. 1. Philadelphia: Elsevier, 2003. ISBN 978-0-7506-7476-8.
- [21] ACHARYA, Jayant a Vinita ACHARYA. Overview of EEG Montages and Principles of Localization. *Journal of Clinical Neurophysiology* [online]. 2019,

- 36(5), 325-329 [cit. 2020-12-14]. ISSN 0736-0258. Dostupné z: doi:10.1097/WNP.0000000000000538
- [22] Tdcs-2-1.gif. In: *Adafruit industries* [online]. New York: Adafruit, 2005 [cit. 2020-12-18]. Dostupné z: <https://blog.adafruit.com/2017/06/19/tdcs-electrode-positioning-the-10-20-system/tdcs-2-2/>
- [23] LUU, Phan, Zhongqing JIANG, Catherine POULSEN, Chelsea MATTSON, Anne SMITH a Don M. TUCKER. Learning and the Development of Contexts for Action. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. 2011, (5), 1-12 [cit. 2020-12-18]. ISSN 1662-5161. Dostupné z: doi:10.3389/fnhum.2011.00159
- [24] Eeg-1. In: *Bromedicom - Home* [online]. Newtown: Bromedicom [cit. 2020-12-18]. Dostupné z: <https://neurojunctionblog.files.wordpress.com/2016/09/eeg-1.gif?w=500>
- [25] VOJTĚCH, Zdeněk. *EEG v epileptologii dospělých*. 1. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0690-3.
- [26] VANDERWOLF, C.H. Are neocortical gamma waves related to consciousness?. *Brain Research* [online]. 2000, **855**(2), 217-224 [cit. 2020-12-17]. ISSN 00068993. Dostupné z: doi:10.1016/S0006-8993(99)02351-3
- [27] HUGHES, John R. Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: Their relationships with epilepsy and behavior. *Epilepsy & Behavior* [online]. 2008, **13**(1), 25-31 [cit. 2020-12-17]. ISSN 15255050. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2008.01.011
- [28] Delta activity. In: *Neupsykey* [online]. Neupsykey, 2016 [cit. 2020-12-18]. Dostupné z: <https://neupsykey.com/wp-content/uploads/2016/05/DA3C10FF6.gif>
- [29] Theta activity. In: *Neupsykey* [online]. Neupsykey, 2016 [cit. 2020-12-18]. Dostupné z: <https://neupsykey.com/wp-content/uploads/2016/05/DA3C29FF1.gif>
- [30] SAZGAR, Mona a Michael YOUNG. EEG Artifacts. *Absolute Epilepsy and EEG Rotation Review*. 1. Cham: Springer International Publishing, 2019, s. 149-162. ISBN 978-3-030-03510-5. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-03511-2_8
- [31] JAN, Jiří. *Číslíková filtrace, analýza a restaurace signálů*. 2. upr. a rozš. vyd. Brno: VUTIUM, 2002. ISBN 80-214-2911-9.
- [32] JAN, Jiří. *Číslíkové zpracování a analýza signálů: stručné skriptum*. 1. Brno: Vysoké učení technické v Brně, 2010. ISBN 978-80-214-4018-0.
- [33] MOUFFAKI, Adnane a Mohamed BELBACHIR. Noncausal forward/backward two-pass IIR digital filters in real time. *Turkish Journal of Electrical Engineering and Computer Sciences* [online]. 2012, **20**(5) [cit. 2020-12-04]. Dostupné z: doi:10.3906/elk-1012-945
- [34] LAMOŠ, Martin. *Vztah elektrofyziologické aktivity a dynamické funkční konektivity rozsáhlých mozkových sítí ve fMRI datech* [online]. Brno, 2017 [cit. 2020-12-21]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/109994>. Disertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Prof. Ing. Jiří Jan, CSc

- [35] JUNG, Tzyy-Ping, Scott MAKEIG, Colin HUMPHRIES, Te-Won LEE, Martin MCKEOWN, Vicente IRAGUI a Terrence SEJNOWSKI. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology* [online]. 2000, **37**(2), 163-178 [cit. 2020-12-21]. ISSN 0048-5772. Dostupné z: doi:10.1111/1469-8986.3720163
- [36] LANGLOIS, Dominic, Sylvain CHARTIER a Dominique GOSSELIN. An Introduction to Independent Component Analysis: InfoMax and FastICA algorithms. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* [online]. 2010, **6**(1), 31-38 [cit. 2020-12-21]. ISSN 1913-4126. Dostupné z: doi:10.20982/tqmp.06.1.p031
- [37] MCKEOWN, M. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise?. *Current Opinion in Neurobiology* [online]. 2003, **13**(5), 620-629 [cit. 2020-12-21]. ISSN 09594388. Dostupné z: doi:10.1016/j.conb.2003.09.012
- [38] ECHTIOUI, Amira, Wassim ZOUCHE, Mohamed GHORBEL, Mohamed SLIMA, Ahmed HAMIDA a Chokri MHIRI. Automated EEG Artifact Detection Using Independent Component Analysis. *2020 5th International Conference on Advanced Technologies for Signal and Image Processing (ATSIP)* [online]. IEEE, 2020, **5**, 1-5 [cit. 2020-12-21]. ISBN 978-1-7281-7513-3. Dostupné z: doi:10.1109/ATSIP49331.2020.9231574
- [39] PERRIN, F., J. PERNIER, O. BERTRAND a J.F. ECHALLIER. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* [online]. 1989, **72**(2), 184-187 [cit. 2020-12-19]. ISSN 00134694. Dostupné z: doi:10.1016/0013-4694(89)90180-6
- [40] NOUIRA, Ibtihel, Asma BEN ABDALLAH a Mohamed BEDOUI. EEG potential mapping by 3D interpolation methods. *2014 International Conference on Multimedia Computing and Systems (ICMCS)* [online]. IEEE, 2014, **2014**, 469-474 [cit. 2020-12-19]. ISBN 978-1-4799-3824-7. Dostupné z: doi:10.1109/ICMCS.2014.6911297
- [41] MICHEL, Christoph, Thomas KOENIG, Daniel BRANDEIS, Lorena GIANOTTI a Jiří WACKERMANN. *Electrical Neuroimaging*. 1. New York: Cambridge university press, 2009. ISBN 978-0-521-87979-8.
- [42] MICHEL, Christoph a Thomas KOENIG. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *NeuroImage* [online]. 2017, **180**, 577-593 [cit. 2020-12-23]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2017.11.062
- [43] KHANNA, Arjun, Alvaro PASCUAL-LEONE, Christoph MICHEL a Faranak FARZAN. *Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions* [online]. 2015, **49**, 105-113 [cit. 2020-12-24]. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.010
- [44] BRÉCHET, Lucie, Denis BRUNET, Gwénaél BIROT, Rolf GRUETTER, Christoph MICHEL a João JORGE. Capturing the spatiotemporal dynamics of

- self-generated, task-initiated thoughts with EEG and fMRI. *NeuroImage* [online]. 2019, **194**, 82-92 [cit. 2020-12-27]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2019.03.029
- [45] POULSEN, Andreas, Andreas PEDRONI a Lars HANSEN. Microstate EEGlab toolbox: An introductory guide. *BioRxiv* [online]. 2018 [cit. 2020-12-27]. Dostupné z: doi:10.1101/289850
- [46] KOENIG, T., Dietrich LEHMANN, Marco MERLO, Kieko KOCHI, Daniel HELL a Martha KOUKKOU. A deviant EEG brain microstate in acute, neuroleptic-naïve schizophrenics at rest. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* [online]. 1999, **249**(4), 205-211 [cit. 2020-12-27]. ISSN 0940-1334. Dostupné z: doi:10.1007/s004060050088
- [47] BRUNET, Denis, Micah M. MURRAY a Christoph M. MICHEL. Spatiotemporal Analysis of Multichannel EEG: CARTOOL. *Computational Intelligence and Neuroscience* [online]. 2011, **2011**, 1-15 [cit. 2021-05-03]. ISSN 1687-5265. Dostupné z: doi:10.1155/2011/813870
- [48] CHARRAD, Malika, Nadia GHAZZALI, Véronique BOITEAU a Azam NIKNAFS. NbClust: Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set. *Journal of Statistical Software* [online]. 2014, **61**(6) [cit. 2020-12-28]. ISSN 1548-7660. Dostupné z: doi:10.18637/jss.v061.i06
- [49] MRKVIČKA, Tomáš a Vladimíra PETRÁŠKOVÁ. *Úvod do statistiky*. 1. České Budějovice: Jihočeská univerzita, 2006. ISBN 80-704-0894-4.
- [50] MCGILL, Robert, John W. TUKEY a Wayne A. LARSEN. Variations of Box Plots. *The American Statistician* [online]. 1978, **32**(1), 12-16 [cit. 2021-05-03]. ISSN 00031305. Dostupné z: doi:10.2307/2683468
- [51] BEDÁŇOVÁ, Iveta a Vladimír VEČEREK. *Základy statistiky pro studující veterinární medicíny a farmacie*. 1. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 2007. ISBN 978-80-7305-026-9.
- [52] RAZALI, Nornadiah Mohd a Yap Bee WAH. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics* [online]. Malaysia, 2011, **2**(1), 21-33 [cit. 2021-05-03]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/267205556_Power_Comparisons_of_Shapiro-Wilk_Kolmogorov-Smirnov_Lilliefors_and_Anderson-Darling_Tests
- [53] HANUSZ, Zofia a Joanna TARASINSKA. Normalization of the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests of normality. *Biometrical Letters* [online]. 2015, **52**(2), 85-93 [cit. 2021-05-03]. ISSN 1896-3811. Dostupné z: doi:10.1515/bile-2015-0008
- [54] BUDÍKOVÁ, Marie. *Statistika II: distanční studijní opora*. 1. Brno: Masarykova univerzita, Ekonomicko-správní fakulta, 2006. ISBN 80-210-4105-6.
- [55] Ch10.wilcoxon.pdf. *Department of statistics - The university of Auckland* [online]. New Zealand: University of Auckland, 1997 [cit. 2021-05-07]. Dostupné z: <https://www.stat.auckland.ac.nz/~wild/ChanceEnc/Ch10.wilcoxon.pdf>

- [56] HAYNES, Winston. Wilcoxon Rank Sum Test. *Encyclopedia of Systems Biology* [online]. 1. New York, NY: Springer New York, 2013, s. 2354-2355 [cit. 2021-05-07]. ISBN 978-1-4419-9862-0. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-9863-7_1185
- [57] PROCHÁZKA, Bohumír. *Biostatistika pro lékaře: principy základních metod a jejich interpretace*. 1. Praha: Karolinum, 1999. ISBN 80-718-4987-1.
- [58] ROUAM, Sigrid. False Discovery Rate (FDR). *Encyclopedia of Systems Biology* [online]. 1. New York, NY: Springer New York, 2013, s. 731-732 [cit. 2021-05-07]. ISBN 978-1-4419-9862-0. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-9863-7_223
- [59] ABRAMOVICH, Felix a Yoav BENJAMINI. False Discovery Rate. *Encyclopedia of Statistical Sciences* [online]. 2. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2006, s. 1-3 [cit. 2021-05-07]. ISBN 978-0-471-15044-2. Dostupné z: doi:10.1002/0471667196.ess3145
- [60] BRODBECK, Verena, Alena KUHN, Frederic VON WEGNER, Astrid MORZELEWSKI, Enzo TAGLIAZUCCHI, Sergey BORISOV, Christoph MICHEL a Helmut LAUFS. EEG microstates of wakefulness and NREM sleep. *NeuroImage* [online]. 2012, **62**(3), 2129-2139 [cit. 2021-01-04]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.060
- [61] DRISSI, Natasha, Attila SZAKÁCS, Suzanne WITT et al. Altered Brain Microstate Dynamics in Adolescents with Narcolepsy. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. 2016, **10** [cit. 2021-01-04]. ISSN 1662-5161. Dostupné z: doi:10.3389/fnhum.2016.00369
- [62] ALTHOUSE, Andrew D. Adjust for Multiple Comparisons? It's Not That Simple. *The Annals of Thoracic Surgery* [online]. 2016, **101**(5), 1644-1645 [cit. 2021-5-13]. ISSN 00034975. Dostupné z: doi:10.1016/j.athoracsur.2015.11.024
- [63] BRÉCHET, Lucie, Denis BRUNET, Lampros PEROGAMVROS, Giulio TONONI a Christoph M. MICHEL. EEG microstates of dreams. *Scientific Reports* [online]. 2020, **10**(1) [cit. 2021-5-20]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-74075-z
- [64] CHU, Chunguang, Xing WANG, Lihui CAI, Lei ZHANG, Jiang WANG, Chen LIU a Xiaodong ZHU. Spatiotemporal EEG microstate analysis in drug-free patients with Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2020, **25**(102132) [cit. 2021-5-15]. ISSN 22131582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2019.102132
- [65] BRITZ, Juliane, Dimitri VAN DE VILLE a Christoph M. MICHEL. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *NeuroImage* [online]. 2010, **52**(4), 1162-1170 [cit. 2021-5-16]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.052
- [66] STRELETS, V, P.L FABER, J GOLIKOVA, V NOVOTOTSKY-VLASOV, T KOENIG, L.R.R GIANOTTI, J.H GRUZELIER a D LEHMANN. Chronic schizophrenics with positive symptomatology have shortened EEG microstate

- durations. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2003, **114**(11), 2043-2051 [cit. 2021-5-16]. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/S1388-2457(03)00211-6
- [67] KLOBUŠIAKOVÁ, Patricia, Radek MAREČEK, Jan FOUSEK, Eva VÝTVAROVÁ, Irena REKTOROVÁ a Zuzana WALKER. Connectivity Between Brain Networks Dynamically Reflects Cognitive Status of Parkinson's Disease: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer's Disease* [online]. 2019, **67**(3), 971-984 [cit. 2021-5-17]. ISSN 13872877. Dostupné z: doi:10.3233/JAD-180834

SEZNAM ZKRATEK

^{123}I -MIBG	...	^{123}I -meta-iodobenzylguanidinu
AD	...	Alzheimerova choroba
ANOVA	...	Statistická metoda, analýza rozptylů
BOLD	...	Typ sekvencí u MRI
CSA	...	Podoba výkonového spektra
CT	...	Zobrazovací metoda výpočetní tomografie
DLB	...	Demence s Lewyho tělísky
EEG	...	Elektroencefalografie
ELISA	...	Biochemická analyzační metoda
FDR	...	Metoda korekce mnohonásobného testování
FIR	...	Filtr s konečnou impulsní charakteristikou
fMRI	...	Funkční magnetická rezonance
GEV	...	Globální vysvětlená variabilita
GFP	...	Globální výkon pole
HC	...	Zdravá, věkově vázaná kontrola
HD-EEG	...	EEG s vysokým rozlišením
H/M ratio	...	Hodnocený parametr u scintigrafie
ICA	...	Analýza nezávislých komponent
IIR	...	Filtr s nekonečnou impulsní charakteristikou
LBD	...	Onemocnění s Lewyho tělísky
MD	...	Průměrná doba výskytu mapy
MRI	...	Zobrazovací metoda magnetická rezonance
PD	...	Parkinsonova choroba
PET	...	Pozitronová emisní tomografie
PDD	...	Demence u Parkinsonovy choroby
preLBD	...	Osoba s podezřením na LBD
ROC	...	Způsob určení kvality klasifikace
SD	...	Hustota segmentů
SNR	...	Poměr signál/šum
SPECT	...	Jednofotonová emisní tomografie
TAAHC	...	Shlukovací metoda
TC	...	Časové pokrytí pro danou mapu